



L-Name Hipertansif Ratlarda Ace İnhibitörü ile Birlikte L-Karnitin ve Co-enzim Q₁₀ Verilmesinin Total Oksidan ve Antioksidan Düzeyleri Üzerine Etkileri*

Nadide Nabil KAMILOĞLU[✉], Yeliz KOLAY²

1. Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars, TÜRKİYE.
2. Hekim Sinan Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi, Kütahya, TÜRKİYE.

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
25.11.2016	21.02.2017	30.10.2017

Öz: Bu çalışma ile L-NAME hipertansif ratlarda ACE inhibitörü ile birlikte L- karnitin ve Co-enzim Q₁₀ verilmesinin total oksidan-antioksidan sistem üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla, ortalama 200-250 gr, 8 haftalık, 60 erişkin Sprague-Dawley rat kullanıldı. Ratlar her grupta 20 rat bulunacak şekilde, 1 kontrol ve 2 deney grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmaya başlamadan önce tüm gruplara 10 gün süreyle intraperitoneal (i.p) olarak 75 mg/kg L- NAME verilerek hipertansiyon oluşturuldu. Hipertansiyon oluşturulduktan sonra, Kontrol grubuna 10 mg/kg ACE inhibitörü, L-karnitin grubuna 10 mg/kg ACE inhibitörü + 100 mg/kg L-karnitin, Co-enzim Q₁₀ grubuna 10 mg/kg ACE inhibitörü + 100 mg/kg Co-enzim Q₁₀ ip olarak verildi. Plazma total oksidan düzeylerinin hem L-karnitin hem de Co-enzim Q₁₀ gruplarında, kontrol grubuna göre 28. günde istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi (P<0.05). Plazma total antioksidan düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmedi. Kalp dokusu total oksidan düzeylerinin 14. günde L-karnitin grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu (P<0.001), Co-enzim Q₁₀ grubunda ise istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı belirlendi. 28. günde deneme gruplarının kalp dokusu total oksidan düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu, bu düşüşün L-karnitin uygulanan grupta daha belirgin olduğu görüldü (P<0.001). Kalp dokusu total antioksidan düzeylerinde istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmedi. Sonuç olarak, L-karnitin ve Co-enzim Q₁₀'nun hipertansiyonda kalbi ve damar sistemini serbest radikal hasarından koruyarak, oluşacak ikincil problemlerin şiddetini azaltabilecekleri kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: ACE inhibitörü, Antioksidan, Co-enzim Q₁₀, Hipertansiyon, L-karnitin, Oksidan.

Effects of L-Carnitine and Co-enzyme Q₁₀ Together with ACE Inhibitors on Total Oxidant and Antioxidant Levels in L-Name Hypertensive Rats

Abstract: In this study we aimed to find out the affects of giving ACE inhibitor with L-carnitine and Co-enzyme Q₁₀ on the oxidant-antioxidant system. For this purpose, 8 week-old and approximately 200-250 gr, 60 adult Sprague-Dawley rats were used. The animal were divided into three groups, served as 1 control and 2 experimental groups and each had 20 rats. Before starting the study, 75 mg/kg L-NAME given intraperitoneally to all groups for ten days to create hypertension. 10 mg/kg ACE inhibitor to the control group, 100 mg/kg L-carnitine+10 mg/kg ACE inhibitor to the L-carnitine group, 100 mg/kg Co-enzyme Q₁₀+10 mg/kg ACE inhibitor to the Co-enzyme Q₁₀ group was given. There were statistically significant decrease in the plasma levels of total oxidant in Co-enzyme Q₁₀ and L-carnitine groups when compared to the control on 28th day (P<0.05). There were no statistically significant difference between the groups in terms of plasma total antioxidant levels. Total oxidant levels of heart tissue in the L-carnitine group was statistically lower than the control group (P<0.001) on the day 14th. There were no statistically significant difference on the total oxidant levels of heart tissue in Co-enzyme Q₁₀ group. The total oxidant levels of heart tissue of the experimental groups were statistically lower than the control group on 28th day, and this decrease was more prominent in the L-carnitine group (P <0.001). There were no statistically significant difference in total antioxidant levels of heart tissue. It was concluded that due to the antioxidant properties of L-carnitine and Co-enzyme Q₁₀ in hypertension, these substances protects the heart and vascular system against free-radical damage, and also reducing the severity of secondary problems.

Keywords: ACE inhibitor, Antioxidant, Co-enzyme Q₁₀, Hypertension, L-carnitine, Oxidant.

✉ Nadide Nabil KAMILOĞLU

Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars, TÜRKİYE.
e-posta: nkamiloglu@hotmail.com

*Yeliz Kolay'ın tezinden yapılan bu araştırma Kafkas Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından (VF-41-2010) desteklenmiştir.

