

Doksorubisin Uygulanan Tavşanlarda Plazma Sialik Asit, Malondialdehit ve Redükte Glutatyon düzeylerine L-Karnitinin Etkileri [1]

Mahmut KARAPEHLİVAN* Erdoğın UZLU** Onur ATAKİŞİ*
Hidayet Metin ERDOĞAN** Metehan UZUN*** Mehmet ÇİTİL**

[1] Bu proje Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir, Proje kodu: VHAG-2042

* Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kars, TÜRKİYE

** Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, TÜRKİYE

*** Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars, TÜRKİYE

Yayın Kodu: 2007/29-A

Özet

Antineoplastik bir ilaç olan doksorubisinin (DOX) tedavi dozunda oluşturduğu toksisiteye karşı L-karnitin (LCAR) plazma Sialik asit (SA) ve MDA ile tam kan GSH düzeyleri üzerine koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada 21 adet sağlıklı Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Grup I'teki tavşanlara (n=8) 0.6 mg/kg dozda DOX, Grup II'teki tavşanlara (n=7) 0.6 mg/kg dozda DOX ile 1000 mg/kg dozda LCAR, Grup III'teki tavşanlara ise (n=6) 1000 mg/kg dozda LCAR 6 gün süreyle intraperitoneal yolla günde bir kez uygulandı. Tüm çalışma gruplarının uygulama öncesi 0. saatleri kontrol olarak değerlendirildi. Uygulama öncesi 0. saatte ve günlük ilaç uygulamalarından 2 saat sonra vena auricularis'ten kan örnekleri alındı. Grup I ile Grup II'deki tavşanlarda SA (TSA, LBSA) düzeylerinde uygulama boyunca uygulama öncesine göre önemli artışlar (P<0.001) tespit edilirken, Grup III'te ise P<0.001 düzeyinde önemli düşüşler gözlemlendi. Grup I'de GSH düzeylerinin başlangıç değerlerine göre uygulamanın 3. gününden itibaren önemli derecede (P<0.05) azaldığı, Grup III'te ise uygulamanın 2. gününden itibaren önemli derecede arttığı (P<0.05) tespit edildi. Grup I MDA değerlerinde uygulamanın 3, 4, 5 ve 6. günlerinde, uygulama öncesi ile uygulamanın 1 ve 2. günlerine göre P<0.001 düzeyinde artışlar belirlenirken, Grup II'te ise P<0.01 düzeyinde artışlar tespit edildi. Grup III MDA düzeylerinde uygulamanın tüm günlerinde, uygulama öncesine göre önemli (P<0.05) düşüşlerin olduğu tespit edildi. Grup I TSA ve LBSA değerlerinde, Grup II'ye göre uygulamanın 2, 3, 4, 5 ve 6. günlerinde P<0.001 düzeyinde artışlar gözlemlendi. Grup III GSH değerleri Grup I ve II'ye göre uygulamanın 2 ve 3. günde P<0.01 düzeyinde, 4, 5 ve 6. günlerinde ise P<0.001 düzeyinde anlamlı artışlar gösterdi. Grup I MDA değerlerindeki artışların Grup II'ye göre uygulamanın 1, 2, 4, 5 ve 6. günlerinde P<0.001 düzeyinde, 3. günde ise P<0.01 düzeyinde önemli olduğu tespit edildi. Sonuç olarak, doksorubisinin uygulamalarına bağlı olarak gözlenen SA, MDA ve GSH düzeylerindeki değişiklikler üzerine L-karnitin koruyucu etkilere sahip olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: Doksorubisin, Tavşan, Sialik asit, MDA, GSH

Effect of L-Carnitine on Plasma Sialic Acid, MDA and Blood GSH Levels in Doxorubicine Administered Rabbits

