

Sıçanlarda karnitinin yüzme egzersizi dayanıklılık süresine etkisi

Effect of carnitine on the swimming endurance time in rats

Sefa Gültük,

Asst. Prof. Dr., MD.
Department of Physiology,
Cumhuriyet University Medical Faculty,
sgulturk@yahoo.com

Ayşe Demirkazık,

Asst. Prof. Dr., PhD.
Department of Physiology,
Cumhuriyet University Medical Faculty,
dmrkzk@yahoo.com

Sena Erdal,

Prof. Dr., PhD.
Department of Physiology,
Cumhuriyet University Medical Faculty,
erdal@cumhuriyet.edu.tr

Tuncer Demir,

Dr., MD.
Department of Physiology,
Cumhuriyet University Medical Faculty,
drtuncer@superposta.com

This study was presented in the XXXII. National Physiology Congress, 18-22 September, 2006, Denizli, Turkey.

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(2\)101-105.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(2)101-105.pdf)

Submitted : July 17, 2006
Revised : November 7, 2006
Accepted : March 2, 2007

Corresponding Author:

Sefa Gültürk
Department of Physiology,
Cumhuriyet University Medical Faculty,
58140, Sivas, Turkey

Telephone : +90 346 2191300 - 1067
E-mail : sgulturk@yahoo.com

Özet

Amaç: Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonu için mitokondri matrisine taşınmasına aracılık ederek yağ metabolizmasında önemli bir rol oynar. Karnitinin egzersiz kapasitesi üzerine olan etkisi çelişkilidir. Bu çalışmada karnitinin sıçanlarda yüzme egzersizindeki dayanıklılık süresi üzerine etkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızdaki iki grupta ağırlıkları 250–300 g arasında değişen toplam 20 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Deney grubundaki her bir sıçana 20 gün süreyle intraperitoneal enjeksiyon yoluyla 100 mg/kg/gün dozunda karnitin verilirken, kontrol grubuna aynı sürede plasebo verildi. Yüzme testi genişliği, yüksekliği ve derinliği 50 cm olan kare şeklindeki cam su tankında yapıldı. Tank 40 cm derinliğinde ve ısı 25 ± 1°C olan su ile doldurulduktan sonra sıçanlar yüzdürüldü. Koordinasyonsuz hareketlerin başlaması ve suyun altında 10 sn süreyle hareketsiz kalma sıçanlardaki tükenme kriteri olarak kabul edildi.

Bulgular: Deney grubunda yüzme egzersizindeki dayanıklılık süresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (P < 0,05).

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular karnitin fiziksel performansı olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir. Karnitin bu etkisini maksimal oksijen alımını ve/veya mitokondrial Ca++ sekestrasyonunu artırarak gerçekleştirebilir.

Anahtar Kelimeler: **Egzersiz testi; Karnitin; Sıçan; Yüzme.**

Abstract

Purpose: Carnitine plays an important role in lipid metabolism by transporting long-chain fatty acids into the mitochondria for beta-oxidation. The effect of carnitine on exercise capacity is not clear. In this study, effect of carnitine on endurance time in swimming exercise was evaluated in rats.

Material and Methods: Two groups were formed and a total of 20 Wistar albino male rats weighing 250–300 g were used in this study. Each rat of experiment group (n = 10) subcutaneous injection of carnitine at the dose of 100 mg/kg/day was made for 20 days, while placebo was given in control group (n = 10). Swimming tests was made in a square shaped glass water tank that was 50 centimeters in height, in width, in depth and filled to a depth of 40 centimeters with 25 ± 1°C water. The uncoordinated movements and staying under the water for 10 seconds without swimming at the surface were accepted as the exhaustion criteria of the rats.

Results: In the rats of experiment group the endurance time increased significantly comparing with the control group (p < 0.05).

Conclusion: This result suggests that carnitine may enhance the physical performance. Carnitine might generate that effect by induction of maximal oxygen intake and/or mitochondrial Ca++ sequestration.