GİRİŞ

Hipertansiyon kalp, beyin ve böbrekler gibi hedef organlar üzerindeki etkileri nedeniyle, kalp ve damar rahatsızlıklarına bağlı mortalite ve morbidite için ciddi bir risk faktörüdür (1). Multifaktöriyel temellere dayanan patojenezinde, Na hipotezi ve endotelium disfonksiyonu en kabul edilen yaklaşımlardır. Periferik damar direnci artışıyla seyreden hipertansiyon, nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi endotelium kaynaklı vazodilatör sistemlerin zaafiyetiyle ilişkilendirilmektedir (2). Oldukça güçlü bir vazodilatör olan NO'nin arteriyel kan basıncı ile lokal kan akımının düzenlenmesinde önemli rolü olduğu ve NO sentez ve/veya salınımının azalmasının hipertansiyon patojenezinden sorumlu olabileceği bildirilmektedir (3). Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından L-arjinin'den sentezlenmektedir. Diğer taraftan, NG-nitro-L-arjinin (L-NNA), NG-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) gibi L-arjinin analoglarının, NOS enzimlerinin kronik inhibisyonuna neden olarak arteriyel kan basıncının artmasına ve hipertansiyon gelişmesine neden olduğu da bilinmektedir (4). Nitrik oksit gibi renin anjiotensin sisteminin (RAS) de vasküler biyolojide ve patobiyolojide doğrudan ve dolaylı etkileriyle hipertansiyon patojenezinde büyük öneminin olduğu bildirilmiştir (5). Bu sistem glomerulus afferent ve efferent arterioller arasında geçen distal tübül hücrelerinin afferent arteriole temas ettiği yerde makula densa hücreleri ile başlar. Buradaki afferent arteriol hücreleri de jukstaglomerular hücreleri oluşturur. Makula densada sodyum ve klor iyonlarının miktarındaki azalma jukstaglomerular hücrelerden renin salınımının artmasına neden olur. Renin angiotensinojeni, angiotensin I (Ang I)'e, Ang I' de akciğerde Ang dönüştürücü enzim (ACE) ile Ang I' i, Ang II' ye dönüştürülür. Ang II efferent arteriolü daraltır ve glomeruler hidrostatik basınç yükselterek glomeruler filtrasyon hızı normal sınırlarda tutulur (6). Hipertansiyon hipotezinde bu sistemin ana üyeleri Ang-II ve ACE olarak kabul edilir (7, 8). ACE inhibitörleri, günümüzde etkili ve güvenilir antihipertansif ve vasküloprotektif olarak klinik kullanımda yerlerini almıştır. Bu ajanların, beta

blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri gibi diğer antihipertansif ilaçlardan daha üstün oldukları gösterilmiştir (9).

Son yıllarda yaşam koşullarının ve beslenme şekillerinin değişmesine bağlı olarak şekillenen stres faktörlerinin, hipertansiyon oluşumu için alt yapı oluşturduğu bildirilmektedir (10). Hücresel dengenin sürekli değişmesine neden olan stres faktörleri nedeniyle artan serbest radikaller, hücre membranlarında lipit peroksidasyon sonucu permabilite artışına ve yük dengesinde bozulmaya neden olarak hücreleri risk altına sokmaktadır (11). Serbest radikallerin neden olduğu zararlı etkilere karşı antioksidanlar, hücresel savunma komponentlerinin entegrasyonunu sağlayarak hücrenin korunmasında önemli etkilere sahiptirler. Bu nedenle, doku ve hücrelerde serbest radikaller ve antioksidan maddeler arasındaki dengenin sağlanabilmesi amacıyla selenyum, α -tokoferol, L-karnitin, Co-enzim Q₁₀ ve propolis gibi antioksidan maddeler kullanılmaktadır (12). L-karnitin, karaciğer ve böbrekte lizin ve metiyonin gibi aminoasitlerden sentezlenen ve uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matrikse taşınmasını sağlayan bir proteindir (13,14). L-karnitin'in, organizmaya güçlü toksik etkileri olan endojen veya eksojen organik asitlerin konjugasyonunda da görev yaptığı bilinmektedir. (15). Dolaşımdaki lenfositlerde çok yüksek oranlarda bulunan L-karnitin'nin, bu hücrelerin apoptoza uğramasını geciktirdiği ve mitojenik aktivitenin artmasını sağladığı bildirilmiştir (13). L-karnitin'in normal metabolizma sırasında üretilen serbest oksijen radikalleri tarafından yağ asitlerinin peroksidasyon reaksiyonlarını tersine çevirdiği gösterilmiştir (16). L-karnitin'in yağ asitlerini taşıyan bir substans olması yanında, serbest radikal tutucu aktivitesiyle dokuları oksidatif hasardan koruyucu bir antioksidan olduğu da gösterilmiştir (17). Ayrıca, Calo ve ark. (18) L-karnitin'nin oksidatif stres koşullarında antioksidan etkinliğini NO salınımını arttıran gen ekspresyonunu uyarması nedeni ile gösterdiğini ve bu etkisinin kardiyovasküler sistemi koruyucu niteliğini kuvvetlendirdiğini

bildirmektedir. L-karnitin'in; NO salınımına, hücresel solunum mekanizmalarına ve oksidatif hasara karşı savunmaya katılan enzimlerin aktivitesini düzenleyerek oksidatif stresi önlediği de gösterilmiştir (19).