Summary

The aim of this study is to determine the protective effect of L-carnitine (LCAR) against the toxicity of doxorubicin (DOX) an antineoplastic drug, treatment dose on plasma sialic acid (SA), malondialdehyde (MDA) and blood reducte glutathion (GSH) levels. In this study 21 healthy New Zealand rabbits were used. The rabbits in Group I (n=8) 0.6 mg/kg DOX, in Group II (n=7) 0.6 mg/kg DOX with 1000 mg/kg LCAR, in Group III (n=6) 1000 mg/kg dose were administered intra peritoneally along 6 days. In all groups the control groups were appreciated before administration. The blood samples were obtained after 2 h from administration. SA levels in Group I and in Group II significantly increased (P<0.001) during application than before administration, but SA levels in Group III decreased (P<0.001). GSH level in Group I decreased (P<0.05) from third day comparing to first day. GSH levels in Group III significantly increased (P<0.05) from second day of administration. MDA levels on 3, 4, 5 and 6th days of Group I increasead (P<0.001) when compared to first and second days and control group and GSH level increased (P<0.01) in Group II. MDA levels in Group III decreased (P<0.05) in all days. TSA and LBSA levels in Group I increased (P<0.001) comparing to Group II on 2, 3, 4, 5 and 6 th days of administration. GSH levels in Group III increased on 2 and 3rd days (P<0.01) and increased on 4, 5 and 6 th days (P<0.001) comparing to Group I and Group II. MDA levels in Group I increased on 1, 2, 4, 5 and 6 th days (P<0.001), on 3rd days (P<0.01) comparing to Group II. In conclusion, it may be suggested that L-carnitine administration could have a protective effect during doxorubisin administration through alteration plasma SA, MDA and blood GSH levels.

Keywords: Doxorubicin, Rabbit, Sialic acid, MDA, GSH

İletişim (Correspondence)

Phone: +90 474 2426800/1161

e-mail: mkarapehlivan@hotmail.com

GİRİŞ

Antineoplastik ilaç olarak kullanılan dokso-rubisin (DOX) insanlarda normal tedavi dozlarında kardiyotoksik etkilere neden olduğundan kullanımı oldukça sınırlıdır ^{1,2}. De Leonardis ve ark.³ etkili bir antineoplastik olarak gördükleri DOX'nin insanlarda akut ve kronik kardiyotoksositeye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Shug ⁴ ratlarda DOX'nin tedavi dozundaki etkilerini araştırdığı bir çalışmada kalp kasında interstisyel ödem, fibröz ve miyokart dejenerasyonları gibi geriye dönüşümsüz histolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Dokso-rubisinin kardiyotoksik etkilerinin yanında serbest reaktif oksijen radikallerinin oluşumu, direkt DNA hasarı ve/veya indirekt DNA tamirinin engellenmesi ⁵, kalpte immün reaksiyonların başlaması⁶, böbrek ve barsaklarda apoptosise sebep olması ⁷ gibi etkilere sahip olduğu da bildirilmiştir.

L-Karnitin mikroorganizma, bitki ve hayvan dokularında bulunan, suda çözülebilen ve küçük molekül ağırlığına sahip doğal bir maddedir. Lizin ve metioninden endojen olarak sentezlenen L-karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri- lere taşınarak β -oksidasyon ve oksidatif fosforilasyon yolu ile enerji üretiminde önemli rol oynamaktadır ⁸. Ayrıca, L-karnitin'in organizmada oluşan toksik maddeleri (serbest koenzim A ve asetil grupları) uzaklaştırarak, detoksifikasyon yolu ile hücre membranlarında koruyucu etkisinin olduğu da bildirilmektedir ⁹.

L-karnitin'in farklı antineoplastik ilaçların kardiyomyopatik ve kardiyotoksik etkilerine karşı faydalı olabileceği rapor edilmiştir ^{3,4}. L-karnitin miyokardiyal mitokondrielerde bir kofaktör olarak yağ asitlerinden beta oksidasyon yolu ile enerji üretiminde yer aldığından, kardiyak doku ve hücrelerin korunmasında oldukça önemli bir rol oynar ¹⁰. Buna ilaveten, kimyasal maddeler sebebi ile oluşan serbest radikallerin meydana getirebileceği hasarlara karşı doku ve hücrelerde koruyucu etki de gösterir ¹¹⁻¹³.