Key Words: **Exercise test; Carnitine; Rats; Swimming.**

Giriş

Karnitin (3-hydroxy-4-N-trimethylaminobutyric acid) uzun zincirli yağ asitleri için gerekli olan ve suda eriyebilen bir moleküldür. Son ürün olarak lizin ve metionin aminoasitlerinden sentezlenir. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine geçişinde kullanılır. β -oksidasyon için gerekli tüm enzimler mitokondri matriksinde yerleştikleri için, dokular yeterli konsantrasyonda karnitin içermelidirler (1). Karnitinin yaklaşık olarak % 75'i yiyeceklerden kalan % 25'i de endojen olarak biyosentez yolu ile sağlanır (2). İnsan iskelet kası (karnitinin en önemli deposudur), kalp, karaciğer, böbrek ve beyin dokuları karnitin biyosentezini yapabilirler (3).

Klinik araştırmalar karnitin yetersizliğinin primer ve sekonder olabileceğini göstermiştir. Diyetle alım azlığı, yetersiz emilim, defektif doku transportu, böbrekten fazla atılım ve doğuştan metabolizma bozukluğu, plazma ve dokulardaki karnitin seviyesinin normalin altına düşmesine neden olur (4). Sekonder hipokarnitinemi nedenleri arasında genetik metabolik bozukluklar ve ilaç kullanımı gibi iyatrojenik faktörleri sayabiliriz (5). Valproat dışındaki antikonvülzan ilaçları kullanan epilepsi hastalarında hipokarnitinemi bildirilmiştir (6, 7, 8). Eğer karnitin seviyesi azalır uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu ve dolayısı ile hücrelerin enerji metabolizması bozulur (1, 4). Karnitin desteği yalnızca açığın kapatılması ile sağlanamaz aynı zamanda kas yorgunluğunun azaltılması ile de desteklenmelidir (5).

Bu çalışma, sıçanlarda karnitin yüzme egzersizi dayanıklılık süresine olan etkisini belirlemek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, ağırlıkları 250–300 g arasında değişen, 20 adet erkek Wistar albino sıçan üzerinde yapıldı. Deney grubuna (10 sıçan) intraperitoneal yoldan 100 mg/kg/gün karnitin, kontrol grubuna (10 sıçan) ise plasebo 20 gün süre ile verildi. Hem kontrol (plasebo öncesi ve sonrası) hem de deney (karnitin öncesi ve sonrası) grubuna yüzme testi uygulandı.

Yüzme testi 50 cm derinliği olan kare şeklindeki su tankında yapıldı. Tank 40 cm derinliğinde ve ısısı $25 \pm 1^\circ\text{C}$ olan su ile doldurulduktan sonra sıçanlar yüzdürüldü. Testten 5 saat önce tüm sıçanların teste uyumu için yüzme havuzunda 5 dk yüzdürüldü (9). Sıçan tankın kenarlarına

temas ettiği zaman ince uzun bir çubuk ile yüzme yönlendirildi. Koordinasyonsuz hareketlerin başlaması (hayvanın su üzerinde kalmasını sağlayamayan küçük ekstremite hareketleri), su altında 10 sn boyunca yüzmeden kalma sıçanlardaki tükenme kriteri olarak kabul edildi (10). Testin sonunda sudan çıkarılan sıçanlar havlu ile kuruladıktan sonra ısıtılmış kafeslere konuldu.

Veriler ortalama \pm standart hata olarak sunuldu. Veri analizinde farklı gruplar arasında Mann-Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon testi uygulandı. $P < 0,05$ ise fark anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yüzme testi sonunda kontrol (plasebo öncesi ve sonrası) ve deney (karnitin öncesi ve sonrası) grubundaki her bir sıçanın yüzme egzersizine dayanma süreleri (dk) Tablo I'de gösterilmiştir. Şekil 1'de kontrol ve deney gruplarının plasebo ve karnitin (sırasıyla) öncesi ve sonrası ortalama dayanıklılık süreleri verilmiştir. Buna göre; kontrol grubu sıçanların plasebo öncesi ve sonrası yüzme egzersizine dayanma süresi sırasıyla $10,62 \pm 1,89$ dk; $10,99 \pm 1,99$ dk, deney grubu sıçanların karnitin öncesi ve sonrası yüzme egzersizine dayanma süresi sırasıyla $11,25 \pm 2,46$ dk; $15,08 \pm 4,00$ dk idi. Deney grubu karnitin sonrası yüzme egzersizine dayanma süresi kontrol grubu plasebo sonrası ile karşılaştırıldığında ($p=0,023$, $P<0,05$) ve karnitin öncesi ile karşılaştırıldığında ($p=0,013$; $P<0,05$) anlamlı olarak yüksekti. Kontrol grubu plasebo sonrası yüzme egzersizine dayanma süresi plasebo öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark yoktu ($p=0,285$; $P>0,05$). Kontrol grubu plasebo öncesi yüzme egzersizine dayanma süresi deney grubu karnitin öncesi ile karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark yoktu ($p=0,520$; $P>0,05$).

