

# Tavşanlarda Gebelik Öncesi, Gebelik ve Laktasyon Dönemlerinde Plazma L-Karnitin Düzeyleri

## PLASMA L-CARNITINE LEVELS IN NON-PREGNANT, PREGNANT AND LACTATING RABBITS

Abdurrahman COŞKUN\*, Mahmut DOĞAN\*\*, E. İnci KARAKÜÇÜK\*\*\*

\* Uz.Dr., Kırıkkale Devlet Hastanesi Biyokimya Bölümü, KIRIKKALE

\*\* Yrd.Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü,

\*\*\* Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, KAYSERİ

### Özet

**Amaç:** Yağ asitleri yenidoğan için önemli bir enerji kaynağıdır. Uzun zincirli yağ asitlerinin, enerji kaynağı olarak kullanılabilmesi, yeterli düzeyde karnitin varlığına bağlıdır. Soya mamalarıyla beslenen veya karnitin içermeyen parenteral beslenme alan prematüre infantlarda, anne sütü ile beslenen sağlıklı term infantlara nazaran, plazma, idrar ve doku karnitin düzeylerinin düşük olması, fetusun karnitini yeterli oranda sentezleyemediği ve maternal havuzdan karşıladığını düşündürülebilir. Bu çalışma; tavşan modelini kullanarak, gebelik öncesi (kuru), gebelik ve laktasyon dönemlerinde plazma karnitin düzeylerindeki değişimleri incelemek amacıyla planlandı.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmada 17 adet Yeni Zelanda cinsi dişi tavşan kullanıldı. Gebelikten önce (kuru dönem), gebeliğin 10-13. ve 20-23. günleri ile laktasyonun 4. gününde tavşanlardan kan numuneleri alındı. Plazma serbest karnitin tayininde yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC) kullanıldı. Total karnitin için, plazma numuneleri KOH ile hidrolize edildi ve daha sonra karnitin tayini yapıldı. Total ve serbest karnitin konsantrasyonları arasındaki fark açıl karnitin olarak kabul edildi.

**Sonuçlar:** Gebeliğin 1. periyodunda (10-13. günler) elde edilen plazma serbest, açıl ve total karnitin düzeylerinin gebelik öncesi dönemden farklı olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). Gebeliğin 2. periyodunda (20-23. günler) ise plazma serbest ve total karnitin düzeylerinin daha önceki dönemlere göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmekle birlikte ( $p<0.01$ ), açıl karnitin düzeylerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Buna karşılık, laktasyon periyodunda ise; plazma açıl karnitin düzeyi başta olmak üzere, serbest ve total karnitin düzeylerinin daha önceki periyotlara göre oldukça yükseldiği gözlemlendi ( $p<0.001$ ).

**Tartışma:** Tavşanlarda, gebelik ve laktasyon dönemlerinde meydana gelen karnitin düzeylerindeki değişikliklerden; gebelik dönemindeki plazma volüm artışı, karnitinin fetusa transferi ve gebelik ile birlikte laktasyon dönemlerinde meydana gelen hormonal değişiklikler sorumlu olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Karnitin, Gebelik, Yağ asidi oksidasyonu, HPLC

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:5-9

### Summary

**Purpose:** Fatty acids are an important fuel source for neonates. The utilization of long chain fatty acids as a fuel source is dependant upon adequate concentrations of carnitine. Decreased tissue, blood and urine carnitine concentrations in premature infants receiving soy-based infant formulas or carnitine-free parenteral nutrition, compared to healthy infants receiving milk-based diet, provide evidence that the fetus may not be capable of substantial carnitine synthesis and receives carnitine from maternal pool. In rabbits as a model; we planned this study to examine the changes of carnitine levels in plasma, during dry, pregnancy, and lactating periods.

**Materials and Methods:** Seventeen New Zeland rabbits were involved in this study. Serial blood samples were collected from rabbits on dry (non-pregnant) period, 10-13 and 20-23 days of gestation and after 4 days of lactation. A high-performance liquid chromatographic (HPLC) method was used to determine free carnitine in plasma. For determination of total carnitine, plasma samples were hydrolyzed with KOH prior to carnitine assay. The difference between total and free carnitine was considered to be acylcarnitine.

**Results:** Plasma free acyl and total carnitine concentrations during the 1<sup>st</sup> period (10-13.days) of gestation did not change significantly, compared with non-pregnant (dry) period ( $p>0.05$ ). During the second period of gestation (20-23<sup>rd</sup> days), a significant decrease of free and total carnitine concentrations were observed ( $p<0.01$ ), but the decrease of acylcarnitine concentration was not statistically significant ( $p>0.05$ ). In opposite to this situation, during lactation period plasma free, total and especially acylcarnitine concentrations increased significantly ( $p<0.001$ ), compared with dry and pregnancy periods.

**Conclusion:** We concluded that, increasing plasma volume and carnitine transfer to fetus during pregnancy period, and hormonal changes during pregnancy and lactation periods, may affect plasma carnitine levels in pregnant and lactating rabbits.

**Key Words:** Carnitine, Pregnancy, Fatty acid oxidation, HPLC

T Klin J Med Sci 2003, 23:5-9

Karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetilammonium-butirat), hayvansal dokularda demir ve askorbata bağımlı metabolik bir yolla, metiyonin ve lizinden sentezlenen bir amino

asittir. Karnitinin başlıca fonksiyonu,  $\beta$ -oksidasyon yoluyla ATP üretilebilmesi için, uzun zincirli yağ asitlerinin sitozolden mitokondriye taşınmasını sağlamaktır

(1).