Lipit peroksidasyonda meydana gelen değişikliklerin hücrelerde stres, yaşlanma veya toksik etkiler sonucu oluşan hasarın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Doku hasarı sonucu yağ asitlerinin reaktif edilmesiyle oluşan serbest radikaller malondialdehit (MDA) düzeyle-

rinde artışlara sebep olurlar ¹⁴. Bu durumu takiben antioksidan savunma mekanizması aktive olur.

Sitoplazmik bir enzim olan redükte glutatyon (GSH) lipit peroksidasyona bağlı hasarlarda hücrenel savunma mekanizmasında oldukça önemli bir rol oynar. Mitokondriyal GSH, sülfidril grupların neden olduğu ve mitokondri içi membranlarda permeabilite azalması ile sonuçlanan durumların düzenlenmesi ve hücre yaşamında kritik bir rol oynar ¹⁵. Önemli bir hücre içi antioksidan olan GSH ile hücre lizisi ve lipit peroksidasyon arasında bir ilişki olduğu bazı araştırmacılar tarafından bildirilmektedir¹⁶.

Sialik asit (SA), nöraminik asidin açillenmiş türevlerinin grup ismidir. Sialik asitlerin en yaygın olanı N-asetil nöraminik asit (NANA)'tir. Çeşitli doku ve vücut sıvılarında glikoprotein, glikolipit, oligosakkarit ve polisakkaritlerin komponentleri olarak bulduklarından çok küçük miktarları serbest haldedir. Bununla birlikte SA'ler biyolojik membranların önemli yapılarından biri olup, glikolipit, polisakkarit, glikoprotein ve mukoproteinlerin yapısına girerek bakterilerde ve hayvan dokularında yaygın bir şekilde bulunurlar ¹⁷. Hücrenel hasarların başlangıcından itibaren SA konsantrasyonunun hızla arttığı bilindiğinden SA belirlenmesi, özellikle de lipid bağlı sialik asit (LBSA) düzeyinin tespiti yangı, kanser ve diğer hastalıkların tanısında özel bir klinik öneme sahiptir ¹⁸⁻²⁰. Ayrıca SA'in arteriyosklerozis ve kardiyovasküler hastalıklarda oynadığı rol bir çok çalışmada incelenmiştir. Miyokart enfarktüsünü takiben hastalarda SA seviyesinde artış tespit edildiğinden, SA artışlarının kardiyovasküler hastalıklarda ve bu hastalıklara bağlı ölüm vakalarında dikkate alınması gereken bir parametre olabileceği de bildirilmiştir ^{18,21}.

Antineoplastik bir ilaç olan DOX'in laboratuvar hayvanlarında kardiyotoksositeye neden olduğu daha önceki yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu çalışmada dokso-rubisinin kullanım süresi içinde Sialik asit (total ve lipit bağlı), redükte glutatyon ve malondialdehit düzeylerindeki değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Hayvan Materyali

Çalışmada toplam 21 adet 5-7 aylık sağlıklı, Yeni Zelanda ırkı albino tavşan kullanıldı. Tavşanlar birinci grup (n=8) (DOX grubu), ikinci grup (n=7) (DOX+LCAR grubu) ve üçüncü grup (n=6) (LCAR grubu) olmak üzere ayrıldı. Tüm hayvanlar parazit yönünden negatif olarak tespit edildi.

Çalışma prosedürü

Birinci gruptaki tavşanlara (n=8) 0.6 mg/kg canlı ağırlık (CA) dozunda DOX (6 gün) İP, ikinci gruptaki tavşanlara (n=7) 0.6 mg/kg CA dozunda DOX ile 1000 mg/kg CA dozda LCA (6 gün) İP, üçüncü gruptaki tavşanlara (n=6) 1000 mg/kg CA dozda LCAR (6 gün) İP olmak üzere günde bir kez enjeksiyon şeklinde verildi. Kontrol grubu olarak tüm çalışma gruplarının uygulama öncesi 0. saatleri değerlendirildi. Günlük ilaç uygulamalarından 2 saat sonra biyokimyasal analizler için kan örnekleri usulüne göre vena auricularis'ten alındı. GSH, MDA ve SA analizleri için EDTA'lı tüplere kan alındı. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazma örnekleri elde edildi ve analizlere kadar -25°C'de saklandı.

