

# Sıçanlarda L-Karnitinin Streptozotocinle Diyabet Oluşumu ve Oksidan Stres Üzerine Etkilerinin Araştırılması

THE EFFECTS OF L-CARNITINE ON STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETES MELLITUS AND OXIDATIVE STRESS

Nazan UYSAL, Giray YALAZ, Osman AÇIKGÖZ, Sevil GÖNENÇ, Muammer KAYATEKİN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı L-karnitinin diyabeti önlemedeki rolünün ve pankreas lipid peroksidasyonu üzerine etkilerinin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada erişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Deneysel diyabet oluşturmak amacıyla 65 mg/kg IP streptozotocin uygulandı. SOD, GPx ve glukoz ölçümleri spektrofotometrik yöntemle yapıldı. Protein miktarları Markwell'in modifiye lowry MDA değerleri ise Rehnchona ve ark.yöntemine göre ölçüldü.

**Bulgular:** Streptozotocinden önce L-karnitin verilmesinin streptozotocinle oluşan diyabette kan şekeri üzerine bir etkisi olamamıştır. Pankreas süperoksit dismutaz enzim aktivitesinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir ancak glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesi diyabetik grupta 2 g/kg karnitin alan gruba ve 500 mg/kg karnitinden diyabetik gruba göre yüksek olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** L-karnitin streptozotocinle oluşan diyabet üzerine bir etkisi görülmemiştir.

**Anahtar sözcükler:** Oksidatif stres, lipid peroksidasyon, diyabetes mellitus, karnitin.

## SUMMARY

**Objective:** The aim of this study was to investigate the role of L-carnitine on preventing diabetes and its effects on pancreas lipid peroxidation.

**Material and Methods:** Adult Wistar Albino male rats were used in this study. Single dose 65 mg/kg IP streptozotocin injected to onset experimental diabetes mellitus. SOD, GPx and glucose measurements made by spectrophotometric methods. Protein levels were measured by Markwell's modified Lowry method and MDA levels were measured by the method of Rehnchona et al.

**Results:** Giving L-carnitine prior to streptozotocin did not have any effects on the blood glucose levels in diabetes induced by streptozotocin. There was no significant change on the pancreas süperoksit dismutase enzyme activity and TBARS levels, however glutathione peroxidase (GPx) activity was found to be increased in the diabetic group and compared the carnitin-taking group and the carnitin-taking diabetic group.

**Conclusion:** No effect of L-carnitine was observed on streptozotocin induced diabetes.

**Key words:** Oxidative stress, lipid peroxidation, diabetes mellitus, carnitine.

Nazan UYSAL

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

Tel: 232 / 2595959 – 4460

Fax: 232 / 2590541

e-mail: nazan.uyosal@deu.edu.tr

## AMAÇ

Diyabetes mellitus, pankreasta insülin üreten  $\beta$  hücrelerinin inflamatuvar haraplanması sonucu oluşan insülin eksikliği, yokluğu veya hedef hücrede insülin

reseptöründe rezistans gelişmesi ile meydana gelen kronik bir hastalıktır (1). Klinikte insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) diyabet olarak iki tipi bulunmaktadır (1,2). Etyolojisi kesin

olarak bilinmemektedir.

IDDM' de otoimmünite olası nedenlerin başında olmakla birlikte, viral enfeksiyonlar, fiziksel veya emosyonel stres (veya her ikisi birden), besinsel faktörler ve çevresel toksinlerin de diyabete neden olabileceği düşünülmektedir (3). Streptozotocin gibi  $\beta$  hücre toksinleri  $\beta$  hücre çekirdeğinde ADP-riboz sentetaz aktivasyonuna neden olur ve hızla NAD harcanır, DNA'da kırıklar oluşur. Sonuçta hücre içinde serbest oksijen radikalleri birikir. Deney hayvanlarında streptozotocinle IDDM oluşumu sırasında plazmada ve pankreasta oksidatif stresin göstergesi olan lipid peroksidasyonunun arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (4,5).

