

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**L-KARNİTİN VE MAGNEZYUMUN DENEYSEL DİYABET
OLUŞTURULAN RATLARIN DOKULARINDA OKSİDATİF STRES İLE
SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Proje No: TSA-2015-5975

Proje Türü: Normal Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Yrd. Doç. Dr. Meryem ŞENTÜRK
Veteriner Fakültesi
Temel Bilimler Bölümü

Araştırmacı

Prof. Dr. Meryem EREN
Veteriner Fakültesi
Temel Bilimler Bölümü

Araştırmacı

Dr. Zeynep SOYER SARICA
Deneysel Araştırmalar Uygulama
ve Araştırma Merkezi

Aralık 2017

KAYSERİ

TEŞEKKÜR

“L-Karnitin ve Magnezyumun Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratların Dokularında Oksidatif Stres ile Sitokinler Üzerine Etkilerinin Araştırılması” isimli TSA-2015-5975 nolu bu proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimine teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ / AMAÇ VE KAPSAM	7
2. GENEL BİLGİ	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. Hayvan Materyali ve Deneme Dizaynı	11
3.2. Dozların belirlenmesi	12
3.4. İstatistiki Analizler	13
3.3. Biyokimyasal Analizler	13
4. BULGULAR	13
4.1. Karaciğer MDA Düzeyleri	13
4.2. Karaciğer 8-OHdG Düzeyleri	13
4.3. Karaciğer TNF- α ve IL-6 Düzeyleri	14
4.4. Böbrek MDA Düzeyleri	14
4.5. Böbrek 8-OHdG Düzeyleri	14
4.6. Böbrek TNF- α ve IL-6 Düzeyleri	14
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	15
6. KAYNAKLAR	19

L-KARNİTİN VE MAGNEZYUMUN DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN RATLARIN DOKULARINDA OKSİDATİF STRES İLE SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Bu çalışmada, deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda L-karnitin ve magnezyumun (Mg) doku malondialdehit (MDA), 8-OHdG ve sitokin (TNF α , IL-6) düzeyleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Seksen adet Wistar albino erkek rattan elde edilen karaciğer ve böbrek dokuları kullanılmıştır. Hayvanlar, her biri 10'ar adetten oluşan 8 çalışma grubuna ayrılmıştır: 1. grup kontrol olarak; 2. grup 50 mg/kg (canlı ağırlık) i.p. olarak STZ verilen; 3. grup 125 mg/kg (canlı ağırlık)/gün MgSO₄ şeklinde Mg verilen; 4. grup 300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün L-karnitin verilen; 5. grup; 125 mg/kg (canlı ağırlık)/gün Mg + 300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün L-karnitin verilen; 6. grup 50 mg/kg i.p. olarak STZ + 125 mg/kg (canlı ağırlık)/gün Mg verilen; 7. grup 50 mg/kg i.p. olarak STZ + 300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün L-karnitin verilen; 8. grup 50 mg/kg i.p. olarak STZ + 125 mg/kg (canlı ağırlık)/gün Mg + 300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün L-karnitin dört hafta verilmiştir. Karaciğer ve böbrek MDA, 8-OHdG, TNF- α ve IL-6 düzeyleri yönünden kontrol grubu ile sadece Mg, karnitin ve Mg+karnitin grupları arasında istatistiki önemde bir fark belirlenmemiştir. En yüksek MDA, 8-OHdG, TNF- α ve IL-6 düzeyleri sadece diyabet oluşturulan grupta saptanmıştır. Diyabetli hayvanlara hem Mg'un hem de karnitin'in ayrı ayrı veya kombine verilmesi ile diyabete bağlı artan lipid peroksidasyonu, DNA harabiyeti ve sitokin düzeyleri istatistiki önemde azalma göstermiştir. Sonuç olarak Mg ve karnitin, özellikle kombine şekilde, antidiyabetik etkilere sahip olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, L-karnitin, magnezyum, oksidatif stres, sitokinler

THE EFFECTS OF L-CARNITINE AND MAGNESIUM ON OXIDATIVE STRESS AND CYTOKINES IN EXPERIMENTAL DIABETIC RATS

ABSTRACT

In this study evaluated the effects of L-carnitine and magnesium (Mg) on tissue malondialdehyde (MDA), 8-OHdG and cytokines (TNF α , IL-6) levels in experimental diabetes in rats. Eighty Wistar albino rats were divided into eight groups of ten. The groups received the following treatment: group 1: control group; 2 ml distilled water (by gavage), group 2: 50 mg/kg (b.w.) i.p. STZ, group 3: 125 mg/kg (b.w.) Mg, group 4: 300 mg/kg (b.w.) L-carnitine, group 5: 125 mg/kg (b.w.) Mg +300 mg/kg (b.w.) L-carnitine, group 6: 50 mg/kg (b.w.) STZ +125 mg/kg (b.w.) Mg, group 7: 50 mg/kg (b.w.) STZ +300 mg/kg (b.w.) L-carnitine and group 8: 50 mg/kg (b.w.) STZ +125 mg/kg (b.w.) Mg+300 mg/kg (b.w.) L-carnitine was administered for four weeks. There was no statistically significant difference between control group and only Mg, carnitine and Mg + carnitine groups in terms of liver and kidney MDA, 8-OHdG, TNF- α and IL-6 levels. The highest levels of MDA, 8-OHdG, TNF- α and IL-6 were detected only in the diabetic group. Increased lipid peroxidation, DNA damage and cytokine levels due to diabetes, both individually or in combination with both Mg and carnitine, were significantly reduced in diabetic animals. As a result, it has been concluded that Mg and L-carnitine may have antidiabetic effects, especially in combination.

Key words: Cytokines, diabetes, L-Carnitine, magnesium, oxidative stress

1. GİRİŞ / AMAÇ VE KAPSAM

Lipid, protein, karbonhidrat ve nükleik asit metabolizmalarında yer alan Mg, 300'den fazla enzimatik reaksiyonun önemli bir kofaktörü olup, aynı zaman da adenosin tri fosfat (ATP) sentezinde de görev alır (1). Bütün memeli türlerinde endojen olarak bulunan L-karnitin (2) yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunda yaşamsal bir kofaktör olan doğal bir kuarternler amonyum bileşiğidir. Magnezyumun ve karnitinin mitokondrideki fonksiyonları ve membran permeabilitesinin regülasyonundaki rollerinin çok iyi bilindiği ifade edilmektedir (3-5). Magnezyumun oksidatif stresi azalttığı (6), Mg eksikliğinde ise serum TNF α ve IL-6 düzeylerinde artış olduğunu belirleyen çalışmanın (7) aksine bu parametrelerin Mg eksikliğinde artmadığını belirten çalışma da bulunmaktadır (8). L- karnitin bazı kimyasal ajanların olumsuz etkisini azaltmıştır. Farklı dozlara (100-500 mg/kg) bağlı olarak L-karnitin lipid peroksidasyonu ve sitokinler üzerine etkilerinin değiştiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (9-12).

Diyabet üzerine hem karnitin (9, 10, 11, 12) hem de Mg'un (6, 16-19) olumlu etkilerine dair çeşitli çalışmalar olmasına karşın, L-karnitin ve Mg kombinasyonunun etkilerine yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Sadece β -talasemili hastalarda, L-karnitin ile Mg'un birlikte etkisi incelenmiş olup, kalp fonksiyonları ve hematolojik parametreler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır (20).