SA, MDA ve GSH analizleri

TSA Sydow²², LBSA Katapodis ve ark.²³, tam kan GSH Beutler ve ark.²⁴, MDA analizleri ise Yoshiko ve ark.'nın²⁵ bildirdikleri metotlara göre spektrofotometrik (UV-1201, Shimadzu, Japan) olarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmada elde edilen SA (TSA, LBSA), GSH ve MDA düzeyleri *Tablo 1*'de verilmiştir.

Yalnız doksorubisin uygulanan grup ile doksorubisin+L-karnitin uygulanan gruptaki hayvanlarda SA (TSA ve LBSA) düzeylerinde uygulamanın tüm günlerinde uygulama öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar (P<0.001) tespit edildi. Yalnızca L-karnitin uygulanan gruptaki hayvanlarda ise uygulamanın tüm günlerinde uygulama öncesine göre TSA ve LBSA

değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler (P<0.001) gözlemlendi (*Tablo 1*).

Gruplar arası TSA değerleri istatistiksel önem yönünden karşılaştırıldığında doksorubisin grubunda, diğer iki gruba göre ve doksorubisin+L-karnitin uygulanan grupta ise L-karnitin grubuna göre uygulamanın 2, 3, 4, 5 ve 6. günlerinde P<0.001 düzeyinde artışlar belirlendi. Gruplar arası LBSA değerleri karşılaştırıldığında doksorubisin grubunda, diğer iki gruba göre ve doksorubisin+L-karnitin uygulanan grupta ise L-karnitin grubuna göre uygulamanın 1, 2, 3, 4, 5 ve 6. günlerinde P<0.001 düzeyinde artışlar belirlendi (*Tablo 1*).

Yapılan analizler sonucu GSH düzeylerinin doksorubisin grubunda başlangıç değerlerine göre uygulamanın 3. gününden itibaren önemli derecede azaldığı (P<0.05), doksorubisin+L-karnitin uygulanan grupta önemli bir değişikliğin olmadığı ve yalnızca L-karnitin uygulanan grupta ise uygulamanın 2. gününden itibaren önemli derecede arttığı (P<0.05) tespit edildi. GSH değerleri yalnızca L-karnitin uygulanan grupta diğer gruplara göre uygulamanın 2 ve 3. günlerinde P<0.01 düzeyinde, 4, 5 ve 6. günlerinde ise P<0.001 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar gösterdi (*Tablo 1*).

Doksorubisin uygulamalarının lipit peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artışlara neden olduğu tespit edildi. Yalnızca doksorubisin uygulanan grupta ortalama MDA değerlerinde uygulamanın 3, 4, 5 ve 6. günlerinde, uygulama öncesi ile uygulamanın 1 ve 2. günlerine göre P<0.001 düzeyinde önemli artışlar belirlendi. Doksorubisin+L-karnitin uygulanan grupta ortalama MDA değerleri uygulamanın 3, 4, 5 ve 6. günlerinde, uygulama öncesi ile uygulamanın 1 ve 2. günlerine göre P<0.01 düzeyinde önemli artışlar gösterdi. Yalnızca L-karnitin uygulanan grupta ise ortalama MDA düzeylerinde uygulamanın tüm günlerinde, uygulama öncesine göre istatistiksel olarak önemli (P<0.05) düşüşler gözlemlendi (*Tablo 1*).

Yalnızca doksorubisin uygulanan grupta MDA değerlerindeki artışların gruplar arası karşılaştırılmasında hem doksorubisin+L-karnitin hem de yalnızca L-karnitin uygulanan gruplara göre 1, 2,

Tablo 1. Doksorubisin uygulanan tavşanlarda plazma sialik asit, malondialdehit ve tam kan redükte glutasyon düzeyleri (ortalama±standart hata)**Table 1.** Plasma sialic acid, malondialdehyd and blood reduced glutathion levels in doxorubicine administered rabbits (mean±standart error)