Tek doz alloksan ve streptozotocinin pankreas  $\beta$  hücrelerine olan toksik etkilerini, süperoksit dismutaz (6), vitamin E (7), nikotinamid (8,9), melatonin (10) gibi antioksidan ajanların önlediğini veya iyileştirdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Karnitin, vücutta doğal olarak bulunan, yağ asit metabolizmasındaki  $\beta$  oksidasyonda, yağ asitlerinin mitokondri membranından geçişini sağlayan bir maddedir. Karnitin antioksidan etkisinin de bulunduğu düşünülmektedir (11). Diyabette plazmada ve pankreasta karnitin düzeyi düşerken idrarla karnitin çıkarılması artmaktadır (1,12). Deney hayvanlarında diyabetin hem erken hem de ileri dönemlerinde, pankreasta karnitin düzeyinin düştüğü, idrarla karnitin atılmasının arttığı görülmüştür (13). İnsanlarda da özellikle tip I diyabette karnitin idrarla atılmasının arttığı, kan karnitin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (14).

Bu çalışmanın amacı, dışarıdan verilen karnitin, siçanlarda streptozotocinle deneysel diyabet oluşumu, antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonuna etkilerinin incelenmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Deney Düzenegi

Ağırlıkları  $210 \pm 9.86$  gram (ortalama  $\pm$  standart sapma) olan Wistar Albino cinsi erkek siçanlar kullanılmıştır. Deneye alınan tüm hayvanlarda deneye başlamadan önce kan şekeri bakılmıştır. Kan şekeri nor-

mal sınırlarda bulunan hayvanlar deneye dahil edilmiştir.

Deney hayvanları beş gruba ayrılmıştır:

- I. Serum fizyolojik enjekte edilen kontrol grubu (n=5)
- II. Diyabetik grup (n=7)
- III. 500 mg/kg karnitin enjekte edilen diyabetik grup (n=7)
- IV. 2 g/kg karnitin enjekte edilen diyabetik grup (n=7)
- V. 2 g/kg karnitin enjekte edilen grup (n=5).

Karnitin enjeksiyonlarına 30 gün boyunca devam edilmiştir (15). 31. gün ikinci, üçüncü ve dördüncü gruplara diyabet oluşturmak amacı ile tek doz 0.1 mmol/L sitrat tamponunda (pH 4.5) çözülmüş 65 mg/kg streptozotocin (16,17), birinci ve beşinci gruplara eşit hacimde serum fizyolojik intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Karnitin enjeksiyonlarına 18 gün daha devam edilmiştir. Streptozotocin enjeksiyonundan 48 saat sonra ve sonrasında haftada bir gün kan şekeri bakılmıştır. Streptozotocin enjeksiyonundan 48 saat sonra kan şekeri yüksekliği görülmüştür. Onsekizinci günün sonunda siçanlar servikal dislokasyonla ex edilmiş; pankreasları en çok 30 saniye içinde buzlu zemin üzerinde çıkarılmıştır. Kan örnekleri alınmış ve hemen kan şekerlerine bakılmıştır. Homojenizasyon sıvısı olan soğuk distile su ile pankreaslar hemen yıkanmış ve süperoksitdismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleri ve tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddelerin (TBARS) bakımı için homojenize edilmiştir. Homojenatlar Carrillo ve arkadaşlarının yöntemine göre hazırlanmıştır (18). Homojenatlar ve süpernatantlar TBARS düzeyleri, SOD ve GPx aktivitesi ölçülene dek  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmış; ölçümler 15 gün içinde yapılmıştır.

### Enzim Aktiviteleri, TBARS Düzeyleri ve Kan Glikozlarının Ölçülmesi

SOD aktivitesi Randox'un RANSOD (Kat. No. SD 125) kiti ile ölçülmüştür. SOD' un rolü, oksidatif enerji süreçleri sırasında oluşan toksik süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu sağlamaktır. Kitin çalışma yöntemi, süperoksit radikalleri oluşturmak üzere ksantin ve ksantin oksidazı kullanır. Oluşan süperoksit radikalleri

2-(4-iodophenil)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride (I.N.T.) ile tepkimeye girerek, kırmızı renk oluşturur. Yöntemin temeli, bu tepkimenin SOD tarafından inhibisyon derecesine dayanır.

GPx aktivitesi Randox'un RANSEL (Kat. No. RS 504) kiti ile saptanmıştır. Bu kit Paglia ve Valentine'in tanımladığı yöntemle göre hazırlanmıştır (19). GPx, kümen hidroperoksit ile glutatyonun (GSH) oksidasyonunu katalizler. Glutatyon redüktaz (GR) ve NADPH varlığında, okside glutatyon (GSSG) süratla indirgenmiş formuna (GSH) çevrilir, bu sırada NADPH, NADP<sup>+</sup>'e okside olur. Spektrofotometrede 340 nm'de, 37 °C'de absorbandsadaki azalma ölçülür.