Bu çalışmada, deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda L-karnitin ve magnezyumun (Mg) doku malondialdehit (MDA), 8-OHdG ve sitokin (TNF α , IL-6) düzeyleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışma için, 11.01.2012 tarih ve 12/21 nolu etik kurulu alınmış, proje nosu TSD-12-4028 olan "Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda L-Karnitin ve Magnezyumun Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkileri" başlıklı çalışmada kullanılan 80 adet Wistar albino erkek ratlardan elde edilen karaciğer ve böbrek dokuları kullanılmıştır. Hayvanlar, her biri 10'ar adetten oluşan 8 çalışma grubuna ayrıldı: 1. grup kontrol olarak; 2. grup 50 mg/kg (canlı ağırlık) i.p. olarak STZ verilen; 3. grup 125 mg/kg (canlı ağırlık)/gün MgSO₄ şeklinde Mg verilen; 4. grup 300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün L-karnitin verilen; 5. grup; 125 mg/kg (canlı ağırlık)/gün Mg + 300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün L-karnitin verilen; 6. grup 50 mg/kg i.p. olarak STZ + 125 mg/kg (canlı ağırlık)/gün Mg verilen; 7. grup 50 mg/kg i.p. olarak STZ + 300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün L-karnitin verilen; 8. grup 50 mg/kg i.p. olarak STZ + 125 mg/kg (canlı ağırlık)/gün Mg + 300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün karnitin verilen hayvanlardan oluşturuldu. L-karnitin ve Mg hayvanlara gavaj yoluyla verildi. Çalışma, 4 hafta sürdü. Hayvanlardan elde edilen karaciğer ve böbrek dokularında MDA, 8-OHdG, TNF α ve

IL-6 düzeylerinin analizleri ticari kit kullanılarak ELISA cihazında yapılmıştır. Bu alandaki boşluğu gidermek ve daha sonra yapılacak çalışmalara basamak olması amacıyla, bu projede deneysel diyabet oluşturulan ratlarda doku MDA, 8-OHdG, TNF α ve IL-6 düzeyleri üzerine L-karnitin ve Mg elementinin ayrı ayrı ve aynı zamanda birlikte etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİ

Diabetes mellitus, insulin salgılanma yetersizliği ve hedef dokularda insülinin metabolik etkilerine karşı gelişen direnç hali ile karakterize metabolik bir hastalıktır (21-24). Diabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelmektedir (21, 23). Diabetes mellitus, insülin etkisindeki yetersizliğe bağlı olarak oluşan hiperglisemi ile karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açar (21, 25). Özellikle karbonhidrat metabolizmasında bozukluklar oluşturmakta ve metabolizmadaki karbonhidrat düzeyine göre insulin salınımını uyararak (23) artan kan glikoz (26, 27) konsantrasyonunu azaltmaktadır (23). İnsülin anabolik bir hormon olup eksikliğine bağlı olarak protein metabolizmasında da değişiklikler meydana gelir. İnsülin eksikliğine bağlı olarak proteinlerin katabolizması hızlanır, sonuçta kas atrofisi ve ağırlık kaybının klinik tablosu şekillenir (28). Oksidatif stres, diyabetin fizyopatolojisinde ve diyabetin daha sonraki komplikasyonlarında rol alır (29, 30). Oksidatif stres organizmada zararlı serbest radikallerin oluşmasıyla ortaya çıkar. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı ve hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilmektedir. Toksik düzeydeki serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara sebebiyet vermektedir. Organizma bu zararlı radikallerin etkisiyle başa çıkabilmek için bazı enzimatik ve non enzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir (31, 32). Oksidatif stresin tespitinde radikallerin neden olduğu hasar sonucu oluşan sekonder ürünlerin ölçümü kullanılmaktadır. Bu sekonder ürünlerden malondialdehid (MDA) lipid peroksidasyonu göstergesi olarak çoğu çalışmada kullanılmıştır (33-35). Enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres ile antioksidan savunma sistemindeki değişiklikler sonucu oluşan lokalize doku hasarı, diyabette oksidatif stresi artıran mekanizmalardandır (36). Bu nedenle, diyabette plazma ve doku lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı bildirilmiştir (37). Chetan et al. (38) diyabetli erkek Wistar albino ratlarda içme suyuna katılarak verilen 0,9 mg/mL MgSO₄'ın, diyabetle artan karaciğer MDA konsantrasyonlarını azalttığı yönünde bulgular elde etmişlerdir. Parvizi et al. (39)

diyabetik Wistar albino ratlarda 10g/L MgSO₄ uygulaması ile renal MDA düzeylerinin kontrol grubu değerlerine yaklaştığını saptamışlardır. Oksidatif stres, farklı mekanizmalar ile DNA hasarına yol açarak, DNA'nın kararlı yapısını etkilemektedir (40). Reaktif oksijen türevlerindeki artma, antioksidan enzim düzeylerindeki azalma veya DNA onarım mekanizmalarında oluşan bozukluklar oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır (41). Reaktif oksijen türevlerinden kaynaklanan çok sayıda DNA hasarı tanımlanmış olup, 8-OHdG'inde bu mutasyonlardan biri olduğu bildirilmektedir (42-44). DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan guanin, ROT'un esas hedef noktasını oluşturur (45). Bu durum DNA replikasyonu esnasında GC'nin AT'ye dönüşümüne neden olarak mutasyona eğilimi artırır. Oksidatif DNA hasarını belirlemede en çok kullanılan yöntem olan 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilir (43, 44, 46-49). Park ve ark. (50) tarafından diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada, karaciğer ve böbrek 8-OHdG düzeylerinin önemli oranda arttığı bildirilmiştir. Diyabette, kronik inflamasyonun mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte proinflamatuvar faktörlerin yağ dokusundan sentezlenip salındığı bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalar mikrovasküler diyabetik komplikasyonların gelişiminde proinflamatuvar faktörlerin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (51-53). İnflamasyon organizmanın eksojen yabancı maddelere veya endojen patolojik bozukluklara karşı vermiş olduğu bir yanıttır. İnflamasyonun Diabetes mellitus'ta belirgin olarak arttığı ve diyabetin vasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Oksidatif stres ile inflamasyon arasında da ilişki olduğu düşünülmektedir (51, 54). Diyabette, nonenzimatik glikozilasyon ile oluşan son ürünlerin makrofajlara bağlanarak TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin salınımına yol açtığı bilinmektedir. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte bu sitokinler mikrovasküler değişiklikler, aterogenezis ve nefropati oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Birçok deneysel ve klinik çalışmada diyabetik nefropatinin inflamasyon bulguları sergilediği gösterilmiştir (52, 55, 56). Sitokinler hücreler arası iletişimde önemli rol oynayan hormon benzeri protein veya glikoproteinlerdir. Sitokinlerin sekresyonu kısa süreli olup, depo edilmezler ve bunların sentezi yeniden gen ekspresyonu ile başlar (57). Hem doğal hem de spesifik inflamatuvar yanıtta immün sistem hücrelerinin birbirleriyle olan ilişkilerini düzenleyen, hematopoezis, yara iyileşmesi gibi bir çok biyolojik olayda önemli görevler üstlenen moleküllerdir. Hücrel savunmada çok önemli rolü olan sitokinler fonksiyonel olarak iki grupta sınıflandırılırlar. Bunlardan proinflamatuvar olarak nitelendirilenlerden bazıları TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 ve antiinflamatuvar olarak

nitelendirilenlerden bazıları ise IL-4, IL-10, TGF- β 'dır (58, 59). IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın öncül inflamatuvar sitokinler olduğu ve diyabetik hastalarda miktarlarının artan komplikasyonlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (53, 60). Sitokinler arasında diyabette en çok TNF- α ve IL-6 üzerinde çalışmalar yapılması bu sitokinlerin sentez yerlerinden birinin de yağ dokusu olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (51, 53, 54, 60, 61). Türken ve ark (62) tarafından diyabetli hastalarda yapılan çalışmada, diyabetli grubun kontrol grubuna göre TNF- α düzeylerinin artış gösterdiği; IL-6 düzeylerinde ise sayısal bir düşüş olmasına rağmen fark olmadığı saptanmıştır. Diyabetli ratlarda yapılan bir başka çalışmada ise kontrol grubuna göre diyabetli grubun TNF- α ve IL-6 düzeylerinin artış gösterdiği belirlenmiştir (63).

Lipid, protein, karbonhidrat ve nükleik asit metabolizmalarında yer alan Mg, 300'den fazla enzimatik reaksiyonun önemli bir kofaktörü olup, aynı zamanda adenozin tri fosfat (ATP) sentezinde de görev alır (1, 4, 64, 65). Karbonhidrat metabolizmasında, birçok enzim için aktivatör olan magnezyum glikoz oksidasyonu ve oksidatif fosforilasyon için glikolitik yoldur. Hücre ribozomlarında protein sentezi için koenzim olan Mg, lipid ve protein metabolizmasında asetil koenzim A oluşumunda görev alır. Magnezyum; hücre çoğalmasında, büyümesinde ve dokuların varlıklarını sürdürmelerinde moleküler oluşumun bir parçası olan DNA ve RNA sentezinde yer alır (4, 64, 65). Alloksan ile diyabet oluşturulan ratlara, magnezyumca zengin yem verildiğinde oksidatif stresin azaldığı saptanmıştır (6). Ratlarda yapılan bir başka çalışmada alloksan ile diyabet oluşturulmadan önce magnezyum sülfat şeklinde Mg verilen gruplarda plazma glikoz düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmanın Mg' un alloksan etkisiyle oluşan hidroksil radikallerini etkisiz hale getirmesi sayesinde olabileceği düşünülmüştür (18). Magnezyumun vitamin E (17) ve bunlara ilaveten sarımsak ile birlikte verildiği çalışmalarda diyabetik ratların karaciğer ve pankreas CAT, SOD, GPX aktiviteleri artmıştır (19).