Parametre	GRUP	GÜNLER							P
		0	1	2	3	4	5	6	
TSA (mg/dL)	DOX	58.44±1.88 e	67.11±3.18 d	74.98±3.28 A,cd	80.58±3.03 A,bc	83.87±2.70 A,ab	87.53±2.46 A,ab	91.56±2.45 A,a	0.000
	DOX+LCAR	57.57±0.63 f	62.85±1.22 e	66.92±1.30 B,d	70.91±1.31 B,c	74.24±1.01 B,b	76.94±0.97 B,ab	79.96±1.01 B,a	0.000
	LCAR	60.83±0.78 a	59.19±1.15 ab	58.03±0.97 C,abc	56.84±0.92 C,bcd	56.17±0.90 C,cd	55.63±0.91 C,cd	54.32±0.82 C,d	0.001
	P	NS	NS	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	
LBSA (mg/dL)	DOX	17.13±0.31 e	24.11±1.02 A,d	26.73±0.78 A,cd	28.63±1.58 A,bc	29.22±1.33 A,bc	31.39±1.07 A,ab	32.68±1.03 A,a	0.000
	DOX+LCAR	16.98±0.14 g	18.84±0.18 B,f	20.73±0.46 B,e	21.88±0.35 B,d	23.53±0.31 B,c	24.50±0.41 B,b	25.84±0.34 B,a	0.000
	LCAR	16.88±0.51 a	15.86±0.32 C,b	15.77±0.40 C,b	15.20±0.28 C,bc	14.98±0.23 C,bc	14.80±0.23 C,bc	14.59±0.17 C,c	0.001
	P	NS	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
GSH (mg/dL)	DOX	23.30±0.79 a	23.19±0.76 a	21.29±0.35 B,ab	20.82±0.62 B,b	20.90±0.45 B,b	20.78±0.72 B,b	20.36±0.98 B,b	0.015
	DOX+LCAR	22.22±0.93 ab	23.08±1.29 a	21.87±0.90 B	22.39±0.70 B	21.92±0.87 B	22.54±0.76 B	22.21±0.41 B	NS
	LCAR	21.24±0.30 b	23.49±1.67 ab	24.94±1.37 A,ab	26.52±1.75 A,a	26.40±1.27 A,a	28.07±1.88 A,a	28.36±2.25 A,a	0.045
	P	NS	NS	0.024	0.003	0.001	0.001	0.001	
MDA (mmol/L)	DOX	13.28±0.43 c	15.69±0.30 A,bc	17.76±0.64 A,ab	19.02±1.89 A,a	19.33±0.85 A,a	19.49±1.29 A,a	19.81±1.21 A,a	0.000
	DOX+LCAR	12.83±0.10 b	12.53±0.21 B,b	13.26±0.48 B,b	13.62±0.58 B,b	16.58±0.78 B,a	16.31±0.76 B,a	16.88±0.83 A,a	0.003
	LCAR	13.41±0.28 a	12.66±0.06 B,ab	12.86±0.53 B,ab	12.92±0.36 B,ab	12.83±0.54 C,ab	12.59±0.31 C,ab	11.69±0.34 B,b	0.05
	P	NS	0.000	0.000	0.01	0.000	0.001	0.000	

ABC: Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki istatistiksel fark önemlidir.

abcdefg: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki istatistiksel fark önemlidir.

NS: Değerler arasındaki istatistiksel fark önemli değildir.

4, 5 ve 6. günlerde P<0.001 düzeyinde, 3. günde ise P<0.01 düzeyinde önemli olduğu tespit edildi. Doksorubisin+L-karnitin uygulanan grupta ortalama MDA değerleri yalnızca L-karnitin uygulanan gruba göre uygulamanın 4, 5 ve 6. günlerinde P<0.001 düzeyinde istatistiksel olarak önemli artışlar gösterdi (Tablo 1).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Sialik asit analizleri hastalıkların tanısı ve prognoz için gün geçtikçe artan bir oranda kullanılmakta ve değerli bilgiler vermektedir ^{19,20,26,27}. Antineoplastik bir ilaç olan doksorubisinin

laboratuar hayvanlarında kardiyotoksositeye neden olduğu daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuştur ^{3,28}. Bu çalışmada doksorubisinin tedavi dozunda ve 6 günlük deneme süresi içinde SA (total ve lipit bağlı) ile GSH ve MDA düzeylerine olan etkileri araştırıldı.

