

T. C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

OOFEREKTOMİZE RATLARDA L - KARNİTİNİN OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. EMEL PERİ CANBOLAT

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2012

T. C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

OOFEREKTOMİZE RATLARDA L - KARNİTİNİN OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. EMEL PERİ CANBOLAT
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NEVİN SAĞSÖZ

KIRIKKALE

2012

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20.06.2012

Prof. Dr. Nevin SAĞSÖZ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Başkanı
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Volkan NOYAN

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

Doç. Dr. Aykan YÜCEL

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca deneyim ve desteğini esirgemeyen, etik kurallara bağlılığı, insana duyduğu saygı ve bilimselliği ile örnek teşkil eden, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygı değer tez hocam Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nevin SAĞSÖZ'e,

Her türlü konuda desteğini esirgemeyen, sabır ve cesaret verici tavırlarıyla yetişmemde büyük emeği olan, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım, değerli hocam Doç. Dr. Volkan NOYAN'a,

Asistanlık eğitimim sırasında her konuda desteğini gördüğüm, engin deneyimlerinden yaralandığım, gerek cerrahi gerekse hayat tecrübesi ile her daim desteğini hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Aykan YÜCEL'e,

Asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Aylin Pelin ÇİL ve Yrd. Doç. Dr. Zeynep Özcan DAĞ'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, personel ve ameliyathane çalışanlarına,

Eğitim ve öğretim hayatım boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayatımın her anında sabır ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Erdem CANBOLAT'a ve dünyalar güzeli küçük kızım Ela'ma,

Sonsuz teşekkürlerimle...

ÖZET

CANBOLAT EP., Ooferektomize ratlarda L - Karnitinin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisinin araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2012

Menopoz, overde foliküler aktivitenin kaybı sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. Menopoz, kadın yaşamında üreme çağı sonrası ile yaşlılık dönemi başlangıcı arasında yer alan fizyolojik bir süreç olmasına karşın, yol açabileceği sonuçlar açısından önemli bir dönüm noktasıdır. Menopozla birlikte overlerde östrojen hormon yapımının azalmasının bir sonucu olarak tüm vücutta önemli değişiklikler olmaktadır. Menopozda anovulasyonun neden olduğu menstrüal düzensizlikler, atrofik değişiklikler, osteoporoz ve aterosklerotik kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi uzun dönem sonuçlar yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmaktadır. Yapılan çalışmalarda, menopozun oksidatif sistemi bozduğu, lipidlerin peroksidasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Tüm memelilerde doğal olarak bulunan L - karnitin güçlü bir antioksidandır ve antioksidan etkisini lipid peroksidasyonuna engel olarak gerçekleştirmektedir. Biz bu çalışmada bu bilgiler ışığında ooferektomize dişi ratlarda kan ve dokularda serbest oksijen radikallerindeki değişiklikleri saptamayı ve L - karnitinin ooferektomize dişi ratların kan ve dokularındaki serbest oksijen radikalleri üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda 24 adet 200 - 250 gram ağırlığında erişkin (3 - 4 aylık) dişi Wistar Albino tipi rat kullanıldı. 24 rat rastgele 4 gruba bölündü. Birinci gruptaki (laparotomi - kontrol grubu) ratlarda batın açılıp explore edildikten sonra hiçbir girişim yapılmadan tekrar kapatıldı. Diğer 3 gruba bilateral ooferektomi yapıldı. Deney protokolüne ooferektomiden 21 gün sonra başlandı. Birinci gruba 0.12 ml serum fizyolojik, ikinci gruba 100 mg/kg/gün L - karnitin, üçüncü gruba 500 mg/kg/gün L - Karnitin, dördüncü gruba 0.12ml serum fizyolojik (intraperitoneal yoldan 14 gün boyunca) uygulandı. Beş haftadan sonra, NO, MDA, TOS, TAS çalışılması için uygun tekniklerle kalpten ponksiyon ile kan ve karaciğer, böbrek ve kalpten doku örnekleri alındı. OSİ ise TOS'un TAS'a bölünmesiyle hesaplandı. Gruplar arasında böbrek, karaciğer dokusu ve serumda alınan NO, MDA, TAS, TOS,

OSİ düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kalp dokusundan alınan NO ve TOS düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Üçüncü grubun (500 mg/kg/gün L - karnitin) MDA düzeyi dördüncü grubun MDA düzeyinden anlamlı derecede düşüktü. Dördüncü grubun TAS düzeyleri ikinci ve üçüncü grupların düzeylerinden yüksekti.

MDA lipid peroksidasyonunun bir belirteçidir ve MDA'da sadece yüksek doz karnitinle azalma olması karnitinin oksidatif stres üzerine etkisinin doz bağımlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak hipotezimizin tersi yönde biz grupların TAS düzeylerinin birbirinden farklı olduğunu bulduk. Bu ise yükselmiş olan oksidatif stresin daha sonra bu duruma tepkisel olarak yükselen antioksidanlarla baskılanmaya çalışıldığını veya kalpte farklı bir antioksidan mekanizmanın rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, karnitinin karaciğer, böbrek, kalp ve serumdaki antioksidan etkileri incelendiğinde, karnitinin kalpte MDA seviyelerini azaltmada etkili olduğu gözlenmiştir. Karnitinin oksidatif stres üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan gelecekteki hayvan ve özellikle insan çalışmalarından sonra, çeşitli endikasyonlarla insanlarda kullanılan L - karnitin menopoza da destek tedavide kullanılması önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Menopoz, Ooferektomi, Oksidatif Stres, Lipid Peroksidasyonu, L - karnitin, NO, MDA, TAS, TOS, OSİ.

ABSTRACT

CANBOLAT EP. Investigation of The Effects of L - Carnitine on The Oxidative Stress Parameters in Oophorectomized Rats, Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Obstetric and Gynecology. Thesis of Speciality, 2012.

Menopause is the permanent cessation of menstruation resulting from the loss of follicular activity. Although menopause is a physiological process which takes place between the end of reproductive age and beginning of the old-age, it is a major turning point in terms of problems it can cause. Important changes occurs in whole body as a result of reduced estrogen production in ovaries during menopause. Menstrual irregularities, atrophic changes and long-term consequences such as osteoporosis and atherosclerotic cardiovascular diseases caused by anovulation that significantly impair quality of life in menopause. It has been showed that menopause impairs oxidative system and causes lipid peroxidation in previous studies. L - carnitine is a powerful antioxidant that is present naturally in all mammals and it produces antioxidant effect by preventing lipid peroxidation. In this study, in the light of these knowledge, we were aimed at detecting changes in levels of free oxygen radicals in blood and tissues after oophorectomization and at investigating whether there are any effects of L - carnitine on the levels of free oxygen radicals in blood and tissues of oophorectomized female rats. In our study, 24 female albino rats of Wistar strain weighing 200 - 250 g (3 - 4 months of age) were used. Twenty four rats were randomly divided into four groups. In the first group (laparotomy-control group), only abdominal exploration was performed and wounds closed without any additional surgery. The rats in the other three groups underwent bilateral oophorectomy. The experimental protocol was initiated 21 days after oophorectomy. According to the protocol, the rats in the first, second, third and fourth groups were administered isotonic sodium chloride 0.12 ml/day, L - carnitine 100 mg/kg/day, L - carnitine 500 mg/kg/day or isotonic sodium chloride 0.12 ml/day, respectively (via intraperitoneal route for 14 days). After five weeks, cardiac puncture was performed to obtain blood and tissue samples obtained from liver, kidney and heart using adequate techniques for NO, MDA, TOS and TAS measurement. OSI value was calculated as: $OSI = (TOS / TAS) \times 100$. There was no statistically significant

differences between the groups in terms of levels of NO, MDA, TAS, TOS and OSI in sera, liver and kidney samples. There was no statistically significant differences in NO and TOS levels of the groups. MDA levels of the third group (L - carnitine 500 mg/kg/gün) were significantly lower than those of the fourth group. TAS levels of the fourth group were significantly higher than those of the second and the third group.

MDA is a marker of lipid peroxidation and reducing in MDA with only high dose carnitine group suggests that the effects of carnitine on oxidative stress may be dose-dependent. However, we found that TAS levels of the groups were significantly different. It suggests that increased oxidative stress is suppressed by reactively increased anti - oxidants or in heart, a distinct anti-oxidant mechanism may play a role.

In conclusion, it is observed that carnitine is effective in reducing MDA levels when anti-oxidant effects of carnitine on liver, kidney, heart tissues and sera. Carnitin which is used for various indication in human and may also be recommended as a replacement therapy agent in menopause after further studies on the effects of carnitine on oxidative stress in animal and especially in human.

Key Words: Menopause, Oophorectomy, Oxidative stress, Lipid peroxidation, L - carnitine, NO, MDA, TAS, TOS, OSI.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
TABLolar LİSTESİ	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
RESİM LİSTESİ	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Menopoz	3
2.1.1. Menopoz'un Tanımı ve Terminolojisi	3
2.1.2. Menopoz' un Tarihçesi	5
2.1.3. Menopozda görülen hormonal değişiklikler	7
2.1.4. Menopozal Yakınmalar	12
2.2. Serbest Radikaller	18
2.2.1. Serbest Radikallerin Tanımı ve Oluşumu	18
2.2.2. Serbest Radikal Kaynakları	19
2.2.3. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	24
2.2.4. Oksidatif Hasar	25
2.2.5. Antioksidanlar	30
2.2.6. Total Oksidatif Status/Seviye (TOS)	34
2.2.7. Oksidatif Stres indeksi (OSi)	34
2.2.8. Total Antioksidan Status/Seviye (TAS/TAK)	34
2.3. L - karnitin	35
2.3.1. L - Karnitinin tarihçesi	35
2.3.2. Karnitinin Biyokimyası	36
2.3.3. Karnitinin metabolizasyonu	36
2.3.4. L - Karnitinin Transport ve Atılımı	38

2.3.5. L - Karnitinin Etkileri	39
2.3.6 . L - Karnitinin Kullanıldığı Alanlar	41
3. MATERYAL ve METODLAR	44
3.1. Deney Hayvanları	44
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneyin Yapılması	44
3.3. Deneyin Sonlandırılması	46
3.4. Kullanılan Yöntemler	46
3.5. İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
E2	Estradiol
ROT	Reaktif oksijen türleri
TKA	Trikarboksilik asit
ATP	Adenozin 5'-trifosfat
STRAW	The Stages of Reproductive Aging Workshop
FMP	Final menstrüel periyot
FSH	Folikül stimüle edici hormon
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
LH	Lüteinize edici hormon
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
Ph	Potansiyel Hidrojen
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
REM	Rapid eye movements
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
ACE	Anjiyotensin converting enzim
KVH	Kardiyovasküler hastalık
NO	Nitrik oksit
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
O₂^{•-}	Süperoksit
H₂O₂	Hidrojen peroksit
Fe⁺²	Demir
OH[•]	Hidroksil
HO₂[•]	Hidroperoksil
RO[•]	Alkoksil

ROO•	Peroksil
NO•	Nitrik oksit
NO₂•	Azot dioksit
¹O₂	Singlet oksijen
HOCl	Hipokloröz asit
ONOO⁻	Peroksinitrit radikali
O₃	Ozon
LOOH	Lipid hidroperoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
SOD	Süperoksit dismutaz
NO₃⁻	Nitrat
NO₂⁺	Nitronyum iyonu
RNA	Ribonükleik asit
RS•	Tiyol
RCOO•	Organik peroksitler
R•	Organik radikaller
O₂	Oksijen
NO⁺	Nitrozil katyon
ONOOH	Peroksinitrit asid
N₂O₃	Dinitrojen trioksid
NO⁻	Nitroxyl anyon
HNO₂	Nitroz asid
NO₂Cl	Nitril klorid
NOS	Nitrik oksit sentetaz
cNOS	Konstitutif Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
GMP	Guanozin Monofosfat
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
Ca⁺²	Kalsiyum
pO₂	Parsiyel oksijen basıncı
LPO	Lipid Peroksidasyonu

L•	Lipid serbest radikalleri
LOO•	Lipid peroksit radikallerinin
MDA	Malondialdehit
UV	Ultraviyole
AMI	Akut myokard infarktüsü
4-HNE	4-hidroksinonenal
NAD(P)H	Nikotinamid-adenin Dinükleotid Fosfat
ETS	Elektron transport sistemi
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSH-R	Glutasyon Redüktaz
GST	Glutasyon-S-Transferaz
GSH	Glutasyon
TOS	Total Oksidatif Stres
TAS/TAK	Total Antioksidan Status/Seviye
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
DOC	Deoksikarnitin
TML	Trimetillizin
SAM	S-Adenosil Omosistin
HIV	Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
CAT	Katalaz
L-CAR	L - Karnitin
CCl₄	Karbon tetraklorür
TBARS	Thiobarbituric acid-reactive substances

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1 STRAW Evreleme Sistemi	5
Tablo 2.2 Menopozda dolaşımdaki hormon düzeylerindeki değişiklikler	11
Tablo 2.3 Doğurganlık çağı, postmenopozal dönemde ve ooforektomi olmuş kadınlarda steroidlerin kan düzeyleri	12
Tablo 2.4 Reaktif Oksijen Ürünleri	21
Tablo 2.5 Reaktif Nitrojen Türleri	23
Tablo 4.1 Gruplara Göre Böbrek Dokusundan Alınan Biyokimyasal Ölçümler	49
Tablo 4.2 Gruplara Göre Kalp Dokusundan Alınan Biyokimyasal Ölçümler	51
Tablo 4.3 Gruplara Göre Karaciğer Dokusundan Alınan Biyokimyasal Ölçümler	53
Tablo 4.4 Gruplara Göre Serum Biyokimyasal Ölçümler	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

		Sayfa
Şekil 2.1	Klimakterik Dönem şeması	3
Şekil 2.2	Yaşa bağlı primordial folikül azalması	8
Şekil 2.3	Perimenopozal dönemdeki hormonal değişiklikler	8
Şekil 2.4	Serbest Radikallerin Etkileri	25
Şekil 2.5	Oksidatif stres ve antioksidan savunma arasındaki denge	26
Şekil 2.6	Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünler	28
Şekil 2.7	MDA' nın yapısı	28
Şekil 2.8	Karnitin molekülünün biyokimyasal yapısı	36
Şekil 2.9	Memelilerde Karnitin Biyosentezi	37
Şekil 4.1	Gruplara Göre Kalp Dokusundan Alınan MDA Ölçümleri	52
Şekil 4.2	Gruplara Göre Kalp Dokusundan Alınan TAS Ölçümleri	52

RESİM LİSTESİ

	Sayfa
Resim 3.1 Ratların ooferektomi görüntüleri	46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kadın hayatı çocukluk, ergenlik, cinsel olgunluk, menopoz ve yaşlılık olmak üzere beş dönemden oluşur. Bu dönemlerden her birinin kendine özgü fiziksel, psikişik ve hormonal farklılıkları bulunmaktadır. Ancak ergenlik ve menopoz dönemleri kadın yaşamı üzerindeki etkileri nedeni ile en önemli dönemlerdir (1). Menopoz, kadınların doğal ve normal yaşam evrelerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre Menopoz, “overde foliküler aktivitenin kaybı sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanması”dır (2).

Gelişmiş ülkelerde menopoz daha geç yaşlarda (Amerika’da 51, İtalya’da 48)(3), gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha erken yaşlarda (Mısır’da 46, İran’da 44) görülmektedir (4, 5). Dünyada, menopoz yaşı genellikle 45 - 55 yaşları arasındadır. Türkiye’de menopoz yaşı, 2002 yılı Türkiye Menopoz Derneği verilerine göre 46.7 olarak rapor edilmiştir (6).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2009 verilerine göre kadınlarda beklenen yaşam süresi 76.1 yıldır (7). Ortalama yaşam süresindeki artışa paralel olarak son 20 - 30 yılda yaşlı nüfusun artması menopoz sonrası dönemde geçirilen süreyi uzatmaktadır. 76 yıl yaşayacağı düşünülen bir kadın, ömrünün 1/3’lük dilimini postmenopozal dönemde geçirecektir (8).

Adet görmekte olan bir kadının overlerinin herhangi bir nedenle çıkarılması ile oluşan menopoza “cerrahi menopoz” denir. Cerrahi menopoz, doğal menopoza göre hormonal değerleri dramatik olarak etkiler. Doğal menopozda olduğu gibi progresif olarak oluşacak geçiş dönemi yerine overyan östrojen, progesteron ve androjenlerin eksikliğiyle vücut akut olarak karşılaşır. Serum gonadotropin seviyeleri ooferektomi sonrası progresif olarak artar ve genellikle cerrahiye takiben 1 ay içinde klasik menopoz seviyesine ulaşır (9, 10).

Menopozla birlikte overlerde östrojen hormon yapımının azalmasına bağlı olarak tüm vücudu ilgilendiren önemli değişiklikler olmaktadır. Menopozda anovulasyonun neden olduğu menstrual düzensizlikler, atrofik değişiklikler, uzun dönemde görülen osteoporoz ve aterosklerotik kardiyovasküler sistem hastalıkları yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmaktadır (11).

Menopozun oksidatif sistemi bozduğu, lipidlerin peroksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bednarek-Tupikowska ve ark. çalışmalarında, menopozdan sonra

serbest radikal üretiminin ve membran fosfolipidlerinin peroksidasyonunun arttığını ve E2'nin yerine konmasıyla, serbest radikal hasarının inhibe edildiğini göstermişlerdir (12).

Östrojenin antioksidatif özelliğinin olasılıkla iki mekanizmadan kaynaklandığı rapor edilmiştir: Hidrofenolik yapılarından dolayı, östrojenler serbest radikalleri temizleyici özelliktedirler ve ikinci olası mekanizma ise, endojen antioksidatif enzim sistemi ile ilişkisi olmasıdır (13 - 17).

Yapılan çeşitli çalışmalarda; östrojenin antioksidan özelliğini destekler şekilde gebelerde gebe olmayanlara göre, ooforektomi yapılanlarda yapılmayanlara göre ve postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre lipid peroksidasyonu daha yüksek seviyede saptanmıştır (18).

L - karnitin antioksidan aktivite gösterir. Yapılan çalışmalarda; yaşa bağlı oksidatif zedelenme ve mitokondriyal bozukluk, L - karnitin verilmesi ile düzelmiştir (19). Ayrıca serbest radikal temizleyicisi olduğu (20) ve hücreleri ROT'den (Reaktif oksijen türleri) koruduğu (20, 21), yaşlanmada (22), aterosklerotik ratlarda kalp ve karaciğerde (23) ve hiperkolesterolemik tavşanlarda (24) antioksidan özellikleri gösterilmiştir. L - karnitin serbest yağ asitlerini sitozolden mitokondriye taşır. Serbest yağ asitleri beta oksidasyon ile Açıl Coa'ya dönüşür. Açıl Coa da TKA (Trikarboksilik asit) siklusuna girer. Bu reaksiyonda elektron transport zinciri ve oksidatif fosforilasyon sırasında fazla miktarda oksijen tüketilerek ATP sentezlenir. Trikarboksilik asit (TKA) siklusu sonunda oksijenin suya indirgenmesiyle, oksijen konsantrasyonu ve sonuçta radikal oksijen türevlerinin üretimi azalır (25).

Araştırmanın Amacı:

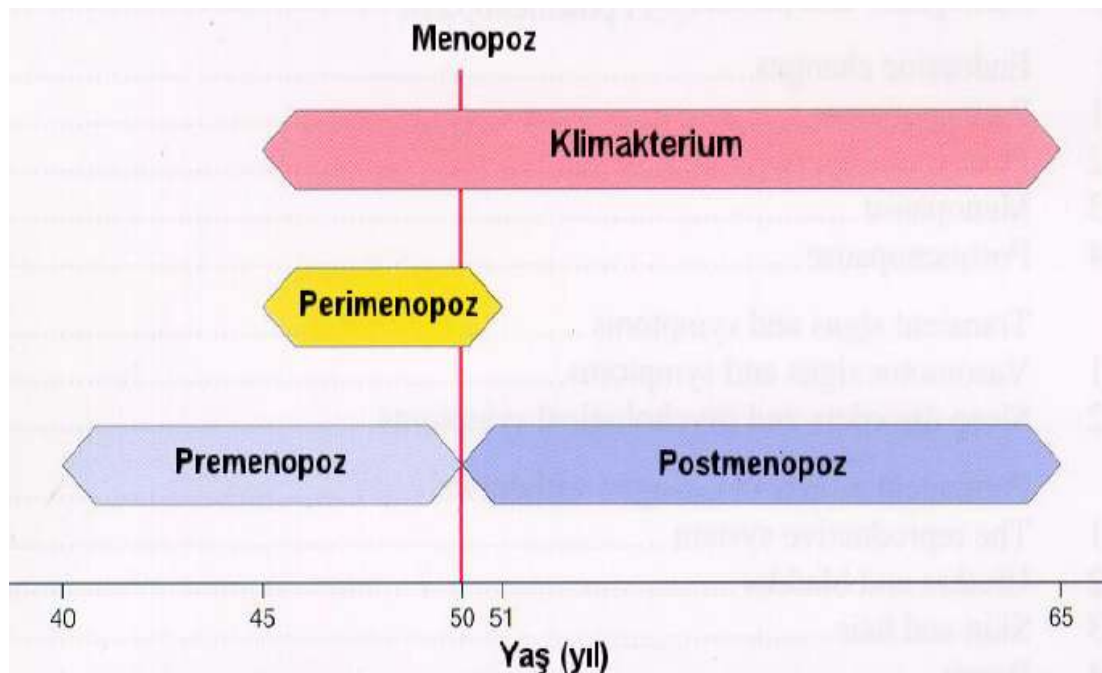
Bu çalışmada amacımız; cerrahi menopoz yapılarak östrojen eksikliği oluşturulan dişi ratlarda kan ve dokularda serbest oksijen radikallerindeki değişiklikleri saptamak ve L - karnitinin antioksidan özelliğinden yararlanarak kan ve dokularda serbest oksijen radikalleri üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Menopoz

2.1.1. Menopoz'un Tanımı ve Terminolojisi

Menopoz, DSÖ'nün önerdiği ve yaygın olarak kabul görüp kullanılan tanıma göre; overde foliküler aktivitenin kaybı sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. Menopoz teşhisi retrospektiftir, çünkü adetlerin kesildiğini ve menopoza girildiğini kabul etmek için son adeti 12 aylık bir amenore devresi izlemelidir (2). Menopoz yunanca kökenli kelimeleri men (ay) ve pausis (kesilme)'den türemiştir. Normal ovulatuvar sıklardan menslerin kesildiği dönemi içeren menopoz öncesi yıllar perimenopozal geçiş yılları olarak bilinir. Bu yıllardaki en belirgin özellik menstrual sikluslardaki düzensizliktir. Klimakterim daha yaşlı, daha genel ve daha az kesinliği olan terimdir (11). Klimakterium; yunanca bir kelime olup "merdiven basamağı" anlamına gelmektedir. Kadının yaşlanması ile birlikte reproduktif evreden non - reproduktif evreye geçiş dönemidir. Bu dönem perimenopozal dönemi de içermektedir ve perimenopoz öncesi ve sonrası geniş bir süreci kapsar (2, 26, 27).



Şekil 2.1. Klimakterik Dönem şeması (8)

DSÖ klasifikasyonuna göre klimakterium kendi içinde premenopoz, perimenopoz ve postmenopoz olarak bölümlere ayrılmaktadır (Şekil 2.1).

1.Premenopoz; Menopozun hemen öncesi bir ya da iki yıllık dönem ya da menopoz öncesi tüm reproduktif dönemdir. Bugün için premenopozal tanımının son menstrual döneme kadar ki tüm reproduktif döneme karşılık olarak kullanılması önerilmektedir (2, 26, 27).

2. Perimenopoz; Premenopozun bir bölümünü, menopozu ve menopoz sonrası ilk bir yıllık süreyi kapsamaktadır (Şekil 2.1). DSÖ'nün tanımına göre perimenopoz "menopoz öncesinde, yaklaşan menopoza ilişkin klinik, biyolojik ve endokrinolojik herhangi bir belirtinin başlamasından itibaren son menstrual periyodu takip eden bir yıllık süreyi içine alan dönemdir (2, 26, 27). Perimenopozal dönemde yaşa da bağlı olarak fertilité azalsa da nadiren ovulasyon olabilir ve istenmeyen gebelikler görülebilir (28). Perimenopozal dönem bazı kadınlarda uzun bir süre yaşanabileceği gibi kısa bir dönemle de sınırlı kalabilir ve semptomların çeşitliliği ve yoğunluğu kişilere göre farklılık gösterebilir (29).

3.Postmenopoz; Menopozun fizyolojik ya da iatrojenik olmasından bağımsız olarak son adet dönemi sonrası süreçtir. Bu tanım için 12 aylık fizyolojik amenore döneminin gözlenmesi gerekmektedir (2, 26, 27).