Xia ve ark (66) yapılan çalışmada yüksek saflıkta magnezyumun in vivo olarak uygulandığında TNF- α ve IL-6 düzeylerini hızlı bir şekilde düşüş gösterdiğini belirlemişlerdir. L-karnitin bütün memeli türlerinde endojen olarak bulunan (2) ve yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunda yaşamsal bir kofaktör olan doğal bir kuarterner amonyum bileşiğidir. L-karnitin karaciğer, böbrek (2, 5), beyin (2) ve depo olarak iskelet kaslarında (5) metiyonin ve lizin amino asitlerinden sentezlenir (2, 5). Uzun zincirli serbest yağ asitleri direkt olarak mitokondri zarını geçemezler. L-karnitin aktive olmuş uzun zincirli yağ asitlerinin (açıl CoA) sitozolden β - oksidasyonunun gerçekleştiği mitokondriyal matrikse taşınmasında önemli bir role sahiptir (2, 5, 37). Antioksidan özelliğinden dolayı karnitinin

oksidatif stresi azalttığı (11, 67-74) ve buna bağlı diyabet (19, 75-78), kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları (79, 80), hipertiroidizm, kronik böbrek yetmezliği (79), Alzheimer (79, 80) ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (79). Farklı dozlara bağlı olarak L-karnitin lipit peroksidasyonu ve sitokinler üzerine etkilerinde değiştiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. L-karnitin bazı kimyasal ajanların olumsuz etkisini azaltmıştır (9, 11). Tilmosilin ile birlikte beş gün boyunca 500 mg/kg L-karnitin verilen farelerde L-karnitin kalp, karaciğer ve böbreklerde tilmosilin etkisiyle meydana gelen oksidatif stresi ve doku MDA düzeyini azalttığı gözlenmiştir (11). CCl₄ ile karaciğer hasarı oluşturulan ratlara intraperitoneal yolla 300 mg/kg L-karnitin verilmiş ve L-karnitin hepatik oksidatif stresi azalttığı ve diyabeti iyileştirici etki gösterdiği gözlenmiştir (9). Kuryl ve ark. (10) type I diyabetli ratlardan lenfosit hücre kültürü elde edip L-karnitin uygulamışlar ve L-karnitin yağ asitlerinin β -oksidasyonunu artırdığını tespit etmişlerdir. Ratlarda L-karnitin, insülin duyarlı dokulardan açıl gruplarının mitokondriyal akışını artırmasıyla aşırı lipit artışı ve glikoz intoleransı (14) ve insülin direncini ve lipit peroksidasyonunu azaltmış, doku enzimatik ve non-enzimatik antioksidanları artırmıştır (13, 15, 81). Yıldırım ve ark (74) ratlarda karaciğer dokusunda tiroid hormonu ile uyarılan oksidatif stres üzerine 100mg/kg ve 500mg/kg i.p. olarak uygulanan L-karnitin doza bağlı koruyucu etkilerini araştırmışlar ve L-karnitin düşük dozlarda bile oksidatif stresi azaltarak antioksidan enzim aktivitelerinde belirgin bir artışa sebep olduğunu belirlemişlerdir. Xiang ve ark. (82), tarafından ratlarda yapılan ve siklosporin ile pankreatik ve renal hasar oluşturulan çalışmada; L-karnitin idrarda artan 8-OHdG düzeyini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Winter ve ark (83), ratlarda kaşeksi ve septik model oluşturdukları çalışmada hem TNF- α hem de IL-6 düzeylerinin L-karnitin ilavesi ile düşüş gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ratlarda yapılan bir çalışmada karaciğer rejenerasyonu boyunca, düşük dozda L-karnitin (100 mg/kg) serum TNF α düzeyini düşürürken; yüksek dozda L-karnitin (200 mg/kg) TNF α düzeyini artırdığı belirlenmiştir (12). Aynı çalışmada MDA düzeyinin ilk 24 saatte arttığı devam eden süreçte TNF α düzeyindeki gibi doza bağlı olarak önemli oranda düştüğü belirlenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali ve Deneme Dizayını

Bu çalışma için, 11.01.2012 tarih ve 12/21 nolu etik kurulu alınmış, proje nosu TSD-12-4028 olan “Deneyisel Diyabet Oluşturulan Ratlarda L-Karnitin ve Magnezyumun Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkileri” başlıklı çalışmada kullanılan 80 adet Wistar albino erkek rattan (3 aylık, ortalama 250-300g) elde edilen karaciğer ve böbrek dokuları kullanılmıştır. Hayvanlar,

her grupta 10'ar hayvan olacak şekilde 8 deneme grubuna ayrılmıştır. L-karnitin ve Mg hayvanlara gavaj yoluyla verilmiştir.

Deneme grupları		Hayvan sayısı
Grup I	Bazal rasyon (Kontrol)	10
Grup II	Bazal rasyon+ 50 mg/kg STZ	10
Grup III	Bazal rasyon+125mg/kg (canlı ağırlık)/gün Mg	10
Grup IV	Bazal rasyon+300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün L-karnitin	10
Grup V	Bazal rasyon+125mg/kg (canlı ağırlık)/gün Mg+300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün L-karnitin	10
Grup VI	Bazal rasyon+ 50 mg/kg STZ+125mg/kg (canlı ağırlık)/gün Mg	10
Grup VII	Bazal rasyon+ 50 mg/kg STZ+300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün Lkarnitin	10
Grup VIII	Bazal rasyon+ 50 mg/kg STZ+125mg/kg (canlı ağırlık)/gün Mg+300 mg/kg (canlı ağırlık)/gün L-karnitin	10

3.2. Dozların belirlenmesi

Çalışmaya başlamadan önce uygulanacak STZ dozunu belirlemek için 40 (84), 50 (85) ve 60 (86, 87) mg/kg STZ dozlarının kullanıldığı beş haftalık bir ön deneme yapılmış ve hayvanların genel durumu takip edilerek ve haftalık kan glikoz düzeyleri ölçülerek diyabet oluşturmak için en uygun dozun 50 mg/kg olduğuna karar verilmiştir. Ratlara 0.1 ml. sitrat tamponu içerisinde (pH: 4.5) çözündürülmüş STZ 50 mg/kg (c.a.) tek doz i.p. olarak uygulanmıştır. Streptozotosin, verildikten 3 gün içerisinde pankreasın beta hücrelerinde yıkım oluşturarak diyabeti şekillendirmektedir (85, 88). Bu nedenle STZ uygulandıktan 3 gün sonra açlık kan glikoz düzeyleri glikometre ile takip edilmeye başlanmıştır. Açlık kan glikoz düzeyi 200 mg/dl ve üzeri olan, poliüri, polifaji ve polidipsi görülen hayvanlar diyabetik olarak kabul edilmiştir (84, 89-93). Denemenin sonunda hayvanlardan karaciğer ve böbrek dokuları alınmıştır.

3.3. Biyokimyasal Analizler

Karaciğer ve böbrek 8-OHdG düzeyleri, Bio-Tek Marka ELISA okuyucusunda 8-OHdG ELISA kiti (NWK 8-OHdG 02, Nortwest Life Science Specialist and LLC) kullanılarak belirtilen prosedüre uygun şekilde ölçülmüştür.

Karaciğer ve böbrek MDA düzeyleri, Bio-Tek Marka ELISA okuyucusunda, Thiobarbitürik asit metoduna göre çalışan ELISA kiti (Cayman, USA) kullanılarak ölçülmüştür.

Karaciğer ve böbrek TNF- α ve IL-6 düzeyleri, prosedüre uygun doku ekstraksiyonları yapıldıktan sonra elde edilen süpernatantlar ile Bio-Tek Marka ELISA okuyucusunda ticari TNF- α ve IL-6 kiti (Cusabio, China) kullanılarak ölçülmüştür.

3.4. İstatistikî Analizler

Verilerin istatistikî analizleri, Microsoft için SPSS 20.0 paket programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki fark, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile belirlendi. F değeri önemli bulunduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Duncan's Multiple Range Test uygulandı. Veriler, ortalama ve ortalamaların standart hatası olarak verildi.