Co-enzim Q₁₀ insanlarda ve tüm hayvanlarda sentezlenebilen ubikinon ailesinden bir bileşiktir (20,21). Mitokondrinin iç membranında yer almakta ve ATP sentezindeki elektron taşıma zincirinde ko-faktör olarak rol oynamaktadır. Kuvvetli bir antioksidan olan Co-enzim Q₁₀ enerji üretimi sırasında oluşan reaktif oksijen türlerine karşı da hücresel koruyucu ve lipid peroksidasyonu durdurucu bir moleküldür (22,23). İnsanlarda Co-enzim Q₁₀ miktarının yaşa ve bazı hastalıklara bağlı olarak azalma gösterdiği tesbit edilmiştir. Kalp yetmezliği, kalp zayıflığı ve damar sertliği olan insanlarda Co-enzim Q₁₀ düzeyinin çok düşük olduğu bildirilmiştir (24). Diğer taraftan, Co-enzim Q₁₀'un metabolizma üzerinde enerji üretimini arttırıcı olarak, kas güçlendirici olarak, bağışıklık sistemi destekleyicisi, kalp sağlığını korumada ve hipertansiyonda destek olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (25).

Bu çalışmada bir nitrik oksit sentetaz enzim inhibitörü olan L-NAME ile oluşturulan kronik deneysel hipertansif ratlarda ACE inhibitörü ile birlikte L-karnitin ve Co-enzim Q₁₀ verilmesinin plazma ve kalp dokusunda total oksidan sistem ve total antioksidan sistem üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Hayvan Materyali

Çalışmada ortalama 200-250 gr ağırlığında 8 haftalık Sprague-Dawley cinsi toplam 60 adet rat kullanıldı. Ratlar 12 saat gün ışığı/12 saat karanlık standart ışık altında, 25°C ısıda, *ad libitum* su ve yem ile toplam 38 gün süreyle beslendi. Bu araştırma için Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan çalışma izni alındı (Karar Sayı No: 2010-21).

Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada kullanılan 60 rat iki kontrol dört deney grubu olacak şekilde ayrıldı. 10 gün süreyle intraperitoneal olarak 75 mg/kg L- NAME (26) verilerek ratlar hipertansif duruma getirildi. Ratlar hipertansif yapıldıktan sonra, kontrol ve deney gruplarına Tablo 1'de gösterildiği şekilde uygulama yapıldı.

Tablo 1. Hipertansif kontrol ve deney grubundaki ratlara yapılan uygulamalar.

Table 1. Applications that made rats in hypertensive control and the experimental group.

GRUPLAR	
(n=10)	(n=10)
KONTROL 1 14 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü uygulaması (27)	KONTROL 2 28 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü uygulaması
L-KARNİTİN 1 14 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü + 100 mg/kg L-Karnitin uygulaması (28)	L-KARNİTİN 2 28 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü + 100 mg/kg L-karnitin uygulaması
Co-ENZİM Q ₁₀ 1 14 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü + 100 mg/kg Co-Enzim Q ₁₀ uygulaması (29)	Co-ENZİM Q ₁₀ 2 28 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü + 100 mg/kg Co-Enzim Q ₁₀ uygulaması

Deney süresi sonunda hayvanlardan kan ve kalp numuneleri alındı. İntrakardiyal yolla EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri +4 °C, 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Plazmalar polietilen tüplere konularak ve alınan doku örnekleri ise naylon poşetlerin içinde -20 °C'de saklandı.

Biyokimyasal Analizler

Plazma ve Doku Antioksidan ve Oksidan Düzeylerinin Belirlenmesi

Plazma ve dokulardaki antioksidan ve oksidan miktarı Total Antioksidant Status (TAS) Assay Kit ve

Total Oksidant Status (TOS) Assay Kit (Rel Assay Diagnostics, Clinical Chemistry Solutions, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak spektrofotometre (PowerWave XS, BioTek, Instruments, USA) ile ölçüldü (30).

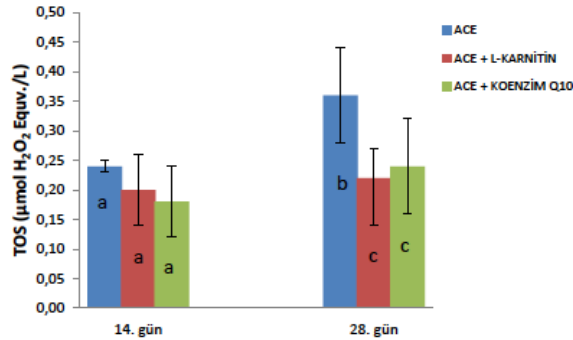
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Her grubun başlangıç değerlerine göre zaman dilimlerindeki değişimlerini kıyaslamak amacıyla Anova–Tukey testi kullanıldı. Sonuçlar, ortalama±standart sapma ($X \pm SD$) olarak belirlendi ve $P < 0.05$ istatistiksel farklılığı gösterdi.