Reproduktif yaşlanma, uterusu başlayan ve menopozda sonlanan devamlı bir süreçtir. Bu sürecin evrelerini tanımlamak oldukça güçtür. Reproduktif yaşlanmanın bulgu ve belirtileri ırk, etnik köken, kültür, coğrafi bölge ve sosyoekonomik durumdan etkilenir. Uygun bir reproduktif evreleme sisteminin eksik olduğunu işaret etmek amacıyla 2001 yılı temmuz ayında Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) toplanarak kalıcı reproduktif yaşlanma sistemi, takip çizelgeleri ve isimlendirmenin oluşturulması üzerinde çalışmıştır. Evreleme sistemi; menstrual siklisiteyi, endokrinoloji ve semptomatolojisini menarştan başlayarak ve kadının ölümüyle sonlanacak şekilde ele alır. Evreleme sisteminin kuruluş noktası final menstrüel periyottur (FMP). Final menstrüel periyot öncesinde beş evre yer alır ve iki evre ise bu noktayı takip eder ve böylece toplamda yedi evre bulunur. -5'ten -3. evreye kadar reproduktif aralıktır. Menopozal geçiş dönemi {Evre -2 (erken) ve Evre -1 (geç)} menstrual siklus değişiklikleri ve hormonal değişikliklerle karakterizedir. Menopozal geçiş dönemi, FSH seviyesinde yükselme ve siklus uzunluğunda değişikliklerle başlar, son menstrual siklus ile sona erer. Perimenopoz, Evre -2 ile başlar son adetten sonraki 12. ayda sona erer. Postmenopozal dönem Evre +1 (erken) ve Evre +2 (geç) dir. Erken

postmenopoz yani Evre +1, son adetten sonraki 5 yılı kapsar. Bu dönemde over hormon fonksiyonlarında daha ileri bir kayıp ve kemik yoğunluğunda hızlı azalma olur. Evre +1, son adetten sonraki ilk 12 ay ve sonraki dört yıl olmak üzere ikiye bölünür. Evre +2 yani geç postmenopozal dönem, ölüme kadar olan süredir (Tablo 2.1), (30).

Tablo 2.1. STRAW Evreleme Sistemi (30)

Evreler	-5	-4	-3	-2	-1	1	2
Terminoloji	Reprodüktif Dönem			Menopozal Geçiş		Postmenopoz	
	Erken	Tepe	Geç	Erken	Geç*	Erken*	Geç
				Perimenopoz			
Süresi	Değişken			Değişken		5 yıl	
Menstrüel Siklus	Değişkenden düzenliye doğru	Düzenli		Değişken siklus uzunluğu	Arada amenorenin olduğu 2 ve üzerinde siklus	Yok	
Endokrinolojik Değişiklikler	Normal FSH		FSH↑	FSH↑		FSH↑	

* sıklıkla vazomotor değişiklikler eşlik eder

Bu olaylar değişken bir zaman periyodunda ve hipoöstrojenizmle devam eden hızlı bir oosit azalması ile olur.

2. 1. 2. Menopozun Tarihçesi

Yazılı tarih süresince, birçok fiziksel ve mental durumlar menopozla ilişkilendirilmiştir. Geçmişte, yazarlar bu konuda sıklıkla renkli yazılar yazmışlarsa da, bunlar yanlış ve bilimsel bilgi ve verilerden yoksun yazılardır. Bu tip yazılıma bir örnek olarak 1887 yılında yazılan şu yazıyı verebiliriz: “Overler uzun yıllar hizmet ettikten sonra ileriki yaşlarda bir kenara çekilmez ve irrite hale geçerler. Bu irritasyon abdominal ganglionlara iletilir ve buradan da beyne ulaşır. Bu serebral dokuda düzensizliğe neden olarak kadının ileri derecede sinirli olmasına veya gerçek karakterinde değişikliğe yol açar (31).”

Tıp tarihine bakıldığında; Hipokrat’tan bu yana tıp alanında östrojenle ve menopozla ilgili birçok araştırma yapılmıştır ve yapılmayada devam etmektedir. Hipokrat, kadındaki baş ağrısı, ateş basması, çarpıntı gibi menopoz sıkıntılarının belli bir yaştan sonra onun doğum organının yer değiştirmesiyle kalbine ve kafasına yaptığı baskılar sonucunda ortaya çıktığını ileri sürmüştür (32). Menopoz Hipokrat’tan sonra

pek çok kişi tarafından ele alınsa da, en önemli bilimsel gelişmeler Rönesans döneminde kaydedilmiştir. Rönesans'tan sonra ölümlere otopsi yapılmış ve iç organların özellikleri tespit edilmeye başlanmıştır. Böylece diğer alanlarda olduğu gibi kadınların üreme organlarıyla ilgili de daha fazla bilgi edinilmeye başlanmıştır (33).

Gardanne 1816 yılında, Paris'te menopoza çeşitli yönleriyle ele almış ve bu konuyla ilgili bulgularını bir kitapta toplamıştır. Araştırmacı bir bakıma menstruasyonun kesilmesi anlamına gelen "La Menespausie" kelimesini ortaya atan ilk kişidir (34). Daha sonrada Grekçe'den (eski Yunancadan) gelen bu iki kelime "men" ve "pause" (adet kesilmesi /ay kesilmesi) kadınların bu dönemlerini ifade eden kelime olarak günümüze kadar gelmiştir (32). Diğer yandan kadınlarca menopoza sürecinde meydana gelen değişiklikler, çeşitli dönemlerde farklı hissedilmesi nedeniyle bu dönemlere Grekçe'den gelen başka bir kelime olan klimakteryum (merdiven basamağı) kullanılmıştır (32).

1840 yılına kadar overlerle menstruasyon arasındaki fonksiyonel ilişki henüz tespit edilememiştir. Negrier d'Angers 1840 yılında overdeki follikül ile menstruasyon kanamasının ilişkisini bulmuş ve yayınlamıştır (32). Tilt 1857'de İngiltere'de ilk defa 500 klimakterik kadını izlemiş ve bu çalışmada kadınların sıkıntılarının ciddiyetini ortaya koyarak, onların rahat etmeleri için sedatif verilmesini önermiştir. Sedatif kullanılmadığında, menopozun sıkıntılarını gidermek için kadınların alkol aldıklarını ve bu durumun onlarda alkol alışkanlığı yaptığını ileri sürmüştür. Ayrıca Tilt, menopozdaki kadınların çevreden gelen olumsuz etkilere karşı daha hassas olduklarını da gözlemiştir. Menopoz nedeniyle atılamayan pis maddeler içerdiğine inanılan kanın, menopoz sıkıntılarına neden olduğuna dair teoriye itiraz etmiş, bu devirde asıl nedenin nörolojik değişiklikler olduğunu, bu değişikliğin temelinde ise değişen overin nörolojik fonksiyonunun yattığını ileri sürmüştür (35).

1923'te Allen ve Doisy isimli araştırmacılar, sağlıklı dişi farelerin foliküllerinden adına "folikülün" dedikleri sıvıyı elde etmiş ve bu sıvının kastre farelere verildiğinde, östrojen meydana getirdiğini göstermişlerdir. Allen ve Doisy'nin bu buluşuyla overle ilgisi bulunmayan pek çok menopoz teorisi terk edilmiştir (36). 1932 yılında östronun kimyasal yapısı bulunmuştur. Kısrak idrarından yine 1932 yılında ekuilin, ekuilenin ve diğer östrojenler izole edilmiştir (konjüge östrojen). 1929 da gebe kadınların idrarından östriol kristalize edilmiştir (32).

Menopozda Hormon Replasman Tedavisi (HRT)'nde konjüge östrojenlerin kullanımı öncelikle İngiltere, Almanya ve Fransa'da başlamıştır. ABD'de ise menopozda HRT amacı ile östrojen kullanılması izni 1942 yılında çıkmıştır (32).

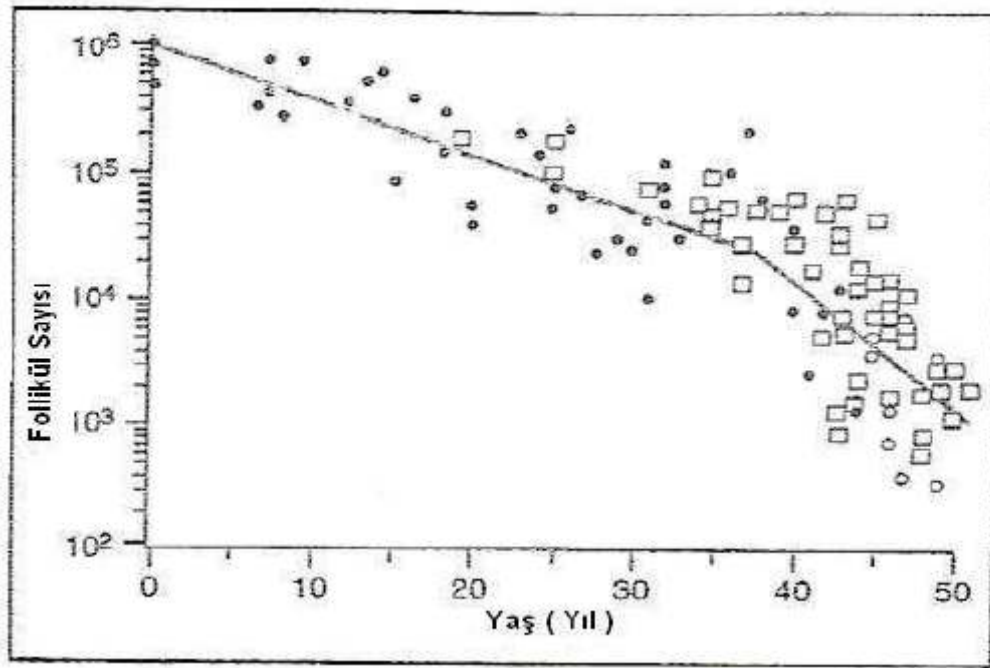
2.1.3. Menopozda görülen hormonal değişiklikler

2.1.3.1. Overler ve Menopoz

Gestasyonun 6 - 8. haftalarında ovarian farklılaşmanın ilk işaretleri, 16 - 20.haftalarda 6 - 7 milyon oogoniaya ulaşmasını sağlayacak germ hücrelerinin hızla mitotik çoğalmaya başlamasıdır. Bu gonadın ulaşabileceği maksimum kapasitedir. Bu dönemden sonra germ hücre sayısı giderek azalacak ve yaklaşık 50 yıl sonra ise oosit deposu tamamen bitecektir (37, 38)

Mitoz ile germ hücreleri oogoniaya dönüşürler. Oogoniyalar ilk mayotik bölünmeye girip profaz evresinde durdukları dönemde oositlere dönüşürler. Bu süreç 11 - 12. haftalarda başlar ve bu belki de rete ovarii tarafından üretilen faktör veya faktörlere cevaptır. Mayozun diploten evresine ilerlemesi ancak gebeliğin geri kalanında olmakta ve doğumda tamamlanmaktadır. İlk evrenin sonundaki mayozun durdurulması büyük olasılıkla granüloza hücreleri tarafından üretilen engelleyici maddeler ile sağlanır. Bir ovum, oositin iki kez mayotik bölünmesinden oluşur; bu bölünmelerin birincisi tam ovulasyon öncesinde, ikincisi (haploid ovumun oluşması) ise sperm girişi zamanındadır (38 - 40). 20. gebelik haftası, primordial foliküllerin geliştiği ve sayı olarak en fazla olduğu dönemdir. 6 - 7 milyon civarında olan oositlerin büyük bir kısmı doğumdan önce dejenere olur ve doğumda overlerde 1 - 2 milyon oosit kalır. Menarşe kadar dejenerasyon devam eder ve menarşe gelindiğinde bu sayı yaklaşık olarak 200.000 – 400.000'e iner (41). Tüm reproduktif dönem süresince ovulasyon ile atılan oosit sayısının 300 - 400 kadar olduğu tahmin edilmektedir. Oositlerin atreziye uğramasıyla, perimenopozal dönemde kalan oosit sayısı ortalama 8000'e kadar düşer (42).

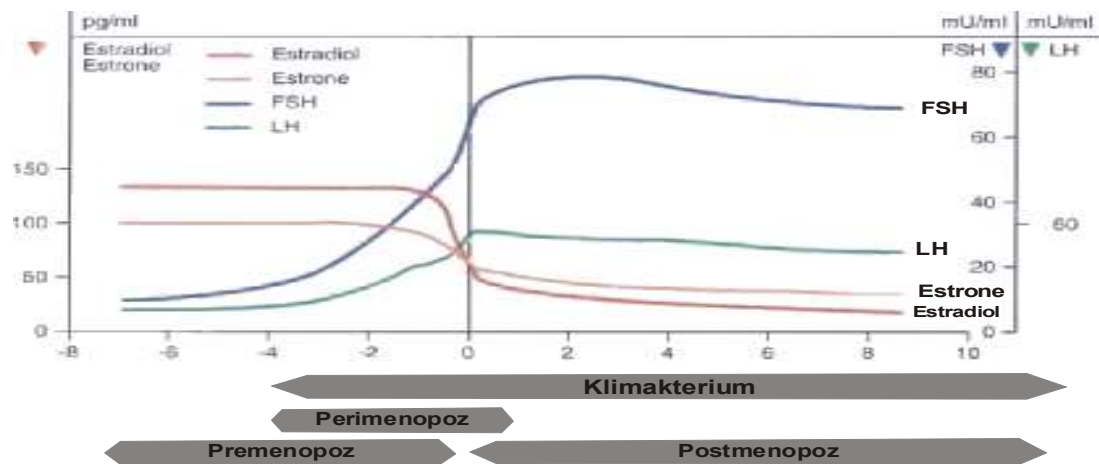
Foliküler azalmanın hızını tahmin eden matematik bir model geliştirilmiştir (Şekil 2.2). Bu mevcut olan datayı kullanarak; oosit kaybında, kalan oosit sayısı yaklaşık olarak 25.000 adete eşitlendiğinde olan hızlı artışın gözlemlendiği biexponensiyel azalışı göstermektedir. Bu modelde, azalış 37.5 yaşında meydana gelir. Bu noktada, foliküler atrezi hızı giderek artar. Bu hızlanmanın olmadığı durumda, model menopozun 71 yaşına kadar gecikebileceğini öne sürmektedir. Bu hızlanmada ki azalmanın nedeni tam olarak tanımlanamamaktadır. Ayrıca eğer azalış hızını etkileyen faktör yaş değil de folikül sayısı ise, azalmış folikül sayısına neden olabilecek diğer faktörlerin (genetik risk ve olası toksik maruziyet) erken bir hızlı azalış oranına ve erken menopoz yaşına neden olabilecekleri açıktır. Treloar (43) ve Vollman (44) isimli araştırmacılar, yaşam boyunca menstrual siklus sayısının kadınlar arasında farklılık gösterdiğini belirtmiş ve bunun da foliküllerin atrezi hızına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.



Şekil 2.2. Yaşa bağlı primordial folikül azalması (45)

2.1.3.2. Klimakterik dönemde reproduktif endokrin değişiklikler

Her menstrual siklusta oositlerin bir kısmı gelişmek üzere stimüle edilir. Dominant olan biri dışında diğerleri atreziye uğrar. Bu şekilde oosit içeren folikül sayısında azalma olur ve bunlar over stromasında saklanır. Normal döngü bu şekilde iken perimenopozal dönemde menopoza yaklaştıkça oositlerdeki atrezi hızlı bir şekilde olur ve overlerde bulunan folikül sayısı dramatik olarak azalır (42 - 46).



Şekil 2.3. Perimenopozal dönemdeki hormonal değişiklikler (47)

Premenopozal dönemde yaşlanan overde işlevsel farklılıklar ortaya çıkmaya başlar. Azalan oosit sayısı ile paralel olarak granüloza hücrelerince salınan ve FSH salınımını baskılayan inhibin azalır. İnhibinin azalması ile FSH'da artış görülür. FSH'da ki artış yaşlanan folikülün kalite ve kapasitesindeki azalmayı yansıtmakta, inhibindeki azalma ise pituiter gland tarafından salgılanan FSH salınımı üzerine granüloza hücre üretimi ile olan önemli negatif feedback etkisinin değiştiğini göstermektedir. İnhibin A ve inhibin B'nin her ikisinin bu olayda yer alması muhtemeldir. Çünkü inhibin A'nın luteal faz seviyeleri ve inhibin B'nin foliküler faz seviyeleri yaş ile azalmakta ve FSH'da yükselme olmadan önce ortaya çıkmaktadır. FSH seviyelerinin artışı ile foliküler faz kısalmakta ve östradiol seviyeleri erken olarak artmaktadır. Bu yüksek FSH seviyelerinin daha hızlı olarak foliküler gelişimi stimüle ettiğini desteklemektedir. Ama dikkatli yapılan çalışmalar östradiol seviyelerindeki erken ani artışların akselere olmuş foliküler büyüme sonucu değil siklusun başında ilerlemiş foliküler gelişim ve dominant folikülünün erken seçiminden olduğunu göstermiştir (47).

FSH ve inhibin arasındaki ters ve sıkı ilişki inhibini overyan foliküler devamlılıkta sensitif bir belirteç haline getirmekte ve bir başka deyişle FSH ölçümü inhibinin klinik değerlendirilmesi anlamına gelmektedir. Overyan foliküllerdeki inhibin sekresyonundaki düşüş 35 yaş civarı başlar, fakat 40 yaşından sonra hızlanır. Perimenopozal yıllar, FSH'nın postmenopozal seviyelere (20 IU/L den büyük) çıktığı ve LH'nın normal sınırlarda kaldığı dönemdir. Foliküllerin sayısının daha da azalması ile östrojen yapımı düşmeye başlar ve ani LH artışı görülür. Bu durum uygun olmayan düzeye ulaştığında, ovulasyon durabilir veya daha sık olarak düzensizleşir. Bu hormonal tablo, klinik yönden düzensiz siklulara neden olurken luteal fazın kısalması veya östrojenin karşılanmaması kendini anovuluar siklular ve endometrial hiperplazi ile gösterir. Ovulasyon tamamen durduğunda LH yükselmeye başlar ve adetlerin kesilmesi ile menoz başlar. Perimenopozda, FSH'nın 40mIU/ml veya üstünde değerlerine sıklıkla rastlanır. FSH'nın 100 mIU/ml'nin üstündeki değerleri hemen daima foliküler tükenmeyi gösterir. FSH, puberteden beri ilk kez LH düzeylerini aşmıştır. LH ve FSH değerlerindeki maksimum artışa, menozdan sonraki 2 - 3 yıl içinde rastlanır (Şekil 2.3). FSH'da 10 - 20 kat, yaklaşık olarak LH'da 3 kat artış gerçekleşir; bundan sonra gonadotropinlerde kademeli olarak ancak hafif şekilde bir azalma görülmektedir. Hayatın bu dönemlerindeki FSH ve LH düzeylerinde artma olması, over yetmezliğinin bir göstergesi olarak görülmektedir. FSH düzeyi LH'dan daha yüksektir; çünkü LH kandan daha hızlı temizlenmektedir (LH'nın yarılanma ömrü 20 dakika iken FSH'nın 3 -

4 saattir) ve muhtemelen LH için inhibin benzeri negatif feed back mekanizması da yoktur. Menopoz sonrası serum östradiol seviyesi 10 - 20 pikogram/ml dir ve çoğu östronun periferik dönüşümünden kaynaklanmaktadır (47).

Premenopozdaki kadınların dolaşımındaki baskın östrojen, 17 - β östradiol'dur. 17 - β östradiol'un serum konsantrasyonları, ovaryum folikülünün ve corpus luteumun olgunlaşması ve involusyonuna bağlıdır. Kadınlara premenopozal dönemde uygulanan ooferektomi, dolaşımdaki östrojen yoğunluklarını, ortalama 120 pikogram/ml'den 18 pikogram/ml'ye düşürür (Tablo 2.2). Buna göre, dolaşımdaki östradiolun % 95'i over kökenlidir. Foliküller azaldıkça östradiol konsantrasyonları giderek düşer. Zamanla daha az folikül kalır ve östradiol yoğunlukları, premenopozda ooferektomi geçirmiş kadınların östradiol düzeyine yaklaşır (47).

Postmenopozdaki başlıca östrojen ise, östron'dur. Östronun biyolojik potansı, östradiolun potansının üçte biri kadardır. Postmenopozal ovaryum veya adrenallerden hemen hemen hiç östron yapılmaz. Postmenopozal dönemde yapılan ooferektomi, dolaşımdaki östron veya östradiol düzeylerinde hiçbir anlamlı değişime yol açmaz. Dolaşımdaki östronun çoğu, androstenedionun ekstrasgladüler aromataz tarafından periferik dönüşümüyle meydana gelir. Aromataz enzimi karaciğer, yağ dokusu ve bazı hipotalamik nükleuslarda bulunmuştur. Ekstrasgladüler aromatazın aktivitesi, yaşa ve vücut ağırlığına bağlıdır. Postmenopozal kadınlarda dolaşımdaki östron seviyesi yaklaşık olarak 30 - 70 pg/ml'dir.

Postmenopozdaki kadınlarda bulunan östradiolun hepsi, östrondan östradiole dönüşümle meydana gelir. Postmenopozda, testosteron yapımı sabit kaldığı halde, testosteronun sadece yaklaşık %0.1'i östradiole dönüşür. Östron miktarı, menopozdan sonra, östradiolun dört katına çıkmaktadır (47).

Postmenopozal dönemde, androstenedion ve testesteron overlerden salgılanan başlıca hormonlardır. Bu dönemde androstenedionun başlıca sekrete edildiği yer adrenal bezdir ve overlerden sadece az bir miktarda sentezlenir (48). Postmenopozal dönemde androstenedion miktarı üreme çağı dönemine göre %62 oranında azalır (49). Bu dönemde sentezlenen androstenedion da periferik aromatazasyon ile östrona dönüşür. Postmenopozal dönemde östrojen seviyelerinin azalmasına bağlı olarak artan gonadotropinler over stromasını etkileyerek testesteron salınımını sağlarlar. Menopozda östrojen seviyesinde azalmayla artan androjen/östrojen oranı, bu dönemde kadınlarda hafif hirsutizme neden olur. Androjen prekürsörleri olan dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA - S), androsterodion ve aktif androjen olan

testesteronun sentezi adrenal bezde olur. Bunlardan DHEA - S sadece adrenal bezde üretilir ve üretimi sadece yaşa bağlı olarak azalır. Postmenopozal dönemde DHEA - S düzeylerinde üreme çağı dönemine göre %74 oranında azalma gözlenir. Postmenopozal dönemde testesteronun primer olarak androstenedion miktarları azaldığı için testesteron seviyelerinde üreme dönemine göre % 25'lik azalma gözlenir. Yaşın artmasıyla birlikte östrojen prekürsörlerine adrenal katkı azaldığı için hormon seviyeleri de sekonder seks karakterlerini idame ettirmede yetersiz kalmaktadır (49, 50).

Tablo 2.2. Menopozda dolaşımdaki hormon düzeylerindeki değişiklikler (50, 51, 9)

Hormonlar	Premenopoz	Postmenopoz
Östradiol	40 - 400 pg/mL	10 - 20 pg/MI
Östron	30 - 200 pg/mL	30 - 70 pg/mL
Testosteron	20 - 80 ng/dL	15 - 70 ng/dL
Androstenedion	60 - 300 ng/dL	30 - 150 ng/dL

2.1.3.3. Cerrahi oofektomi sonrası hormonal değişiklikler

Histerektomi uterusun cerrahi olarak çıkarılması, oofektomi ise overlerin çıkarılması işlemidir (10). Bu cerrahi sık yapılan tedavilerden birisidir ve sezeryandan sonra en çok uygulanan major cerrahi operasyondur (10). ABD'de histerektomi prevalansı 6.1/1000 ile 8.6/1000 arasında değişmektedir. Histerektomi uygulanan kadınların yaş ortalaması yaklaşık olarak 42.7'dir ve %75'ini 20 - 49 yaş grubundaki kadınlar oluşturmaktadır. Doğal menopoz yaşından önce yapılan oofektomi operasyonu hormonal dinamikleri dramatik olarak etkiler. Progresif olarak 5 - 10 yılda oluşacak geçiş dönemi yerine overyan östrojen, progesteron ve androjenlerin eksikliğiyle vücut akut olarak karşılaşır (9).

Judd ve ark.(9) postmenopozal oofektomi sırasında over venindeki hormon düzeylerine bakmışlar ve yüksek miktarda testesteron ile orta derecede androstenedion düzeyleri bulmuşlardır. Östrojen düzeylerinde over veni ile periferik venden bakılan arasında çok az bir fark olması overyan östrojen sekresyonunun minimal olduğunu

göstermektedir. Ooferektomi sonrası serum gonadotropin seviyeleri progresif olarak artar ve cerrahiye takiben 1 ay içinde klasik menopozal seviyeye genellikle ulaşır (9). Gonadotropin düzeyleri doğal menopozda yavaş ve progresif olarak artarken, cerrahi menopoz sonrası bu artış ani ve hızlı olur. Buna bağlı olarak menopoz dönemindeki yakınmalar, cerrahi menopozdan sonra daha hızlı ve daha şiddetli olarak yaşanır (10). Doğurganlık çağı, postmenopozal dönemde ve ooferektomi olmuş kadınlarda steroidlerin kan düzeyleri Tablo 2.3 de gösterilmiştir (52).