Enzim aktiviteleri süpernatandan saptandı; Ü/mg protein olarak gösterildi.

MDA değerleri Rehncrona ve ark. yöntemine göre ölçülmüştür (20). 0.5 ml homojenat, 0.5 ml %20'lik triklor asetik asitle karıştırılarak 10 dakika (3000 devir/dak.) santrüfuj edilmiştir. Santrüfujden sonra 0.9 ml süpernatan alınarak üzerine 1 ml %0.67'lik tiyobarbitürik asit eklenmiştir. Örnekler kaynar su banyosunda 10 dakika bekletilmiş; soğuduktan sonra 532 nm'de absorbandslar ölçülmüştür.

Süpernatanın protein miktarı Markwell'in modifiye Lowry yöntemi ile saptanmıştır (21). Yöntem alkali ortamdaki iki değerlikli bakırın protein ile etkileşmesiyle oluşan, Cu<sup>+2</sup> aromatik amino asitlerin (tirozün, triptofan) fosfomolibdik ve fosfotungustik asitleri (Folin-Ciocalteu reaktif) hetero polimolibdenyuma indirgeyip mavi renkli bir kompleks oluşturmaları temelinde dayanır.

Kan glikozu Randox'un GOD / PAP - LIQUID (Kat. No. GL 2623) kiti ile ölçülmüştür. Glikoz, glukoz oksidaz ile enzimatik olarak okside olur ve glukronik asitle hidrojen peroksit oluşur. Oluşan hidrojen peroksit 4-aminofenazon ve fenol ile reaksiyona girer ve sonuçta kırmızı - mor renkli bir madde olan quinoneimine oluşur. Yöntem oluşan bu rengin spektrofotometrik olarak okunması esasına dayanır. Sonuçlar milimol/litre (mmol/l) olarak gösterildi. Tüm

ölçümler Shimadzu UV-1201V spektrofotometre kullanılarak yapıldı.

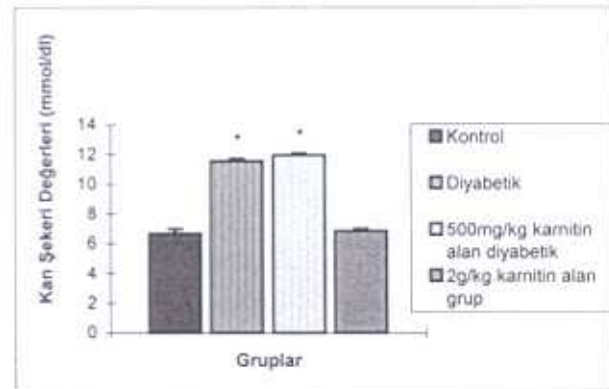
### İstatistiksel Değerlendirme:

Grupların ortalamaları arasındaki fark, one-way ANOVA sonrasında post hoc Tukey testi kullanılarak değerlendirildi.

### BULGULAR

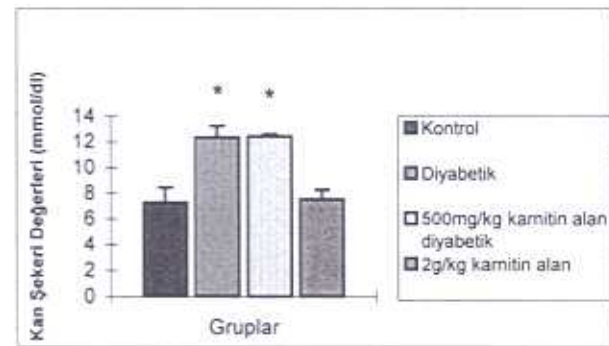
Grup 4'deki (2 g/kg karnitin enjekte edilen diyabetik grup) tüm hayvanlar streptozotocin enjekte edildikten sonraki dönemde pnömoni nedeniyle ex olduklarından grup 4 ile ilgili ölçüm yapılamamıştır.

Kan glukoz değerleri streptozotocin enjeksiyonundan 48 saat sonra ve deney bitiminde diyabet oluşturulan gruplarda kan glukoz düzeyleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Şekil 1a,b).