4. BULGULAR

Deneyisel diyabet oluşturulan ratlara L-karnitin ve Mg'un ayrı ayrı ve birlikte verilmesi sonucu karaciğer ve böbrek MDA, 8-OHdG, TNF- α ve IL-6 düzeyleri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

4.1. Karaciğer MDA Düzeyleri

Karaciğer MDA düzeyleri yönünden kontrol grubu ile sadece Mg, karnitin ve Mg+karnitin grupları arasında istatistikî önemde bir fark belirlenmemiştir. En yüksek MDA düzeyleri sadece diyabet oluşturulan grupta ($P<0,001$) saptanmıştır. Diyabetli hayvanlara hem Mg'un hem de karnitin'in ayrı ayrı veya kombine verilmesi ile diyabete bağlı artan lipid peroksidasyonu istatistikî önemde azalma göstermiştir ($P<0,001$; Tablo 1). Ancak bu azalmalar, diyabetli ratlara Mg ve karnitinin ayrı ayrı verilen gruplarda daha önemli bulunmuştur.

4.2. Karaciğer 8-OHdG Düzeyleri

Kontrol grubu ile sadece Mg, karnitin ve Mg+karnitin grupları arasında 8-OHdG düzeyleri yönünden bir fark saptanmamıştır. Diğer yandan en yüksek karaciğer 8-OHdG düzeyleri diyabetli grupta belirlenmiştir. Diyabete bağlı artış gösteren ve DNA harabiyet göstergesi olan 8-OHdG düzeyleri, diyabetli gruplara ayrı ayrı karnitin ve Mg'un verilmesi ile önemli derecede düşüş göstermiştir ($P<0,05$; Tablo 1). Bununla birlikte, sadece diyabetli gruba göre karşılaştırıldığında; diyabetli gruplara Mg ve karnitinin birlikte verilmesi de karaciğer 8-OHdG düzeylerini istatistikî önemde olmasa da azaltmıştır.

4.3. Karaciğer TNF- α ve IL-6 Düzeyleri

Karaciğer TNF- α ve IL-6 düzeyleri yönünden kontrol grubu ile sadece Mg, karnitin ve Mg+karnitin grupları arasında istatistiki önemde bir fark belirlenmezken, TNF- α ($P<0,05$) ve IL-6 ($P<0,001$) düzeylerinde en yüksek artışlar sadece diyabet oluşturulan grupta belirlenmiştir. Diyabetli gruplara Mg, karnitin ve Mg+karnitin uygulamaları ile elde edilen karaciğer TNF- α düzeyleri, kontrol grubu ve sadece Mg, karnitin ve Mg+karnitin uygulanan grupların değerlerinden istatistiki anlamda farklı bulunmamasına karşın, bu grupların IL-6 düzeyleri sadece diyabet oluşturulan gruba göre anlamlı bir azalış göstermiş, kontrol ve sadece Mg, karnitin ve Mg+karnitin uygulanan gruplara göre istatistiki anlamda hala yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

4.4. Böbrek MDA Düzeyleri

Böbrek MDA düzeyleri yönünden kontrol grubu ile sadece Mg, karnitin ve Mg+karnitin grupları arasında istatistiki önemde bir fark belirlenmemiştir. En yüksek MDA düzeyleri sadece diyabet oluşturulan grupta ($P<0,001$) saptanmıştır. Diyabetli hayvanlara hem Mg'un hem de karnitin'in ayrı ayrı veya kombine verilmesi ile diyabete bağlı artan lipid peroksidasyonu istatistiki önemde azalma göstermiştir ($P<0,001$; Tablo 2). Ancak bu azalmalar, diyabetli ratlara Mg ve karnitin'in ayrı ayrı verilen gruplarda daha önemli bulunmuştur.

4.5. Böbrek 8-OHdG Düzeyleri

Kontrol grubu ile sadece Mg, karnitin ve Mg+karnitin grupları arasında 8-OHdG düzeyleri yönünden bir fark saptanmamıştır. Diğer yandan en yüksek karaciğer 8-OHdG düzeyleri diyabetli grupta belirlenmiştir. Diyabete bağlı artış gösteren ve DNA harabiyet göstergesi olan 8-OHdG düzeyleri, diyabetli gruplara karnitin ve Mg'un ayrı ayrı veya kombine verilmesi ile istatistiki önemde olmayan sayısal düşüş göstermiştir ($P<0,05$; Tablo 2).

4.6. Böbrek TNF- α ve IL-6 Düzeyleri

Böbrek TNF- α ve IL-6 düzeyleri yönünden kontrol grubu ile sadece Mg, karnitin ve Mg+karnitin grupları arasında istatistiki önemde bir fark belirlenmezken, TNF- α ($P<0,001$) ve IL-6 ($P<0,001$) düzeylerinde en yüksek artışlar sadece diyabet oluşturulan grupta belirlenmiştir. Diyabetli gruplara Mg, karnitin ve Mg+karnitin uygulamaları ile elde edilen böbrek TNF- α düzeyleri, kontrol grubu ve sadece Mg, karnitin ve Mg+karnitin uygulanan grupların değerlerinden istatistiki anlamda farklı bulunmamasına karşın, bu grupların IL-6 düzeyleri sadece diyabet oluşturulan gruba göre anlamlı bir azalış gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 2).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetes mellitus glikoz metabolizmasında olduğu kadar, glikozun hücrelere alımında bozukluklara ve akut ve kronik patolojik komplikasyonlara neden olan, kısmen veya tamamen insülin eksikliğine bağlı olarak gelişen, kronik bir metabolik hastalıktır (94). Her ne kadar bu hastalığın etiyojisi tam olarak tanımlanamamış ise de, viral enfeksiyon, oto immün hastalık, çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği belirtilmiştir (77, 94).

Diyabette antioksidan savunma sistemi bozulmakta ve artan reaktif oksijen türleri, DNA’da kırılmalara neden olmaktadır (92, 95, 96). Diyabetes mellitusta oksidatif stres, başlıca serbest radikal üretiminin artışına ve/veya antioksidan savunmanın belirgin derece düşüşüne bağlı olarak görülebilir (39, 97, 98). Serbest radikaller, STZ tarafından oluşturulan sitotoksite ve DNA hasarının mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır (98). Oksijen kökenli serbest radikaller, diabetes mellitus gibi çeşitli hastalıkların patolojisi ile ilişkilidir. Hipergliseminin neden olduğu serbest radikal üretimi en az dört farklı yolla meydana gelir ki bunlar; glikozun otooksidasyonu, glikolizin artışı, sorbitol metabolik yolun intrasellüler aktivasyonu ve nonenzimatik protein glikasyonudur (77, 97).

Deneyssel diyabet (55 mg/kg STZ) oluşturulan Wistar albino ratların karaciğer doku homojenatlarında TBARS, SOD ve GPx düzeylerinin arttığı, GSH, CAT ve vitamin düzeylerinin ise düştüğü saptanmış, bu değişikliklerin de glikoz oksidasyonu, serbest radikal oluşumu ve STZ’nin nitrik oksit donörü özelliğinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (95). Tabei et al. (99) da 40 mg/kg STZ uygulanan Sprague Dawley ırkı ratlarda, oluşan diyabete bağlı olarak kalp dokusunda SOD ile kalp ve karaciğer dokularında CAT aktivitelerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı araştırmacılar, diyabetli hastalarda insülin yetersizliğine bağlı olarak yağ asitlerinin beta oksidasyonunun artış gösterdiğini ve bunun da dokularda hidrojen peroksidin birikimine neden olduğunu, böylece glikasyon süreci boyunca enzim inaktivasyonuna yol açtığını bildirmişlerdir. Ayrıca dokulardaki hidrojen peroksit konsantrasyonu kandakinden daha yüksek olduğundan, glikasyon boyunca enzim inaktivasyonunun, dokularda daha çok meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Bir başka çalışmada (98) 60 mg/kg STZ uygulanan Sprague Dawley ırkı ratlarda 21 gün sonra, oluşan diyabete bağlı olarak gelişen lipid peroksidasyonunun aşırı üretiminden dolayı plazma MDA düzeylerinde önemli bir artış, SOD, CAT ve TAK düzeylerinde de önemli bir düşüş saptanmıştır.

Dawud et al. (77) alloksan ile deneyssel diyabet oluşturulan Wistar albino ratlarda lipid peroksidasyonunun en belirgin belirteci olan MDA’nın (lipid peroksidasyonunun aldehit

ürünü) serum konsantrasyonlarında bir artış görüldüğünü ve bunun da diyabette yüksek serbest radikal üretiminin indirekt bir kanıtı olduğunu belirtmişlerdir. Elmas ve ark (89) da 60 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturdıkları Spraque Dawley ırkı ratlarda lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesinde ölçülen plazma MDA düzeylerinin kontrollere göre önemli düzeyde arttığını saptamışlardır. Komeili et al. (100) 50 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturulan Wistar albino ratların serum MDA düzeylerinin artış gösterirken, plazma TAK düzeylerinde bir azalış belirlemişlerdir.