Tablo 2.3. Doğurganlık çağı, postmenopozal dönemde ve ooferektomi olmuş kadınlarda steroidlerin kan düzeyleri (52)

Hormonlar	Doğurganlık çağı (mg/gün)	Postmenoozal (mg/gün)	Ooferektomize (mg/gün)
Androstenedion	2 – 3	0,5 - 1,5	0,4 - 1,2
Dehidroepiandrosteron	6 – 8	1,5 - 4,0	1,5 - 4,0
DHEA-S	8 - 16	4 – 9	4 – 9
Testosteron	0,2 - 0,25	0,05 - 0,18	0,02 - 0,12
Östrojen	0,350	0,045	0,045

2.1.4. Menopozal Yakınmalar

2.1.4.1. Ürogenital değişiklikler

Geç postmenopozal yıllarda veya cerrahi uygulamasından yıllar sonra vajinit, pruritis, dispareni ve stenozun eşlik ettiği vajinal mukozalarda atrofi oluşur. Genitoüriner atrofi yaşam kalitesini etkileyen bir dizi değişik semptomu yol açar. Üretra ve mesanede görülen mukozal incelme sonucu dizüri ile birlikte üretrit, urge inkontinans ve sık idrara çıkma görülür. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları postmenopozal intravajinal östrojen tedavisi ile etkili şekilde önlenabilir (53).

Östrojen hormonunun azalması ile birlikte vajina kollajen ve yağ dokusu kaybeder ve vajinanın su tutabilme yetisi azalır. Vajinal duvarlar çekilirken rugalar düzleşir ve kaybolur. Dış fibröz tabakasını kaybeden yüzey epiteli sadece bir hücre tabakasından oluşacak şekilde inceler. Yüzeyel ve bazal hücreler arasındaki oran belirgin düşer. Bunların sonucunda vajinal yüzey hassaslaşır, en ufak travmada kanamaya yatkınlık artar. Bu değişiklikler oluşurken vajinal duvarlarda bulunan kan damarları daralır ve sebace bezlerde oluşan sekresyonlar azalır. Zamanla vajinanın kendisi

kontrakte olur ve esnekliğini kaybederken, labia minör daha soluk, daha küçük hale gelir. Ayrıca pH daha alkali olur. Vajen PH'sının alkali olması ile vajinal ortam laktobasil için daha yaşanmaz hale gelir. Ürogenital ve fekal patojenlerin enfeksiyon yapma riskleri artar. Enfekte eden organizmalar üriner sistem boyunca çıkarak üretrit, üriner sistem enfeksiyonları ve sistit yapabilir (11).

Bazen postkoital kanamayla birlikte olan dispareni ileri derecede atrofi olmuş vajinanın ve azalmış lubrikasyonun kaçınılmaz bir sonucudur. Seksüel olarak aktif olmayan kadınlarda bile atrofik vajinit kaşınmaya, irritasyona ve yanma hissine yol açabilir. Östrojenin etkisini veya yokluğunu belirlemek için pH ölçümü kolay bir yoldur. Östrojen eksikliğinde hemen hemen her zaman pH 4.5'den yüksek çıkar (54, 55)

Uterus hem endometrium hem de myometriyumun atrofisi sonucu küçülür. Bu küçülme özellikle küçük ve orta boy uterus myomları olan kadınlar için önemlidir. Myomun boyutlarındaki küçülme ve semptomların kaybolması, çoğunlukla cerrahi tedavi gerekliliğini ortadan kaldırabilir. Foliküler aktivitenin bitmesiyle, endometriumun uyarımı da son bulur. Endometriumun ektopik yerleşiminde de inaktivasyon olur. Böylece, endometriozisin semptomatik alanlarının giderek küçülmesiyle verdiği rahatsızlık da azalır. Ayrıca tubalar ve overler de küçülür (56).

Her ne kadar gerçek stres inkontinansın östrojen tedavisinden etkilenmediği tartışılrsa da bazı bilim adamları östrojen tedavisiyle hastaların %50'den fazlasında stres inkontinansın azaldığını veya tedavi ettiğini iddia etmektedirler (57 - 59). Bu klinik problemi araştıran iki randomize çalışma östrojen tedavisinin yararını göstermede başarısız olmuştur (60, 61). Östrojen tedavisinin inkontinans üzerindeki etkisi halen kafa karıştırıcı ve rahatsızlık vericidir (11).

Yaşlanma ile deri kollajen içeriğinde elastikiyetinde ve deri kalınlığında oluşan azalma büyük miktarda postmenopozal östrojen terapisi ile önlenebilir (62 - 66). Östrojenin kollajen üzerindeki etkisi hem kemikte hem de deride belirgindir. Kemik kitlesi ve kollajen menopozdan sonra paralel şekilde azalır. Östrojen tedavisi kollajen yapım - yıkım hızını azaltır ve kollajen kalitesini iyileştirir (67, 68).

2.1.4.2. Vazomotor Semptomlar

Vazomotor kızarıklık klimakteriumun ana bulgusu olarak görülmektedir ve çoğu postmenopozal kadın tarafından bir dereceye kadar yaşanmaktadır. Sıcak basması baş, boyun ve göğüs derisinin ani kızarması ile beraber yoğun olarak vücut sıcaklığının artma hissini bazen de yoğun terleme ile bitmesini tanımlamaktadır. Semptomun süresi birkaç

saniyeden birkaç dakikaya kadar değişir ve nadiren de bir saati bulur. Sıklığı nadir olabilir veya her birkaç dakikada bir tekrarlayabilir. Sıcak basmaları gece vakti daha sık ve ciddidir (kadın sıklıkla uykudan uyanır) veya stres zamanlarında da daha sık görülür. Ilık bir ortamda, sıcak bir ortamla karşılaştırdığında sıcak basmaları daha seyrek, daha hafif ve zaman olarak daha kısa olur (69).

Massachusetts Kadın Sağlığı Çalışmasında premenopozal periyotta sıcak basması oranı %10 iken menslerin bitiminden sonra bu oran yaklaşık olarak %50'ye yükselmiştir. Menopozdan yaklaşık 4 yıl sonra sıcak basma oranı %20'ye düşmüştür (70).

Her ne kadar sıcak basması premenopozda görülse de temel olarak postmenopozun major bir semptomudur ve çoğu kadında 1 - 2 yıl sürerken bazılarında 5 yıldan fazla sürebilir (11).

Yapılan bir çalışmada, oofektomili farelerde ameliyat sonrası vücut ısılarının 28.4 ± 0.33 derece, kontrol grubundaki farelerin ise 27.0 ± 0.2 derece olduğu ve gruplar arası ısı farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (71).

Sıcak basmalarının fizyolojisi anlaşılamamıştır ama açık olarak hipotalamustan kaynaklanmaktadır ve östrojendeki azalma ile ortaya çıkmaktadır. Sıcak basmaları ile östrojen azalması arasındaki korelasyon klinik olarak östrojen terapisinin etkinliği ve gonadal disgenез gibi hipoöstrojen durumlarında sıcak basmalarının görülmemesi ile de desteklenmektedir. Hipogonadal kadınlar ancak ve ancak östrojen verilmesi, daha sonrasında da azalması ile sıcak basması yaşayabilirler. Her ne kadar premenopozal dönemdeki cerrahi menopozda kadınların daha ciddi vazomotor reaksiyon yaşadıklarına dair yaygın bir klinik inanç varsa da bu konuyu araştıran tek objektif çalışmada böyle bir bulgu saptanmamıştır (72).

Sıcak basmaları ile birlikte LH'da (FSH'da değil) artış olur ve hasta subjektif olarak sıcak basmalarının başladığını hisseder. Bu aurayı tüm vücut yüzeyinde ölçülebilir bir sıcaklık artışı takip eder. Kısaca sıcak basması birikmiş vücut ısısının bir salınımı değil, sıcaklık salınım mekanizmalarının ani ve uygunsuz uyarılmasıdır. LH yükselmesi ve beyindeki sıcaklık değişimi ile ilişkisi anlaşılamamıştır. Hipofizektomi sonrası sıcak basmalarının görülmesi mekanizmanın direkt olarak LH salınımına bağlı olmadığını göstermektedir. Sıcak basmalarını stimüle eden aynı hipotalamik olay aynı zamanda gonadotropin releasing hormon (GnRH) sekresyonunuda stimüle eder ve LH seviyesini yükseltir. Bu muhtemelen hipotalamusta nöronal ve otonomik aktiviteyi arttıran nörotransmitterlerde görülen değişikliklere sekonderdir (73).

2.1.4.3. Psikofizyolojik Etkiler

Menopoz döneminde görülen psikolojik değişiklikler fizyolojik sebepler yanında bireysel, kültürel, sosyal ve yaşa özgü etkenlerle de ilişkili bulunmuştur (74).

Psikologlar tarafından yapılan araştırmalara göre, menopozun bir değişim dönemi olduğu ve kadınların bu döneme ilişkin yaşadıkları sıkıntıların adet kanamasının sona ermesinden çok sağlık, yaşlanma, psikolojik ve sosyal yaşamdaki değişiklikler gibi psikososyal etkilere bağlanabileceğini göstermiştir. Jinekologlar tarafından yapılan çalışmalarda ise menopoza bağlı ortaya çıkan semptomlar, hormon seviyesindeki değişimlere bağlanmıştır. Bu iki farklı bakış açısı psikososyal görüş ve biyolojik görüş adı altında ifade edilmektedir. Menopoz döneminde meydana gelen psikososyal ve biyolojik değişiklikler psikolojik problemler için tetikleyici olmaktadır (75).

Menopozun mental sağlık üzerinde kötü bir etkisi olduğuna dair olan görüş psikiyatrik literatür ve genel popülasyon üzerinde yapılan araştırmalar tarafından desteklenmemektedir (76 - 78). Massachusetts kadın sağlığı çalışmasından elde edilen takipsel bilgilerde menopozun kadınlarda artan depresyon ile bağlantılı olmadığı görülmüştür (79). Premenopozal kadınlarda yapılan takipsel çalışmada oofektomi ile birlikte veya oofektomi olmadan yapılan histerektominin orta yaşlı kadınlar üzerinde negatif bir psikolojik etkisi tespit edilmemiştir (80).

Perimenopozal dönemde kötü uyku paterni sebebi ile emosyonel stabilite kötüleşebilir. Sıcak basmasının uyku kalitesi üzerinde kötü bir etkisi vardır (81 - 83). Östrojen terapisi uyku kalitesini iyileştirir, uykuya dalma zamanını azaltır ve rapid eye movement (REM) uykusunun süresini uzatır (84 - 86).

2.1.4.4. Algılama ve Alzheimer Hastalığı

Değerlendirme metoduna bağlı olarak östrojenin kognisyon üzerindeki özellikle de kelime hafızası üzerindeki yararlı etkisi literatürde bulunur (87, 88). Yine de östrojenin hafıza ve algılamada yararı var mı yok mu bir fikir birline varılamamıştır (11). Kadınlar erkeklerden hemen hemen üç kat daha fazla Alzheimer hastalığına yakalanmaktadır. Östrojen santral sinir sistemini multiple mekanizmalar aracılığıyla koruma yeteneğine sahiptir. Örneğin östrojen oksidasyon ile indüklenen nöral hasara karşı koruyucudur; östrojen amiloid P komponentin (Alzheimerli hastalarda nörofibriller yumaklarda bulunan glikoprotein) serum konsantrasyonunu düşürür. Östrojen özellikle dentritik omurilik yoğunluğu başta olmak üzere sinaps sayısını ve nöronal büyümeyi artırır (89 - 91). Östrojen amiloid peptidler tarafından oluşturulan serebrovasküler

toksisiteye karşı koruyuculuk sağlar. Sinaptik formasyonu arttırarak ve nöronal büyümei sağlar (92 - 94).

2.1.4.5. Osteoporoz

Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikroyapısındaki bozulmalar ile karakterizedir. Bu özellikler ise kemik kırılmasını arttırarak, çok az travmayla veya travmasız olarak fraktür riskini arttırmaktadır. İskelet iki tip kemikten oluşur. Kortikal kemik total kemiğin %80'ini oluştururken trabeküler kemik içi kırmızı ilik ve yağ ile dolu olan bal peteğine benzer bir yapıdan oluşur ve böylece hacim başına daha fazla alan sağlar (11).

Menopozdan sonra yıllık trabeküler kemiğin %5 ve total kemik kitlesinin % 1 - 1.5 gibi yüksek oranları kaybedilir. Bu hızlanmış kayıp yaklaşık 5 yıl sürer. 5 yıl sonunda kemik kaybı belirgin şekilde azalır ama yaşla bağlantılı kayıp devam eder (95).

Tüm bu hormonal değişikliklerin cerrahi menopozda daha kısa sürede ve daha şiddetli yaşanması kemik dokusunun doğal menopoza göre daha olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Ooforektomiden sonra, ilk altı yıl içinde kemik kaybı, yılda ortalama % 3.9'dur ve sonraki yıllarda bu oran her yıl başına % 1 olarak devam eder. Fizyolojik menopoz sonrası, toplam kemik kaybı, her yıl başına % 1 - 2'dir (95).

Östrojen remodeling üzerinde tonik bir baskılanma uygular. Osteoklastik ve osteoblastik aktivite arasında denge oluşturur; östrojen yokluğunda osteoklastik aktivite daha dominant hale gelerek kemik rezorpsiyonu gelişir. Seks steroidlerinin kemiği nasıl koruduğu henüz kesin olarak bilinmemektedir ama artan bilgiler bize moleküler düzeyde hem hormon reseptörleri tarafından genomik transkripsiyonu içeren klasik yolağın, hem de apoptozu inhibe eden nongenomik bir yolağın olaya katıldığı kompleks ilişkilerin iş başında olduğunu düşündürmektedir (96, 97). Östrojenin etkileri primer olarak kemik ve daha da önemlisi vitamin D metabolizması, kalsiyumun renal ve intestinal işlevi üzerindedir (11).

Postmenopozal dönemde etkin uygulanan hormonal tedavi, tüm osteoporotik kırıkları azaltmaktadır. Bu sonuçlar randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmiştir (97 - 99).

2.1.4.6. Kardiyolojik Değişiklikler

Menopoz, kardiyovasküler sistem açısından kesin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kadınlarda kardiyovasküler sistem üzerindeki değişiklikler premenopozal

dönemde başlar perimenopozal dönemde belirginleşir ancak klinik etkiler postmenopozal dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu durum östrojen eksikliğinin postmenopozal dönemde daha belirgin hale gelmesi ve yaşla ilişkilendirilmiştir (100, 101).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için çeşitli risk faktörleri; ailede KVH öyküsü, diyabet, sigara kullanımı, kronolojik yaş, prematür menopoz, obezitedir. Menopozdan önce erkeklere göre daha düşük seviyelerde bulunan plazma LDL kolesterol seviyeleri menopozla birlikte artmaya başlar (102).

Çoğu kardiyovasküler hastalık major damarlarda meydana gelen aterosklerozdan kaynaklanır. Arterlerde bulunan “yağlı çizgi” klinik olarak önemli lezyonların prekürsörüdür. Bu yüzden yağlı çizgi fibröz plaktan önce oluşur, endotel yüzeyinin altında gelişir ve yağla dolu makrofajlar (köpüksü hücreler) tarafından domine edilir. Hasar görmüş endotel sitokin, adezyon molekülleri ve aterosklerotik plak oluşumunda yer alan diğer inflamatuvar ajanları eksprese eder. İşlem dolaşımdaki monositlerin endotel kısmına yapışma ve agregasyonla başlatılır ve inflamatuvar cevap stimüle edilir. Monositler endotele penetre olarak intimaya geçip lipid ile dolarlar ve köpüksü hücrelere dönüşürler. İlk basamak olan monositlerin endotele yapışması dolaşımda yükselen kolesterol ve LDL kolesterol ile indüklenebilir. Aterosklerotik plakta biriken kolesterolün büyük çoğunluğu sirkülasyonda bulunan LDL kolesterolden gelmektedir. Plakların boyut olarak büyümeleri instabiliteye, rüptüre ve protrombotik bir durum yaratmaya olan eğilimlerini arttırır (11).

Total ve LDL kolesterol seviyesi perimenopozal yıllarda kadınlarda erkeklere oranla daha düşüktür ancak ilerleyen yaşla beraber bu seviyeler yavaş bir şekilde artar. Postmenopozal yıllarda koroner kalp hastalıkları sıklığı 2 katına çıkar. Bunun nedeni 60 yaş civarında aterojenik lipid düzeylerinin erkeklere göre daha fazla olmasıdır (103).

Yapılan çalışmalar; koroner kalp hastalıkları ile kolesterol arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (104, 105). Kadınlarda koroner kalp hastalığının en önemli belirteci düşük HDL - Kol (yüksek dansiteli lipoprotein) seviyesidir (104 - 106). Kadınlarda HDL - Kol seviyesi yaklaşık olarak 55 - 60 mg/dl'dir. Plazmadaki HDL - Kol seviyelerinde 10 mg/dl'lik bir düşüş, Koroner arter hastalıklarında % 40 - 50 oranında artışa sebep olmaktadır. Koroner arter hastalığı olan postmenopozal kadınlarda plazmada yüksek HDL - Kol seviyelerini saptamak nadirdir ancak yüksek düzeylerde olan kadınlarda da koroner arter hastalığı görmek mümkündür (107). Postmenopozal dönemde özellikle HDL - 2 tipi azalırken, HDL - 3 tipi artar. Kardiyovasküler sistemde

postmenopozal dönemde meydana gelen değişikliklere bakacak olursak; total kolesterol, LDL - Kol ve lipoprotein (a) artar ve HDL - Kol azalır. Kan basıncı ve periferik damar direnci artar. Kalbin kas kütlesi artarken, atım hacmi azalır ve sol ventrikülde büyüme ile sol ventrikül fonksiyonlarında azalma olur. Endotel bağımlı endotelin - 1 ve endotel bağımsız kalsiyum girişi artar. Östrojenin kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu etkilerinden birisi de NO sentezini arttırmaktır. Östrojen, gen ekspresyonu yoluyla NO sentetaz enzimi üzerinden NO sentezini artırır. Kuvvetli bir vazodilatör olan NO endotelin - 1 tarafından başlatılan vazokonstrüksiyonu karşılar. Östrojenin azalmasıyla postmenopozal dönemde arterlerde endotelin - 1 etkisi baskın hale gelir. Östrojenin bir diğer kalbi koruyucu etkisi iyon kanalları üzerinden gerçekleşir. Östrojen kalsiyumun hücre içine girişini inhibe eder ve potasyum kanallarının aktivasyonunu sağlayarak NO salınımını artırır. Postmenopozal dönemde hemostatik sistemde de bir takım değişiklikler meydana gelir. Fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör - 1 (PAI - 1), faktör 7 düzeyleri artarken, antitrombin - 3, protein C ve S seviyeleri değişmez. Bu koagülasyon faktör ve proteinlerinin genleri karaciğerde östrojen reseptörleri tarafından regüle edilmektedir. Bu değişikliklerle postmenopozal dönemde kan daha viskoz hale gelirken trombosit agregasyonuna eğilim artar. Perimenopozdan postmenopozal döneme geçiş sürecinde alınan fazla kilolar ile, kardiyovasküler risk faktörlerinde kötüleşme düzeyi arasında güçlü bir korelasyon olduğu bilinmelidir (108).

2.2. Serbest Radikaller

2.2.1. Serbest Radikallerin Tanımı ve Oluşumu

Atomlar, nötron ve protonun oluşturduğu bir çekirdek ve bu çekirdeğin çevresinde dönen elektronlardan oluşurlar. Tüm kimyasal tepkimeler hemen daima atomların dış orbitallerindeki elektronlar sayesinde gerçekleşir. Pauli eksklüzyon ilkesine göre her bir orbitalde spinleri zıt yönde iki elektron bulunması gerekir (109, 110). Serbest radikaller, bir ya da daha fazla ortaklanmamış elektron içeren atom veya moleküllerdir. Serbest radikaller elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü veya yüksüz olabilirler, yarı ömürleri oldukça kısadır. Ortaklanmamış elektronlarından dolayı bu tür maddeler oldukça reaktiftirler. Radikal olmayan maddeler ile reaksiyona girerek yani bunları redükte veya okside ederek yeni radikal oluşumuna yol açabilirler ve zincir reaksiyonunu başlatırlar (111 - 115).

Serbest radikaller başlıca üç yolla meydana gelirler (114):

1. Kovalent bağı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birinin kalarak hemolitik bölünmesiyle

2. Normal bir molekülden bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesiyle

3. Normal bir moleküle bir elektronun eklenmesi yoluyla

Bu tepkimelerden herhangi birinin oluşmasıyla, radikal olmayan türler radikal haline gelir. Serbest radikaller ile radikal olmayanların tepkimeleri sonucu, tepkimeye giren moleküller sıra ile serbest radikallere dönüşür ve hasar zinciri ilerleyerek yayılır.

2.2.2. Serbest Radikal Kaynakları

Oksijen ve nitrojen molekülleri serbest radikal kaynaklarıdır. Metabolik olaylar sırasında serbest radikal oluşumu meydana geldiği gibi, organizmanın dış etkenlere maruz kalmasıyla da oluşabilir. Serbest radikal kaynakları, bu nedenle endojen ve ekzojen olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (116).

Endojen Kaynaklar (116)

- Mitokondrial elektron transport zinciri
- Mikrozomal elektron transport zinciri
- Oksidan enzimler:
 1. Ksantin oksidaz
 2. İndolamin dioksijenaz
 3. Triptofan dioksijenaz
 4. Siklooksijenaz
 5. Lipooksijenaz
 6. Monoaminooksidaz
- Fagositik hücreler:
 1. Nötrofil
 2. Monosit ve makrofajlar
 3. Eozinofiller
 4. Endotelyal hücreler
- Otooksidasyon reaksiyonları

Ekzojen Kaynaklar

- Diyetsetel

1. Doymamış yağ asitleri ve hayvansal proteinler bakımından zengin, sebze ve meyve bakımından fakir beslenme
 2. Obezite
 3. Aşırı demir ve bakır alımı
 4. Gıdaların uygun olmayan koşullarda hazırlanması ve saklanması
 5. Alkol
- Çevresel
 1. İyonize radyasyon
 2. Hava kirliliği
 3. Sigara
 4. Asbest, pestisitler gibi kirleticiler
 5. Güneş ışığı
 6. Isı şoku
 7. Stres
 - İlaçlar
 1. Antineoplastik ajanlar(adriamisin)
 2. Glutasyon tüketen ilaçlar(asetaminofen)

2.2.2.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Moleküler oksijene tek elektron transferi suretiyle organizmada oksidasyon reaksiyonları meydana gelir. Diradikal doğasının bir sonucu olarak moleküler oksijen yüksek derecede reaktif oksijen türleri (ROT) oluşturma eğilimindedir (114).

Oksijenin bir elektron almasıyla süperoksit radikali (O_2^{\bullet}) oluşur. Eğer iki elektron transfer edilirse hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Kuvvetli oksidan bir madde olan hidrojen peroksit ikiden fazla elektron alabilir ve oldukça sitotoksik ürünlere dönüşebilir. Ferro demir (Fe^{+2}) üçüncü elektronunu hidrojen perokside transfer ederse O-O bağı kırılarak, su ve hidroksil radikali oluşur. OH^{\bullet} radikali en güçlü serbest radikaldir (111, 113). Oluşan reaktif ara ürünlerin hepsi radikal değildir (111 - 113). Reaktif oksijen ürünleri bu özellikleri ile iki ana başlık altında incelenmektedir. Radikal olmayan bileşiklerin de kimyasal aktivitesi oldukça yüksektir (Tablo 2.4), (111 - 113, 116 - 118).

Tablo 2.4. Reaktif Oksijen Ürünleri (111 - 113, 116 - 118)

RADİKALLER		RADİKAL OLMAYANLAR	
$O_2^{\bullet-}$	Süperoksit	H_2O_2	Hidrojen peroksit
OH^{\bullet}	Hidroksil	1O_2	Singlet oksijen
HO_2^{\bullet}	Hidroperoksil	$HOCl$	Hipokloröz asit
RO^{\bullet}	Alkoksil	$ONOO^{\bullet}$	Peroksinitrit radikali
ROO^{\bullet}	Peroksil	O_3	Ozon
NO^{\bullet}	Nitrik oksit	$LOOH$	Lipid hidroperoksit
NO_2^{\bullet}	Azot dioksit		

2.2.2.1.1. Süperoksit Radikali: ($O_2^{\bullet-}$)

Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$) hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedir. Süperoksit radikalının zayıf oksidan olması nedeniyle kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Fakat süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonla O_2 ve H_2O_2 demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO^{\bullet} radikallerini oluşturmaktadırlar. Üretilen OH^{\bullet} radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (117).

Çok kısa bir yarı ömre sahip olan süperoksit radikalleri dismutasyon reaksiyonu ile H_2O_2 ve oksijen üretirler. Spontan olarak meydana gelen dismutasyon reaksiyonu süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenmektedir (117).

Süperoksit radikalının fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit (NO^{\bullet}) ile birleşmesiyle bir reaktif oksijen türü olan peroksinitrit ($ONOO^{\bullet}$) meydana gelir. Peroksinitrit ise, nitrit (NO_2^{\bullet}) ve nitrat (NO_3^{\bullet}) oluşturmak üzere metabolize edilir. Peroksinitrit, azot dioksit (NO_2^{\bullet}), hidroksil radikali (OH^{\bullet}), nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi toksik ürünlere dönüşebilir. Peroksinitrit, nitrik oksitin (NO^{\bullet}) zararlı etkilerinden sorumludur (117, 111 - 113).