Tartışma

İskelet kası gerek istirahat gerek egzersiz sırasında yağ asitlerini okside eder. Karnitin yağ asitlerinin β -oksidasyonu için mitokondriye taşınımında kullanılır. Bu nedenle karnitin eksikliği iskelet kası fonksiyonlarında bozulmalara dolayısı ile egzersiz kapasitesinde azalmalara neden olabilir. Ayrıca karnitinin egzersiz kapasitesi üzerine olan etkisi çelişkilidir (11). Çalışmamızda karnitin uygulaması yapılan sıçanlarda yüzme egzersizindeki dayanıklılık süreleri değerlendirildi. Elde ettiğimiz bulgulara göre, karnitin yüzme egzersizine dayanıklılık süresini sıçanlarda artırmaktadır.

Bir çok atlet kas performansını artırmak için karnitin kullanmaktadır. Heinonen (12) ise atletlerin ve sağlıklı bireylerin egzersiz performansını artırmak için karnitin kullanmasının hiç bir bilimsel temele dayanmadığını ve gereksiz olduğunu iddia etmiştir.

Karnitin desteği kaslar hipoksi (13), periferik vasküler hastalıklar, anjina pektoris ve konjestif kalp yetmezliği (14, 15) ve böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarına da verilebilmektedir (16). Bunun yanı sıra Malaguarnera ve ark. (17) karaciğer sirozu ve ensefalopatisi olan hastalarda karnitin verilmesi ile metabolik bozuklukların düzeldiğini göstermişlerdir. Köpeklerde karnitin yetmezliğinin kas yorgunluğuna neden olabileceği iddia edilmiştir (18). Hatta türler arasında bile karnitin düzeyleri açısından farklılık vardır. Örneğin farelerin kas karnitin düzeyi sıçanlara göre daha azdır (19). Belki de bu metabolik farklılık nedeniyle türlerin egzersize dayanabilme süreleri çeşitlilik göstermektedir.

Literatürde yüzme performansı ile karnitin arasındaki ilişki ile ilgili farklı görüşler vardır. Bazı çalışmalarda karnitin kas performansını artırdığı sonucuna varılırken (20, 21), bazılarında karnitin egzersiz performansı üzerine faydalı bir etkisinin olmadığına dikkati çekmişlerdir (11, 12, 22). Genç erkek yüzücülere karnitin desteğinin performans sürelerinde değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (23). Benzer şekilde Kim ve ark. (24) 32 adet sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada karnitin desteğinin antrene sıçanlarda egzersiz (koşu bandı) dayanma süreleri üzerine olumlu etki yaptığını ama antrene olmayan sıçanlarda herhangi bir değişikliğin olmadığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada karnitin palmitol-transferaz (carnitine palmitoyl-transferase) enzim düzeyinin artma eğiliminde olduğu da belirtilmiştir. Lee ve ark (25) ise MCAD (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase) yetmezliği olan 4 asemptomatik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada karnitin kısa dönem (4 hafta) uygulamasının egzersiz toleransını düzeltilebileceğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda ise karnitin verilmesi yüzme egzersizi dayanma süresini yaklaşık olarak % 36 oranında artırarak kas performansı üzerine olumlu etki yapmıştır.