Sunulan çalışmada da sadece diyabetli oluşturulan grupta, serum MDA konsantrasyonunun artış göstermesi, insülin yetersizliğine bağlı olarak yağ asitlerinin beta oksidasyonunun artış göstermesiyle dokularda hidrojen peroksidin birikimine neden olması, böylece glikasyon süreci boyunca enzim inaktivasyonunun görülmesiyle lipid peroksidasyonunun aşırı üretiminden (39, 77, 97, 99) kaynaklanabilir.

Diabetes Mellitus'da gözlenen oksidatif stresin, diyabete bağlı gelişen vasküler komplikasyonların patogeneğinde önemli rol oynadığı belirlenmiş olup 8-OHdG'nin oksidatif stresin gösterilmesinde ve oksidatif DNA hasarının belirlenmesinde önemli bir yere sahip olduğu belirlenmiştir (101, 102). deneysel olarak diyabet oluşturulan ratların karaciğer, böbrek, pankreas, beyin ve kalp gibi çeşitli dokularında 8-OHdG düzeyinin yüksek olarak bulunması ile diyabette oksidatif DNA hasarı gösterilmiştir (102). Diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada, karaciğer ve böbrek 8-OHdG düzeylerinin önemli oranda arttığı bildirilmiştir (50). Hsieh ve ark. (102), rat kalp dokusu DNA'larında, enzimatik parçalanma ürünlerini, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışmışlar ve diyabetik ratlarda mitokondrial DNA'da 8-OHdG düzeyinin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Daha önceki çalışmalarda diyabetik ratlarda karaciğer ve böbrek dokusunda (103, 104), bir diğer çalışmada ise ratların kalp dokusunda (104) kontrol grubuna göre, 8-OHdG düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da karaciğer ve böbrek 8-OHdG düzeylerinin önemli oranda arttığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, diyabetin DNA'da oksidatif hasara neden olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir. Türken ve ark (62) tarafından diyabetli hastalarda yapılan çalışmada, diyabetli grubun kontrol grubuna göre TNF- α düzeylerinin artış gösterdiği; IL-6 düzeylerinde ise sayısal bir düşüş olmasına rağmen fark olmadığı saptanmıştır. Diyabetli ratlarda yapılan bir başka çalışmada ise kontrol grubuna göre diyabetli grubun TNF- α ve IL-6 düzeylerinin artış gösterdiği belirlenmiştir (63). Sunulan çalışmada da kontrol grubuna göre diyabet grubunda TNF- α ve IL-6 düzeylerinin artış gösterdiği

belirlenmiştir. Bu artışın sebebi IL-6 ve TNF- α 'nın öncül inflamatuvar sitokinler olması ve diyabetik hastalarda miktarlarının artan komplikasyonlarla ilişkili olmasından kaynaklandığı kanaati doğmakta olup bu sitokinlerin sentez yerlerinden birinin de yağ dokusu olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Günümüzde modern tıpa alternatif olarak sağlığa yararlı etkileri olan besin, bitki ve gıda takviyelerine olan ilgi giderek artmaktadır. Özellikle diyabet olgusunda vitamin, mineral gibi doğal kaynaklara ihtiyaç duyulmaktadır. Mikroelementlerden Mg'un, diyabet mekanizmasında direk olarak ilişkili olmadığı, ancak hastalığın komplikasyonlarından korunmada yardımcı olabileceği ifade edilmiştir (80). Magnezyum, glikoz homeostazisinde önemli bir iyonudur. Plazma membranlarının glikoz transport sisteminde bir kofaktör olan Mg, glikoz oksidasyonu enzimlerinin aktivitesinde önemli bir role sahip olup, insülin salınımda rol oynayan ve yüksek enerjili fosfat bağlarından enerji transfer mekanizmasını düzenleyebilen bir elementtir (105-107).

Parvizi et al. (39) de aynı miktarda $MgSO_4$ 'ı kronik olarak (8 hafta, 20 mg/kg STZ) diyabetli ratlara uygulamışlar ve renal MDA düzeylerinin düştüğünü ifade etmişlerdir. Magnezyumun, renal dokuda MDA düzeylerini düşürmesinden dolayı lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu antioksidan bir aktivite gösterebileceğini söylemişlerdir. Chetan et al. (38) diyabetin komplikasyonlarından olan oksidatif stresin nedeninin tam olarak bilinmemesine karşın, glikozun otooksidasyonu ile proteinlerin nonenzimatik glikasyonundan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar erkek Wistar albino ratlarda alloksan ile deneysel diyabet oluşturduktan 6 hafta sonra 0,9mg/mL $MgSO_4$ 'ı 4 hafta boyunca içme sularına katmaları ile, diyabetli ratlarda karaciğer MDA konsantrasyonlarının önemli düzeyde azaldığını saptamışlardır. Bununla birlikte, dolaşımdaki Mg düzeylerinin hipermagnezuri ile negatif bir ilişki içerisinde olduğunu, diyabetik olgularda üriner Mg atılımının artış gösterdiğini ve glomerular filtrattan Mg'un renal tubular geri emilimini bozulmasına glikozürinin eşlik ettiğini bildirmişlerdir.

Sunulan çalışmada diyabetik ratlara Mg uygulamasıyla birlikte diyabete bağlı olarak belirlenen yüksek karaciğer ve böbrek MDA düzeylerinin önemli düzeyde düşmesi bazı araştırmacıların (38, 39) bulgularını desteklemektedir. Bu durum Mg'un serbest radikalleri süpürücü etkisinden dolayı bir antioksidan görevi yapmasından (18, 39) ileri gelebileceğini düşündürmektedir.

Magnezyum ve 8-OHdG'nin birlikte çalışıldığı herhangi bir yayına ulaşılamamış olup, bu çalışmada diyabete bağlı artış gösteren ve DNA harabiyet göstergesi olan karaciğer ve böbrek

8-OHdG düzeyleri, diyabetli gruplara Mg'un verilmesi ile önemli derecede düşüş göstermiştir. Bu durum, Mg'un, genel metabolizmada görev alan enzimlerin yapısında kofaktör olarak görev aldığından, oksidatif stres (18, 39) ve DNA hasarı üzerinde koruyucu rolünden kaynaklanabilir.

Yüksek saflıkta magnezyum ile in vivo olarak uygulanana Mg'un TNF- α ve IL-6 düzeylerini hızlı bir şekilde düşürdüğü saptanmıştır Xia ve ark (66). Sunulan çalışmada ise Mg'un TNF- α ve IL-6 düzeylerini istatistiki anlamda etkilemediği bu durumun ise kullanılan Mg dozundan ileri gelebileceği düşünülmüştür.

Karbontetraklorür ile karaciğer hasarı oluşturulan ratlara intraperitonel yolla 300 mg/kg L-karnitin verilmiş ve L-karnitinin hepatik oksidatif stresi azalttığı ve diyabeti iyileştirici etki gösterdiği gözlenmiştir (11). Yıldırım ve ark (74) ratlarda karaciğer dokusunda tiroid hormonu ile uyarılan oksidatif stres üzerine 100mg/kg ve 500mg/kg i.p. olarak uygulanan L-karnitin doza bağlı koruyucu etkilerini araştırmışlar ve L-karnitin düşük dozlarda bile oksidatif stresi azaltarak antioksidan enzim aktivitelerinde belirgin bir artışa sebep olduğunu belirlemişlerdir.

Wistar albino ratlarda 65 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturulan bir çalışmada L-karnitin kalpte oksidatif stres belirteçlerinde iyileşme sağlandığı (108), bir diğer çalışmada da retinada yükselmiş olan MDA düzeylerini azalttığı (67) belirtilmiştir. Sunulan çalışmada da karnitin uygulaması ile düşüş gösteren MDA düzeyleri bazı araştırmacıların (67, 108) bulguları ile benzerlik göstermektedir. Bu durum karnitin, muhtemelen peroksidasyon için lipidlerin kullanılabilirliğini düşürerek enerji üretimi için yağ asitlerinin transportunda aktif bir rol oynaması ile ilişkili olabileceğini (108, 109) düşündürmektedir.