\*Kontrolle göre yüksek

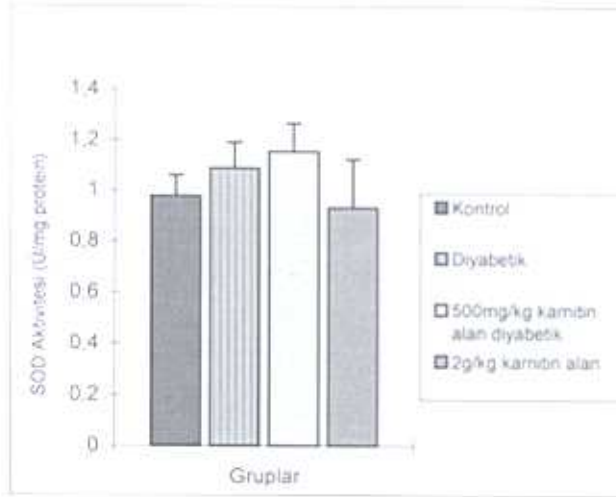
Şekil 1a. Tüm grupların 48.saat kan şekeri değerleri



\*Kontrolle göre yüksek

Şekil 1b. Tüm grupların deney sonu kan şekeri değerleri

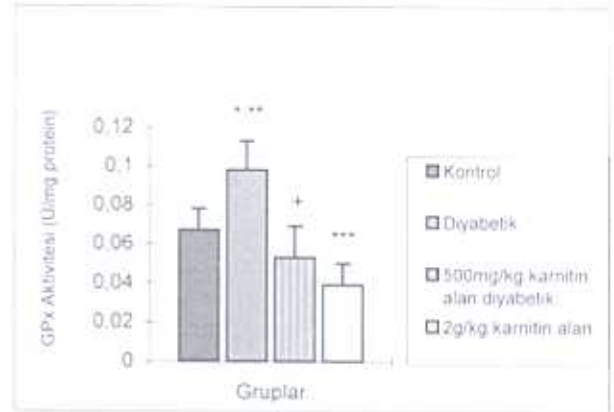
SOD aktivitesi kontrol grubunda  $0.979 \pm 0.082$  (ortalama  $\pm$  standart hata), diyabetik grupta  $1.088 \pm 0.103$ , 500 mg/kg karnitin alan diyabetik grupta  $1.155 \pm 0.110$ , 2 g/kg karnitin alan grupta  $0.932 \pm 0.192$  U/mg protein olarak bulunmuştur. SOD aktivitesinde tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Tüm Grupların SOD Aktivitesi Değerleri

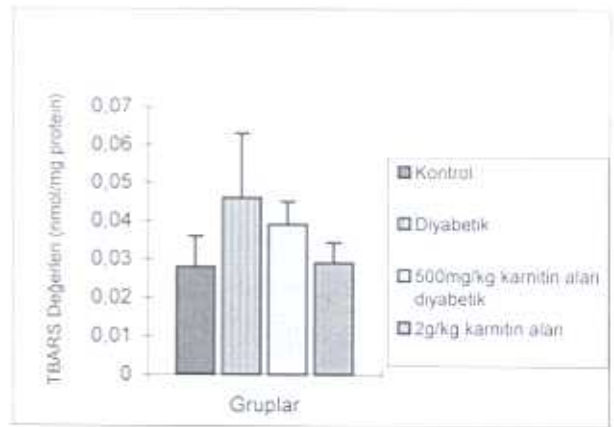
GPx aktivitesi kontrol grubunda  $6.67 \pm 1.12$  (ortalama  $\pm$  standart hata), diyabetik grupta  $9.77 \pm 1.21$ , 500 mg/kg karnitin alan diyabetik grupta  $5.31 \pm 1.10$ , 2 g/kg karnitin alan grupta  $3.94 \pm 1.32$  U / mg protein olarak bulunmuştur. GPx aktivitesi diyabetik grupta, 2 g/kg karnitin alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $p < 0.05$ ), yine diyabetik grupta, 500 mg/kg karnitin alan diyabetik gruba göre anlamlı yüksek ( $p < 0.05$ ); 2 g/kg karnitin alan grupta ve 500 mg/kg karnitin alan diyabetik grupta, diyabetik gruba göre anlamlı düşük ( $p < 0.05$ ) olarak bulunmuştur (Şekil 3).

TBARS düzeyi kontrol grubunda  $2.84 \pm 8.12$  (ortalama  $\pm$  standart hata), diyabetik grupta  $4.57 \pm 1.72$ , 500 mg/kg karnitin alan diyabetik grupta  $3.93 \pm 6.2$ , 2 g/kg karnitin alan grupta  $2.91 \pm 6.49$  nmol/mg protein olarak bulunmuştur. TBARS düzeyinde tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Şekil 4).