Doksorubisin uygulanan tavşanların plazma SA düzeylerinde, doksorubisin+L-karnitin ve yalnız L-karnitin uygulanan gruplara göre önemli artışlar tespit edildi. Plazma SA düzeylerindeki bu artışlar DOX uygulanan hayvanlarda doksorubisin+L-karnitin uygulanan gruba göre daha yoğun doku hasarının olduğunu düşündürmektedir. SA düzey-

lerindeki bu değişikliklerin araştırmacıların daha önce bildirdiklerine uygun olarak, yangısal süreçte doku harabiyeti sonucu savunma mekanizmasına bağlı karaciğerde sialoprotein sentezi²⁹ ve miyokartta sialidaz enzim aktivitesinin artması sonucu²⁶ hücre membran yüzeyinden lipit bağlı sialik asitlerin fazla salınımından kaynaklanabileceğini²⁷ düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmada DOX uygulamalarına ilave olarak hayvanlara eksojen L-karnitin verilmesinin SA, GSH ve MDA düzeyleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gözlemlendi. İlave L-karnitin verilmesi ile doksorubisin toksik etkilerinin, özellikle uygulamanın 3. gününden sonra kısmen önlenmesine bağlı olarak, sadece doksorubisin uygulanan gruba göre daha düşük SA ve MDA değerleri elde edilmiştir. Bu durum L-karnitin'in doku hasarlarına karşı koruyucu etkilerinin bildirildiği daha önceki çalışma bulgularıyla uygunluk göstermektedir. L-karnitin'in kalp kası hücrelerindeki en önemli koruyucu etkisinin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal zarlardan matrikse taşınarak açıl gruplarının enerjiye dönüşümünün sağlanması^{12,13,30} ve DOX'a bağlı miyositlerde apoptosis gelişmesine neden olan sfingomyelin-seramid yolunun inhibisyonu sonucu gerçekleştiği³¹ görüşünü paylaşmaktayız. Bunun dışında kalp kası hücrelerinde L-karnitin'in hücre uyarı mekanizması üzerinden sfingomyelinaz (SM-az) enzimini ve dolayısıyla apoptosiste önemli rol oynayan seramid üretimini de inhibe etmesi olduğu bildirilmiştir^{32,33}. Ayrıca antrasiklinlerle oluşturulan kardiyotoksitelerde L-karnitin'in koruyucu etkilerinin olduğu³¹ ve DOX'la indüklenen kardiyak miyositlerde meydana gelen apoptosisi engellediği de bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir^{34,35}.

Araştırmada tavşanlara 6 gün süreyle 0.6 mg/kg dozda DOX uygulamasının lipit peroksidasyonunda artışa sebep olarak plazma MDA seviyesini yükselttiği belirlendi. Gutteridge ve Halliwell³⁶ yaptıkları bir çalışmada; yüksek MDA seviyelerini, membran lipit peroksidasyondaki bir artış veya antioksidan savunma sistemindeki bir yetmezlikten kaynaklanabileceğini rapor etmişlerdir. Yapılan çalışmada yalnızca DOX uygulanan tavşanlarda diğer gruplara göre yüksek MDA ve düşük GSH değerlerinin DOX'nin doku hasarı ve lipit peroksidasyonundan kaynaklanabileceği görüşünü paylaşmaktayız.

L-karnitin'in DOX ile birlikte verilmesi, MDA düzeylerinde yalnız DOX verilenlere göre anlamlı derecede daha düşük MDA ($P < 0.001$) ve anlamlı olmayan düzeyde GSH artışlarına yol açtığı belirlendi. Bu durumun, L-karnitin'in yağ asitlerini β -oksidasyon için mitokondrilere taşıyarak lipit tüketimini azaltması ve hücre membranları için toksik olan reaktif oksijen türleri (ROS) ile diğer serbest radikallerin oluşumunu engellemesi sonucu ortaya çıktığı^{11,37-39} görüşünü paylaşmaktayız. MDA'nın hücre membran yapısını bozucu etkisine karşı koruyucu olarak L-karnitin'in kullanılabilirliği ve buna bağlı olarak GSH seviyelerinde artış olabileceği bildirilmektedir¹⁶.