2.2.2.1.2. Hidrojen Peroksit: (H_2O_2)

Hidrojen peroksit, moleküler oksijenin etrafındaki moleküllerden iki e- alması veya süperoksit radikalının bir e- alması sonucu oluşur. Dismutasyon sonucu spontan ya

da süperoksit dismutazın kataliziyle, iki süperoksit iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluşturur (111 - 113, 115).

Eşleşmemiş elektronu olmadığı için hidrojen peroksit serbest radikal değildir. Buna rağmen ROT kapsamına girer ve serbest radikal reaksiyonlarında önemli rol oynar. Çünkü Fe^{+2} veya diğer geçiş metallere varlığında Fenton reaksiyonu, süperoksit radikalinin ($O_2^{\bullet-}$) varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini (HO^{\bullet}) oluşturur (111 - 113, 115, 116, 119).

Süperoksit radikalinin lipid solubilitesi sınırlı olduğu halde hidrojen peroksit lipid solubldur. Bu nedenle olduğu yerden uzakta hidrojen peroksit hasar oluşturabilir (111 - 113, 115).

2.2.2.1.3. Hidroksil Radikali (OH^{\bullet})

Hidroksil radikali (OH^{\bullet}), hidrojen peroksitten Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonu sonucu oluşmaktadır (109, 120 - 122).

Son derece oksidan olan hidroksil radikalının yarılanma ömrü çok kısadır. Çok reaktif olduğu için lipid, protein ve nükleik asitler (DNA ve RNA) başta olmak üzere hemen hemen tüm hücrel moleküllerle reaksiyona girebilmektedir. Radikal olmayan biyolojik moleküllerle zincir reaksiyonlar başlatır. OH^{\bullet} radikali DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile reaksiyona girerek, baz modifikasyonlarına yol açabilir. Oluşan hasar çok kapsamlı olursa hücrel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (111 - 113, 115, 120). Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak tiyol radikalleri (RS^{\bullet}), karbon merkezli organik radikaller (R^{\bullet}), organik peroksitler ($RCOO^{\bullet}$) gibi yeni radikallerin oluşmasına ve sonuçta büyük hasara neden olur (113, 115).

2.2.2.1.4. Singlet O_2 (1O_2)

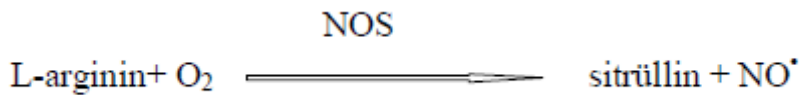
Serbest radikal olmamasına rağmen serbest radikal reaksiyonlarını başlattığından serbest radikal sınıfına dahil edilmiştir. Singlet O_2 , verilen enerji sonucu oksijenin elektronlarından birinin kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süperoksit radikalinin dismutasyonu ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir (111 - 113).

Tablo 2.5. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO₂, NO⁺, NO⁻), (115)

REAKTİF NİTROJENLER			
NO	Nitrik oksit	NO ⁺	Nitrozil katyon
OONO ⁻	Peroksinitrit	NO• ₂	Nitrojen dioksit
ONOOH	Peroksinitrit asid	N ₂ O ₃	Dinitrojen trioksid
NO ⁻	Nitroxyl anyon	HNO ₂	Nitroz asid
NO ₂ Cl	Nitril klorid		

2.2.2.2 Nitrik Oksit (NO)

Renksiz ve son derece toksik atmosferik bir gaz olan NO'nin yarı ömrü çok kısadır. NO; bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu nedenle radikal tanımına uymaktadır. Lipofilik özellikte olan NO, oksijensiz ortamda oldukça stabildir ve suda çözünür. Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir; birçok dokuda fizyolojik süreçlerin kontrolünde yer alan önemli bir sinyal molekülüdür. Nörotransmisyon, immün direnç, apoptozis kontrolü gibi birçok olayda rol alır. Biyolojik etkilerini hem grupları, sülfidril grupları, demir ve çinko gibi hedef moleküllerde gösterir. NO sinir hücresi, endotel hücresi, makrofaj, trombosit, düz kas hücresi ve birçok hücrede L-Argininden nitrik oksit sentetazlar (NOS) olarak adlandırılan bir dizi enzim tarafından sentezlenir.



NOS fiziko - kimyasal ve kinetik özelliklerine göre iki gruba ayrılır.

- Konstitütif (yapısal) nitrik oksit sentetaz (cNOS):** Özellikle damar endoteli, periferik ve santral sinir sistemi gibi dokularda bulunur. eNOS ve nNOS olarak iki izoformu dokularda her zaman mevcuttur, ama aktif değildir. Enzim hücre içi iyonize Ca⁺² konsantrasyonunun arttığı durumlarda aktiflenir. Bu yüzden, normal biyolojik sistemlerde düşük miktardaki NO sentezinden sorumludur.
- nNOS kaynaklı NO:** Santral sinir sisteminde nöromodülatör olarak rol oynar, sinapsların şekillenmesine yardımcı olur, koku alma, görme, ağrıyı algılama, hafızanın oluşması gibi işlevlerde görev alır.

Periferik sinir sisteminde nörotransmitter olarak, solunum fonksiyonlarında, penil ereksiyonda, gastrointestinal sistem motilitesinde, mesane sfinkter işlevinde ve tüm dokuların kan basınçlarının ve akış hızının düzenlenmesinde rol alır.

eNOS kaynaklı NO: Kan damarı tonusunun ayarlanması, kan basıncının düzenlenmesi ve vazodilatasyondan sorumludur. Endotel kaynaklı olan NO bilinen en güçlü vazodilatördür. Trombositlerde c - GMP düzeylerini yükselterek hem invivo hem invitro olarak trombosit adezyon ve agregasyonunu bloke eder (121 - 125).

Lipid peroksit radikalleriyle tepkimeye girerek, hücre içi lipid oksidasyonundaki otokatalitik reaksiyon zincirini bozarak antioksidan ve anti-aterosklerotik etki gösterir.

Lipid peroksidasyonunu düşük konsantrasyonlarda artırabilir. Süperoksit radikalleriyle etkileşir. Süperoksit fazlalığında peroksinitrite bağlı olarak proaterojenik etki oluşabilir. NO fazlalığında ise peroksinitritin prooksidan etkisi NO'nun antioksidan etkisi ile baskılanır ve bu yolla antiaterojenik etki sağlanır (116).

İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS): Bu enzim makrofaj, lökosit, damar endotel hücrelerinde sentez edilmektedir. Aktivasyonu Ca^{+2} 'a bağımlı değildir. Spesifik sitokinlerle aktivasyon sonucu NOS indüksiyonu ve NO sentezi gerçekleşir. NO sentezi indüksiyon sonrası saatlerce hatta günlerce devam edebilir. Özellikle nonspesifik immünitede önemli rol oynar. Hücrenin genel yapısında mevcut değildir. Hücrenin sitokinler ile temasını takiben üretimi uyarılır (121 - 125).

2.2.3. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Serbest oksijen radikallerinin, birçok organ ve sistemleri etkileyen pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı öne sürülmektedir (Şekil 2.4), (126).

Oksijen radikalleri fazla miktarda olmadıkça patolojik etkileri başlamaz. Enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı (pO_2), ozon (O_3) ve azot dioksit ($NO_2 \bullet$), kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle reaktif oksijen ürünlerinin arttığı bilinmektedir. Serbest radikaller hücrelerin lipit, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi bütün önemli bileşikleriyle tepkimeye girerek hücrede işlev bozukluğu yaparlar (113).

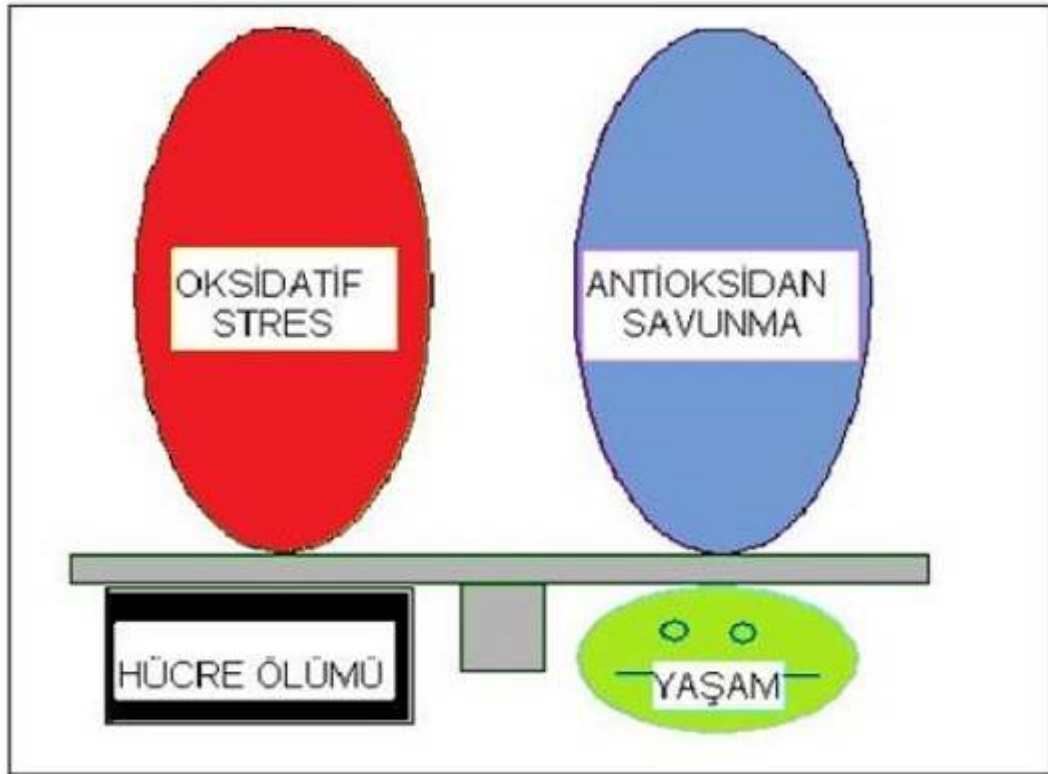


Şekil 2.4. Serbest Radikallerin Etkileri (126)

Serbest oksijen radikalleri tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı oluştururlar. Hücre hasarının önemli bir nedeni hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROT) ve serbest radikallerin artışıdır. Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aterogenez, amfizem/bronşit, parkinson hastalığı, duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsis, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, down sendromu, yaşlanma, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu hücre hasarı söz konusudur (114).

2.2.4. Oksidatif Hasar

Yaşam, reaktif oksijen türlerinin üretilmesi ve bunların antioksidanlar tarafından aynı hızla ortadan kaldırılması ile karakterizedir. Oksidatif stres durumunda dengenin sağlanabilmesi için antioksidanların sürekli olarak rejenerasyonu zorunludur (Şekil 2.5), (127).



Şekil 2.5. Oksidatif stres ve antioksidan savunma arasındaki denge (127)

Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri

Lipid Peroksidasyonu(LPO), hücre membranında bulunan fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısındaki poliansatüre yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından peroksit, alkol, aldehid, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli zararlı ürünlere dönüşmesidir (128).

Lipit peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri ($L\bullet$) ve lipid peroksit radikallerinin ($LOO\bullet$) oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir.

Serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna "nonenzimatik lipid peroksidasyonu" , araşidonik asit metabolizması sonucu oluşan serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna ise "enzimatik lipid peroksidasyonu"denir (113, 120).

Genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ile membranda lipid radikali oluşur. Lipid radikali ($L\bullet$)

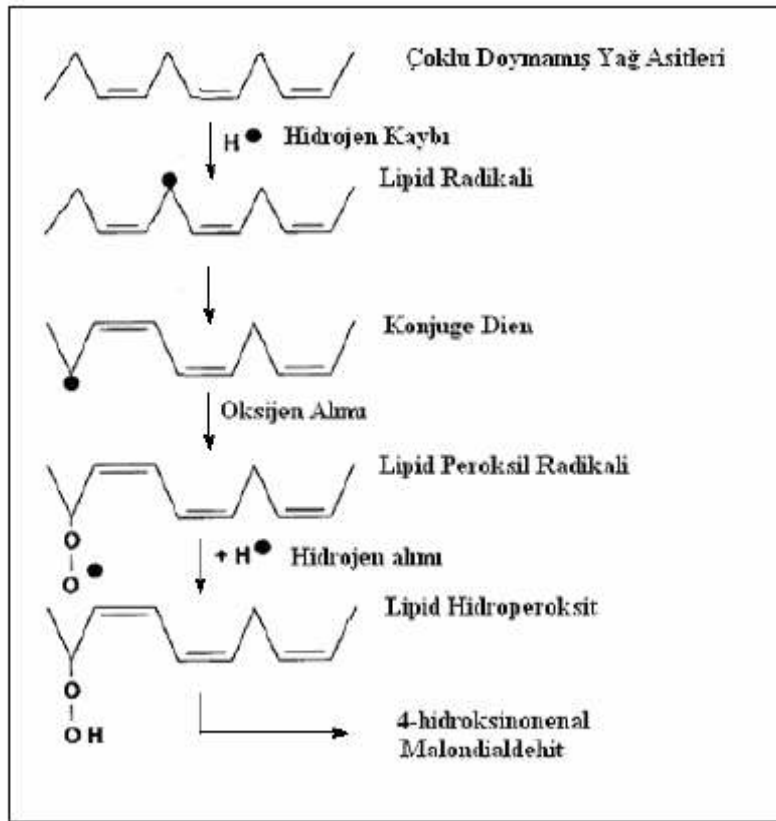
dayanaksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikallerinin ($L\bullet$) moleküler oksijenle (O_2) etkileşmesi sonucu lipid peroksit radikalleri ($LOO\bullet$) ve molekül içi çift bağ pozisyonlarının değişmesiyle konjuge dien yapıları oluşur. Lipid peroksit radikalleri ($LOO\bullet$), membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine ($LOOH$) dönüşürler. Böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder (113).

Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerinin ($LOOH$) geçiş metalleri iyon katalizi ile aldehid ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesiyle sona erer. Oluşan bileşiklerden biri olan malondialdehid (MDA), membranlarda çapraz bağlanma ve polimerizasyona neden olarak esneklik kaybı, iyon transportu, enzim aktivitesinde bozukluklar ve hücre yüzey determinantlarının agregasyonu gibi pek çok patolojiye yol açar. Lipid peroksidasyon ürünleri tayininde tiyobarbitürik asit reaksiyonu, konjuge dienlerin UV absorpsiyonu, oksijen tutma yeteneğinin ölçülmesi gibi pek çok metod kullanılmaktadır. Ayrıca, oluşan dien konjugatlarıyla lipid hidroperoksitlerinin ve son ürünlerden etan ve pentan gibi gazların ölçümü de son yıllarda lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (111, 113, 115).

Sonuç olarak hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına neden olurlar. Lizozomal membranların hasarı hidrolitik enzimlerin salınması ve intrasellüler sindirimle sonuçlanır. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan membran hasarı geri dönüşümsüzdür (113, 120).

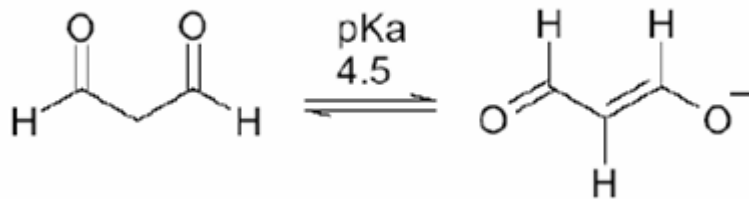
Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Membran yapısına direkt olarak ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Sonuç olarak doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur. Lipid peroksidasyonu ateroskleroz, kanser, diyabetes mellitus, Akut Myokard Enfarktüsü gibi birçok hastalığın ve yaşlanmanın patogenezinde önemli rol oynar (113).

Lipid Peroksidasyonu sonucunda oluşan ürünlerden en önemlileri; malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE)'dir (Şekil 2.6), (129, 130).



Şekil 2.6. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünler (129, 130)

MDA; linolenik asit ve araşidonik asit gibi üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin oksidatif bozunması sonucu oluşan bir üründür. Tiyobarbitürik asit ile ölçülebilir (Şekil 2.7), (129, 131).



Şekil 2.7. MDA' nın yapısı (129, 131)

Uzun ömrü ve yüksek reaktivitesi ile MDA, hücre içi ve dışındaki protein, nükleik asit gibi birçok biyomoleküle etki ederek geri dönüşümü mümkün olmayan hasarlara yol açmaktadır. İlaveten membranın akıcılığının azalmasına, fonksiyonlarının yavaşlamasına, membran reseptör ve enzimlerinin inaktif olmasına ve de Ca^{+2} iyonlarına geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. MDA ve lipid peroksitleri, membran

komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Böylece membranda deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi özellikler değişir. Ayrıca DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmesi MDA'nın niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar (129).

Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine bağlı olarak değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üç gruba ayrılır:

- 1) Aminoasitlerin modifikasyonu
- 2) Proteinlerin fragmentasyonu
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (132).

Doymamış yapılara sahip olan aromatik aminoasitler (fenilalanin, tirozin, triptofan) oksidatif ataklara karşı çok hassastırlar. Sülfürlü aminoasitler olan sistein ve sistin de serbest radikal ataklarına hassastırlar. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolizise hassasiyete yol açar. Membran proteinleri ile reaksiyona giren serbest radikaller enzim, nörotransmitter ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (132).

Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Hidrojen peroksit gibi peroksitler ve okzoaldehitler monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu meydana gelirler. Bunlar özellikle diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yine koroner arter hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon, psöriazis ve Behçet hastalığı gibi hastalıklarda serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı gösterilmiştir. Enflamatuvar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositler ve ekstrasellüler sıvıya salınan hidrojen peroksit hyalüranoik asidi parçalayarak oksidatif hasara yol açmaktadır. Ayrıca gözün vitreus sıvısında fazla miktarda bulunan hyalüronik asidin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (133 - 135).

Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri

Serbest oksijen radikalleri, DNA'da mutasyon meydana getirirler. Hidroksil radikali, bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit, membranlardan kolayca geçebilme yeteneğiyle hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına ve hücre ölümüne yol açar. Oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonları DNA hasarının oluşumunda rol oynayan reaksiyonlardır. Nitrik oksit (NO_2), peroksinitrit (ONOO^-), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve nitrik asit (HNO_3) gibi reaktif ürünler DNA ve RNA üzerinde mutajenik etki gösterirler. Oksidatif nükleik asit hasarları sonuçta mutagenesis, kanserogenezis ve yaşlanmaya yol açmaktadır (113, 136, 137).

2.2.5. Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların oluşturduğu hasarı önlemek için vücutta "antioksidan savunma sistemleri veya antioksidanlar" adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler, güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Öncelikle savunma sisteminde enzim sistemi ve serbest radikal tutucuları etkili olmaktadır. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Bu hasarlar genel olarak şöyle sıralanabilir (113):

1. Hücre membran bütünlüğünün bozulması
2. Membran lipid ve proteinlerinin denatürasyonu
3. Nükleik asitlerin (DNA/RNA) mutasyonu
4. İmmün sistemin supresyonu

Organizmada oksidan ürünlere karşı savunma üç şekilde gerçekleşmektedir (113):

1. Serbest radikal reaksiyonlarının sonlandırılması
2. Serbest radikal reaksiyonlarının sınırlandırılması
3. Oluşan serbest radikallerin detoksifikasyonu

Antioksidanların başlıca etki mekanizmaları ise şöyledir:

1. Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini tutma ya da daha zayıf bir moleküle çevirme işlemidir. Antioksidan enzimler bu tip etki gösterirler.

2.Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktararak etkisini azaltma veya inaktif hale dönüştürme işlemidir. A vitamini ve flavanoidler bu tip etki gösterirler.

3.Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin zincirlerini kırarak fonksiyonlarını engelleme işlemidir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller bu tip etki gösterirler.

4.Onarıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hasarı tamir etme işlemidir (113).

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR VE ETKİLERİ (113, 114, 126, 129)

ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR

- Süperoksit dismutaz, $O_2 \cdot^-$ anyonunu detoksifiye eder.
- Katalaz, yüksek konsantrasyonda H_2O_2 detoksifikasyonunda görevlidir.
- Glutasyon peroksidaz, düşük konsantrasyonda H_2O_2 detoksifikasyonunda rol oynar.
- Glutasyon redüktaz, okside glutasyonun indirgenmesinde rol oynar.
- Mitokondrial sitokrom oksidaz, radikal oluşumunu önler.
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, $NADP^+$ 'ın $NADPH$ 'a dönüşmesinde rol oynar.

NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR

- α -tokoferol, lipid peroksidasyon zincirini kırar.
- β -karoten radikal tutar, singlet oksijeni baskılar.
- Melatonin, $OH\cdot$ ve $O_2 \cdot^-$ tutar.
- Askorbik asit, E vitamininin rejenerasyonu, $OH\cdot$ ve $\cdot O_2$ tutar.
- Ürat, radikal tutar, metal bağlar.
- Glukoz $OH\cdot$ tutar.
- Bilirubin peroksil radikali tutar.
- Sistein, elektron vererek organik molekülleri indirger.
- Seruloplazmin, bakır bağlar, $O_2 \cdot^-$ detoksifikasyonunu sağlar.
- Albumin, $LOOH$ ve $HOCl$ tutucu, hem ve bakırı bağlar.
- Transferrin, dolaşımdaki demiri bağlar.
- Ferritin, dokudaki demiri bağlar.
- Laktoferrin, düşük pH'da demir bağlar.

- Haptoglobulin, hemoglobin bağlar.
- Hemopeksin hem bağlar.
- Koenzim Q10, ETS' de gerekli bir kofaktördür.
- α -lipoik asit, OH•, singlet oksijen, NO tutar.
- Ürik asit, OH•, peroksil, singlet oksijen tutar.
- Kreatin, mitokondri biyoenerjistiklerini korur.

2.2.5.1.Enzimatik Antioksidanlar:

2.2.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Oksijen kullanan tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan SOD, bir metalloproteinaz enzimidir. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. SOD, lipid peroksidasyonunu inhibe ederek hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur. Ayrıca bakterilerin fagosite edilerek öldürülmesinde görev alır. Hücreyi ve özellikle de DNA'yı radyasyonun iyonizan etkilerinden korur (113, 138 - 140).

2.2.5.1.2. Katalaz

Yapısında 4 hem grubu içeren katalaz, tetramerik bir enzimdir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve muköz membranlarda bol miktarda bulunmaktadır. H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle, H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksiti oksijen ve suya dönüştürerek ortamdaki uzaklaştırır (141).

2.2.5.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Hidrojen peroksitin indirgenmesini sağlayan, membran lipidleri ve hemoglobini oksidatif hasara karşı koruyan ve yapısında 4 selenyum içeren Glutatyon peroksidaz, tetramerik yapıya sahip sitozolik bir enzimdir. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E'nin yetersiz olduğu durumlarda membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar.

GSH-Px, solunum patlaması (oksijen tüketiminde hızlı artış ve süperoksit radikali oluşması) sırasında fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. GSH-Px eritrositlerde de oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (142, 143).

2.2.5.1.4. Glutasyon Reduktaz (GSH-R)

GSH-Px tarafından redükte glutasyon (GSH), hidrojen peroksit ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında okside glutasyon (GSSH)'a dönüşmektedir. Organizmanın sahip olduğu glutasyon deposu sınırlı olduğundan, okside glutasyonu tekrar kullanmak için GSH-R'ın katalizlediği bir reaksiyonla redükte glutasyona dönüştürmek gerekmektedir (113).

2.2.5.1.5. Glutasyon-S-Transferaz (GST)

İki protein alt biriminden oluşan bir enzim olan GST, organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadır. Lipid hidroperoksitlere karşı bağımsız GSH aktivitesi gösterirler. Ayrıca GST bilirubin ve bazı kortikosteroidlere endojen bağlanarak bunların hücre içi transportunu sağlarlar. Bazı protein ve makromolekülleri alkilleyici ajanların etkisinden korurlar. Tüm bu sonuçlar kanserojenik ve mutajenik etkili zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda GST'lerin rollerinin olduğunu göstermektedir (113).

2.2.5.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Elektron transport sistemi (ETS)'nin son enzimi olan sitokrom oksidaz, süperoksidi detoksifiye eder. Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli devam eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Fakat, süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar (144).

2.2.5.2. Non-enzimatik Antioksidanlar:

C Vitamini (Askorbik Asit), A Vitamini (β -Karoten), E Vitamini (α -Tokoferol), Polifenoller/Flavanoidler, Transferin/Laktoferrin, Seruloplazmin, Albümin, Ürik Asit (Ürat), Bilirubin, Melatonin, Glutation (GSH), Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL), Ferritin, Mannitol, Ubikinon (Koenzim Q), Allopurinol/Oksipurinol, Sistein/Asetilsistein, Haptoglobin, Adenozin, Hemopeksin, Lipoik asit, Histidin, Selenyum, Sitokinler bazılarıdır (113).

2.2.6. Total Oksidan Status/Seviye (TOS)

Oksidatif stres; reaktif oksijen ürünlerinin, antioksidan enzim ve maddeleri aşması olayıdır. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilir. Bu durum, aşırı reaktif oksijen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ürünleri toksiktir ve hücrenin protein, lipid ve DNA'sına zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir. TOS tayini, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (145).