- \* \*\*2 g/kg karnitin alan ve 500 mg/kg karnitin alan diyabetik gruba göre yüksek  $p < 0.05$
- + Diyabetik gruba göre düşük  $p < 0.05$
- \*\*\*Diyabetik gruba göre düşük  $p < 0.05$

Şekil 3. Tüm Grupların GPx Aktivitesi Değerleri



Şekil 4. Tüm Grupların TBARS Değerleri

## TARTIŞMA

Diyabetes Mellitusta oluşan  $\beta$  hücre hasarının immün sistemdeki değişiklikler veya toksik kimyasal etkenler aracılığı ile oluştuğu düşünülmektedir. Son zamanlardaki araştırmalarda tetikleyici çeşitli nedenlerle oluşan serbest radikallerin hücre içinde birikmesiyle  $\beta$  hücresinde hasarlanmaya neden olduğu düşünülmektedir (3,22,23).

Yüksek pankreatik sitotoksitesi olan moleküllere karşı pankreas kendi antioksidan savunma sistemini kullanır. Ancak pankreasta katalaz ve GPx enzimleri diğer dokulara göre daha düşük düzeydedir (24). Bu

çalışmada streptozotocin verilerek diyabet oluşturulan grupta pankreas SOD enzim aktivitesi değişmemiş ( $p>0,05$ ), GPx aktivitesi 2 g/kg karnitin alan gruba ve 500 mg/kg karnitin alan diyabetik gruba göre artmış ( $p<0,05$ ) ve TBARS düzeyleri değişmemiştir.

Tek doz streptozotocinle diyabet oluşturulan çalışmalarda SOD aktivitesi ile ilgili olarak farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda SOD değişmemiş (25), bazılarında artmış (5) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada SOD aktivitesinin değişmediği bulunmuştur.

Bu çalışmada diyabetik sıçanların pankreasında GPx aktivitesi anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sitozolik  $H_2O_2$  glutatyon peroksidaz ile metabolize edilmektedir. Okside glutatyonun indirgenmesi NADPH bağımlı glutatyon redüktaz tarafından yapılmaktadır. Diyabette glukoz metabolizmasındaki bozukluk, heksozmonofosfat şanti yoluyla NADPH üretimini azaltmasına neden olabilir. Böylece  $H_2O_2$  dokularda birikebilir (26). Ayrıca diyabette insülin eksikliğine bağlı olarak yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunu başlatan enzim olan açil-CoA oksidaz aktivitesi artmaktadır.  $\beta$ -oksidasyonun artması da  $H_2O_2$  oluşumunu arttırmaktadır (24). Bu çalışmada GPx aktivitesinin artması  $H_2O_2$  artışı kompanze etmek için ortaya çıkmış olabilir. Wohateb ve ark. diyabetik sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında kalp ve pankreas glutatyon peroksidaz aktivitesinin yükselmiş olduğunu göstermişlerdir (24). Tek doz streptozotocinle diyabet oluşturulan çalışmalarda pankreasta GPx aktivitesi artmış olarak bulunmuştur (5,27).

Diyabetik sıçanlarda yukarıda açıklanan nedenlerle  $H_2O_2$  oluşumu artmaktadır.  $H_2O_2$  miktarındaki artış hidroksil radikali oluşumuna neden olarak lipid peroksidasyonuna yani TBARS düzeyinde artışa neden olabilir. Tatsuki ve ark. da tek doz streptozotocin verilmesinden 2 hafta sonra pankreas, kalp ve karaciğerde lipid peroksidasyonunun arttığını bulmuşlardır (27). Bu çalışmada lipid peroksidasyonunun göstergesi olan TBARS düzeyleri streptozotocin enjekte edilen sıçanlarda değişmemiş olarak bulunmuştur.