Sonuç olarak çalışmada tavşanlara doksorubisin uygulamalarının SA, GSH ve MDA düzeylerinde değişikliklere neden olduğu, buna karşın eksojen L-karnitin uygulamalarının GSH düzeyinde artışa ve lipit peroksidasyonun son ürünü olan MDA düzeyinde düşüşe yol açarak plazma antioksidan kapasitesini desteklediği ortaya konulmuştur. Elde edilen bulgular doğrultusunda doksorubisin gibi antineoplastik ilaçlarla yapılan tedavilerde ilacın olası kardiyotoksik yan etkilerini azaltabilmek amacıyla L-karnitin'in de kullanılmasının faydalı olabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. **Booser DJ, Hortobagyi GN:** Anthracycline antibiotics in cancer therapy focus on drug resistance. *Drugs*, 47, 223-258, 1994.
2. **Lown WJ:** Anthracycline and anthraquinone anticancer agents: Current status and recent developments. *Pharmacol Ther*, 60, 185-214, 1993.
3. **De Leonardis V, Neri B, Bacalli S, Cinelli P:** Reduction of cardiac toxicity of anthracyclines by L-carnitine. *Int J Clin Pharmacol Res*, 5, 137-42, 1985.
4. **Shug AL:** Protection from adriamycine-induced cardiomyopathy in rats. *Z Kardiol*, 76, 46-52, 1987.
5. **Dorr RT:** Cytoprotective agents for anthracycline. *Semin Oncol*, 23, 23-34, 1996.
6. **Zhang J, Herman EH, Ferrans VJ:** Dendritic cells in the hearts of spontaneously hypertensive rats treated with doxorubicin with or without ICRF-187. *Am J Pathol*, 142, 1916-26, 1993.
7. **Zhang J, Clark JR, Herman EH, Ferrans VJ:** Doxorubicin-induced apoptosis in spontaneously hypertensive rats: differential effects in heart, kidney and intestine, and inhibition by ICRF-187. *J Mol Cell Cardiol*, 28, 1931-43, 1996.
8. **Rebouche CJ:** Carnitine function and requirements during the life cycle. *Faseb J*, 6, 3379-3386, 1992.
9. **Fritz IB, Arrigoni-Martelli E:** Sites of action of carnitine and its derivatives on the cardiovascular