BULGULAR

Plazma Total Oksidan Düzeyleri

Grupların plazma total oksidan düzeylerinde belirlenen değişimler şekil 1’de verildi. Plazma total oksidan düzeyleri gruplara göre kıyaslama yapıldığında, 14. günde kontrol ve deney grupları arasında istatistiksel olarak değişiklik tespit edilmedi. Yirmisekizinci günde ise kontrol grubuna göre hem L-karnitin hem de Co-enzim Q₁₀ uygulanan grupların total oksidan düzeylerinin istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ($P < 0.05$). Plazma Total oksidan düzeyleri grupların kendi içinde günlere göre kıyaslandığında kontrol grubunun 28. günde 14. güne göre Total oksidan düzeyinin istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi. L-karnitin ve Co-enzim Q₁₀ gruplarının Total oksidan düzeylerinde günlere göre istatistiksel bir fark saptanmadı.

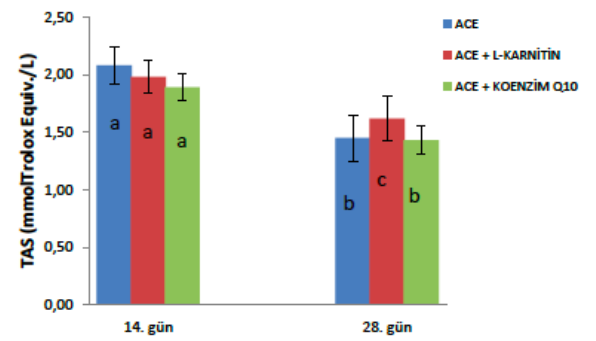


Şekil 1. Plazma Total Oksidan Düzeyleri. ^{a-b}, ^{b-c}: $P < 0.05$, ^{a-c}: $P > 0.05$

Figure 1. Plasma Total Oxidant Levels. ^{a-b}, ^{b-c}: $P < 0.05$, ^{a-c}: $P > 0.05$

Plazma Total Antioksidan Düzeyleri

Plazma total antioksidan düzeylerinde belirlenen değişimler şekil 2’de gösterildi. Plazma total antioksidan düzeylerinde 14. ve 28. günlerde gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmedi. Gruplar kendi içinde günlere göre kıyaslandığında, 14. güne göre 28. günde tüm grupların plazma total antioksidan düzeylerinde önemli bir düşüş olduğu ($P < 0.001$) belirlendi.

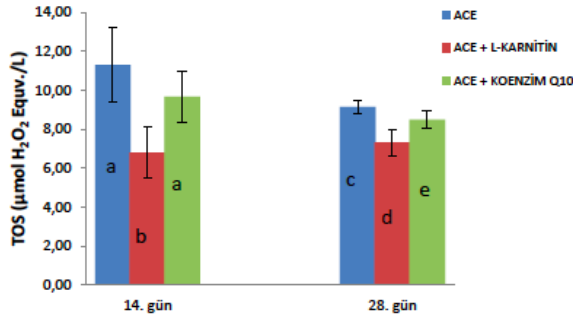


Şekil 2. Plazma Total Antioksidan Düzeyleri. ^{a-b}: $P < 0.001$, ^{a-c}: $P < 0.01$, ^{b-c}: $P > 0.05$

Figure 2. Plasma Total Antioxidant Levels. ^{a-b}: $P < 0.001$, ^{a-c}: $P < 0.01$, ^{b-c}: $P > 0.05$

Kalp Dokusu Total Oksidan Düzeyleri

Kalp dokusu total oksidan düzeylerine ait belirlenen değişimler şekil 3’de verilmiştir. On dördüncü günde kalp dokusu total oksidan düzeylerinin kontrol grubuna göre L-karnitin uygulanan grupta istatistiksel olarak daha düşük olduğu ($P < 0.001$), Co-enzim Q₁₀ uygulanan grupta ise istatistiksel olarak önemli bir fark göstermediği belirlendi. Yirmi sekizinci günde kalp dokusu total oksidan düzeylerinin kontrol grubuna göre Co-enzim Q₁₀ uygulanan grupta da ($P < 0.05$) L-karnitin uygulanan grupta da ($P < 0.001$) istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü. Gruplar kendi içinde günlere göre kıyaslandığında, 14. güne göre 28. günde kontrol ($P < 0.01$) ve Co-enzim Q₁₀ grubunun ($P < 0.05$) kalp dokusu total oksidan düzeylerinin belirgin derecede düştüğü tespit edildi.