Son zamanda diyabet oluşumunu engellemek amacıyla serbest radikal temizleyicileri en yaygın denenen

ilaç grubudur. Streptozotocin verilerek oluşturulan diyabette ekzojen verilen radikal temizleyicileriyle  $\beta$  hücre hasarı önlenerek diyabet oluşumunun engellendiği gösterilmiştir (28). Mitra ve ark. bir sentetik antioksidan madde olan D-400' ün streptozotocinle pankreas  $\beta$  hücrelerinde oluşan SOD düşüklüğünü düzelterek streptozotocine bağlı oluşacak hasarı önlediğini bulmuşlardır (4). Tek doz streptozotocinden 12 saat önce metallothionin enjekte edilen sıçanlarda 30 saat, 3 ve 6 hafta sonra plazma, karaciğer ve pankreasta lipid peroksidasyonunun azaldığı gösterilmiştir (5). Hu ve ark. yaptığı bir çalışmada 1g/kg/gün nikotinamid vermeye başladıktan sonraki 3. günde tek doz streptozotocini intraperitoneal olarak verip nikotinamid enjeksiyonuna 14 gün daha devam edilmiş ve diyabet oluşumunu önlediği saptanmıştır (8). Montilla ve ark. yaptığı çalışmada melatonin plazma ve eritrositlerdeki tek doz streptozotocin diyabeti ile yükselen TBARS düzeyini ve %55 oranında kan şekeri düzeyini de düşürdüğü görülmüştür (29). Bu çalışmada antioksidan bir madde olduğu öne sürülen karnitin diyabeti önlemedeki rolü ve lipid peroksidasyonuna etkisi araştırılmıştır. Diyabette pankreasta karnitin düzeyi düşerken idrarla karnitin çıkarılması artmaktadır (14). Reddi ve ark.ın yaptıkları çalışmada tek doz streptozotocinle oluşturulan diyabetten 2 hafta sonra üriner karnitin çıkarımı anlamlı yüksek bulunmuş, ancak kan karnitin konsantrasyonunda normalden bir farklılık bulunmamıştır. Karaciğer, beyin, pankreas karnitinlerinde anlamlı düşüş olurken kalp, iskelet kası ve böbrek karnitin konsantrasyonlarında bir değişiklik görülmemiştir. Streptozotocinden 20 hafta sonra yine idrarla karnitin çıkarımı artmış ama kan karnitininde bir değişiklik görülmemiştir. Kalp, beyin, iskelet kası ve pankreas karnitin düzeyleri düşük, karaciğer karnitini yüksek bulunmuş ancak böbrek karnitin konsantrasyonunda kontrole göre bir farklılık bulunmamıştır (30). Bu değişiklikler karnitin sentezi ve karnitin katabolizmasındaki değişikliklere bağlı olabilir. Diyabetin hem erken hem de ileriki süreçlerinde karnitin pankreas tarafından tutulumunun azalması veya yıkımının artması nedeniyle pankreas karnitin düzeyi anlamlı azalmış olarak bulunmuştur (30). Bu

nedenle diyabette dışarıdan karnitin verilmesi düşünülebilir. Diyabette L-karnitin insanlarda veya deney hayvanı diyabet modellerinde plazma ve dokulardaki düşüklüğünün nedeni tam olarak açıklanamamıştır (30).

Bu çalışmada karnitin streptozotocin verilen sıçanlarda diyabet oluşumunu önlemediği görülmüştür. Kan şekerleri karşılaştırıldığında diyabetik grupla karnitin alan diyabetik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ).

L-karnitin GPx düzeyine etkileriyle ilgili farklı sonuçların bulunduğu çalışmalar bulunmaktadır. Plazmada ve karaciğerde L-karnitin GPx aktivitesine etkisine bakılan bazı çalışmalarda GPx aktivitesini değiştirmemiş (31), bazılarında ise artırdığı görülmüştür (32). Ancak yapılan literatür araştırmasında L-karnitin diyabetik hayvan pankreasında GPx aktivitesine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmadığından karşılaştırmamıştır. Bu çalışmada 2g/kg karnitin alan grupta pankreas GPx düzeyi kontrole göre anlamlı düşük olarak bulunmuştur.

L-karnitin TBARS düzeyi üzerine etkileriyle ilgili yapılan çeşitli araştırmalarda TBARS düzeyinin azaldığı (33) veya değişmediği (31) şeklinde sonuçlar bulunmaktadır. Ancak yine L-karnitin diyabetik hayvanda pankreas TBARS düzeyine etkisi ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmadığından karşılaştırma yapılamamıştır. Bu çalışmada L-karnitin TBARS düzeyine bir etkisinin olmadığı bulunmuştur.