Prensip

Numunede bulunan oksidanlar ferroz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Numunede bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (145).

2.2.7. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ); Total Oksidan Seviye (TOS)'nin Total Antioksidan Seviye (TAS)'ye bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması kabaca oksidatif stresin arttığını gösterir (146, 147).

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)} = \frac{\text{Total Oksidan Seviye (TOS)}}{\text{Total Antioksidan Seviye (TAS)}}$$

2.2.8. Total Antioksidan Status/Seviye (TAS/TAK)

Total antioksidan kapasite (TAK)'yi gösterir. Normal şartlarda organizma, endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Kan, vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca kan, antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlar (148).

TAK, Erel tarafından serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçmek için geliştirilen tam otomatik bir metottur (149).

Prensip

Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton reaksiyonu oluşturarak OH radikalini meydana getirir. Bu güçlü reaktif oksijen türü düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluşturur. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak numunelerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyonlar otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (149).

Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Bundan dolayı kanın antioksidan düzeyi durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (150, 151).

2.3. L - Karnitin

Karnitin, yağ asitlerinin mitokondride oksidasyonunda üstlendiği rol nedeniyle, hücre enerji metabolizmasında önemli yeri olan bir bileşiktir. Eksikliği hücrede enerji üretiminde aksamaya ve toksik metabolitlerin birikimine neden olur (152).

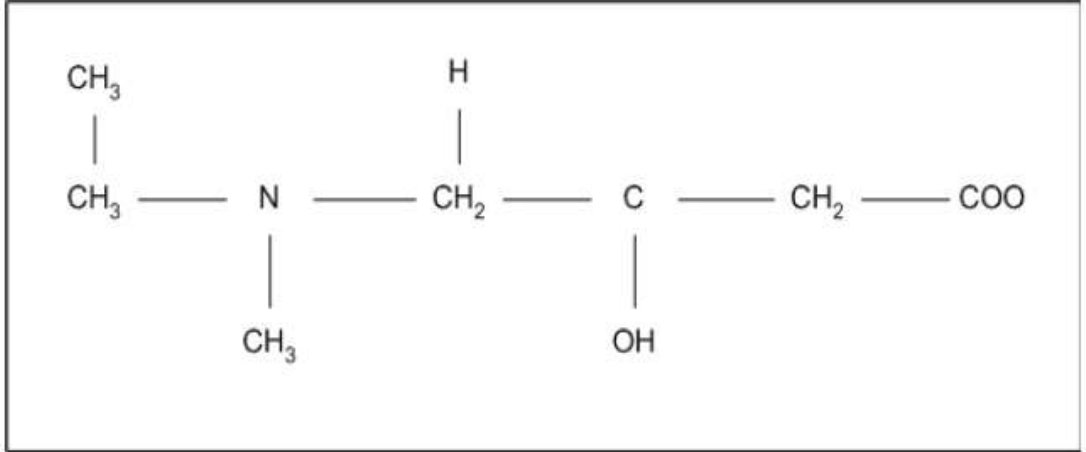
2.3.1. L - Karnitinin tarihçesi

İlk kez 1905'de karnitin Rusya'da Krimberg ve Gulewitsch tarafından sığırcasından izole edilmiştir (153). 1927 yılında Tomita ve Sendju (1927) tarafından kimyasal yapısı (C₇H₁₅NO₃) belirlenmiştir (Şekil 2.8), (154). Fraenkel'in karnitini Tenebrio molitor (yellow mealworm=sarı yiyecek kurdu) adlı solucan için büyüme faktörü olarak saptaması karnitine vitamin Bt (t =Tenebrio) adının verilmesine neden olsa da Bt'nin 1952 yılında L-karnitin olduğu ispatlanmıştır (155). Karnitinin metabolik rolünü yani yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu Fritz 1955'te bildirmiştir. Bu olay, yağ asitlerinin mitokondriyal membrandan geçerek açilkarnitinler gibi aktif bir şekilde taşınmasına teşvik etmesiyle açıklanmıştır (156).

Karnitinin uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda gerekli bir madde olduğu gösterilmiştir (157). Karnitin ismi Latince'de et anlamına gelen "carnis" kökünden gelmektedir. Karnitinin işlevsel olarak vitamene benzer yönleri bulunmasına rağmen vücutta sentez edilebildiğinden tam bir vitamin özelliği taşımaz. Vitamin benzeri maddeler arasında değerlendirilmeye başlanmıştır (158).

2.3.2.Karnitinin Biyokimyası

Karnitin (3–hidroksi–4–N–trimetilaminobutirik asit) yedi karbon atomu içeren, doğada bulunan, suda çözünen, küçük, oldukça polar, molekül ağırlığı 161.2 olan kuarterner bir amindir (159).



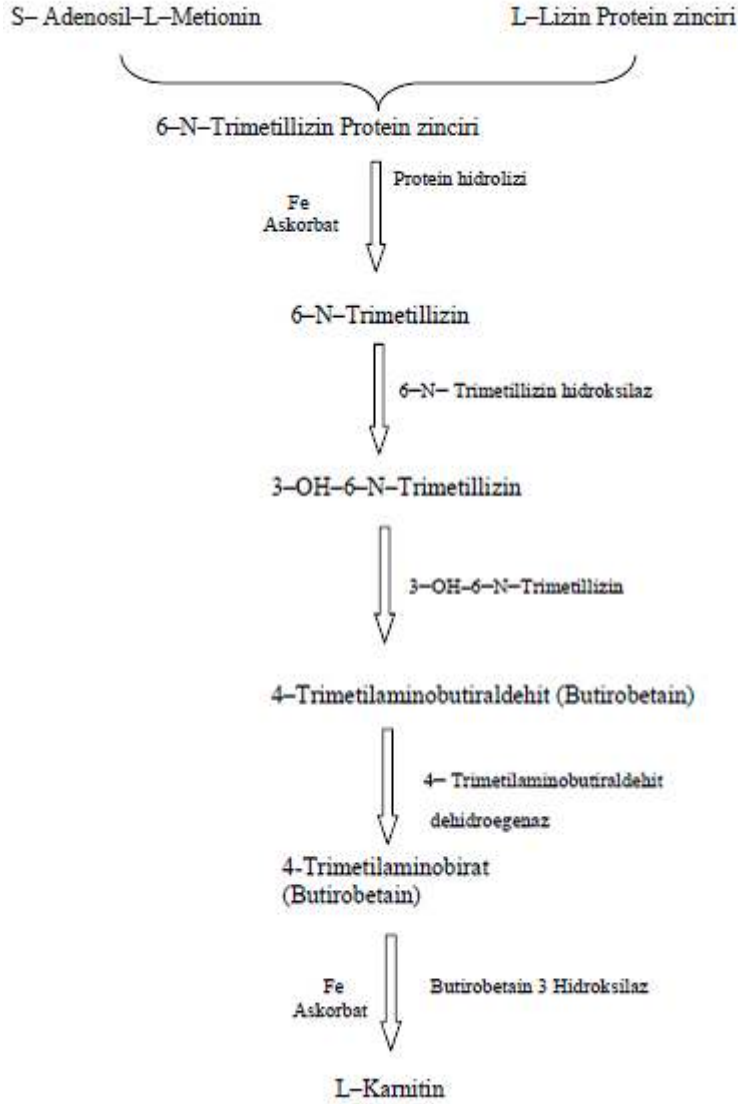
Şekil 2.8: Karnitinin molekülünün biyokimyasal yapısı (159)

2.3.3. Karnitinin metabolizasyonu

Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyon için mitokondri matriksine geçmelerini kolaylaştıran esansiyel bir kofaktördür. D ve L izomeri vardır. Karnitinin dokularda sadece L formu sentez edilir ve bu formu sadece metabolik olarak aktiftir. Bitkisel yiyeceklerde çok az oranda bulunurken hayvansal yiyeceklerde yüksek oranda ester ya da serbest formda bulunur. Kırmızı ette beyaz ete oranla yüksek miktarda bulunur. Karnitin hayvansal kaynaklı besinlerde yüksek iken bitkisel besinlerde düşük olması nedeniyle vejeteryan kişilerde endojen biyosentezi önem arz eder. 70 kg'lık yetişkin bir insandaki toplam karnitin deposu 100 mmol kadar olup, karnitin stoğunun % 98'i iskelet ve kalp kasında, % 1.6'sı karaciğer ve böbreklerde, % 0.62'si ise ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır. Karnitinin biyoyararlanımı, vejeteryanlarda daha yüksektir. Rat ve insanlar diyetindeki karnitinin %54 – 87'sini absorbe eder (160).

Dokularda bulunan karnitin miktarı karnitinin alımı, sentezi, doku içerisine ve dışına taşınma miktarına ve katılımına bağlıdır. Karnitinin doku içine taşınması aktif transport ile olur. Bu durum büyük sodyum gradiyenti nedeni ile gerçekleşmektedir.

Cinsiyet, yaş, beslenme durumu, açlık ve hastalıklar insandaki plazma karnitin düzeylerini etkiler. Erişkinlere oranla yenidoğanlarda plazma, kalp ve kas karnitin düzeyleri daha düşüktür.



Şekil 2.9. Memelilerde Karnitin Biyosentezi (161)

Reaksiyonun son basamağında gerekli olan γ -bütirobetain hidrosilaz enzimi insanda sadece karaciğer, böbrek, epididim ve beyinde bulunur (161). γ -bütirobetain hidrosilaz enzimi rat ve farelerde sadece karaciğerde bulunur (162). Karnitini yüksek konsantrasyonda bulunduran dokuların karnitini sentez etme yeteneği yoktur ve karaciğer ve böbrek dışındaki dokuların karnitini kandan almaları gerekir. Bu durum kasları ve özellikle miyokardı karnitin yetersizliğine karşı çok duyarlı kılmaktadır (163,

164). Epididim ve beyin ise kendi sentezledikleri karnitini kendileri kullanırlar. Kaslar içerdiği karnitinin %98'ini karnitin prekürsörü olan endojen deoksikarnitin (DOC) olarak kandan alır. Karnitin yapılabilmesi için bir peptid kalıntısı olarak lizin gerekmektedir. Sonra bu, S-Adenosil Omosistin (SAM) kullanılarak bir metilaz enzimi tarafından metillenir ve proteolizise uğradıktan sonra serbest epsilon-N-Trimetillizin'e dönüşür (165). Bu biyosentezin erken basamakları net olarak bilinmemektedir. Trimetillizin oksidatif olarak kompleks reaksiyonlar zinciri ile γ -bütirobetain ve DOC'a çevrilir. Deoksikarnitin karnitine hidroksilasyonu insan renal dokusu başta olmak üzere, beyin, epididim ve karaciğerde gerçekleşir. Diğer dokular prekürsör DOC'u hidroksilasyon için gönderirler. Bu nedenle DOC prekürsörleri hidroksillenecekleri dokulara kan yoluyla taşınırlar. Trimetillizin en fazla kas dokusunda bulunur. Kas dokusu tarafından salınan TML'nin büyük kısmı böbrekler tarafından alınır; burada DOC ve karnitine çevrilir. İnsan böbreği TML'i alma ve β -hidroksilaz aktivitesi yolu ile DOC'a çevirme kapasitesine en fazla sahip organdır. Böbrekten bir miktar salınan DOC karaciğerde hidroksillenecek karnitine dönüşebilir. Kan yoluyla yeni sentezlenen karnitin kaslara gelir. Karnitin sentezindeki bu olaya organlar arası transport adı verilmektedir (166, 167).

Karnitin biyosentez hızı vejeteryalarda $1,2 \mu \text{ mol/kg/vücut ağırlığı/gün}$ ve vejeteryan olmayanlarda $2 - 12 \mu \text{ mol/kg/vücut ağırlığı/gün}$ olarak tahmin edilmektedir (168). Biyosentez için demir, niasin, askorbik asit ve B6 vitamini gereklidir. Bunlar sentez basamaklarında görev alan değişik enzimler için kofaktör görevi görürler. Lizin, metiyonin, B6 vitamini, askorbik asit ve demir yetersizliklerinin vücut sıvı veya dokularındaki karnitin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (167, 169).

2.3.4. L - Karnitinin Transport ve Atılımı

L - karnitin sentezinin son aşaması olan deoksikarnitin hidroksilasyonu sadece karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda gerçekleşebilir. Kas dokusunda sentezlenen karnitin prekürsörleri dolaşıma salgılanır. Karaciğer ve böbrek tarafından karnitine dönüştürüldükten sonra kalp ve iskelet kasına ulaştırılır. Doku karnitin düzeylerinin kan düzeylerinden daha fazla olduğu bildirilmiştir (170). Karaciğerdeki transport sistemi portal dolaşımla gelen eksojen karnitini büyük ölçüde tutar. Barsaktan belli oranda emilim ve karaciğerde tutulma sonucunda 2g dozunda oral verilen L-karnitin % 9 - 25,6 g dozunda % 4 - 10 oranında sistemik dolaşıma geçtiği bildirilmiştir. Karnitin suda

çözünen ve proteine bağlanmayan bir molekül olduğundan glomerüler filtrata kolayca geçer. İdrarla kaybı tübüler reabsorbsiyonla önlenir. 20 - 60 mg/kg gibi yüksek dozlarda iv verildiğinde ise böbrek reabsorbsiyon eşiği aşılır ve 24 saatte % 80'den fazlası idrarla atılır. Karnitin organizmada yıkıma uğramadığından böbrekler, serum ve dokularda karnitin konsantrasyonunun ayarlanmasında önemli rol oynar. Çeşitli çalışmalarda kadınlarda karnitin atılımının menstrual siklus dönemlerinde farklılıklar göstermekle birlikte erkeklerden daha düşük bulunduğu, ileri yaşlarda karnitin atılımının azaldığı gösterilmiştir (171).

2.3.5. L - Karnitinin Etkileri

L - Karnitin Fizyolojik Etkileri

Karnitinin organizmadaki metabolik işlevler üzerinde oldukça fazla etkileri vardır. Başlıca etkilerini sıralayacak olursak:

1. L - karnitin, memeli dokularında uzun zincirli yağ asitlerini sitoplazmadan oksidasyona uğradıkları yer olan mitokondrilere taşınmasında görev alan biyolojik bir maddedir. Besinler, ATP'ye dönmek üzere mitokondri içine taşınırlar. Mitokondri, besin maddelerini alarak içinde bulunan enzimler yardımı ile onları metabolize edip enerji oluşturur. İskemik koşullarda mitokondriyal enerji üretimi yavaşlamakla birlikte, ATP üretimi için temel kaynak olarak kalmaktadır. Kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin mitokondri içindeki oksidasyonları karnitinden bağımsız olarak da gerçekleşebileceği halde, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ancak karnitin varlığında gerçekleşebilmektedir. Çünkü mitokondrinin iç membranı uzun zincirli yağ asitlerine karşı geçirgen olmayan bir bariyerdir, bu bariyeri ancak karnitinle birleşerek geçebilirler. Karnitin bu fonksiyonu yerine getirmesinde en az onun kadar önemli bir diğer faktör de karnitin açıl transferazdır. Mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan bu enzimler, yağ asidinin KoA ile esterleşmesi sonucu oluşan açıl KoA'daki açıl grubunun karnitine aktarılmasını sağlar ve açıl karnitin oluşur. Oluşan açıl karnitin, mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan karnitin açıl karnitin translokaz enzimi aracılığıyla mitokondri iç membranından matrikse iletilir. Bu sırada karnitin yeniden mitokondri dışına taşınır (166, 172).

2. Karnitin, peroksizomal yağ oksidasyonunda da rol oynamaktadır.

3. Normal şartlarda mitokondri içerisindeki total KoA miktarı sabit olmalıdır. Serbest KoA, birçok enzimatik reaksiyonda gereklidir. Karnitin, KoA karnitin açıl

transferaz enziminin etkisiyle mitokondriyal açıl-KoA miktarını azaltarak serbest KoA miktarını artmasına neden olur (açıl-KoA + karnitin → açıl-karnitin + KoA). Serbest KoA miktarının artması, alfa-ketoglutarat dehidrogenaz aktivitesini artırarak Krebs siklusunu hızlanmasını sağlar. Bu şekilde, mitokondrideki KoA/asetil-KoA oranının korunması sağlanır (166, 173).

4. Karnitin, açıl gruplarını temizleme sistemi gibi de görev yapmaktadır. Bu işleviyle detoksifiye edici bir ajandır. Mitokondride biriktikleri takdirde birçok enzimi inhibe eden ve yıkıcı etkileri bulunan açıl gruplarının mitokondri dışına taşınmalarını sağlar. Düşük konsantrasyonlarda uzun zincirli açiller adenilat translokaz enzimini inhibe ederler. Bu enzimin inhibisyonu durumunda ise ATP'nin mitokondri dışına taşınması durur. Yüksek miktarlarda ise deterjan etkilerinden dolayı intrasellüler membranlarda geri dönüşümsüz hasar oluştururlar. Karnitin, uzun zincirli açıl KoA miktarını azaltarak bu istenmeyen etkileri engeller (174).

5. Karnitin, organizmaya güçlü toksik etkileri olan, endojen veya eksojen organik asitlerin konjugasyonunda görev alırlar. Mesela, artan glutamin ve amonyakın beyindeki düzeylerini azaltarak, beyni amonyak toksisitesinden koruma görevi de üstlenir (175).

6. Yağ asitleri dışında, dallı zincirli aminoasitlerin (valin, lösin ve izolösin) metabolizmasında karnitinin görevi vardır. Bunlarında oksidasyonu karnitin ile olur (172).

7. İskemi sonucu dokularda karnitin rezervi hızla tükenir ve uzun zincirli yağ asitleri okside edilemez, trigliserid sentezi artar, bunun sonucunda da uzun zincirli açıl-KoA ve uzun zincirli açıl karnitin esterleri birikir. Çeşitli deneysel iskemi modellerinde, karnitin ile mitokondrilerin metabolik hızı arttırılarak oksijen tüketiminin arttığı gösterilmiştir. Doku karnitin seviyesinin normale yükseltilmesiyle uzun zincirli açıl-KoA'dan açıl grupları ayrılarak intramitokondriyal açıl-KoA miktarı normale düşürülür ve yüksek açıl-KoA seviyelerinin getirdiği olumsuz etkiler geri çevrilir. Ayrıca aerobik pirüvat metabolizması uyarılarak pirüvatın laktik aside dönüşmesi baskılanır. Bu yolla hücre içi laktik asit birikimi de önlenir. Bunlara ek olarak karnitin serbest radikal üretimini durdurur ve sonuçta hücrel hasar azaltılmış olur (176).

Karnitin diğer etkileri şu şekilde sıralanabilir:

- Pirüvat dehidrojenazın inhibisyonu
- Aminoasit, pirüvat ve keton cisimciklerden enerji elde edilmesi
- Kan amonyak miktarının regülasyonunun sağlanması
- Trigliserit ve kolesterol seviyesinin düşürülmesi

- Keto asit zinciri bölümlü, kısa ve orta-zincir yağ asitlerinden metabolik enerji elde edilmesi

- Keton metabolizması
- Pirüvat katabolizmasının sağlanması için koenzim A'nın gerçekleşmesi
- Glikojen sentezi ve ATP üretiminin regülasyonu
- Asetoasetat oksidasyonunun uyarılması
- Kahverengi adipoz dokuda termoregülasyon ve ketogenez
- Mitokondride toksik açilkarnitin esterlerinin yıkımı
- Açıl KoA'nın transesterifikasyonu
- Karnitinin kas kasılmaları sonucunda oluşan kas ağrılarına karşı koruyucu etkisi

- Çizgili kaslarda solunum enzimleri üzerine etki ederek kaslarda oksidatif fosforilasyonla enerji üretimine yardımcı olmaktadır (173 – 176).

2.3.6. L - Karnitinin Kullanıldığı Alanlar

- Yaşlanmayı geciktirmede
- Hafızanın geliştirilmesinde
- Kalp krizi ve diğer kalp rahatsızlıklarının önlenmesinde
- Perifer damar hastalıkları tedavisinde
- Kronik böbrek yetmezliği tedavisinde
- Siroz ve Karaciğer hastalıkları
- Alzheimer hastalığının önlenmesinde
- HIV virüsü ve AIDS hastalığı tedavisinde
- Sperm olgunluğu ve hareketliliğini geliştirmede
- Sporcu sağlığı ile ilgili konularda
- Sinirsel rahatsızlıklar ve depresyon tedavisinde
- Dengeli beslenme, diyet, obezite çalışmalarında ve diabetin tedavisinde (172).

L - Karnitin Yetersizliği

Karnitin biyosentezi için bir kofaktör olan askorbik aside bağımlıdır. Askorbik asit hidrolazların kofaktörüdür. Hidrolazlar, karnitin ve steroid hormonların sentezi üzerinde etkilidir. Bu yüzden diyetteki askorbik asit yetersizliğinde karnitin sentezinin oranı azalır. Bazı çalışmalarda deney hayvanlarında lizin ve metiyonin aminoasitleri ile askorbik asit yetersizliğinde karnitin yetersizliğinin oluşabildiği gösterilmiştir.

Yetersizliği meydana getiren başlıca neden, biyosentezi olumsuz etkileyen kalıtsal rahatsızlıklardır. Bu rahatsızlıklar metabolizmada L - karnitin transferini etkilemektedir. Bunlar genellikle lipidozis tarafından karakterize edilmekte ve kasları önemli derecede zayıflatarak zarar vermektedir (177).

Yağ asidi oksidasyonunda görev alan enzimlerin yetersizliği, karnitin alımı veya biyosentezin bozulması sonucu yağ asitleri oksidasyonu kesintiye uğratmakta ve birçok semptomların oluşmasına neden olmaktadır. Karnitin yetersizliğine bağlı miyopati ve kardiyomiyopatinin patojenezinde, özellikle kaslarda deoksikarnitin sentez kapasitesinin düşmesi ve transport sürecinin bozulması sorumlu tutulmaktadır. İlk defa insanlarda karnitin yetersizliği lipid birikimli miyopati şeklinde iskelet kaslarında gösterilmiştir (172, 177).

1. Primer Karnitin Yetersizliği

Primer karnitin yetersizliği nadir görülen (%0,01 - 0,05) otozomal resesif bir hastalıktır. Genellikle 1 - 7 yaşları arasında görülür. Primer karnitin yetersizliğinden sorumlu gen SLC22A5 dir. Primer karnitin yetersizliğinde lipid metabolizmasının şiddetle etkilendiği ve kaslarda yağ depolanması sonucu kardiyak ve iskelet kaslarında işlevsel bozukluklar gözlenmiştir. Renal reabsorpsiyon ve kas hücrelerine karnitin transportunda görülen defektlerin sorumlu tutulduğu bu yetersizlik iki farklı formda tanımlanmaktadır (164, 170, 172).

1. Miyopatik Sendrom: Bu sendromda serum karnitin seviyesi normal, fakat kastaki seviyesi düşüktür. Öncelikle kas zayıflığı ile karakterize bir durumdur, kas liflerinde aşırı lipid birikimi olup biyopside kas liflerinde yağ infiltrasyonu gözlenir (164, 170, 172).

2. Sistemik Sendrom: Bu sendromda hem serum hem de doku karnitin seviyeleri anormal şekilde düşüktür. Öncelikle kardiyomiyopati varlığıyla karakterizedir, ayrıca ensefalopati, iskelet kası ve karaciğer dokusunda yağ depolanması dikkat çeker. Neden olarak renal tübüler, intestinal mukoza ve kasta karnitin membran transportundaki bir zaafiyet sorumlu tutulmaktadır. Normalde karnitin başlıca idrar yolu ile atılır ve % 98'i geri emilir. Reabsorpsiyon bozulduğunda karnitinün üriner atılımı artar, geri emilim azalır ve plazma - doku karnitin düzeyi düşer. Mitokondri membranında açilkarnitin taşınmasında rol alan "karnitin/açilkarnitin translokaz" enzim eksikliğine bağlı yetmezlik; resesif karakter göstermekte ve hastalarda hipoketotik koma, hiperamonemi, kardiyomiyopati, kardiyak aritmi ve iskelet kas zayıflığı gibi semptomlar gözlenmektedir. Primer karnitin yetersizliğinin miyopatik ve sistemik formları iyi

bilinmekte olup erken teşhis ve tedavi, morbidite ve mortalitenin azalmasında son derece etkindir. Miyopatik ve sistemik karnitin yetmezliği terimleri yerine son yıllarda "Semptomatik karnitin yetmezliği" terimi kullanılmaktadır (164, 170, 172).

2. Sekonder Karnitin Yetersizliği

Sekonder karnitin yetersizliği birçok metabolik hastalıkta tanımlanmıştır. Daha çok karnitin atılımının aşırı olduğu tübüler rahatsızlıklar ve kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkmaktadır. Muhtelif dokulardaki yetersizliğine rağmen serum karnitin seviyeleri normaldir. Kronik üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılan pivalat içeren antibiyotikler (pivampisilin gibi) ve antiepileptik olarak kullanılan valproik asit yapısındaki ilaçlar (sodyum valproat gibi) uzun süreli tedavilerde sekonder karnitin yetersizliğine neden olabilmektedir (164, 170, 172).