Ratlarda yapılan ve siklosporin ile pankreatik ve renal hasar oluşturulan çalışmada; L-karnitin idrarda artan 8-OHdG düzeyini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (82). Bu çalışmada da karaciğer ve böbrek 8-OHdG düzeyleri üzerine L-karnitin istatistiki önemde olmayan sayısal bir düşüşe sebep olduğu belirlenmiştir. Bu durumun kullanılan L-karnitin düzeyinden kaynaklanabileceği düşünülmekte olup farklı dozların denenebileceği kanaati doğmaktadır.

Winter ve ark (83), ratlarda kaşeksi ve septik model oluşturdukları çalışmada hem TNF- α hem de IL-6 düzeylerinin L-karnitin ilavesi ile düşüş gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ratlarda yapılan bir çalışmada karaciğer rejenerasyonu boyunca, düşük dozda L-karnitin (100 mg/kg) serum TNF α düzeyini düşürürken; yüksek dozda L-karnitin (200 mg/kg) TNF α düzeyini artırdığı belirlenmiştir (67). Aynı çalışmada MDA düzeyinin ilk 24 saatte arttığı devam eden

süreçte TNF α düzeyindeki gibi doza bağılı olarak önemli oranda düştüğü belirlenmiştir. Sunulan çalışmada da L-karnitin uygulamasının hem TNF- α hem de IL-6 düzeylerinin farklı çalışmalarda olduğu gibi (67, 83) olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. L-karnitin mitokondrial fonksiyonu artırarak, oksidatif hasarı azaltarak ve immün organlarında ve kanda hücre ölümlerini geciktirerek tip 2 diyabetlilerde immün fonksiyonu iyileştirdiği (110) kanaatini kuvvetlendirmektedir.

L-karnitin ile Mg'un birlikte etkisi sadece β -talasemili hastalarda incelenmiş olup, kalp fonksiyonları ve hematolojik parametreler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır (20), ancak diyabet olgularında bu kombinasyonun etkilerine dair herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Sunulan çalışmada deneysel diyabet oluşturulan ratlara Mg ile karnitin birlikte uygulanmasının Karaciğer ve böbrek MDA, 8-OHdG, TNF- α ve IL-6 düzeyleri yönünden kontrol grubu ile sadece Mg, karnitin ve Mg+karnitin grupları arasında istatistiki önemde bir fark belirlenmemiştir.

Sonuç olarak, sunulan çalışmada diyabet oluşturulan ratların karaciğer ve böbrek dokularında hem Mg'un hem de L-karnitin'in ayrı ayrı veya kombine verilmesinin oksidatif stres, DNA harabiyeti ve sitokin düzeyleri üzerine olumlu etkilere sahip olabileceği ve Mg ve L-karnitin'in diyabet üzerine etkilerinin tam olarak belirlenebilmesi için farklı dozlarının kullanılabileceği yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci* 2004; 9: 262-276
2. Tütüncü S, Dökmeci, AH. Dahili Tıp Bilimleri Farmakoloji Dergisi 2006; 2: 35
3. Elamin A, Tuvemo T. Magnesium and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practise* 1990; 203-209
4. Dowell MC. Minerals in Animal and Human Nutrition. Academic Press Inc, USA, 1992: 115-136
5. Dowell MC. Vitamins in Animal and Human Nutrition. Iowa State Universty Pres, 2000: 641-658
6. Olatunji LA, Soladoye AO. Effect of increased magnesium intake on plasma cholesterol, triglyceride and oxidative stres in alloxan-diabetic rats. *Afr J Med Sci* 2007; 36(2): 155-61

7. Günther T, Schümann K, Vormann J. Tumor necrosis factor- α , prostanoids and immunoglobins in magnesium deficiency. *Magnes Bull* 1995; 17: 109-114
8. Nakagawa M, Oono H, Nishio A. Enhanced production of IL-1 β and IL-6 following endotoxin challenge in rats with dietary magnesium deficiency. *J Vet Med Sci* 2001; 63(4): 467-469
9. 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 2009; 65(3): 225-33
10. Kuryl T, Debski B, Milczarek M, et al. Effect of carnitine and microelements (chromium and selenium) on fatty acids metabolism in healthy and type 1 diabetic rats. *Probl Hig Epidemiol* 2011; 92(3): 583-586
11. Kart A, Karapehlivan M, Yapar K, ve ark. Protection through L-carnitine on tissue oxidant status and sialic acid content in tilmicosin induced alterations in BALB/c mice. *Acta Vet* 2007; 76: 203-207
12. Pehlivan M, Coşkun A, Zengin A, et al. Does L-carnitine increase serum TNF - α and IGF-1 during liver regeneration in the rat? *Turk J Med Sci* 2009; 39(6): 875-880.
13. Kumaran S, Savitha S, Devi MA, Paneerselvam C. L-Carnitine and DL- α -lipoic acid reverse the age related deficit in glutathione redox state in skeletal muscle and heart tissues. *Mech Ageing Dev* 2004; 507-512
14. Power RA, Hulver MV, Zhang JY, et al. Carnitine revisited: potential use as adjunctive treatment in diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 824-832
15. Rajasekar P, Katchhapeswaran M, Anuradha CV. Intraperitoneal of L-carnitine lipid metabolism and reduces oxidative stress in fructose induced hyperlipidemic rats. *Diabetologia Croatica* 2005; 34: 87- 95
16. Baydaş B, Karagöz S, Meral I. Effects of oral zinc and magnesium supplementation on serum thyroid hormone and lipid levels in experimentally induced diabetic rats. *Biol Trace Elem Res* 2002; 88(3): 247
17. Dou M, Ma AG, Wang QZ, et al. Supplementation with magnesium and vitamin E were more effective than magnesium alone to decrease plasma lipids and blood viscosity in diabetic rats. *Nutr Res* 2009; 29(7): 519-24
18. Abayomi AI, Adewoye EO, Olaleye SB, Salami AT. Effect of magnesium pre-treatment on alloxan induced hyperglycemia in rats. *African Health Sciences* 2011; 11(1): 79-84

19. Hfaiedh N, Murat JC, Elfeki A, Compared ability of garlic (*Allium sativum*) extract or α – tocopherol + magnesium association to reduce metabolic disorders and oxidative stres in diabetic rats. *Phytother Res* 2011; 25: 821-827
20. Karimi M, Mohammadi F, Behmanesh F, et al. Effect of combination therapy of hydroxyurea with l carnitine and magnesium chloride on hematologic parameters and cardiac function of patients with β -thalassemia intermedia. *Eur J Haematol* 2009; 84: 52-58
21. Rao BK, Kesavulu MM, Giri R, Rao ChA. Antidiabetic and hypolipidemic effects of *Momordica cymbalaria* Hook. Fruit powder in alloxan-diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 1999; 67:103-9
22. Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T. Klinik Biyokimya, Medisan Yayın Serisi, 2000, 109-124
23. Yılmaz S, Üstündağ B. Streptozotosin ile Diabet Oluşturulan Ratların Karaciğer ve Böbrek Dokularında Pirüvat Kinaz Aktivite Düzeyleri *Turk J Vet Anim Sci* 26 2002; 549-553
24. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 37-43
25. Öztürk Y, Altan VM, Yıldızoğlu-Arı N. Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 69-112.
26. Göçmen AY, Özkaya G, Yazar H, et al. Effect of exercise on paraoxonase-1 activity and lipid peroxidation in diabetes. *Bozok Tıp Derg* 2011; 2: 13-21
27. Appleton DJ, Rand JS, Priest J, Sunvold GD, et al. Dietary carbohydrate source affects glucose concentrations, insulin secretion, and food intake in overweight cats. *Nutr Res* 2004; 24(6): 447-467
28. Plotnick AN, Greco DS. Diagnosis of diabetes mellitus in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1995; 25(3): 563-570
29. Nilgün A, Aylin S, Cemile K. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turkish J Biochem* 2006;31(2);51-56
30. Ramazan M. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidan etkisi. *Düzce Tıp Fak Derg* 2005;3 30- 39
31. Halliwell B. Antioxidants and human disease. A general introduction. *Nutr Rev* 1997; 55: 44-52 29.