- system. Interactions with membranes. *Trend Pharmacol Sci*, 14, 355-60, 1993.
10. **Brass EM:** Supplemental carnitine and exercise. *Am J Clin Nutr*, 72, 618-623, 2000.
 11. **Ashraf V, Franco G, Syed I, Zbigniew B, Syed A:** The protective role of L-carnitine against neurotoxicity evoked by drug of abuse, methamphetamine, could be related to mitochondrial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*, 965, 225-232, 2002.
 12. **Citil M, Gunes V, Atakisi O, Ozcan A, Tuzcu M, Dogan A:** Protective Effect of L-Carnitine against oxidative damage caused by experimental chronic aflatoxicosis in quail (*Coturnix coturnix*). *Acta Vet Hung*, 53(3): 319-324, 2005.
 13. **Kart A, Yapar K, Karapehlivan M, Citil M:** The possible protective effect of L-carnitine on tilmicosin-induced cardiotoxicity in mice. *J Vet Med-A*, 53, 1-3, 2006.
 14. **Frei B, Stocker R, Ames BN:** Antioxidant defences and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Nat Acad Sci*, 85, 9748-9752, 1988.
 15. **Fernandez-Checa JC, Yi J, Ruiz CG, Ookhtens M, Kaplowitz N:** Plasma membrane and mitochondrial transport of hepatic reduced glutathione. *Semin liver Dis*, 16, 147-158, 1996.
 16. **Arockia Rani PJ, Panneerselvam C:** L-carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol*, 36, 1713-1726, 2001.
 17. **Schauer R:** Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acid. *Adv Carbohydr Chem Biochem*, 40, 131-234, 1982.
 18. **Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Rastam L:** Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *Br Med J*, 302, 143-146, 1991.
 19. **Haq M, Haq S, Tutt P, Crook M:** Serum total sialic acid and lipid-associated sialic acid in normal individuals with myocardial infarction and their relationship to acute phase proteins. *Ann Clin Biochem*, 30, 383-386, 1993.
 20. **Crook M, Haq M, Haq S, Tutt P:** Plasma Sialic acid and acute phase proteins in patients with myocardial infarction. *Angiology*, 45(8): 709-715, 1994.
 21. **Sillanaukee P, Pönniö M, Jääskeläinen IP:** Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Nutr*, 29, 413-425, 1999.
 22. **Sydow G:** A simplified quick method for determination of sialic acid in serum. *Biomed Biochim Acta*, 44, 1721-1723, 1985.
 23. **Katopodis N, Stock C:** Improved method to determine lipid bound sialic acid in plasma or serum. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 30, 171-180, 1980.
 24. **Beutler E, Duran O, Kelley BM:** Improved method for determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*, 61, 882-888, 1963.
 25. **Yoshoiko T, Kawada K, Shimada T:** Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol*, 135, 372-376, 1979.
 26. **Hanson VA, Shettigar UR, Loungani RR, Nadijcka MD:** Plasma sialidase activity in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 114, 59-63, 1987.
 27. **Süer Gökmen S, Kılıçlı G, Özçelik F, Gülen Ş:** Serum total and lipid-bound sialic acid levels following acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med*, 38(12): 1249-1255, 2000.
 28. **Paterna S, Furitano G, Scaffidi L, Barbarino C, Campisi D, Parisi G, Carrea I:** Effects of L-carnitine on adriamycin-induced cardiomyopathy in rabbit. *Int J Tissue React*, 6, 91-95, 1984.
 29. **Thougard AV, Hellmen E, Jensen AL:** Total Serum Sialic Acid is a General Disease Marker Rather than a Specific Tumour Marker in Dogs. *J Vet Med A*, 45, 471-479, 1998.
 30. **Sayed Ahmed, M, Salman TM, Gaballah HE, Abou El-Naga SA, Nicolai R, Calvani M:** Propionyl-L-carnitine as protector against adriamycin-induced cardiomyopathy. *Pharmacol Res*, 43(6): 513-520, 2001.
 31. **Kawasaki N, Lee JD, Shimizu H, Ueda T:** Long-term L-carnitine treatment prolongs the survival in rats with adriamycin-induced heart failure. *J Cardiac Failure*, 2, 293-299, 1996.
 32. **Hannun YA:** Functions of ceramide in coordinating cellular responses to stress. *Science*, 274, 1855-1859, 1996.
 33. **Kolesnick RN, Kronke M:** Regulation of ceramide production and apoptosis. *Annu Rev Physiol*, 60, 643-665, 1998.
 34. **Di Marzio L, Alesse E, Roncaioli P, Muzi P, Moretti S, Marcellini S, Amicosante G, De Simone C, Cifone MG:** Influence of L-carnitine on CD95 cross-linking-induced apoptosis and ceramide generation in human cell lines: correlation with its effects on purified acidic and neutral sphingomyelinases invitro. *Proc Assoc Am Physicians*, 109, 154-63, 1997.
 35. **Andrieu-Abadie N, Jaffrezou JP, Hatem S, Laurent G, Levade T, Mercadier JJ:** L-carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation. *Faseb J*, 13, 1501-1510, 1999.
 36. **Gutteridge JMC, Halliwell B:** The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci*, 15, 129-135, 1990.
 37. **Kalaiselvi T, Panneerselvam C:** Effect of L-carnitine on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aging rats. *J Nutr Biochem*, 9, 575-581, 1998.
 38. **Luo X, Reichhetzer B, Trinex J, Benson LN, Lehotay DC:** L-carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats. *Free Radic Biol Med*, 26, 1156-1165, 1999.
 39. **Kaur J, Deepak S, Rameshwar S:** Acetyl-L-carnitine enhances Na⁺, K⁺ATPase glutathione-s-transferase and multiple unit activity and reduces lipid peroxidation and lipofuscin concentration in aged rat brain regions. *Neurosci Lett*, 301, 1-4, 2001.