3.MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'na başvurularak 22.08.2011 tarih, 11/8 sayılı toplantı ve 11/210 karar numarası ile onay alınmış ve çalışma etik kurallara uygun bir şekilde yapılmıştır.

3.1. Deneysel Hayvanları

Bu çalışmada, 200 - 250 gram ağırlığında erişkin (3 - 4 aylık) dişi Wistar Albino tipi 24 adet rat kullanıldı. Hayvanlar her grup bir kafeste bulunacak şekilde yerleştirildi. Normal oda sıcaklığında (20 - 22 °C) ve neminde (%40 - 60) 12 saat karanlık/aydınlık siklusunda tutuldu. Yeteri kadar yem (Yem Kurumu Standart Pellet Sıçan Yemi) ve musluk suyu ile beslenerek operasyon öncesi bir hafta laboratuara alışmaları sağlandı.

3.2. Deneysel Gruplarının Oluşturulması ve Deneysel Yapılması

Çalışma kapsamına alınan 24 rat rastgele dört gruba bölündü ve tartılarak ağırlıkları belirlendi.

Grup 1: laparotomi (kontrol) grubu

Grup 2: ooforektomi+100 mg/kg/gün L - Karnitin

Grup 3: ooforektomi +500 mg/kg/gün L - Karnitin

Grup 4: ooforektomi

Tüm ratlara, uygun asepsi ve intraperitoneal ketamin (Ketalar®, 500mg 10ml flakon Pfizer; 80 mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer, Leverkusen, Almanya; 10 mg/kg) anestezisi altında laparotomi yapıldı. İşlem boyunca ratlar solunumları spontan olarak devam edecek şekilde uyutuldu. Anestezi sonrası yaklaşık 2 cm'lik midline girişimle karın tabakaları geçilerek batına ulaşıldı (Resim 3.1). 1. Gruptaki (laparotomi-kontrol grubu) ratlarda batın açılıp eksplore edildikten sonra hiçbir girişim yapılmadan tekrar 4/0 atravmatik vikryl ile kapatıldı (n=6). Diğer 3 gruba bilateral ooforektomi yapıldı. Overler, karın içi diğer organlardan ayırılarak penslerle tutularak kesilip bağlanıp çıkarıldılar. Daha sonra tabakalar 4/0 atravmatik vikrylle

kapatıldı. Cerrahi menopoz oluşması için girişim sonrası 21 gün beklendi. 21 günün sonunda;

Birinci gruba: Laparotomi + 14 gün boyunca 0.12 ml serum fizyolojik intraperitoneal,

İkinci gruba: Oofektomi yanında, 14 gün boyunca 100 mg/kg/gün olacak şekilde intraperitoneal enjeksiyonla L - karnitin,

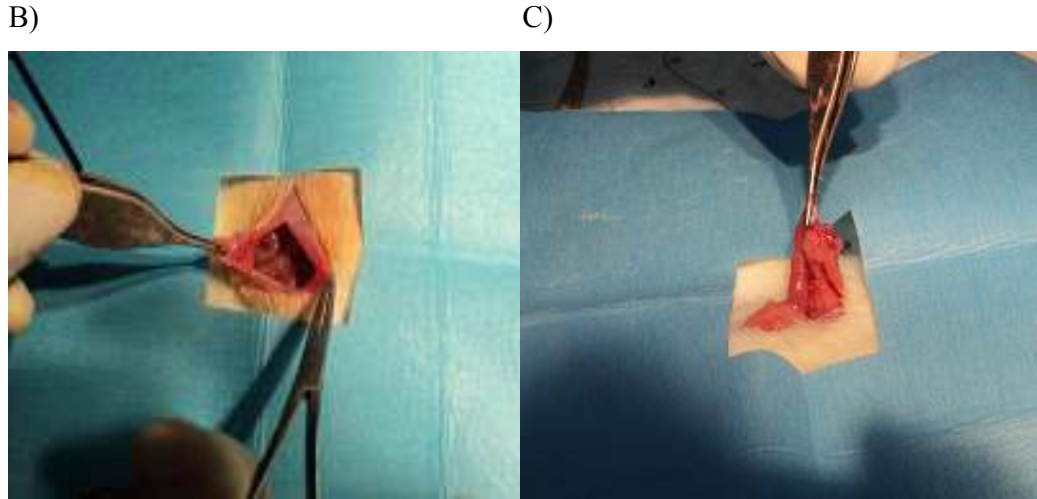
Üçüncü gruba: Oofektomi yanında, 14 gün boyunca 500 mg/kg/gün olacak şekilde intraperitoneal enjeksiyonla L - karnitin,

Dördüncü gruba: Oofektomi + 14 gün boyunca 0.12ml serum fizyolojik intraperitoneal enjekte edildi.

Literatüre bakıldığında, ratlar için belirlenen karnitin antioksidan dozlarının 100 mg (178, 179) – 500 mg (180, 181) olarak kullanıldığı gözlemlendi. Bu çalışmada da 100 mg ve 500 mg olarak iki farklı dozun cerrahi menopozda antioksidan etkileri araştırıldı.

A)





Resim 3.1. Ratların ooferektomi görüntüleri (A) Laparotomiye hazırlık, B) İnsizyon, C) Ooferektomi)

3.3. Deneyin Sonlandırılması

Ratlara deney protokolü uygulanması 5. Hafta (21 + 14 gün) sonunda sonlandırıldı. Deney gruplarımızdaki ratlar anestezi altında uygun teknikler kullanılarak kalpten ponksiyon ile kan alınıp sakrifiye edildi. Arkasından karaciğer, böbrek ve kalp kasından doku örnekleri alındı. İntrakardiyak yolla kalpten alınan kan örnekleri; +4 °C, 10 dakika 3000 rpm devirde santrifüjlenerek (Eppendorf, 5804 R) serumlar elde edildi. Polietilen tüplere aktarılan serum örnekleri biyokimyasal analizler için -80 °C derin dondurucuda saklandı. Karaciğer, böbrek ve kalp kası doku örnekleri alınarak % 0,9'luk soğuk serum fizyolojik ile yıkandı. Plazma ve doku örnekleri NO, MDA, TAS, TOS çalışılmak üzere analiz gününe kadar -80°C'de saklandı.

3.4. Kullanılan Yöntemler

Malondialdehit (MDA), Nitrik oksit (NO) manuel olarak çalışıldı. Total Oksidan Status (TOS), Total Antioksidan Status (TAS) düzeyleri Olympus AU 400 biyokimya otoanalizörüne uyarlanarak çalışıldı. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ); TAS ve TOS sonuçları kullanılarak hesaplandı.

MDA Düzeyinin Ölçülmesi

MDA düzeyleri Yagi'nin metodu modifiye edilerek çalışıldı (182). Standartlar kullanılarak çizilen grafikten numune MDA konsantrasyonları nmol/g protein cinsinden hesaplandı.

NO Düzeyinin Ölçülmesi

NO düzeyleri Miranda ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (183). Standartlar kullanılarak çizilen grafikten numune NO konsantrasyonları $\mu\text{mol/g}$ protein cinsinden hesaplandı, sonuçlar dilüsyon faktörü ile çarpıldı.

Total Oksidan Statusun Ölçülmesi (TOS)

TOS düzeyleri Erel'in metoduna göre çalışıldı (150). Total Oksidan Status kiti (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye, 2010) Olympus AU 480 biyokimya otoanalizörüne (Fully Automatic Chemistry Analyser (AU480) Olympus Diagnostics, Japan) uyarlanarak çalışıldı. Sonuçlar mikromol/ H_2O_2 Equiv/g protein olarak hesaplandı.

Total Antioksidan Statusun Ölçülmesi (TAS / TAK)

TAS düzeyleri Erel'in metoduna göre çalışıldı (184). Total antioksidan kapasite ticari kiti (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye, 2010) Olympus AU 480 biyokimya otoanalizörüne (Fully Automatic Chemistry Analyser (AU480) Olympus Diagnostics, Japan) uyarlanarak çalışıldı. Sonuçlar mmol Trolox Equiv./g protein olarak hasaplandı.

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Numunelerin total oksidatif stres değerleri yüzde cinsinden total antioksidan status değerlerine oranlandı ve OSİ değerleri elde edildi. Oksidatif stres indeksi hesaplanırken TAS konsantrasyonları $\mu\text{mol Trolox Equiv./L}$ 'ye dönüştürülerek; $\text{OSİ} = 100 * \text{TOS} (\mu\text{mol}/\text{H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}) / \text{TAS} (\mu\text{MolTrolox Equiv./L})$ formülü ile hesaplandı (146, 147).

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Kullanılacak olan test istatistiğine karar vermeden önce parametrik test varsayımlarının sağlanıp sağlanmadığı incelendi. Bunun için verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testiyle incelenirken varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Normal dağılan ve varyansların homojen olduğu değişkenler için parametrik test istatistiği olan Tek Yönlü Varyans Analizi yöntemi kullanıldı. Söz konusu yöntem parametrik olduğu için merkezi konum ölçütü olarak ortalama, merkezi yaygınlık ölçütü olarak standart sapma değerleri kullanıldı. Normal dağılmayan veya varyansların homojen olmadığı değişkenler içinse non-parametrik test istatistiği olan Kruskal Wallis testi kullanıldı. Söz konusu yöntem parametrelerden (ortalama, standart sapma gibi) bağımsız olduğu için merkezi konum ölçütü olarak ortalama yerine ortanca, merkezi yaygınlık ölçütü olarak standart sapma yerine en küçük ve en büyük değerler kullanıldı. Tek Yönlü Varyans Analizi ya da Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde post hoc Tukey HSD ya da Conover'in Çoklu Karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Böbrek Dokusunda Ölçülen NO, MDA, TAS, TOS, OSİ Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 4.1’de böbrek dokusunda NO, MDA, TAS, TOS, OSİ değerlerinin dört grup arasında karşılaştırılması gösterildi. NO değeri her dört gruba göre karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunda 51.2 ± 29.1 $\mu\text{mol/g}$ protein iken, 100 mg karnitin grubunda 74.1 ± 23.4 $\mu\text{mol/g}$ protein, 500 mg karnitin grubunda 70.4 ± 34.9 $\mu\text{mol/g}$ protein ve ooferektomi grubunda 80.6 ± 17.5 $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı ($p=0,297$).

MDA, kontrol grubunda 2.9 nmol/g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 3.6 nmol/g protein, 500 mg karnitin grubunda 2.6 nmol/g protein ve ooferektomi grubunda 6.1 nmol/g protein olarak saptandı ($p=0,145$).

Tablo 4.1. Gruplara Göre Böbrek Dokusundan Alınan Biyokimyasal Ölçümler

Değişkenler	Kontrol	100 mg Karnitin	500 mg Karnitin	Ooferektomi	p- değeri
NO ($\mu\text{mol/g}$ protein)	51,2±29,1	74,1±23,4	70,4±34,9	80,6±17,5	0,297 †,*
MDA (nmol/g protein)	2,9 (2,1- 6,3)	3,6 (0,7-6,1)	2,6 (1,1-3,3)	6,1 (2,4-7,9)	0,145 †,*
TAS (mmolTroloxEqv./g pro.)	3,2±1,6	3,2±1,0	3,3±1,0	4,5±1,9	0,389 †,*
TOS ($\mu\text{molH}_2\text{O}_2\text{Eqv./g}$ pro.)	6,4±3,7	5,8±4,8	4,6±2,8	9,3±3,4	0,199 †,*
OSİ	0,25±0,06	0,25±0,04	0,26±0,03	0,25±0,04	0,954 †,*

†: Tek Yönlü Varyans Analizi, ‡: Kruskal Wallis test, * $p>0,05$. NO, TAS, TOS, OSİ değerleri ortalama±standart sapma, MDA ortanca(en küçük - en büyük) olarak gösterildi.

TAS değeri, kontrol grubunda 3.2 ± 1.6 mmol Trolox Equiv./g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 3.2 ± 1.0 mmol Trolox Equiv./g protein, 500 mg karnitin

grubunda 3.3 ± 1.0 mmol Trolox Equiv./g protein ve ooferektomi grubunda 4.5 ± 1.9 mmol Trolox Equiv./g protein olarak saptandı ($p=0,389$).

TOS değeri, her dört gruba göre karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunda 6.4 ± 3.7 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 5.8 ± 4.8 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein, 500 mg karnitin grubunda 4.6 ± 2.8 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein ve ooferektomi grubunda 9.3 ± 3.4 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein olarak saptandı ($p=0,199$).

Gruplar arasında böbrek dokusundan alınan NO, MDA, TAS, TOS, OSİ düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$), (Tablo 4.1).

4.2. Kalp Dokusunda Ölçülen NO, MDA, TAS, TOS, OSİ Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 4.2’de kalp dokusunda NO, MDA, TAS, TOS, OSİ değerlerinin dört grup arasında karşılaştırılması gösterildi. NO değeri, her dört gruba göre karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunda 56.2 ± 19.7 $\mu\text{mol/g}$ protein iken, 100 mg karnitin grubunda 64.6 ± 33.1 $\mu\text{mol/g}$ protein, 500 mg karnitin grubunda 68.3 ± 39.6 $\mu\text{mol/g}$ protein ve ooferektomi grubunda 47.5 ± 36.4 $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı ($p=0,705$).

MDA, kontrol grubunda 3.3 ± 1.1 nmol/g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 3.3 ± 1.6 nmol/g protein, 500 mg karnitin grubunda 1.7 ± 0.5 nmol/g protein ve ooferektomi grubunda 4.6 ± 1.3 nmol/g protein olarak saptandı ($p=0,004$).

TAS değeri, kontrol grubunda 2.1 mmol Trolox Equiv./g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 2.5 mmol Trolox Equiv./g protein, 500 mg karnitin grubunda 3.1 mmol Trolox Equiv./g protein ve ooferektomi grubunda 5.6 mmol Trolox Equiv./g protein olarak saptandı ($p=0,030$).

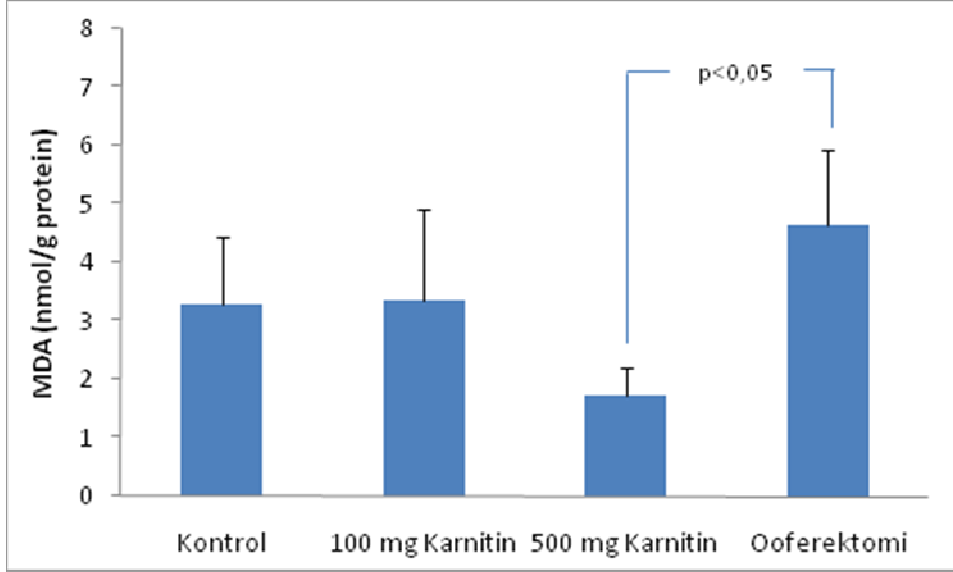
TOS değeri, her dört gruba göre karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunda 6.5 ± 3.6 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 8.3 ± 3.4 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein, 500 mg karnitin grubunda 7.5 ± 5.0 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein ve ooferektomi grubunda 8.9 ± 5.6 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein olarak saptandı ($p=0,804$).

Tablo 4.2. Gruplara Göre Kalp Dokusundan Alınan Biyokimyasal Ölçümler

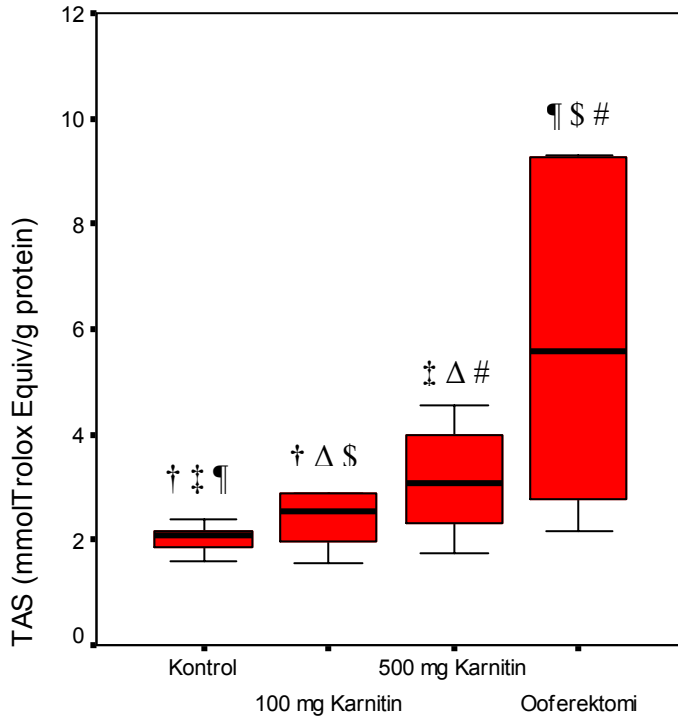
Değişkenler	Kontrol	100 mg Karnitin	500 mg Karnitin	Ooferektomi	p- değeri
NO ($\mu\text{mol/g protein}$)	56,2 \pm 19,7	64,6 \pm 33,1	68,3 \pm 39,6	47,5 \pm 36,4	0,705 †*
MDA (nmol/g protein)	3,3 \pm 1,1	3,3 \pm 1,6	1,7 \pm 0,5 ^a	4,6 \pm 1,3 ^a	0,004 †**
TAS ($\text{mmolTroloxEqv./g pro.}$)	2,1 (1,6- 2,4) ^{b,c,d}	2,5 (1,5-5,4) ^{b,e,f}	3,1 (1,7-4,6) ^{a,c,e}	5,6 (2,2-9,3) ^{a,d,f}	0,030 †**
TOS ($\mu\text{molH}_2\text{O}_2\text{Eqv./g pro.}$)	6,5 \pm 3,6	8,3 \pm 3,4	7,5 \pm 5,0	8,9 \pm 5,6	0,804 †*
OSİ	0,16 (0,01- 0,36)	0,27 (0,21-0,28)	0,28 (0,19-0,30)	0,26 (0,19-0,29)	0,282 †*

†: Tek Yönlü Varyans Analizi, ‡: Kruskal Wallis test, * $p>0.05$ ** $p<0.05$, a 500 mg Karnitin grubu ile Ooferektomi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$), b Kontrol grubu ile 100 mg Karnitin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), c Kontrol grubu ile 500 mg Karnitin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), d Kontrol grubu ile Ooferektomi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), e 100 mg Karnitin grubu ile 500 mg Karnitin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,030$), f 100 mg Karnitin grubu ile Ooferektomi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$). NO, MDA, TOS değerleri ortalama \pm standart sapma, TAS ve OSİ ortanca(en küçük - en büyük) olarak gösterildi.

Gruplar arasında kalp dokusundan alınan NO ve TOS düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). MDA yönünden sadece 500 mg karnitin ve ooferektomi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$) (Şekil 4.1). TAS düzeyi yönünden grupların tümü istatistiksel anlamlı olarak birbirinden farklı bulundu ($p<0,05$), (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Gruplara Göre Kalp Dokusundan Alınan MDA Ölçümleri



Şekil 4.2. Gruplara Göre Kalp Dokusundan Alınan TAS Ölçümleri

† Kontrol grubu ile 100 mg Karnitin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), ‡ Kontrol grubu ile 500 mg Karnitin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), ¶ Kontrol grubu ile Ooferektomi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), Δ 100 mg Karnitin grubu ile 500 mg Karnitin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,030$), \$ 100 mg Karnitin grubu ile Ooferektomi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), # 500 mg Karnitin grubu ile Ooferektomi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,01$),

4.3. Karaciğer Dokusunda Ölçülen NO, MDA, TAS, TOS, OSİ Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 4.3’de Karaciğer dokusunda NO, MDA, TAS, TOS, OSİ değerlerinin dört grup arasında karşılaştırılması gösterildi. NO değeri her dört gruba göre karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunda 50.9 ± 27.0 $\mu\text{mol/g}$ protein iken, 100 mg karnitin grubunda 77.6 ± 27.0 $\mu\text{mol/g}$ protein, 500 mg karnitin grubunda 70.1 ± 16.2 $\mu\text{mol/g}$ protein ve ooferektomi grubunda 73.2 ± 35.0 $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı ($p=0,361$).

MDA, kontrol grubunda 2.8 ± 1.1 nmol/g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 3.1 ± 1.4 nmol/g protein, 500 mg karnitin grubunda 3.4 ± 2.8 nmol/g protein ve ooferektomi grubunda 4.8 ± 2.3 nmol/g protein olarak saptandı ($p=0,334$).

Tablo 4.3. Gruplara Göre Karaciğer Dokusundan Alınan Biyokimyasal Ölçümler

Değişkenler	Kontrol	100 mg Karnitin	500 mg Karnitin	Ooferektomi	p- değeri
NO ($\mu\text{mol/g}$ protein)	50,9 \pm 27,0	77,6 \pm 27,0	70,1 \pm 16,2	73,2 \pm 35,0	0,361 †*
MDA (nmol/g protein)	2,8 \pm 1,1	3,1 \pm 1,4	3,4 \pm 2,8	4,8 \pm 2,3	0,334 †*
TAS (mmolTroloxEqv./g pro.)	2,2 (1,7-3,2)	2,9 (1,6-8,7)	2,7 (1,9-3,2)	4,2 (1,9-6,0)	0,307 †*
TOS ($\mu\text{molH}_2\text{O}_2\text{Eqv./g}$ pro.)	9,9 (5,8- 13,3)	7,8 (1,4-11,8)	4,3 (0,9-10,0)	10,0 (3,9-25,9)	0,066 †*
OSİ	0,21 (0,01- 0,24)	0,24 (0,19-0,28)	0,26 (0,22-0,29)	0,26 (0,20-0,29)	0,109 †*

†: Tek Yönlü Varyans Analizi, ‡: Kruskal Wallis test, * $p>0,05$. NO, MDA değerleri ortalama \pm standart sapma, TAS, TOS, OSİ ortanca(en küçük - en büyük) olarak gösterildi.

TAS değeri, kontrol grubunda 2.2 mmol Trolox Equiv./g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 2.9 mmol Trolox Equiv./g protein, 500 mg karnitin grubunda 2.7 mmol Trolox Equiv./g protein ve ooferektomi grubunda 4.2 mmol Trolox Equiv./g protein olarak saptandı ($p=0,307$).

TOS değeri, her dört gruba göre karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunda 9.9 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 7.8 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$

Equiv./g protein, 500 mg karnitin grubunda 4.3 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein ve ooferektomi grubunda 10.0 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein olarak saptandı ($p=0,066$).

Gruplar arasında Karaciğer dokusundan alınan NO, MDA, TAS, TOS, OSİ düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$), (Tablo 4.3).

4.4. Serumda Ölçülen NO, MDA, TAS, TOS, OSİ Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 4.4'de Serum NO, MDA, TAS, TOS, OSİ değerlerinin dört grup arasında karşılaştırılması gösterildi. NO değeri, her dört gruba göre karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunda 3.4 ± 1.1 $\mu\text{mol/g}$ protein iken, 100 mg karnitin grubunda 3.1 ± 1.2 $\mu\text{mol/g}$ protein, 500 mg karnitin grubunda 2.8 ± 1.3 $\mu\text{mol/g}$ protein ve ooferektomi grubunda 4.4 ± 1.9 $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı ($p=0,235$).

MDA, kontrol grubunda 20.1 ± 7.4 nmol/g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 18.8 ± 5.0 nmol/g protein, 500 mg karnitin grubunda 18.5 ± 3.0 nmol/g protein ve ooferektomi grubunda 23.6 ± 4.4 nmol/g protein olarak saptandı ($p=0,335$).

TAS değeri, kontrol grubunda 1.4 ± 0.5 mmol Trolox Equiv./g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 1.4 ± 0.5 mmol Trolox Equiv./g protein, 500 mg karnitin grubunda 1.2 ± 0.2 mmol Trolox Equiv./g protein ve ooferektomi grubunda 1.3 ± 0.3 mmol Trolox Equiv./g protein olarak saptandı ($p=0,876$).

TOS değeri, her dört gruba göre karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunda 2.4 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein iken, 100 mg karnitin grubunda 2.1 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein, 500 mg karnitin grubunda 2.2 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein ve ooferektomi grubunda 4.0 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./g protein olarak saptandı ($p=0,163$).