L-karnitin antioksidan etkisini araştırmak amacıyla yapılmış çalışmalarda birbirine zıt sonuçlar bulunmaktadır. Yıldız ve ark. tek doz alloksanla oluşturulan diyabette alloksan enjeksiyonundan sonraki 3. ve 4. haftalarda nöral TBARS düzeyinin yükseldiğini görmüşler. Alloksan verilmesinden sonraki 3. hafta L-karnitin tedavisi başlanmış ve 4 hafta devam edilmiştir. Bu tedavi ile kan şekerinde bir değişiklik olmazken nöral TBARS düzeyinin düştüğünü görmüşlerdir (33).

Monti ve ark. insan lenfositlerini *in vitro* olarak  $H_2O_2$  ile inkübe etmişler, sonra ortama nikotinamid ve

L-karnitin eklenmiş. Her iki ilacın da hücreleri reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu hasardan koruduğunu bulmuşlardır (34).

Reznick ve ark. L-propionil karnitin kalpte iskemi-reperfüzyondan sonra mekanik gücünü ve metabolik parametreleri iyileştirdiğini bulmuşlardır. L-propionil karnitin bu etkisini iki mekanizma ile gösterdiğini öne sürmektedirler. Birincisi metabolik hipotez L-propionil karnitin enzimatik olarak propionil KoA'ya dönüştürülerek Krebs siklusunda döngüye katılır ve enerji üretimi gerçekleşir, ikincisi olan serbest radikal hipotezinde ise L-propionil karnitin fenton sisteminde hidroksil radikali üretimi için gerekli olan demiri şelate ederek hidroksil radikal üretimini baskıladığı savunulmaktadır. Sadece L-propionil karnitin böyle bir etkisi olduğunu L-karnitin de dahil diğer hiçbir karnitin derivativesinin böyle bir etkisinin görülmediğini savunan araştırmacılar da bulunmaktadır (35).

Bu çalışmada L-karnitin 500 mg/kg dozunda antioksidan etkisi bulunmamıştır. Yüksek doz 2 g/kg karnitin alan grupta GPx aktivitesi diyabetik gruba göre düşük olarak bulunmuştur. Yüksek doz olan 2 g/kg L-karnitin enjekte edilen diyabetik grup ex olduğundan sonuçları bilinmemektedir. Deneydeki tüm gruplara enjeksiyon aynı şekilde yapıldığı halde yüksek doz karnitin enjekte edilen diyabetik grubun tümüyle pnömoni nedeniyle ex olması nedeniyle L-karnitin immün sistem üzerine olan etkilerinin araştırılması gerektiği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Wolff SP, Diabetes mellitus and free radicals. British Medical Bulletin 1993;49: 3;642-652.
2. Feingold KR, Funk JL. Disorders of the endocrine pancreas. McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD, Pathophysiology of disease, Second edition, Appleton and Lange, USA, 1997;423-448.
3. Drash AL, Rudert WA, Borquaye S, et al. Effect of probucol on development of diabetes mellitus in BB rats. Am J cardiol 1988;62:27B- 30B.
4. Mitra SK, Gopumadhavan S, Muralidhar TS, et al. Effect of D-400, a herbomineral formulation on liver