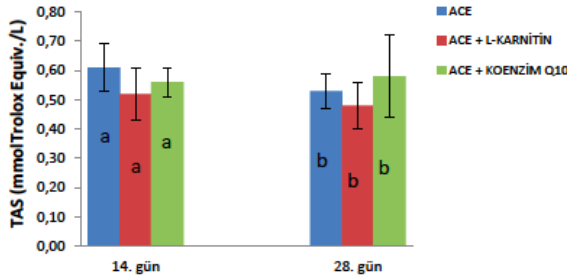


Şekil 3. Kalp Dokusu Total Oksidan Düzeyleri. a-b, c-d, e-d: P<0.001, a-c: P<0.01, a-e: P<0.05, b-d: P>0.05

Figure 3. Total Oxidant Levels of Heart Tissue. a-b, c-d, e-d: P<0.001, a-c: P<0.01, a-e: P<0.05, b-d: P>0.05

Kalp Dokusu Total Antioksidan Düzeyleri

Kalp dokusu total antioksidan düzeylerinde belirlenen değişimler şekil 4'de gösterildi. Kalp dokusu total antioksidan düzeylerinde gruplar arasında ve grup içinde yapılan kıyaslamada her iki zaman diliminde de istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilmedi.



Şekil 4. Kalp Dokusu Total Antioksidan Düzeyleri. a-b: P>0.05

Figure 4. Total Antioxidant Levels of Heart Tissue. a-b: P>0.05

TARTIŞMA ve SONUÇ

Nitrik oksidin endotel hücreleri tarafından sabit şekilde salınması, arterlerin normal tonusunun ve kan basıncının ayarlanmasında önemli bir role sahiptir. L-NAME, nitrik oksit sentaz etkinliğini engelleyerek kan basıncını yükseltmesi dolayısıyla, deneysel hipertansiyon oluşturulmasında sıklıkla

kullanılmaktadır (31). NOS'un işlevinin engellenmesinin Ang II'ye karşı olan damar cevabını artırdığı ve böylece Ang II'nin normal miktarlarının bile L-NAME verilen sıçanlarda vazokonstriksiyonu uyurabileceği ve dolayısıyla kan basıncını artırabileceği de bildirilmiştir (32). Diğer taraftan, ACE inhibitörleri günümüzde etkili ve güvenilir antihipertansif ve vasküloprotektif olarak klinik kullanımda yerlerini almışlardır (1). Yapılan kontrollü ve karşılaştırılmalı bir çalışmada ACE'nin bloke edilmesinin, kalp ve böbrek üzerinde koruyucu etkisinin olduğu ve beta blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri gibi diğer antihipertansif ilaçlardan daha üstün olduğu gösterilmiştir (9). ACE inhibitörlerinin renoprotektif, kardiyoprotektif ve vasküloprotektif olmasının altında yatan neden, antihipertansif etkisinden bağımsız olarak Ang II uyarımlı enflamasyonu azaltması ve aynı zamanda hücrel apoptozu engellemesi ve oksidatif stresi azaltması şeklinde gösterilmiştir (1). Sunulan çalışmada, hipertansiyon sonucu plazma ve kalp dokusunda oksidan-antioksidan sistemde belirgin değişikliklerin ortaya çıktığı, artmış oksidasyon verilerine karşı antioksidan sistemde belirgin bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Hipertansiyon sonucu artan serbest radikallerin antioksidan sistemi tüketmesi ile bu dengenin kurulduğu ve hipertansiyonun endojen antioksidan seviyelerindeki azalmayla ilişkili olabileceği de düşünülmektedir. Süperoksit radikal tutucuların, vazodilatör etkinliğinin mekanizması henüz yeteri kadar iyi bilinmemektedir. Bununla birlikte, süperoksit tutucularının endotel bağımlı vazodilatasyonu ve NO salınımını artırarak spontan hipertansiyonu düşürdükleri ve hipertansif ratlarda süperoksit radikalının damar duvarında arttığı ve süperoksit radikalının NO'yu inaktive ederek, vazodilatör etkisini azalttığı bildirilmiştir (33,34).

Bu çalışmada, arteriyal kan basıncında meydana gelen artışın oksidatif stres göstergelerinin yükselmesiyle birlikte, antioksidan kapasitesinin düşmesine sebep olduğu belirlenmiştir. Miguel-Carrasco ve ark. (35) oksidatif stres göstergelerinde meydana gelen değişkenliğin, özellikle SOD ve GSH-

Px gibi antioksidan enzim genlerinin yapımının baskılanması şeklinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, L-karnitin kullanılması hücrel antioksidan enzim yapımını arttırdığını, dolayısıyla oksidasyon reaksiyonlarına karşı koruyucu etkinliği kuvvetlendirdiğini de ifade etmişler ve hipertansif ratlara L-karnitin verilmesinin oksidatif stresi azaltıcı etkinliği ne kadar yüksek olursa olsun, kan basıncında meydana getirdiği düzeltmenin hiçbir zaman normal seviyelere ulaşmayacağını vurgulamışlardır. Sunulan bu çalışmada da, L-karnitin uygulanmasının plazma oksidan seviyesini değişmeden tuttuğu, antioksidan düzeylerinde ise düşmeye engel olamadığı belirlendi. Bu sonuçlar L-karnitin iyi bir serbest radikal tutucusu olmakla birlikte, antioksidan sistem üzerine olan etkisinin yeterince kuvvetli olmadığını göstermektedir.