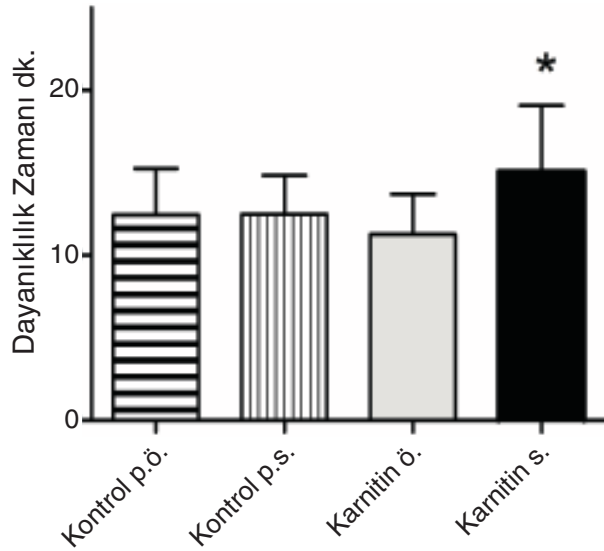
Katircioğlu ve ark. (26), Vecchiet ve ark. (27) karnitin hem maksimal oksijen alımını hem de güç üretimini önemli oranda artırdığını göstermiştir. Diğer bir çalışmada ise karnitin desteği pik oksijen tüketim düzeyini % 18-32 oranında artırmıştır (25). Bu düzelme egzersiz sırasında kasın ATP üretimi için gerekli olan karnitin deposunun

varlığına bağlı olduğu düşünülmüştür. Karnitin gibi trietilamin grubu bir molekül olan taurin mitokondrial Ca^{++} sekestrasyonunu artırdığı ve hücre içi Ca^{++} düzenlemesi yaptığı gösterilmiştir (28). Karnitin de mitokondrial fonksiyonları düzelterek aynı etkiyi yapabileceği (29) ve dolayısı ile kas kasılmasında bu mekanizma ile bir artışa neden olabileceği düşünüldü. Ayrıca dışardan karnitin uygulaması lipid metabolizmasındaki önemli rolü nedeniyle lipid dağılımında düzelmeye neden olabilir (18). Stuessi ve ark. (22) ise karnitin hipoksi ve egzersiz sırasında endotel hücrelerinin kan akım hızını artırabilme özelliği sayesinde kas performansı üzerine olan olumlu etkisini açıklamaya çalışmışlardır. Tüm bu etkilerin kas hücresi karnitin deposu ile ilişkili olup olmadığı ise yanıtlanması gereken bir soru olarak önümüzde durmaktadır.

Elde ettiğimiz bulgular karnitin fiziksel performansa dayanıklılık süresini olumlu yönde artırabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda karnitin uygulaması yüzme egzersizi dayanma süresini ortalama 11 dk'dan 15 dk'ya çıkarmıştır ki bu % 36,3'lik bir performans artışı demektir. Karnitin bu etkisini maksimal oksijen alımını ve/veya mitokondrial Ca^{++} sekestrasyonunu artırarak gerçekleştirebilir. Karnitin bu çalışmada gösterilen etkisinin moleküler düzeyde deneyler ile desteklenmesi ve ileri çalışmalar yapılması faydalı bilgiler verecektir.

Tablo I. Şiçanların yüzme egzersizi dayanıklılık sürelerini (dakika) içeren ham veri çizelgesi.

	Kontrol Grubu (n=10)		Deney Grubu (n=10)	
	Plasebo öncesi	Plasebo sonrası	Karnitin öncesi	Karnitin sonrası (mg/kg/gün)
1.	13,3	13,50	11,67	19,03
2.	9,90	10,27	9,99	10,25
3.	15,2	18,33	11,55	13,43
4.	17,0	18,91	10,21	14,00
5.	8,60	9,41	9,90	10,10
6.	10,7	10,44	10,89	17,08
7.	15,2	15,55	9,56	10,13
8.	10,8	11,33	14,93	17,55
9.	13,7	13,74	17,08	19,17
10.	10,0	10,50	18,78	20,13
Ortalama	10,62	10,99	11,25	15,08



Şekil 1. Kontrol ve karnitin gruplarının yüzme egzersizi dayanıklılık süreleri. Kontrol p.ö: kontrol plasebo öncesi, Kontrol p.s: kontrol plasebo sonrası, Karnitin ö: karnitin öncesi, Karnitin s: karnitin sonrası. * Diğer gruplara göre anlamlı farklılığı (p<0,05) gösterir.