Gruplar arasında Serumda NO, MDA, TAS, TOS, OSİ düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$), (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplara Göre Serum Biyokimyasal Ölçümler

Değişkenler	Kontrol	100 mg Karnitin	500 mg Karnitin	Ooferektomi	p-değeri
NO ($\mu\text{mol/g protein}$)	3,4 \pm 1,1	3,1 \pm 1,2	2,8 \pm 1,3	4,4 \pm 1,9	0,235 †*
MDA (nmol/g protein)	20,1 \pm 7,4	18,8 \pm 5,0	18,5 \pm 3,0	23,6 \pm 4,4	0,335 †*
TAS ($\text{mmolTroloxEqv./g pro.}$)	1,4 \pm 0,5	1,4 \pm 0,5	1,2 \pm 0,2	1,3 \pm 0,3	0,876 †*
TOS ($\mu\text{molH}_2\text{O}_2\text{Eqv./g pro.}$)	2,4 (2,3- 4,3)	2,1 (1,3-5,9)	2,2 (1,3-3,4)	4,0 (1,5-6,1)	0,163 †*
OSİ	0,18 \pm 0,06	0,16 \pm 0,03	0,19 \pm 0,02	0,18 \pm 0,06	0,628 †*

†: Tek Yönlü Varyans Analizi, ‡: Kruskal Wallis test, * $p>0.05$. NO, MDA, TAS, OSİ değerleri ortalama \pm standart sapma, TOS ortanca(en küçük - en büyük) olarak gösterildi.

5.TARTIŞMA

Östrojen doğal bir antioksidan olup radikal-temizleyici özellikler sergilemekte (185, 186), vasküler düz kas hücre membran fosfolipidlerini peroksidasyona karşı korumaktadır (187).

Bednarek-Tupikowska ve ark., hücrel antioksidatif enzim sistem aktivitesi üzerine postmenopozal E2 eksikliğinin ve hormon replasman tedavisinin etkilerini incelemişler ve serbest radikal üretiminin ve membran fosfolipidlerinin peroksidasyonunun bir göstergesi olan lipid peroksidin serum düzeylerinin menopozdan sonra çok yükseldiğini ve hormonal terapiden sonra ise düştüğünü saptamışlardır. Bu veriler ile, menopozdan sonra serbest radikal üretiminin ve membran fosfolipidlerinin peroksidasyonunun arttığını ve E2'nin yerine konmasıyla, serbest radikal hasarının inhibe edildiği belirtmişlerdir (12).

Yine yapılan çeşitli çalışmalarda; gebelerde gebe olmayanlara göre, oofektomi yapılanlarda yapılmayanlara göre ve postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre lipid peroksidasyonu daha yüksek seviyede saptanmıştır (18, 188, 189). Oofektomize ratlarda oksidatif protein hasarına östrojenin etkisinin bakıldığı başka bir çalışmada; oofektomize ratlarda beyin, karaciğer ve plazmada oksidatif stres markerleri (MDA, glutasyon) ve protein redoks seviyesinin anormal arttığı saptanmıştır ve HRT ile bu artış engellenmiştir (190). Bizim çalışmamızda ise kontrol ve oofektomi grupları karşılaştırıldığında; lipid peroksidasyonunu gösteren MDA'nın oofektomi gruplarında serum, karaciğer, böbrek ve kalpte daha yüksek seviyede olduğu görülmüştür. Ancak bu farklılıklar istatistiksel önemlilik seviyelerine ulaşmamıştır.

Tüm memelilerde doğal olarak bulunan L - karnitin güçlü bir antioksidandır (20, 191). Ekzojen olarak verilen L - karnitin serbest radikal temizleyici olduğu ve hücreleri oksijen radikallerine karşı koruduğu gösterilmiştir (20, 21). Thangasamy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşlanmış ratlara L - karnitin verilmesi hücredeki makro molekülleri (DNA, protein, lipid) oksidatif strese karşı korumaktadır. Bu etkiyi antioksidan enzim (SOD, CAT) ve glutasyon seviyelerini arttırarak ve inflamasyonun bir göstergesi olan lipid peroksid seviyelerini azaltarak gerçekleştirmektedir (191).

Literatüre bakıldığında özellikle menopozda veya deneysel oluşturulan cerrahi menopozda karnitin verilerek oksidan ve antioksidan seviyelerin serumda veya diğer dokularda değerlendirildiği bir çalışma bulunamamıştır. Yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde; L - karnitin ya hastalık gruplarında ya da modelsel olarak oluşturulan oksidatif strese kullanıldığı görülmüştür (181, 191 - 194).

Literatürde böbrekte karnitin antioksidan sistem ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisinin anlatıldığı çalışmalara bakıldığında; Fatouros ve arkadaşları böbrek hastalarında oksidatif stres yanıtına L-karnitin etkilerini araştırmışlardır. Hemodiyaliz hastalarına ya L - karnitin ya da plasebo verilmiş ve sonuçta L - karnitin egzersizle oluşturulan oksidatif stresi azalttığı, antioksidan seviyeyi arttırdığı ve son dönem böbrek yetmezliği hastalarının performansını düzelttiği gözlenmiştir (192).

Tüfekçi ve arkadaşları, sisplatin ile nefrotoksisite geliştirdiği ratlarda L - karnitin etkisini araştırmışlardır. L - karnitin böbrek fonksiyon testlerini düzeltmesi, doku koruyucu ve sisplatine bağlı nefrotoksisitede apoptozisi inhibe edici etkisi ile antiapoptotik, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu vurgulanmıştır (193). Yine başka bir çalışmada: Sisplatin uygulamasından önce ve sonra L - karnitin uygulanmasının, oksidatif stres parametrelerindeki (MDA, NO düzeyleri gibi) yükselmeyi önleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir (181).

Liu ve arkadaşlarının sıçan böbreğinde iskemi/reperfüzyon hasarı sonucu metabolik değişikliklere ve oksidatif strese L - karnitin koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmada, fosfolipaz A (2) aktivitesi ve malondialdehit seviyesi iskemi/reperfüzyon hasarından sonra artarken süperoksit dizmutaz seviyesi azalmıştır. Reperfüzyondan önce uygulanan L - karnitin oluşmuş oksidatif stresi azalttığı, akut böbrek hasarında koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (194).

Bu çalışmada, böbrek dokusunda gruplarda NO, MDA, TAS, TOS, OSİ değerleri incelenmiştir. Burada beklenildiği şekilde oksidatif stresin en çok ooferektomi grubunda arttığı gözlenmiştir, karnitinle oksidatif stres parametreleri kontrol grubu seviyelerine yaklaşmıştır ancak bu farklılıklar istatistiksel önemlilik seviyelerine ulaşmamıştır ($p>0,05$). Fakat burada, cerrahi menopoz oluşturulduğu için oksidatif stres markerlarındaki değişiklikler, diğer hastalıklarda yapılan

çalışmalar kadar yüksek olmayabilir ve bu nedenle istatistiksel önemlilik oluşmamış olabilir.

Literatüre bakıldığında menopoza spesifik bir karaciğer değişikliğinin olmadığı görülmektedir. Ancak karaciğer hasarı oluşumunda oksidatif stresin ve lipid peroksidasyonunun önemli rolü olduğu bilinmektedir. Hücrelerdeki metabolik stresi azaltarak antioksidan etki gösteren L - karnitin son yıllarda karaciğer hastalıkları da dahil pek çok hastalığın tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir (195). Yine literatürde menopoz ve karnitin kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmamakla beraber karnitinin karaciğer hastalıklarına etkisinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Hepatosit hücrelerinde hidrojen peroksitin oluşturduğu sitotoksiteye karşı L - karnitinin koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmada, gruplar arasında MDA, CAT ve SOD'a bakılmış. L - karnitin MDA'yı azaltırken CAT ve SOD'u artırarak antioksidan etki yaptığı ve hidrojen peroksitin sitotoksik etkisini azalttığı bildirilmiştir (195).

Yapılan başka bir çalışmada: karbon tetraklorüre (CCl₄) bağlı hayati dokularda oluşan oksidatif stresi asetil - L - karnitin (ALCAR)'in önleyip önlemediği araştırılmıştır. Ratlar 3 gruba ayrılmış. Grup 1 kontrol, grup 2 sadece karbon tetraklorüre maruz kalırken grup 3 karbon tetraklorür yanında 200 mg/kg karnitin almıştır. Uygulamanın ardından grup 1 ve 3'e göre grup 2'nin serum değerlerinde aspartat transaminaz düzeyleri, alanin transaminaz, alkalin fosfataz, laktat dehidrogenaz anlamlı olarak artarken; beyin, karaciğer ve böbrek dokusunda katalaz, glutatyon, süperoksit dizmutaz ve glutatyon peroksidaz anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Asetil - L - karnitin tedavisi alan grupta kontrol grubu ile benzer sonuçların olması asetil - L - karnitin karbon tetraklorürün oluşturduğu hasarı önlediğini göstermektedir (196).

Kronik etanol intoksikasyonunda rolü olan oksidatif strese karşı karnitin kullanıldığı bir hayvan çalışmasında, ratlara 4 hafta intragastrik etanol ve 5 hafta karnitin uygulamasının ardından serum ve karaciğerde nonenzimatik antioksidan seviyesi, lipid ve protein oksidasyon markerlarına bakılmıştır. Alkol lipid peroksidasyonu ürünleri konjüge dienlerin seviyesinde (karaciğerde %70 ve serumda % 60), malondialdehid de (MDA) (karaciğerde yaklaşık % 60 ve serumda %30), 4-hidroksinonenalde (4-HNE) (karaciğerde yaklaşık % 35 ve serumda % 25)

artış görülmüştür. Protein oksidasyon belirteçleri dityrosinde artış ve triptofanda serum ve karaciğerde yaklaşık % 40 azalma olmuştur. Dahası, vitamin E seviyesinde yaklaşık % 30 ve glutatyon (GSH) seviyesinde yaklaşık % 20 azalma gözlenmiştir. Etanol ile sarhoş sıçanlarda L - karnitin serum ve karaciğerde oksidatif değişikliklere karşı lipid ve proteinleri koruduğu izlenmiştir. Karnitin karaciğerde konjüge dienleri %30, MDA'yı %30 ve 4-HNE seviyesini %20 oranında ve serumda konjüge dienleri % 20, MDA'yı % 10 ve 4-HNE seviyesini % 10 azaltmıştır. Ayrıca, triptofan seviyesi artırılmış ve dityrosini azaltmıştır (197).

Literatürde L - karnitin olumlu olduğu yayınlara daha fazla rastlamaktayız (195 - 197). Ancak etkisinin sınırlı olduğu ile ilgili yayınlarda az sayıda mevcuttur. Shaker ve arkadaşları, karbon tetraklorid ve deneysel olarak oluşturdukları diabet modelinde hepatik oksidatif stres oluşturmuşlar ve melatonin, L - karnitin ve vitamin E'nin etkisine bakmışlardır. Karbon tetraklorid ile oluşturulan karaciğer fibrozisinde melatonin L - karnitinden, L - karnitini vitamin E'den daha etkili bulmuşlardır. Streptozosinle oluşturdukları diabetin karaciğer üzerindeki hasarında ise vitamin E'yi melatonin etkisinden fazla ve eşit bulurken L - karnitini en az etkili olarak bulmuşlar. Düşük doz melatoninin yüksek doz vitamin E ve L - karnitinden daha etkili olduğunu bildirmişler (198).

Bu çalışmada, karaciğer dokusunda gruplarda NO, MDA, TAS, TOS, OSİ değerlerine bakıldığında beklenildiği şekilde oksidatif stresin en çok ooferektomi grubunda arttığı gözlenmiştir. Karnitinle oksidatif stres markerları azalmıştır ancak bu fark böbrek dokusunda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0,05$). Ratların karaciğerde kendi karnitinini üretebilmesi (162) ekzojen verilen karnitinin etkisini zayıflatmış olabilir.

Menopoz, kardiyovasküler sistem açısından kesin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Menopoz gibi östrojen yetersizliği durumlarında oksidatif sistemin bozulması sonucu (199), lipoproteinlerin oksidasyonunun artışı ile kalp-damar hastalıklarına neden olduğu ifade edilmektedir (200).

Literatürde karnitin ve türevleri kalbin patolojik durumları ile ilgili birçok klinik çalışmaya konu olmuş ve olumlu sonuçlar görülmüştür (201-206). Hipoksi ve oksidatif strese karşı kardiyoprotektif etki gösteren karnitin özel bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir (201). Deneysel çalışmalarda akut iskemi öncesinde veya

sırasında karnitin verilmesinin infarktli ve iskemik miyokard da oksidatif stresi azaltarak ATP düzeylerini artırdığı, hemodinamik parametreleri iyileştirdiği, ST segment elevasyonu derecesini azalttığı saptanmıştır (178, 202 - 204).

Türker ve arkadaşları, sıçan kalbinde 2.45 GHz radyasyonun yol açtığı oksidatif strese selenyum ve L - karnitinin koruyucu etkisini araştırmıştır. Sıçanlar günde 60 dakika 28 gün süreyle 2.45 GHz radyasyona maruz bırakılmıştır. Radyasyona maruz kalan gruplarda lipid peroksidasyon (LP) düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Selenyum ve L - karnitin tedavisi alan hayvanlarda lipid peroksidasyon seviyesi sadece 2.45 GHz radyasyona maruz kalan gruba oranla daha düşük bulunmuştur

(205).

Gomez-Amores ve ark. L - karnitin hipertansiyonun oluşturduğu oksidatif stresten damar endoteli ve dokuları koruyup koruyamadığını araştırdıkları rat çalışmasında: L - karnitin kronik kullanımının hipertansiyonda sistemik oksidatif stresi azalttığı (thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS)), karaciğer ve kalpte antioksidan savunmayı (glutasyon peroksid, glutasyon redüktaz, katalaz) arttırdığı gösterilmiştir (20). Yine bir başka çalışmada da L - karnitin kronik kullanımının kan basıncını düşürdüğü ve hipertansiyon ile ilişkili enflamatuvar süreci azalttığı gösterilmiştir. L - karnitin anjiotensin II üretiminde azalma ile renin anjiyotensin sisteminde kısmi bir inaktivasyon oluşturabileceği belirtilmiştir (206).

Bu çalışmada, kalp dokusunda, 500 mg gibi karnitin yüksek kullanıldığı tedavi grubunda, sadece ooferektomi yapılan gruba göre lipid peroksidasyonunun en iyi göstergesi olan MDA anlamlı olarak düşük bulunmuş ve doza bağımlı karnitin kullanımı oksidatif stresi azaltmıştır. Ancak hipotezimizin tersi yönde TAS gruplar arasında farklı bulunmuştur. Bu ise yükselmiş olan oksidatif stresin daha sonra bu duruma tepkisel olarak yükselen antioksidanlarla baskılanmaya çalışıldığını veya kalpte farklı bir antioksidan mekanizmanın rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yine bu farklılığın görülmesinde tedavi süresi veya denek sayısı da rol oynamış olabilir.

Literatüre göre postmenopozal dönemdeki kadınlarda serum SOD, NO ve MDA seviyelerinde artma saptanmıştır (207). Bu bulgular postmenopozal dönemdeki kadınlarda hücre membranı hasarında, aterosklerozda, kanser ve yaşlanmada

etiyojik bir faktör olarak NO, MDA ve SOD rol alabileceğini düşündürmektedir (208). Literatürde serumda karnitin antioksidan sistem ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisinin anlatıldığı çalışmalara bakıldığında; Gümral ve ark., rat kanında 2.45 GHz elektromanyetik radyasyonla oluşturdukları oksidatif strese selenyum ve L - karnitin etkisine bakmışlar ve sadece elektromanyetik radyasyon alan grupta lipid peroksidasyonunu daha yüksek bulmuşlardır. Glutasyon seviyelerini de en düşük karnitin alan grupta saptanmışlardır. L - karnitin serbest radikalleri temizlemesiyle kanda koruyucu etkisi görülürken selenyumda böyle bir etki izlenmemiştir (208). Yine farklı bir çalışmada ekzersizle oluşturulan oksidatif strese karnitin etkisine bakılmış ve L - karnitin platelet aktivasyonunu ve TBARS'ı azalttığını bulmuşlardır. L - karnitin plateletlerdeki oksidatif strese karşı koruyucu özellikleri olduğunu bildirmişlerdir (209).

Cao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; sağlıklı kişilere tek doz L - karnitin verilerek 0, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24 saat sonra antioksidan seviyelere bakılmış ve karnitin alımından 3.5 saat sonra süperoksit dizmutaz, glutasyon peroksidaz, katalaz ve total antioksidan kapasitenin arttığı ve 24 saat sonra bu değerlerin bazal değerlere döndüğü görülmüştür. Bu çalışmada tek doz karnitin antioksidan kapasiteyi artırması nedeniyle oksidatif strese neden olan kronik hastalıklarda, karnitin tedavisinin faydalı olabileceğine değinilmiştir (210).

Çalışmamızda serumda gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasada literatüre uygun olarak serumda NO, MDA düzeyleri kontrol grubuna göre ooferektomi yapılan grupta daha yüksek bulunmuştur. Yine sadece ooferektomi yapılan gruba göre karnitin tedavisi alan gruplarda NO, MDA, TOS istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur. Bu durumda ekzojen verilen karnitin plazmada kalmayıp aktif transportla hızlıca dokulara taşınımı ile izah edilebilir (170).

Ooferektomi sonrasında kalp dokusunda, lipid peroksidasyon ürünü, MDA düzeylerinde artış görülürken karaciğer, böbrek ve serumda böyle bir artışa rastlanmaması östrojenin dokuya spesifik antioksidan etki gösterdiği bulgusunu desteklemektedir (190). Bu çalışmada karnitin karaciğer, böbrek, kalp ve serumdaki antioksidan etkileri incelendiğinde karnitin kalpte MDA seviyelerini istatistiksel olarak önemli ölçüde azaltarak etkili olduğu gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda da karnitin verilmesi özellikle kalp dokusunda MDA'ya bağlı oksidan seviyeyi azaltmıştır. Karnitinin oksidatif stres üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan gelecekteki hayvan ve insan çalışmalarından sonra, çeşitli endikasyonlarla insanlarda kullanılan L – karnitinin menopozda da destek tedavide kullanılması önerilebilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bu rat çalışmasında, menopozda oksidatif stres ve L - karnitin'in oksidatif strese karşı koruyucu etkisi araştırıldı.

2. Menopozla oluşan oksidatif strese karşı koruyucu olarak farklı dozlarda L - karnitin (100 mg/kg ve 500 mg/kg) intraperitoneal olarak uygulandı.

3. Çalışmamızın sonucunda;

a) Grupların böbrek dokusu ve serum incelemesinde karnitin tedavisi alan gruplara göre sadece ooferektomi yapılan grupta NO, MDA, TOS seviyelerinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan artışı izlendi. Sonuçlarda artan oksidatif stresi kompanze etmek için TAS seviyesinde bir miktar arttığı görüldü. OSİ değişmedi.

b) Gruplar arasında karaciğer dokusundan alınan MDA, TOS seviyelerinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan artışı izlendi. NO'nun 100 mg karnitin tedavisi alan grupta arttığı görüldü.

c) Gruplar arasında kalp dokusundan alınan NO ve TOS düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). MDA yönünden sadece 500 mg/kg karnitin ve ooferektomi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). MDA düzeyinin sadece ooferektomi yapılan grupta belirgin yükseldiği, 500 mg/kg L - karnitin tedavisi alan grupta anlamlı derecede gerilediği saptandı. TAS düzeyi yönünden grupların tümü istatistiksel anlamlı olarak birbirinden farklı bulundu. Sonuç olarak L - karnitin lipid peroksidasyonu oksidan ve antioksidan sistemi üzerine etkilerinde oksidanlar olarak malondialdehid düzeylerini anlamlı ölçüde düşürdü.

4. L - karnitin, vücutta bulunan doğal bir madde olması ve yan etkilerinin az olması, temini kolay, kullanımı pratik ve ucuz olması nedeniyle ileride menopozda destek tedavisi için bir alternatif olabilir.

5. Menopozda karnitin'in etkisini değerlendirmeye yönelik olarak daha geniş, daha uzun süreli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Yurdakul M, Eker A, Kaya D. Menopozal dönemdeki kadınların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bil Derg 2007; 21: 187 - 193.
2. WHO Scientific Group. Research on the menopause in the 1990s. WHO Technical Report Series 866. Geneva: World Health Organization 1996.
3. Amore M, Donato PD, Berti A, Palareti A, Chirico C, Papalini A, Zucchini S. Sexual and psychological symptoms in the climacteric years. Maturitas 2006; 56: 303 - 311.
4. Hidayet NM, Sharaf SA, Aref TA, Tawfik TA. Mubarak II Correlates of age at natural menopause: a community-based study in Alexandria. EMHJ 1999; 5: 307 - 319.
5. Kazerooni T, Talei AR, Sadeghi-Hassanabadi A, Arasteh MM, Saalabian J. Reproductive behaviour in women in Shiraz. Islamic Republic of Iran. EMHJ 2000; 6: 517 - 521.
6. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türkiye Jinekoloji Obstetrik Derneği: 'Hormon Replasman Tedavisi 'Konsensus Sonuçları 2002; 1 – 4.
7. Türkiye İstatistik Kurumu, www.tuik.gov.tr (Erişim tarihi: 22.06.2011).
8. Yücel A. Menopoz ve Hormon Tedavisi. Günalp S, Tuncer S (ed). Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi. Pelikan Yayınevi, Ankara 2004; 585 – 601.
9. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine Function at the Postmenopausal Ovary: Concentration of Androgens and Estrogens in Ovarian and Peripheral Ven Blood. J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 1020 - 1024.
10. Siddle N, Sarral P, Whitehead M. The Effect of Hysterectomy on the Age at Ovarian Failure: Identification of a Subgroup of Woman With Premature Loss of Ovarian Function and Literature Review. Fertil Steril 1987; 47: 94 – 100.
11. Speroff L, Fritz MA. Menopause and Perimenopausal Transition. In: Speroff L, Fritz MA (eds). Clinical Gynecologic Endocrinology and

Infertility. 8th Edition, Philadelphia. Lippincott William & Wilkins 2011; 673 - 748.

12. Bednarek-Tupikowska G, Tworowska U, Jedrychowska I, Radomska B, Tupikowski K, Bidzinska-Speichert B, Milewicz A. Effects of oestradiol and oestropregestin on erythrocyte antioxidative enzyme system activity in postmenopausal women. *Clin Endocrin* 2006; 64: 463 - 468.
13. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2005; 353: 46 – 57.
14. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Role of endogenous estrogen in aetiology of coronary heart disease: analysis of age related trends in coronary heart disease and breast cancer in England and Wales and Japan. *Br Med J* 2002; 325: 311 – 312.
15. Tsimikas S, Witztum JL. Measuring circulating oxidized lowdensity lipoprotein to evaluate coronary risk. *Circulation* 2001; 103: 1930 – 1932.
16. Heinecke JW. Oxidized amino acids: culprits in human atherosclerosis and indicators of oxidative stress. *Free Radical Biol Med* 2002; 32: 1090 – 1101.
17. Rumley AG, Woodward M, Rumley A, Rumley J, Lowe GD. Plasma lipid peroxides: relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *QJM* 2004; 97: 809 – 816.
18. Castelao JE, Gago-Dominguez M. Risk factors for cardiovascular disease in women: Relationship to lipid peroxidation and oxidative Stress. *Med Hypotheses* 2008; 71: 39 - 44.
19. Virmani A, Binienda Z. Role of carnitine esters in brain neuropathology. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 533 - 549.
20. Gomez-Amores L, Mate A, Miguel-Carrasco JL. L-carnitine attenuates oxidative stress in hypertensive rats. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 533 - 540.
21. Sushamakumari S, Jayadeep A, Kumar JS, Menon VP. 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.

22. Noland RC, Koves TR, Seiler SE. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control. *J Biol Chem* 2009; 284: 22840 - 22852.
23. Dayanandan A, Kumar P, Panneerselvam C. Protective role of L-carnitine on liver and heart lipid peroxidation in atherosclerotic rats. *J Nutr Biochem* 2001; 12: 254 - 257.
24. Sayed-Ahmed MM, Khattab MM, Gad MZ, Mostafa N. L-carnitine prevents the progression of atherosclerotic lesions in hypercholesterolaemic rabbits. *Pharmacol Res* 2001; 44: 235 - 242.
25. Gülçin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci* 2006; 78: 803 - 811.
26. Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definition 1999, *Climacteric* 2: 284 - 286.
27. Rees M. The Menopause. In: Shaw RW, Soutter WP, Stanton SL(eds). *Gynaecology*. China, Elsevier Science 2003; 415 - 432.
28. Weber AM, Belinson JL, Piedmonte MR. Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 594 - 598.
29. Çolgar U. Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite. Çolgar U (ed), İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi, 1. Baskı 2006; 323 - 347.
30. Soules MR, Sherman S, Parrot E, Rebar R, Santoro N, Utian W. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), *Fertil Steril* 2001; 76: 874 - 878.
31. Farnham AM. Uterine disease as a factor in the production of insanity, *Alienist Neurologist* 1887; 8: 532 - 547.
32. Rozenbaum H. History of estrogen-progestogen replacement therapy. In: Lauritzen C, Studd J (eds). *Current Management of the Menopause*. Taylor & Francis Group, United Kingdom 2005; 43 - 49.
33. Mattingly FR, Thompson JD. Historical Development of Pelvic Surgery Operative and Gynecology. 6th Edition, J.B Lippincott Company, Philadelphia 1985; 3 - 12.