Yaşlanma, arteroskleroz, hiperlipidemi, renal bozukluklar ve hipertansiyon gibi hastalıklar, oksidatif stresin artmasıyla karakterize patolojik durumlardır (36). Oksidatif stresin de hipertansiyonun patogenezinin sorumlu olduğu, L-karnitin terapötik maksatla kullanımının kardiyovasküler ve renal arteriyal hipertansiyona karşı koruyucu olabileceği bildirilmektedir (37). Yapılan bir çalışmada hipertansif ratlarda L-karnitin antioksidan etkinliği ile RAS'ı inhibe ederek antioksidan enzimlerin moleküler düzenlenmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (35). Son yıllarda yapılan çalışmalar L-karnitin verilmesinin insülin direnci, Tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi pek çok hastalıkta önemli etkilerinin olduğunu göstermiştir (17,18,38). Diğer taraftan Gomez-Amores ve ark. (39), L-karnitin, hipertansif ratlarda oksidatif stresi azalttığını, ancak kan basıncında bir değişiklik oluşturmadığını bildirilmişlerdir. Bazı araştırmacılar L-karnitin antioksidan etkinliğinin kardiyovasküler hastalıkların düzeltilmesinde önemli bir etkiye sahip olduğunu söylemektedirler (36,40,41). Sunulan çalışmada, kalp dokusunda antioksidan düzeyleri değişmez kalırken, oksidan düzeylerinin yükseldiği saptandı. Buradan yola çıkarak, L-Karnitin kalp dokusunda antioksidan

sistemi destekleyici özelliğinin kuvvetli olması sebebiyle iyi bir kardiyoprotektif ajan olduğu söylenilebilir.

Co-enzim Q₁₀ mitokondriyal solunum zincirinde, NADH, süksinat dehidrogenaz ve sitokrom sistemi arasında elektron transportuna aracılık eden oksidatif fosforilasyonun önemli bir komponentidir (25). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Co-enzim Q₁₀'nun yalnızca solunum zincirinin esansiyel bir üyesi olmadığı aynı zamanda güçlü antioksidan özelliğe sahip olduğu da gösterilmiştir (22,42). Co-enzim Q₁₀, membranda doymamış lipid zincirinin çok yakınına yerleşmiş olup serbest radikallerin primer temizleyicisi olarak görev yapar. Co-enzim Q₁₀'nun hücre membranındaki büyük kısmı kinol formunda olduğundan çok etkili bir antioksidandır. Biyosentezin azalması, yıkımın artması, membran lipidlerinde kinon hareketini engelleyen değişiklikler, Co-enzim Q₁₀ miktarında azalmaya neden olabilir (22). Co-enzim Q₁₀, vücudun enerji üretiminde rol alır. Bu hayati rolü nedeni ile her hücrede bulunur. Özellikle kalp hücrelerinde fazlaca bulunur ve kalbin sağlıklı çalışmasına yardımcı olur (24). Kalp yetmezliği, kalp zayıflığı ve damar sertliği olan insanlarda Co-enzim Q₁₀ düzeyinin çok düşük olduğu belirlenmiştir (24). Bu parametre, arterlerin işlev ve yapısının değerlendirilmesi, kalp-damar hastalıklarının tahmini ve tedavi başarısı için yol gösterici olabilmektedir. Shargorodsky ve ark. (42), Co-enzim Q₁₀'nun da içinde bulunduğu kompleks bir antioksidan tedavisi alan ve önemli birçok kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda büyük ve küçük damar elastikiyetinin arttığını bildirmişlerdir. Bu yararlı vasküler etki glikoz ve lipid metabolizmasındaki iyileşmenin yanı sıra kan basıncındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bazı deneysel çalışmalar, özellikle yaşlı hastalarda kalbin strese maruz kaldığı durumlarda Co-enzim Q₁₀ verilmesinin miyokartta koruyucu bir etki yarattığını göstermiştir (43,44). Ayrıca, Co-enzim Q₁₀'un mitokondriyal verimliliği arttırdığı ve miyokardın hipoksi-reoksijenizasyonuna bağlı olarak gelişen strese karşı toleransını arttırdığı bildirilmiştir. Sunulan bu çalışmada, hipertansif ratlarda plazma

oksidan düzeylerinin, Co-enzim Q₁₀ uygulamasıyla değişmediği, antioksidan seviyelerinin ise düştüğü ortaya konuldu. Ayrıca, Co-enzim Q₁₀ verilen hipertansif ratlarda, kalp dokusu antioksidan seviyelerinde bir değişiklik belirlenmezken, oksidan düzeylerinin belirgin şekilde düştüğü saptandı. Bu sonuçlar, Co-enzim Q₁₀'nun iyi bir radikal tutucusu olduğunu ve kalp dokusu için stres azaltıcı etkinliğinin kuvvetli olduğunu göstermektedir.