Kaynaklar

1. Borum PR. Carnitine. *Ann Rev Nutr* 1983; 3: 233-259.
2. Rebouche CJ, Carnitine function and requirements during the life cycle. *FASEB J* 1992; 6: 3379-3386.
3. Pons R, Carrozzo R, Tein I, et al. Deficient muscle carnitine transport in primary carnitine deficiency. *Pediatr Res* 1997; 42: 583-587.
4. Treem WR, Stanley CA, Finegold DN, Hale DE, Coates PM. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts. *N Engl J Med* 1988; 319: 1331-1336.
5. De Vivo DC, Tein I. Primary and secondary disorders of carnitine metabolism. *International Pediatrics* 1990; 5: 134-141.
6. Castro-Gago M, Eiris-Punal J, Novo-Rodriguez MI, et al. Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital. *J Child Neurol* 1998; 13: 546-549.
7. Beghi E, Bizzi A, Codegoni AM, et al. Valproate, carnitine metabolism, and biochemical indicators of liver function. Collaborative group for the study of epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31: 346-352.
8. Hug G, Mc Graw CA, Bates SR, Landrigan EA. Reductions of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid, phenytoin and carbamazepine in children. *J Pediatr* 1991; 119: 799-802.
9. Sakakibara H, Ishida K, Grundmann O, et al. Antidepressant effect of extracts from *Ginkgo biloba* leaves in behavioral models. *Biol Pharm Bull* 2006;29: 1767-1770.
10. Dawson CA, Horvarth SM. Swimming in small laboratory animals. *Med Sci Sports* 1970; 2: 51-78.
11. Brass EP. Supplemental carnitine and exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 Suppl 2: 618S-623S.
12. Heinonen OJ. Carnitine and physical exercise. *Sports Med* 1996;22:109-132.
13. Dal Negro R, Turco P, Pomari C, De Conti F. Effects of L-carnitine on physical performance in chronic respiratory insufficiency. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988;26:269-272.
14. Cacciatore L, Cerio R, Ciarimboli M, et al. The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17:225-235.
15. Kobayashi A, Masumura Y, Yamazaki N. L-carnitine treatment for congestive heart failure—experimental and clinical study. *Jpn Circ J* 1992; 56: 86-94.
16. Ahmad S, Robertson HT, Golper TA, et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 1990;38: 912-918.
17. Trappe SW, Costill DL, Goodpaster B, Vukovich MD, Fink WJ. The effects of L-carnitine supplementation on performance during interval swimming. *Int J Sports Med* 1994; 15: 181-185.
18. Kim E, Park H, Cha YS. Exercise training and supplementation with carnitine and antioxidants increases carnitine stores, triglyceride utilization, and endurance in exercising rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2004;50:335-343.
19. van Vlies N, Wanders RJ, Vaz FM. Measurement of carnitine biosynthesis enzyme activities by tandem mass spectrometry: Differences between the mouse and the rat. *Analytical Biochemistry* 2006; 354: 132-139.
20. Heinonen OJ, Takala J. Moderate carnitine depletion and long-chain fatty acid oxidation, exercise capacity, and nitrogen balance in the rat. *Pediatr Res* 1994;36:288-292.
21. Karlic H, Lohninger A. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition* 2004; 20: 709-715.
22. Stuessi C, Hofer P, Meier C, Boutellier U. L-Carnitine and the recovery from exhaustive endurance exercise: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Appl Physiol* 2005; 95:431-435.
23. Malaguarnera M, Pistone G, Astuto M, et al. L-Carnitine in the treatment of mild or moderate hepatic encephalopathy. *Dig Dis* 2003; 21: 271-275.
24. Yamaguchi T, Nakajima Y, Nakamura Y. Possible mechanism for species difference on the toxicity of pivalic acid between dogs and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 214: 61-68.
25. Lee PJ, Harrison EL, Jones MG, Jones S, Leonard JV, Chalmers RA. L-carnitine and exercise tolerance in medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency: a pilot study. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28: 141-152.
26. Katircioglu SF, Grandjean PA, Kucuker S, et al. Effects of carnitine on preconditioned latissimus dorsi muscle at different burst frequencies. *J Card Surg* 1997;12:120-125.
27. Vecchiet L, Di Lisa F, Peralisi G, et al. Influence of L-carnitine administration on maximal physical exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990; 61: 486-490.
28. Palmi M, Youmbi GT, Fusi F, et al. Potentiation of mitochondrial Ca^{+2} sequestration by taurine, *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 1123-1131.
29. Chepkova AN, Sergeeva OA, Haas HL. Taurine rescues hippocampal long-term potentiation from ammonia-induced impairment. *Neurobiol Dis* 2006; 23:512-521.