- glycogen content and microscopic structure of pancreas and liver in streptozotocin induced diabetes in rats. *Indian J Exp Biol* 1996;34:964-967.
5. Yang J, Chenan MG. Protective effects of metallothionein on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Life Science* 1994;55:43-51.
  6. Flechner I, Maruta K, Burkart V, et al. Effects of radical scavengers on the development of experimental diabetes. *Diabetes Res* 1990;13:67-73.
  7. Papaccio G, Baccari GC, Frascatore S, et al. The vitamin-E derivative U-83836-E in the low-dose streptozotocin-treated mouse: effects on diabetes development. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;30:163-171.
  8. Hu Y, Wang Y, Wang L, et al. Effects of nicotinamide on prevention and treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Chin Med J (Engl)* 1996;109:819-822.
  9. Mandrup Poulsen T. Nicotinamide treatment in the prevention of IDDM. *Diabetes Metab Reviews* 1993;9:295-309.
  10. Reddi AS, Jyothirmayi GN, Leevy CB, et al. Effect of genetic diabetes and alcohol on tissue carnitine and inositol concentrations in mice. *Alcohol Alcohol* 1990;25:137-41.
  11. Pitkanen MO, Martin JM, Hallman M, et al. Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in rat. *Life Science* 1992;50:335-339.
  12. Rabinowitch A, Suarez Pinzon WL, Strynadka K, et al. Pancreatic islet  $\beta$ -cells by cytokines involves oxygen free radicals and aldehyde production. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3197-3202.
  13. Morabito E, Corsico N, Marzo A. Serum and urine levels of levocarnitine family components in genetically diabetic rats. *Arzneimittelforschung* 1994;44:965-968.
  14. Pregant P, Scherthaner G, Legenstein E. Decreased plasma carnitine in Type I diabetes mellitus. *Klin Wochenschr* 1991;69:511-516.
  15. Soneru IL, Khan T, Orfalian Z, et al. Acetyl-L-carnitine effects on nerve conduction and glycemic regulation in experimental diabetes. *Endocr Res* 1997;23:27-36.
  16. Kakkar R, Mantha SV, Kalra J, et al. Time course study of oxidative stress in aorta and heart of diabetic rat. *Clinical Science* 1996;91:441-448.
  17. Vega P, Gaule C, Mancilla J, et al. Comparison of alloxan and streptozotocin induced diabetes in rats: Differential effects on microsomal drug metabolism. *Gen Pharmacol* 1993;24:489-495.
  18. Carrillo MC, Kanai S, Nokuba M, et al. Deprenyl induces activities of both superoxide dismutase and catalase but not of glutathione peroxidase in the striatum of young male rats. *Life Sciences* 1991;48:517-521.
  19. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158-169.
  20. Rehnrota S, Smith DS, Akesson B, et al. Peroxidative changes in brain cortical fatty acids and phospholipids, as characterized during Fe<sup>2+</sup> and ascorbic acid-stimulated lipid peroxidation in vitro. *J Neurochem* 1980;34:1630-1638.
  21. Markwell MA, Hass SM, Bieber LL, et al. A modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples. *Analytical Biochem* 1978;87:206-210.
  22. Mandrup-Poulsen T. Cytokine mediated beta cell destruction: the molecular effector mechanism causing IDDM. *J Autoimmun* 1990;3:77.
  23. Suarez Pinzon WL, Strynadka K, Rabinowitch A. Destruction of rat pancreatic islet  $\beta$ -cells by cytokines involves the production of cytotoxic aldehydes. *Endocrinology* 1996;137: 5290-5296.
  24. Wohaseb SA, Godin DV. Alterations in free radical tissue-defense mechanisms in streptozotocin induced diabetes in rat. *Diabetes* 1987;36:1014-1018.
  25. Prechl J, Somogyi A, Pusztai P, et al. [Free radical reactions in juvenile rats treated with streptozotocin]. *Orv Hetil* 5;1996;137:979-982.
  26. Loven DP, Schedl HP, Oberley LW, et al. Superoxide dismutase activity in the intestine of the streptozotocin diabetic rat. *Endocrinology* 1982;111: 737-742.
  27. Tatsuki R, Satoh K, Yamamoto A. Lipid peroxidation in the pancreas and other organs in streptozotocin diabetic rats. *Jpn J Pharmacol Nov* 1997;7:267-273.
  28. Welsh N, Margulis B, Borg LA, et al. Differences in the

- expression of heat-shock proteins and antioxidant enzymes between human and rodent pancreatic islets: implications for the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Mol Med* 1995;1:806-820.
29. Montilla PL, Vargas JF, Tuncz IF, et al. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 1998;25:94-100.
30. Reddi AS, Jyothirmayi GN, DeAngelis B, et al. Effect of short and long term diabetes on carnitine and myoinositol in rats. *Comp Biochem Physiol* 1991;98:39-42.
31. Miguez MP, Soler F, Garcia-Rubio L. Accentuation of paraquat-induced toxicity by L-carnitine in mice. *Biofactors* 1998;8:73-78.
32. Sushamakuman S, Jayadeep A, Kumar JS, et al. Effect of carnitine on malondialdehyde, taurine and glutathione levels in heart of rats subjected to myocardial stress by isoproterenol. *Indian J Exp Biol* 1989;27:134-137.
33. Yıldız O, Özata M, Ozkardes A, et al. Comparison of the effects of aminoguanidine and L-carnitine treatments on somatosensorial evoked potentials in alloxan-diabetic rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1996;354:526-531.
34. Monti D, Troiano L, Tropea F, et al. Apoptosis—programmed cell death; a role in the aging process? *Am J Clin Nutr* 1992;55:1208-1214.
35. Reznick AZ, Kagan VE, Ramsey R, et al. Antiradical effect in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia-reperfusion injury. *Arch Biochem Biophys* 1992;296:394-401.