Bu çalışma ile, L-NAME hipertansif ratlara ACE inhibitörü ile birlikte L- karnitin veya Co enzim Q₁₀ verilmesinin ratların oksidan düzeylerini düşürücü ve antioksidan düzeylerini koruyucu rol oynadığı ve bu özellikleri dolayısıyla L-karnitin ve Co-enzim Q₁₀'nun hipertansiyonda kalbi ve damar sistemini serbest radikal hasarından koruyarak, oluşacak ikincil problemlerin şiddetini azaltabilecekleri kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Cohuet G., Struijker-Boudier H., 2006. Mechanism of target organ damage caused by hypertension: Therapeutic potential. *Pharm Therap*, 111, 81-98.
2. Yılmaz G., Aksulu HE., Demirel E., Ercan ZS., Zengil H., Türker RK., 1987. Modulation by endothelium of the vascular effects of angiotensin II. *Agents Actions*, 21, 184-190.
3. Rochette L., Lorin J., Zeller M., Guillard JC., Lorgis L., Cottin Y., Vergely C., 2013. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: Possible therapeutic targets?. *Pharm Therap*, 140, 239-257.
4. Landmesser U., Dikalov S., Price SR., McCann L., Fukai T., Holland SM., Mitch WE., Harrison DG., 2003. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest*, 111, 1201-1209.
5. Magy L., Vincent F., Faure S., Messerli FH., Wang JG., Achard JM., Fournier A., 2005. The renin-angiotensin systems: evolving pharmacological perspectives for cerebroprotection. *Curr Pharm Des*, 11, 3275-3291.
6. Arı UÇ., Kamiloğlu NN., 2015. Erkek sığırlarda ürogenital sistem anatomisi ve fizyolojisi. *Türk Klin J Vet Sci-Surg- Special Topics*, 1, 1-11.
7. Kurusaki R., Muramatsu Y., Kato H., Watanabe Y., Imai Y., Itoyama Y., Araki T., 2005. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on interneurons in MPTP-treated mice. *European Neuropsychopharmacology*, 15, 57-67.
8. Lopez-Real A., Rey P., Soto-Otero R., Mendez-Alvarez E., Labandeira-Garcia JL., 2005. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces oxidative stress and protects dopaminergic neurons in a 6 hydroxydopamine rat model of Parkinsonism. *J Neurosci Res*, 81, 865-873.
9. Wright JT., Bakris G., Greene T., Agodoa LY., Appel LJ., Charleston J., Cheek D., Douglas-Baltimore JG., Gassman J., Glassock R., Hebert L., Jamerson K., Lewis J., Phillips RA., Toto RD., Middleton JP., Rostand SG., 2002. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *J Am Med Assoc*, 288, 2421-2431.
10. Taşar N., Şehirli Ö., Yiğiner Ö., Süleymanoğlu S., Yüksel M., Yeğen B., Şener G., 2012. Protective effects of *Nigella sativa* against hypertension-induced oxidative stress and cardiovascular dysfunction in rats. *Marmara Pharmaceu J*, 16, 141-149.
11. Hopkins RZ., 2016. Reactive Oxygen Species. *Cell Med Press*, 2, 290-297.
12. Halliwell B., Gutteridge JMC., 2015. Free radicals in biology and medicine, 15. Baskı, Oxford University Press, pp. 639-695.
13. Deng K., Wong CW., Nolan JV., 2006. Long-term effects of early life dietary L-carnitine on lymphoid organs and immune responses in Leghorn-type chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 90, 81-86.
14. Karadeniz A., Şimsek N., Çakır S., 2008. Haematological effects of dietary L-carnitine