32. Kamath U, Rao G, Raghothama C, et al. Erythrocyte indicators of oxidative stress in gestational diabetes. *Acta Pediatr* 1998; 87: 676-679
33. Oussama G, Jean-Marc A, Kadiri A. Antioxidant status and circulated lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Translational Research* 2007: 164-17
34. Biri A, Onan A, Devrim E. Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes. *Placenta* 2006; 27: 327-332
35. Kesavulu MM, Kameswara B, Giri B. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001; 53: 33-39
36. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67
37. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting, 1998. Nephropathy and retinopathy. *Diabetes Care* 1999; 22(4): 640-4
38. Chetan PH, Chaudhary DP, Bansal DD et al. Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. *Mag Res* 2003; 16(1): 13-19
39. Parvizi MR, Parviz M, Tavangar SM et al. Protective effect of magnesium on renal function in STZ-induced diabetic rats. *J Diab and Met Dis* 2014; 2-9
40. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195- 1214
41. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bio Essays* 2004; 26: 533-542
42. Cadet J, Douki T, Gasparutto D, et al. Oxidative damage to DNA: formation, measurement and biochemical features. *Mutat Res* 2003; 531: 5-23
43. Chen HI, Liou SH, Ho SF, et al. Oxidative DNA damage estimated by plasma 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG): influence of 4, 4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure and smoking. *J Occup Health* 2007; 49(5):389-398
44. Dinçer Y, Erzin Y, Himmetoğlu S, et al. Oxidative DNA damage and antioxidant activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52(7): 1636-1641
45. Dizdaroglu M, Jaruga P, Rodriguez H. Measurement of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry: comparison with measurement by gas chromatography-mass spectrometry. *Nucleic Acids Res* 2001; 29(3): 1-8

46. Dandona P, Thusu K, Cook S, et. al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347: 444-445
47. Şenturkler S. Dizdaroglu M. The effect of experimental conditions on the levels of oxidatively modified bases in DNA as measured by GC/MS: How many modified bases are involved? Prepurification or not? *Free Radic Biol Med* 1999; 27:3/4 370-380
48. İmamoğlu N, Uyanık F, Güçlü BK, et al. Effects of chromium picolinate in micronucleus frequency and Morphology of Lymphocytes in calves. *Biol Trace Elem Res* 2008; 125 (2): 133-140
49. Hamurcu Z, Bayram F, Kahrıman G, et al. Micronucleus frequency in lymphocytes and 8- Yazım alanları gerektiği kadar uzatılabilir hydroxydeoxyguanosine level in plasma of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 590-595
50. Park KS, Kim JH, Kim MS, et al. Effects of insulin and antioxidant on plasma 8-hydroxyguanine and tissue 8-hydroxydeoxyguanosine in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 2001; 50: 2837- 2841
51. Martha L, Michael P. Release of proinflammatory cytokines and 8-isoprostane from placenta, adipose tissue and skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrin Met* 2004 89(11): 5627-5633
52. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus-complications of diabetes. In: Williams RH, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Wilson JD, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998 p 1013-22
53. Douglas D. Inflammatory cytokines tied to risk of type 2 diabetes. 2003; 52: 812-817
54. Melinda T, Coughlan M, Harry M. Repression of oxidant induced nuclear faktor-kB activity mediates placental cytokine responses in gestational diabetes. *J Clin Endocrin Met* 2004 89(7) :3585-3594
55. Mannier V. Nonenzymatic glycosylation of proteins, complications of diabetes mellitus, aging and kidney failure. *Press Med* 1993; 22(30): 1413
56. Yenicesu M, Yılmaz M, Caglar K. Adiponectin level is reduced and inversely correlated with the degree of proteinuria in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 2005; 64(1): 12-19
57. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and molecular immunology*. Third Edition. WB Saunders, Philadelphia, 1997: 250-77

58. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 290-303
59. Paramalingam SS, Thumboo J, Vasoo S, et al. In vivo pro- and antiinflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 96-9
60. Vendrell J, Broch M, Fernandez-Real JM, et al. Tumour necrosis factor receptors (TNFRs) in Type 2 diabetes. Analysis of soluble plasma fractions and genetic variations of TNFR2 gene in a casecontrol study. *Diabet Med* 2005; 22: 387-392
61. Pickup JC, Chusney GD, Stephen M. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2. *Diabetes* 2000; 67: 291-300
62. Türken M, Yılmaz S, Çolpan L, et al. Tip 1 diyabetli erişkinlerde D vitamini eksikliğinin serum sIL-2R, IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri üzerine etkisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42 (4): 432-437
63. Tian W, Chen L, Zhang L, et al. Effects of ginsenoside Rg1 on glucose metabolism and liver injury in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Genet Mol Res* 2017; 16 (1): DOI <http://dx.doi.org/10.4238/gmr16019463>
64. Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, ve ark. *Biyokimya. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara*, 2006: 38- 41
65. Aksoy M. *Beslenme Biyokimyası. Hatiboğlu Yayınları*, 2008; 126: 1-679
66. Xia J, Chen H, Yan J, et al., High-Purity Magnesium Staples Suppress Inflammatory Response in Rectal Anastomoses. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017 Mar 22; 9(11): 9506-9515.
67. Al-Malki AL, Moselhy SS. Free fatty acids profiling in response to carnitine synergize with lutein in diabetic rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2016; 13 (6): 149-154
68. Karapehlivan M, Uzlu E, Atakişi O ve ark. Doksorubisin uygulanan tavşanlarda plazma sialik asit, malondialdehit ve redükte Glutasyon düzeylerine L- karnitin etkileri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2007; 13(2): 155-160
69. Arslan HH, Nisbet C, Sarıpınar D ve ark. Sığırlarda asetilmetiyonin, L- karnitin, vitamin E ve vitamin B12 kombinasyonunun bazı klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. *YYÜ Vet Fak Derg* 2008; 19(1): 9-14
70. Augustyniak A, Stankiewicz A, Skrzydlewska E. The influence of L-carnitine on oxidative modification of LDL in vitro. *Toxicol Mech Meth* 2008; 18: 455-462

71. Sıktar E, Ekinçi D, Sıktar E, et al. Protective role of L-carnitine supplementation against exhaustive exercise induced oxidative stress in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 15: 668 (3): 407- 13
72. Aktaş Ö, Eskiocak S, Özgün GS, Yalçın Ö, Süt N. Asetaminofen ile toksik hepatit oluşturulan ratlarda L-karnitinin etkisi. *Türk Biyokim Derg* 2013; 38 (4): 475-482
73. Özgün E, Özgün GS, Eskiocak S, yalçın Ö, Gökmen SS. Deneysel kolitte L-karnitinin serum paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine ve oksidatif duruma etkisi. *Türk Biyokim Derg* 2013; 38 (2): 145-153
74. Yıldırım S, Yıldırım A, Dane Ş et al. Dose-dependent protective effect of L- carnitine on oxidative stress in the livers of hyperthyroid rats. *EAJM* 2013; 45: 1-6
75. Seo JK, Lee KS, Jang JH, et al. The effect of dietary supplementation of β -carotene on lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutr Res* 2004; 24: 1011-1021
76. Ghaffari T, Nouri M, Irannejad E et al. Effect of vitamin E and selenium supplement on paraoxanase-1 activity, oxidized low density lipoprotein and antioxidant defense in diabetic rats. *BioImpacts* 2011; 1(2): 121-128
77. Dawud FA, Eze ED, Ardja AA et al. Ameliorative effects of vitamin C and zinc in alloxan-induced diabetes and oxidative stress in wistar rats. *Curr Res J Bio Sci* 2012; 4(2): 123-129
78. Talaei, A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diab & Met Syndrome* 2013; 5: 1-8
79. Bastaki S. Diabetes mellitus and its treatment. *Int J Diabetes &Metabolism* 2005; 13: 111-134
80. Pandey M, Vijayakumar. Nutraceutical supplementation for diabetes. *Int J Pharm Sci* 2011; 3 (4): 33-40
81. Rajasekar P, Viswanathan P, Anuradha CV. Beneficial impact of L-carnitine in liver: a study in a rat model of syndrome X. *Amino Acids* 2008; 35: 475-483
82. Xiang Y, Piao SG, Zou HB, et al. L-carnitine protects against cyclosporine-induced pancreatic and renal injury in rats. *Transplant Proceed* 2013; 45, 3127-3134
83. Winter BK, Fiskum G, Galo LL. Effects of L-carnitine on serum triglyceride and cytokine levels in rat models of cachexia and septic shock. *Br J Cancer* (1995);72: 1173-1179