34. Gardanne de CPL. (ed) De la menopause ou de l' age critique des femmes, 2nd edn. Mequignon-Marvis Paris, 1821.
35. Tilt EJ. The Change of Life in Health and Disease. A Practical Treatise on the Nervous and Other Affections Incidental to Women at the Decline 2nd Churchill J (ed). London, 1857.
36. Allen E, Doisy E. An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. J Am Med Ass 1923; 81: 819 - 821.
37. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. Proc Roy Soc Lond 1963; 158: 417 - 433.
38. Gondos B, Bhiraleus P, Hobel C. Ultrastructural observations on germ cells in human fetal ovaries. Am J Obstet Gynecol 1971; 110: 644 - 652.
39. Gondos B, Westergaard L, Byskov A. Initiation of oogenesis in the human fetal ovary:, Ultrastructural and squash preparation study. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 189 - 195.
40. Byskov A, Andersen CY, Nordholm L, Thogersen H, Xia G, Wassmann O, Andersen JV, Guddal E, Roed T. Chemical structure of sterols that activate oocyte meiosis. Nature 1995; 374: 559 - 562.
41. Turhan NÖ, Doğan D. Perimenopoz ve tedavisi, Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite. Umur Çolgar (ed), İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi 2006; 323 - 347.
42. Richardson SJ. The biological basis of the menopause, Baillieres Clin Endocrinol Metab 1993; 7: 1 - 16.
43. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. Int J Fertil 1967; 12: 77 - 126.
44. Vollman RF. The menstrual cycle. Major Probl Obstet Gynecol 1977; 7: 1 - 193.
45. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. Hum Reprod 1995; 80: 3537 - 3545.
46. O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW. Menstrual cycle variability and the perimenopause. Am J Hum Biol 2001; 13: 465 - 478.

47. Jiroutek MR, Chen M-H, Johnston CC, Longcope C. Changes in reproductive hormones and sex hormone-binding globulin in a group of postmenopausal women measured over 10 years. *Menopause* 1998; 5: 90 - 94.
48. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2396 - 2402.
49. Dowsett M, Cantwell B, Lal A, Jeffcoate SL, Haris AL. Suppression of postmenopausal ovarian steroidogenesis with the luteinizing hormone-releasing hormone agonist goserelin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 672 - 677.
50. Meldrum DR, Davidson BJ, Tataryn IV, Judd HL. Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 624 - 628.
51. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Yaurell-Borulf Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21: 103 - 113.
52. Longcope C, Jaffe W, Griffing G. Production rates of androgens and oestrogens in post-menopausal women. *Maturitas* 1981; 3: 215 - 223.
53. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *New Engl J Med* 1993; 329: 753 - 756.
54. Caillouette JC, Sharp CF, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1270 - 1275.
55. Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to FSH for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1272 - 1277.
56. Pernoll M (ed). *Çağdaş Obstetrik ve Jinekoloji Teşhis ve Tedavi*. Barış Kitabevi, İstanbul 1994; 1328 – 1357.

57. Wilson PD, Faragher B, Butler B, Bullock D, Robinson EL, Brown ADG. Treatment with oral piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 568 - 574.
58. Bhatia NN, Bergman A, Karram MM. Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1989; 160: 176 - 181.
59. Goes VR, Sartori MG, Baracat EC, Rodrigues de Lima G, Girao MJ. Urodynamic and clinical evaluation of postmenopausal women with stress urinary incontinence before and after cyclic estrogen therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 103 - 106.
60. Fantl JA, Bump RC, Robinson D, McLish DK, Wyman JF. Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 745 - 749.
61. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 711 - 718.
62. Castelo-Branco C, Duran M, Gonzalez-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1992; 15: 113 - 119.
63. Savvas M, Lausrent GB. Type III collagen content in the skin of postmenopausal women receiving oestradiol and testosterone implants. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 154 - 156.
64. Maheux R, Naud F, Rioux M, Grenier R, Lemay A, Guy J, Langevin M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 642 - 649.
65. Callens A, Vaillant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatol* 1996; 193: 289 - 294.

66. Sator P-G, Schmidt JB, Sator MO, Huber JC, Hönigsmann H. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing. A pilot study, *Maturitas* 2001; 39: 43 - 55.
67. Holland EFN, Studd JWW, Mansell JP, Leather AT, Bailey AJ. Changes in collagen composition and cross-links in bone and skin of osteoporotic postmenopausal women treated with percutaneous estradiol implants. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 180 - 183.
68. Castelo-Branco C, Pons F, Gratacòs E, Fortuny A, Vanrell JA, Gonzalez-Merlo J. Relationship between skin collagen and bone changes during aging. *Maturitas* 1994; 18: 199 - 206.
69. Kronenberg F, Barnard RM. Modulation of menopausal hot flashes by ambient temperature. *J Therm Biol* 1992; 17: 43 - 49.
70. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14: 103 - 115.
71. Kobayashi T, Tamura M, Hayashi M. Elevation of tail skin temperature in ovariectomized rats in relation to menopausal hot flashes. *Maturitas* 2004; 49: 292 - 303.
72. Aksel S, Schomberg DW, Tyrey L, Hammond CB. Vasomotor symptoms, serum estrogens and gonadotropin levels in surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 165 - 169.
73. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1998; 70: 332 - 337.
74. Igarashi M, Saito H, Morioka Y. Stress vulnerability and climacteric symptoms: life events, coping behavior, and severity of symptoms. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49: 170 - 178.
75. Schmidt PJ, Rubinow DR. Menopause Related Affective Disorder Justification for Further Study. *Am J Psychiatry* 1992; 148: 844 – 852.
76. Hunter M. The South-East England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas* 1992; 14: 117 – 126.
77. Oldenhave A, Jazmann LJB, Haspels AA, Everaerd WTAM. Impact of climacteric on well-being. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772 - 780.

78. Ballinger CB. Psychiatric aspects of the menopause. *Br J Psychiatr* 1990; 156: 773 - 787.
79. Avis NE, Brambilla D, Mc Kinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women' Health Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 214 - 220.
80. Everson SA, Matthews KA, Guzick DS, Meilahn EN, Wing RR, Kuller LH. Effects of surgical menopause on lipid levels and psychosocial characteristics: the Healthy Women Study. *Health Psychol* 1995; 14: 435 - 443.
81. Woodward S, Freedman RR. The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep. *Sleep* 1994; 17: 497 - 501.
82. Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause* 2006; 13: 576 - 583.
83. Ensrud KE, Stone KL, Blackwell TL, Sawaya GF, Tagliaferri M, Diem SJ, Grady D. Frequency and severity of hot flashes and sleep disturbance in postmenopausal women with hot flashes. *Menopause* 2009; 16: 286 - 292.
84. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson L-A. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 824 - 830.
85. Schiff I, Regestein Q, Tulchinsky D, Ryan KJ. Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal women. *JAMA* 1979; 242: 2405 - 2407.
86. Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, Irjala K, Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality?. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1002 - 1009.
87. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurol* 1997; 48: 21 - 26.
88. Rice MM, Graves AB, Mcurry SM, Larson EB. Estrogen replacement therapy and cognitive function in postmenopausal women without dementia. *Am J Med* 1997; 103: 26 - 35.

89. Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, Post A, Widmann M, Newton CJ, Holsboer F. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharm* 1997; 51: 535 - 541.
90. Hashimoto S, Katou M, Dong Y, Murakami K, Terada S, Inoue M. Effects of hormone replacement therapy on serum amyloid P component in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 26: 113 - 119.
91. Wooley CS, Weiland NG, McEwen BS, Schwartzkroin PA. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J Neurosci* 1997; 17: 1848 - 1859.
92. Rhodin JA, Thomas TN, Clark L, Garces A, Bryant M. In vivo cerebrovascular actions of amyloid beta-peptides and the protective effect of conjugated estrogens. *J Alzheimer's Dis* 2003; 5: 275 - 286.
93. Zhao L, Chen S, Brinton RD. An estrogen replacement therapy containing nine synthetic plant-based conjugated estrogens promotes neuronal survival. *Exp Biol Med* 2003; 228: 823 - 835.
94. Diaz Brinton R, Chen S, Montoya M, Hsieh D, Minaya J, Kim J, Chu HP. The Women's Health Initiative estrogen replacement therapy is neurotrophic and neuroprotective. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 475 - 496.
95. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115 - 137.
96. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Rec Prog Hor Res* 2002; 57: 385 - 409.
97. Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, Heikkinen A-M, Alhava E, Honkanen R, Saarikoski S. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998; 31: 45 - 54.
98. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, Hermann AP, Gram J, Hansen TB, Abrahamsen B, Ebbesen EN, Stilgren L, Jensen LB, Brot C, Hansen B, Tofteng CL, Eiken P, Kolthoff N. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture

incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000; 36: 181 - 193.

99. Cauley J, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 290: 1729 - 1738.
100. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447 - 452.
101. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641 - 646.
102. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83 - 90.
103. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2349 - 2354.
104. Brunner D, Weisbort J, Meshulam N, Schwartz S, Gross J, Saltz-Rennert H, Altman S, Loebl K. Relation of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol percentage to the incidence of definite coronary events: twenty-year followup of the Donolo-Tel Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1271 - 1276.
105. Jacobs Jr DR, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 32 - 47.
106. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 114: 413 - 419.

107. Bittner V, Simon JA, Fong J, Blumenthal RS, Newby K, Stefanick ML. Correlates of high HDL cholesterol among women with coronary heart disease. *Am Heart J* 2000; 139: 288 - 296.
108. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin and estrogen with lipids and lipoproteins in post-menopausal women. *Atherosclerosis* 1989; 79: 21 - 27.
109. Nokhrin SM, Weil JA, Howarth DF. Magnetic resonance in systems with equivalent spin-1/2 nuclides. Part 1. *J Magn Reson* 2005; 174: 209 - 218.
110. Nokhrin SM, Weil JA, Howarth DF. Magnetic resonance in systems with equivalent spin-1/2 nuclides. Part 2: Energy values and spin states. *J Magn Reson* 2008; 193: 1 - 9.
111. Erden M. Serbest radikaller. *T Klin Tıp Bilimleri* 1992; 12: 201 - 207.
112. Kavas GÖ. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye klinikleri* 1989; 9: 1 - 8.
113. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza yayınları*, Konya 1995; 1 - 73.
114. Smith C. Oksijen toksitesi ve serbest radikal örsentisi. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası. İnal Erden M, Atik U, Aksoy N, Haşimi A (ed). *Güneş tıp kitabevleri*. 2. Baskı, Ankara 2007: 439 - 457.
115. Halliwell B. Reactive oxygen species and central nervous system. *J Neurochem* 1992; 59: 1609 - 1623.
116. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336 - 341.
117. Dugan LL, Choi WD. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Ann Neurol* 1994; 35: 17 - 21.
118. Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements. *Physiol Meas* 2007; 28: 41 - 55.
119. Şimşek F. Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve lipit peroksidasyonu. *T Klin J Pediatr* 1999; 8: 42 - 47.
120. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990; 25: 7 - 12.

121. Türköz Y, Özerol E. Nitrik oksit'in etkileri ve patolojik rolleri. T Özal Tıp Merkezi Dergisi 1997; 4: 453 - 461.
122. Çekmen BM. Nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit sentaz (NOS)'ın fizyolojik ve patolojik özellikleri. T Klin Pediatri 2001; 10: 226 - 236.
123. Güray A, Samancı N, Ovalı F, Dağoğlu T. Nitrik oksit: fizyolojisi ve klinik önemi. T Klin Tıp Bilimleri 1997; 17: 115 - 119.
124. Marletta A. Nitric oxide synthase structure and mechanism. J Biol Chem 1993; 268: 12231 - 12234.
125. Calabrese V, Bates ET, Stella AMG. NO synthase and NO-dependent signal pathways in brain aging and neurodegenerative disorders: The role of oxidant/antioxidant balance. Neurochem Res 2000; 25: 1315 - 1341.
126. Jurcau A. Acute cerebral ischemia and oxidative stress. Ro j Neurol 2008; 2: 45 - 56.
127. Cochran CG. Cellular injury by oxidants. Am J Med 1991; 92: 235 - 305.
128. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact 2006; 160: 1 - 40.
129. Gutteridge JMC. Lipid Peroxidation and Antioxidants as biomarkers of Tissue Damage. Clin Chem 1995; 41: 1819 - 1828.
130. Baydas G, Reiter RJ, Nedzvetskii VS. Melatonin protects the central nervous system of rats against toluene-containing thinner intoxication by reducing reactive gliosis. Toxicol Lett 2003; 137: 169 - 174.
131. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med 1987; 107: 526 - 545.
132. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. J Biochem, 1992; 286: 607 - 611.
133. McCord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. J Clin Biochem 1993; 26: 351 - 357.
134. Freeman BA, Crapo JD. Biology of Free Radical Disease and Tissue Injury. Lab Invest 1982; 47: 412 - 426.

135. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405 - 412.
136. Cheseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 1993; 49: 481 - 493.
137. Seven A, İnci F, Civelek S, Burcak G, İnci E, Korkut N. Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. *Türk Orül Arsivi* 1998; 36: 33 - 36.
138. Barber D, Harris S. Oxygen free radicals and antioxidants: A review. *Am Pharm* 1994; 34: 26 - 35.
139. Ceballos I, Picot J, Trivier M, Nicole A. Age-correlated modifications of copperzinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992; 38: 66 - 70.
140. Petkau A. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 17 - 44.
141. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984; 105: 121 - 126.
142. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: Essential nutrient and antioxidant component of the immune system. *Adv Exp Med Biol* 1990; 262: 145 - 158.
143. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *J Biochem* 1990; 265: 659 - 665.
144. Miguel J, Fleming J. Antioxidation, Metabolic Rate and Aging in *Drosophila*. *Arch Geriatr* 1982; 1 - 59.
145. Harma M, Koçyiğit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatiform mole. *Mutat Res* 2005; 583: 49 - 54.
146. Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 656 - 657.
147. Harma M, Erel O. Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 47 - 51.
148. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia *Schizophr Res* 1998; 1 - 8.

149. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J Clin Biochem* 2005; 47: 119 - 129.
150. Ghiselli A, Serafini M, Natella F. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 1106 - 1114.
151. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112 - 119.
152. Hoppel C. The physiological role of carnitine. In: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwod G (eds). *L - carnitine and its role in medicine: from function to therapy*. Academic pres; London 1992; 5 – 19.
153. Gulewitch VS, Krimberg R: Zur Kenntniss der Extraktionsstoffe der Muskeln. 2. Mitt. Über das arnitin. *Hoppe – Seyler's Z Physiol Chem* 1905; 45: 326 – 330.
154. Tomita M, Sendju Y. Über die Oxyaminverbindungen, welche die Biuretreaktion zeigen. III. Spaltung der γ -amino- β -oxybuttersäure in die optisch aktiven Komponenten. *Hoppe–Seyler's Z Physiol Chem* 1927; 169: 263 – 277.
155. Carter HE, Bhattacharya PK, Weidman KR, Fraenkel G. Chemical Studies on vitamin BT – isolation and characterization as carnitine. *Archs Biochem Biophys* 1952; 38: 405 – 416.
156. Fritz IB. The effect of muscle extracts an the oxidation of palmitic asid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand* 1955; 34: 367 – 385.
157. Klingenberg M, Bode C. Some aspects of the role of carnitine in fatty acid oxidation. *Recent research on carnitine; its relation to lipid metabolism*. Cambridge Mass 1965; 87 – 95.
158. Zurbriggen E. L - Carnitine, A 'Vitamin– Like Substance' For Functional Food. *Proceedings Of The Symposium On L– Carnitine*. *Ann Nutr Metab* 2000; 44: 75 – 96.
159. Bieber LL. Carnitine. *Ann Rev Biyochem* 1988; 57: 261 - 283.
160. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl- Lcarnitine metabolism. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1033: 30 – 41.

161. Rebouche CJ, Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta* 1980; 630: 22 – 29.
162. Cox RA, Hoppel CL. Carnitine and trimethylaminobutyrate synthesis in rat tissues. *Biochem J* 1974; 142: 699 – 701.
163. Deniz G. Karnitin: Sentez, metabolizma, fonksiyon ve iskemik kalpte terapötik önemi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1999; 19: 55 - 62.
164. Arsenian MA. Carnitine and Its Derivates In Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 265 - 286.
165. Tanphaichitr V, Broquist HP. *The Journal Of Biological Chemistry*. Role of lysine and epsilon–n–trimethyllysine in carnitine biosynthesis. II. Studies in the rat. By Vichai Tanphaichitr and Harry P.Broquist. *Nutr Rev* 1973; 46: 164 – 166.
166. Bremer J. Carnitine metabolism and function. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420 – 1480.
167. Cerretelli P, Marconi C. L–carnitine supplementation in humans. The effects of physical performance. *Int J sports med* 1990; 11: 1 – 14.
168. Rebouche CJ. Carnitine function and requirements during the life cycle. *Faseb J* 1992; 6: 3379 – 3386.
169. Feller AG, Rudman D. Role of Carnitine in Human Nutrition. *J Nutr* 1988; 118: 541 – 547.
170. Harmeyer J. The physiological role of L- carnitine. *Lohmann Information* 2002; 27: 15 - 21.
171. Sliprandi N, Santorelli L, Climan M. Carnitine metabolism and clinical chemistry. *Clin Chim Acta* 1989; 183: 3 - 12.
172. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. R o l e of carnitine in disease. *Nutr Metab* 2010; 7: 30 - 44.
173. Saggerson ED, Carpender CA. Carnitine palmitoyltransferase in liver and five extrahepatic tissues in the rat. *Biochem J* 1986; 236: 137 - 141.
174. Matsuishi T, Stumpf DA, Seliem M, Eguren LA, Chrislip K. Propionate mitochondrial toxicity in liver and skeletal muscle: acyl CoA levels. *Biochem Med Metab Biol* 1991; 45: 244 - 253.

175. Bellei M, Batelli D, Guarriero DM. Changes in mitochondrial activity caused by ammonium salts and the protective effect of carnitine. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 181 - 188.
176. Laschi R. L-carnitine and ischemia a morphological atlas of the heart and muscle. *Fondazione Sigma-Tau, Pomezia* 1987; 33 - 37.
177. Brevetti G, Angelini C, Rosa M, Carrozzo R, Perna S, Corsi M. Muscle carnitine deficiency in patients with severe peripheral vascular disease. *Circulation* 1991; 84: 1490 - 1495.
178. Suzuki Y, Kamikawa T, Kobayashi A. Effects of L- carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts. *Jpn Circ J* 1981; 45: 687 - 694.
179. Bodea F, Bocea A, Decea N. L-carnitine decreases oxidative stress induced by experimental hypobaric hypoxia. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2010; 16: 78 - 81.
180. Keller J, Ringseis R. Effect of L-carnitine on the hepatic transcript profile in piglets as animal model. *Nutr Metab* 2011; 8: 76 - 86.
181. Sayed-Ahmed MM, Eissa MA, Kenawy SA, Mostafa N, Calvani M, Osman AM. Progression of cisplatin-induced nephrotoxicity in a carnitine-depleted rat model. *Chemotherapy* 2004; 50: 162 – 170.
182. Yagi K. Lipid peroxides in hepatic, gastrointestinal, and pancreatic diseases. *Adv Exp Med Biol* 1994; 366: 165 - 169.
183. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2001; 5: 62 - 71.
184. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277 - 285.
185. Dubey RK, Jackson EK. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical and molecular mechanisms. *AmJ Physiol* 2001; 280: 365 - 388.

186. Ruiz-Larrea MB, Martin C, Martinez R. Antioxidant activities of estrogens against aqueous and lipophilic radicals; differences between phenol and catechol estrogens. *Chem Phys Lipids* 2000; 105: 179 - 188.
187. Dubey RK, Tyurina YY, Tyurin VA. Estrogen and tamoxifen metabolites protect smooth muscle cell membrane phospholipids against peroxidation and inhibit cell growth. *Circ Res* 1999; 84: 229 - 239.
188. Gago-Dominguez M, Castelao J, Pike MC, Sevanian A, Haile RW. Role of lipid peroxidation in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent* 2005; 14: 2829 – 2839.
189. Sarandol E, Dirican M, Serdar Z. Oxidizability of apolipoprotein B-containing lipoproteins, levels of lipid peroxidation products and antioxidants in normal pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 157 – 160.
190. Topçuoglu A, Uzun H. Effects of estrogens on oxidative protein damage in plasma and tissues in ovariectomised rats. *Clin Invest Med* 2009; 32: 133 - 143.
191. Thangasamy T, Jeyakumar P, Sittadjody S, Joyee AG, Chinnakannu P. L-carnitine mediates protection against DNA damage in lymphocytes of aged rats. *Biogerontology* 2009; 10: 163 - 172.
192. Fatouros IG, Douroudos I, Panagoutsos S, Pasadakis P, Nikolaidis MG, Chatzinikolaou A, Sovatzidis A, Michailidis Y, Jamurtas AZ, Mandalidis D, Taxildaris K, Vargemezis V. Effects of L-carnitine on oxidative stress responses in patients with renal disease. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 1809 – 1818.
193. Tüfekçi O, Güneş D, özoğul C, Kolatan E, Altun Z, Yılmaz O, Aktaş S, Erbayraktar Z, Kırkım G, Mutafoğlu K, Soylu A, Serbetçioğlu B, Güneri EA, Olgun N. Evaluation of the effect of acetyl L - carnitine on experimental cisplatin nephrotoxicity. *Chemotherapy* 2009; 55: 451 - 459.
194. Liu Y, Yan S, Ji C, Dai W, Hu W, Zhang W, Mei C. Metabolomic Changes and Protective Effect of L-Carnitine in Rat Kidney Ischemia/Reperfusion Injury. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 373 – 381.

195. Li JL, Wang QY, Luan HY, Kang ZC, Wang CB. Effects of L-carnitine against oxidative stress in human hepatocytes: involvement of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biomed Sci* 2012; 19: 32 - 41.
196. Annadurai T, Vigneshwari S, Thirukumaran R, Thomas PA, Geraldine P. Acetyl-L-carnitine prevents carbon tetrachloride-induced oxidative stress in various tissues of Wistar rats. *J Physiol Biochem* 2011; 67: 519 - 530.
197. Augustyniak A, Skrzydlewska E. L - Carnitine in the lipid and protein protection against ethanol-induced oxidative stress. *Alkol* 2009; 43: 217 - 223.
198. Shaker ME, Houssen ME, Abo-Hashem EM, Ibrahim TM. Comparison of vitamin E, L-carnitine and melatonin in ameliorating carbon tetrachloride and diabetes induced hepatic oxidative stress. *J Physiol Biochem* 2009; 65: 225 - 234.
199. Akçay T, Dinçer Y, Kayali R, Çolgar U, Oral E, Çakatay U. Effects of hormone replacement therapy on lipid peroxides and oxidation system in postmenopausal women. *J Toxicol Environ Health A* 2000; 59: 1 - 5.
200. Taşkın L, Koçak F. Histerektomi ameliyatı sonrası kadınların sağlık bakımlarına ilişkin bilgi gereksinimlerinin belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi HYO Dergisi 1997; 4: 13 - 17.
201. Pauly DF, Pepine CJ. The role of carnitine in myocardial dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 35 - 43.
202. Shug AL, Thomsen JH, Folts JD. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch Biochem Biophys* 1978; 187: 25 - 33.
203. Folts JD, Shug AL, Koke JR. Protection of the ischemic dog myocardium with carnitine. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1209 - 1214.
204. Thomsen JH, Shug AL, Yap VU. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. *Am J Cardiol* 1979; 43: 300 - 306.
205. Türker Y, Nazıroğlu M, Gümral N, Çelik O. Selenium and l-Carnitine Reduce Oxidative Stress in the Heart of Rat Induced by 2.45-GHz

- Radiation from Wireless Devices. *Bio Trace Elem Res* 2011; 143: 1640 - 1650.
- 206.** Miguel-Carrasco JL, Mate A, Monserrat MT, Arias JL, Aramburu O, Vázquez CM. The role of inflammatory markers in the cardioprotective effect of L-carnitine in L-NAME-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 11: 1231 - 1237.
- 207.** Mehmet N, Refik M, Kafkaslı A. The investigation of serum levels of nitric oxide, malondialdehyde and superoxide dismutase in postmenopausal women. *T Klin Jineköl Obst* 2001; 11: 274 – 277.
- 208.** Gümral N, Naziroglu M, Koyu A, Öngel K, Çelik O, Saygın M, Kahrıman M, Çalışkan S, Kayan M, Gencil O, Flores-Arce MF. Effects of selenium and L-carnitine on oxidative stress in blood of rat induced by 2.45-GHz radiation from wireless devices. *Biol Trace Elem Res* 2009; 132: 153 - 163.
- 209.** Saluk-Juszczak J, Olas B, Wachowicz B, Glowacki R, Bald E. L-carnitine modulates blood platelet oxidative stress. *Cell Biol Toxicol* 2010; 26: 355 - 365.
- 210.** Cao Y, Qu HJ, Li P, Wang CB, Wang LX, Han ZW. Single Dose Administration of L-Carnitine Improves Antioxidant Activities in Healthy Subjects. *Tohoku J Exp Med* 2011; 224: 209 – 213.