- supplementation in broiler chickens. *Revue Med Vet*, 8, 437-443.
15. Jogl G., Hsiao YS., Tong L., 2004. Structure and function of carnitine acyltransferases. *Ann NY Acad Sci*, 1033, 17-29.
 16. Ribas GS., Biancini GB., Mescka C., Wayhs CY., Sitta A., Wajner M., Vargas CR., 2012. Oxidative stress parameters in urine from patients with disorders of propionate metabolism: A beneficial effect of L-carnitine supplementation. *Cell Mol Neurobiol*, 32, 77-82.
 17. Ribas GS., Vargas CR., Wajner M., 2014. L-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders. *Gene*, 533, 469-476.
 18. Calo LA., Pagnina E., Davisb PA., Semplicinia A., Nicolaic R., Calvanic M., Pessinaa AC., 2006. Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters relevance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage. *Int J Cardiol*, 107, 54-60.
 19. Gülçin İ., 2006. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci*, 78, 803-811.
 20. Kubo H., Fujii K., Kawabe T., Matsumoto S., Kishida H., Hosoe K., 2008. Food content of ubiquinol-10 and ubiquinone-10 in the Japanese diet. *J Food Compos Anal*, 21, 199-210.
 21. Parkhideh D., 2008. Methods and compositions that enhance bioavailability of coenzyme-Q10, United States Patent No: 7, 438, 903, Oct. 21.
 22. Gürkan AS., Bozdağ-Dündar O., 2005. Coenzyme Q10. *J Fac Pharm*, 34, 129-154.
 23. Loster H., Bohm U., 2001. L-carnitine reduces malondialdehyde concentrations in isolated rat hearts in dependence on perfusion conditions. *Mol Cell Biochem*, 217, 83-90.
 24. Şener G., Paskaloğlu K., Satiroglu H., Alican I., Kaçmaz A., Sakarcı A., 2004. L-carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 43, 698-705.
 25. Ercan P., El SN., 2010. Koenzim Q10'un beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. *TÜBAV Bil Derg*, 3, 192-200.
 26. Doggrel SA., Brown L., 1998. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res*, 39, 89-105.
 27. Cachofeiro V., Sakakibara T., Nasjletti A., 1992. Kinins, nitric oxide, and the hypotensive effect of captopril and ramiprilat in hypertension. *Hypertension*, 19, 138-145.
 28. Winter BK., Fiskum G., Gallo LL., 1995. Effects of L-carnitine on serum triglyceride and cytokine levels in rat models of cachexia and septic shock. *Br J Cancer*, 72, 1173-1179.
 29. Ankola DD., Viswanad B., Bhardwaj V., Ramarao P., Kumar MR., 2007. Development of potent oral nanoparticulate formulation of coenzyme Q10 for treatment of hypertension: can the simple nutritional supplements be used as first line therapeutic agents for prophylaxis/therapy?. *Eur J Pharm Biopharm*, 67, 361-369.
 30. Erel O., 2004. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*, 37, 277-285.
 31. Li H., Förstermann U., 2013. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease. *Cur Opin Pharm*, 13, 161-167.
 32. Benter IF., Yousif MHM., Anim JT., Cojocel C., Diz DI., 2006. Angiotensin-(1-7) prevents development of severe hypertension and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats treated with L-NAME. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290, 684-691.
 33. Baradaran A., Nasri H., Rafieian-kopaei M., 2014. Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J Res Med Sci*, 19, 358-367.
 34. Rodrigo R., Prat H., Passalacqua W., Araya J., Bachler JP., 2008. Decrease in oxidative stress through supplementation of vitamins C and E is associated with a reduction in blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Sci*, 114, 625-634.
 35. Miguel-Carrasco JL., Monserrat Maria T., Mate A.,

- Vazquez CM., 2010. Comparative effects of captopril and L-carnitine on blood pressure and antioxidant enzyme gene expression in the heart of spontaneously hypertensive rats. *Europ J Pharmacol*, 632, 65-72.
36. Rajasekar P., Palanisamy N., Anuradha CV., 2007. Increase in nitric oxide and reductions in blood pressure, protein kinase C beta II and oxidative stress by L-carnitine: a study in the fructose-fed hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens*, 29, 517-530.
 37. Mate A., Miguel-Carrasco JL., Vazquez CM., 2010. The therapeutic prospects of using L-carnitine to manage hypertension-related organ damage. *Drug Disc Tod*, 15, 484-492.
 38. Arduini A., Bonomini M., Savica V., Amato A., Zammit V., 2008. Carnitine in metabolic disease: potential for pharmacological intervention. *Pharm Therap*, 120, 149-156.
 39. Gomez-Amores L., Mate A., Miguel-Carrasco JL., Jimenez L., Jos A., Camean AM., Revilla E., Santa-Maria C., Vazquez CM., 2007. L-carnitine attenuates oxidative stress in hypertensive rats. *J Nutr Biochem*, 18, 533-540.
 40. Koeth RA., Wang Z., Levison BS., Buffa JA., Org E., Sheehy BT., Britt EB., Fu X., Wu Y., Li L., Smith JD., Di Donato JA., Chen J., Li H., Gary D Wu., Lewis JD., Warriar M., Brown JM., Krauss RM., Tang WHW., Bushman FD., Lusis AJ., Hazen SL., 2013. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*, 19, 576-588.
 41. Ferrari R., Merli, E., Cicchitelli G., Mele D., Fucili A., Ceconi C., 2004. Therapeutic Effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: A review. *Annals NYA Sci*, 1033, 79-91.
 42. Shargorodsky M., Debby O., Matas Z., Zimlichman R., 2010. Effect of long-term treatment with antioxidants (vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenium) on arterial compliance, humoral factors and inflammatory markers in patients with multiple cardiovascular risk factors. *Nutr Metab*, 7, 55.
 43. Banach M., Serban C., Sahebkar A., Ursoniu S., Rysz J., Muntner P., Toth PP., Jones SR., Rizzo M., Glasser SP., Gregory YH., Dragan S, Mikhailidis DP., 2015. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*, 90, 24-34.
 44. Mortensen SA., Rosenfeldt F., Kumar A., Dolliner P., Filipiak KJ., Pella D., Alehagen .U, Steurer G., Littarru GP., 2014. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *J Am Coll Card Heart Failure*, 2, 641-649.