84. Balasubashini MS, Ruccummani R, Visvanathan P, Meon VP. Ferulic acid alleviates lipid peroxidation in diabetic rats. *Phytother Res* 2004; 18: 310-314
85. Gojdosik A, Gajdosikova A, Stefek M et al. Streptozotocin induced experimental diabetes in male wistar rats. *Gen Physiol Biophys* 1999; 54-62
86. Oliveira OG, Braga CPB, Fernandes AH. Improvement of biochemical parameters in type 1 diabetic rats after the roots aqueuous extract of yacon [*smallanthus sonchifolius* (peopp.& endl.)] treatment. *Food Chem Toxicol* 2013; 59: 256-260
87. Cheng D, Liang B, Li Y. Anthyperglycemic effect of *Ginkgo biloba* extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Biomed Res Int* 2013; 162724: 1-7
88. Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrebi M.R, et al. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian J Clin Biochem* 2007; 22 (2): 60-64
89. Elmas O, Erbas O, Yigitturk G. The efficacy of Aesculus hippocastanum seeds on diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rat model. *Biomedicine&Pharmacotherapy* 2016; 392-396
90. Rondon LJ, Privat AM, Daulhac L et al. Magnesium attenuates chronic hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat model of diabetic neuropathic pain. *J Physiol* 2010; 4205-4215
91. Salama RHM. Effect of lipoic acid, carnitine and Nigella sativa on diabetic rat model. *Int J Health Sci* 2011; 5(2): 126-134
92. Pal P, Sharma A, Mehra M et al. Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of ethanolic extract of Artemisia nilagirica (dark) in streptozotocin induced diabetic rats. *IAJPS* 2015; 2(9): 1256-1263
93. Alezandro MC, Granato D Genovese MI. Jaboticaba(myrciarica jaboticaba vell. Berg), a Brazilian grape-like fruit improves plasma lipid profilein streptozotocin-mediated oxidative stress in diabetic rats. *Food Res Int Res* 2013; 54: 650-659
94. Panda S, Chakraborty M, Majumder P et al. Antidiabetic, antioxidant and anti-hyperlipidaemic activity of Cucumis callosus in streptozotocin-induced diabetic rats. *IJPSR* 2016; 7(5): 1978-1984
95. Mohan Y, Jesuthankaraj GN, Thangavelu NR. Antidiabetic and antioxidant properties of Triticum aestivum in streptozotocin-induced diabetic rats. *Adv Pharmacol Sci* 2013; 1-9
96. Maritim AC, Sanders RA, Watkins BJ. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17: 24-37

97. Ahmed RG. The physiological and biochemical effects of diabetes on the balance between oxidative stress and antioxidant defense system. *Med J Islamic World Academ Sci* 2005; 15(1): 31-42
98. Aboonabi A, Rahmat A, Othman F. Antioxidant effect of pomegranate against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats. *Toxicol Reports* 2014; 915-922
99. Tabei SMB, Fakher S, Javanbakht MH et al. Effect of vitamins A, E, C and omega-3 fatty acids supplementation on the level of catalase and superoxide dismutase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bratisl Lek Listy* 2015; 116(2): 115-118
100. Komeili G, Hashemi M, Niafar MB. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic effects of *Paganum harmala* seeds in diabetic rats. *Cholesterol* 2016; 1-6
101. Liao YJ, Ueno M, Nakagawa T, Huang C, Kanenishi K, Onodera M, Sakamoto H. Oxidative damage in cerebral vessels of diabetic db/db mice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21(6): 554-9.
102. Hsieh RH, Lien LM, Lin SH, Chen CW, Cheng HJ, Cheng HH. Alleviation of oxidative damage in multiple tissues in rats with streptozotocin-induced diabetes by rice bran oil supplementation. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1042: 365-71.
103. Andican G, Burçak G. Oxidative damage to nuclear DNA in streptozotocin-diabetic rat liver. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005; 32(8): 663-666.
104. Cesur A. Diyabetik ratların kalp doku DNA hasarında tiroid hormonlarının olası rolü, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
105. Mooradian AD, MD, Morley JE et al. Micronutrient status in diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 877-95
106. Romero FG, Moran MR. Complementary therapies for diabetes: the case for chromium, magnesium, and antioxidants. *Arch Med Res* 2005; 250-257
107. Siddiqui K, Bawazeer N, Joy SS. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. *The Sci Worl J* 2014; 1-9
108. Mansour HH. Effect of L-carnitine on endothelial dysfunction markers in diabetic-irradiated rats. *Int J Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 3 (1): 1-9
109. Uysal N, Yalaz G, Acikgoz O et al. Effects of L- carnitine on diabetogenic action of streptozotocin in rats. *Neuroendocrinology Letters* 2005; 26(4): 419-422

- 110.** Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, et al. Role of carnitine in disease.
Nutrition and Metabolism 2010; 7(30): 1-14

Tablo 1. Deneysel diyabet oluşturulan ve L-karnitin ve Mg verilen ratlarda karaciğer MDA, 8-OHdG, TNF- α ve IL-6 düzeyleri

Parametrelere	Kontrol	DB	Mg	Kar	Mg +Kar	DB+Mg	DB+Kar	DB+ Mg +Kar	F	P
MDA (μ mol/L)	20,866 $\pm$ 0,69 ^c	30,375 $\pm$ 1,54 ^a	21,386 $\pm$ 0,59 ^{bc}	22,231 $\pm$ 1,67 ^{bc}	21,000 $\pm$ 1,78 ^c	19,978 $\pm$ 1,10 ^c	24,039 $\pm$ 2,27 ^{bc}	25,776 $\pm$ 1,36 ^b	5,276	0,000
8-OHdG (ng/mL)	2,279 $\pm$ 0,21 ^{ab}	2,800 $\pm$ 0,16 ^a	1,852 $\pm$ 0,23 ^b	1,794 $\pm$ 0,34 ^b	1,809 $\pm$ 0,20 ^b	2,037 $\pm$ 0,23 ^b	1,756 $\pm$ 0,19 ^b	2,204 $\pm$ 0,21 ^{ab}	2,445	0,032
TNF- α (pg/mL)	243,234 $\pm$ 30,50 ^b	361,209 $\pm$ 18,15 ^a	255,863 $\pm$ 30,19 ^b	256,835 $\pm$ 25,89 ^b	255,033 $\pm$ 16,52 ^b	271,572 $\pm$ 9,66 ^b	236,258 $\pm$ 15,00 ^b	280,376 $\pm$ 13,01 ^b	3,453	0,006
IL-6 (pg/mL)	3,263 $\pm$ 0,12 ^d	13,351 $\pm$ 0,88 ^a	3,684 $\pm$ 0,918 ^d	3,060 $\pm$ 0,36 ^d	2,150 $\pm$ 0,68 ^d	9,300 $\pm$ 0,23 ^b	9,567 $\pm$ 0,15 ^b	6,598 $\pm$ 0,96 ^c	40,309	0,000

Tablo 2. Deneysel diyabet oluşturulan ve L-karnitin ve Mg verilen ratlarda böbrek MDA, 8-OHdG, TNF- α ve IL-6 düzeyleri

Paramet reler	Kontrol	DB	Mg	Kar	Mg+Kar	DB+ Mg	DB+Kar	DB+Mg+Kar	F	P
MDA (μ mol/L)	17,610 $\pm$ 0,56 ^c	23,980 $\pm$ 1,36 ^a	18,610 $\pm$ 0,95 ^{bc}	18,258 $\pm$ 0,16 ^{bc}	18,215 $\pm$ 0,88 ^{bc}	18,852 $\pm$ 1,25 ^{bc}	20,201 $\pm$ 1,29 ^{bc}	21,182 $\pm$ 0,62 ^b	4,708	0,000
8-OHdG (ng/mL)	2,30 $\pm$ 0,16 ^{bc}	3,22 $\pm$ 0,57 ^a	2,03 $\pm$ 0,19 ^c	2,08 $\pm$ 0,16 ^c	2,13 $\pm$ 0,18 ^{bc}	2,69 $\pm$ 0,23 ^{abc}	2,87 $\pm$ 0,18 ^{ab}	2,49 $\pm$ 0,10 ^{abc}	3,206	0,005
TNF- α (pg/mL)	179,50 $\pm$ 14,71 ^b	320,94 $\pm$ 28,51 ^a	161,89 $\pm$ 12,26 ^b	164,36 $\pm$ 6,08 ^b	195,98 $\pm$ 10,74 ^b	182,08 $\pm$ 12,73 ^b	172,18 $\pm$ 10,74 ^b	201,13 $\pm$ 10,12 ^b	12,569	0,000
IL-6 (pg/mL)	5,19 $\pm$ 0,99 ^b	9,585 $\pm$ 2,28 ^a	3,313 $\pm$ 0,34 ^b	4,578 $\pm$ 0,86 ^b	4,300 $\pm$ 0,26 ^b	3,038 $\pm$ 0,57 ^b	1,98 $\pm$ 0,31 ^b	3,937 $\pm$ 0,83 ^b	5,331	0,000