Yağ asitlerinin karnitinle taşınması, mitokondriyal ve sitozolik CoA-SH havuzlarının birbirine karışmasını önlediğinden, metabolik bakımdan ayrıca önem kazanmaktadır. Çünkü, mitokondriyal CoA-SH, yağ asitlerinin yanı sıra, piruvat ve bazı amino asitlerin yıkımında kullanılırken; sitozolik CoA-SH, yağ asitlerinin sentezine katılmaktadır (2).

Karnitin, mitokondri içinde CoA-SH/asetil-CoA oranını sabit tutarak tampon görevi yapar (3). Ortamda serbest CoA-SH miktarının artmasıyla,  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenaz ve piruvat dehidrogenaz aktiviteleri yükselir; bu da asetil-CoA'nın Krebs döngüsüne girişini artırır ve sonuçta ortamdaki CoA-SH/asetil-CoA oranı belli bir düzeyde tutulmuş olur (4).

Fetal dönemden itibaren tüm yaşam boyunca dokuların enerji ihtiyaçlarının karşılanmasında, karnitin önemli rol oynamaktadır. Doğumdan hemen sonra,  $\beta$  adrenerjik stimülasyonun etkisiyle lipoliz hızlanır ve bunun sonucunda yenidoğan'ın plazma yağ asitleri ve keton cisimcikleri hızla yükselir (5). Yetişkin bir insanda günlük karnitin gereksiniminin üçte biri endojen sentez yoluyla karşılanırken, üçte ikisi diyetle alınmaktadır. Karnitinden fakir diyet alındığı zaman, yetişkinlerde endojen sentez yoluyla eksiklik kompanse edilebildiği halde (1), yenidoğan için aynı durum söz konusu değildir (6).

Laktasyon döneminde en büyük karnitin kaynağı anne sütüdür (6). Soya mamalarıyla beslenen (7) ve total parenteral beslenme uygulanan (8) infantlar üzerinde yapılan çalışmalarda ve ayrıca prematüre ratlarda (9); anne sütü ile beslenen sağlıklı term infantlara nazaran, plazma karnitin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu ve benzer çalışmalara dayanarak fetusun yeterli miktarda karnitin sentezleyemediği, doğumdan sonra da sentezin düşük olduğu ve bu nedenle gelişmenin erken dönemlerinde dışarıdan karnitin verilmesinin hayati önem taşıdığı illeri sürülmüştür (6).

Yaptığımızda literatür araştırmasında, gebelikte karnitin düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmaların, daha çok gebeliğin son dönemlerinde yoğunlaştığını gördük ve gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemlerini kapsayacak şekilde yapılmış bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmada; insan lipit metabolizmasına yakın benzerliği ve gebelik süresinin kısa olması nedeniyle, deney hayvanı olarak tavşan kullanıldı. Gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemlerinde elde edilen plazma örneklerinde serbest, açıl ve total karnitin düzeylerindeki değişimler incelendi.

### Materyal ve Metod

Karnitin, CoA, aseti-CoA ve karnitin asetiltransferaz Sigma Chemical Company'den temin edildi. Mobil faz için

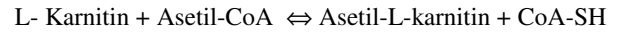
HPLC grade metanol kullanıldı.

Bu çalışmada, 6 - 8 aylık, yaklaşık 2.5 kg ağırlığında 17 adet Yeni Zelanda cinsi dişi tavşan kullanıldı. Tavşanlar standart pellet yem (protein %14.5, selüloz %10, yağ %5, kalsiyum %1, fosfor %0.69, Fe 400mg/kg, Cu 50mg/kg, Zn 70mg/kg, I 0.2mg/kg, vit A 10000IU/kg, vit D<sub>3</sub> 1000IU/kg, vit B<sub>2</sub> 3mg/kg, vit B<sub>12</sub> 5mg/kg, vit E 10mg/kg, metiyonin 1mg/kg, lizin 1mg/kg) ve musluk suyu ile beslendi.

Gebelik öncesi, gebelik (10-13. ve 20-23. günlerde) ve laktasyon (postpartum 4. günde) dönemlerinde (10) tavşanlardan kan numuneleri alındı.

Alınan numunelerde serbest, açıl ve total karnitin düzeylerinin ölçümünde, Arakawa ve ark. (11) tarafından geliştirilen izokratik elusyon sistemi ile revers faz yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC) metodu kullanıldı.

Metodun prensibi, serbest karnitin konsantrasyonu ile CoA-SH arasındaki sitokrometrik ilişkiye dayanmaktadır. Deney ortamına karnitin asetiltransferazın ilave edilmesiyle, serbest karnitin, asetil-CoA ile reaksiyona girer ve asetilkarnitin ile serbest CoA-SH oluşur. Bu reaksiyonun denklemi şöyle verilebilir:



Reaksiyon denkleminde görüldüğü gibi, CoA-SH serbest karnitin ile sitokrometrik olarak ilişkilidir. Serbest CoA-SH, HPLC sisteminde ayrıştırıldığında konsantrasyonu orantılı olarak pik yapmaktadır. Dolayısıyla numunelerdeki CoA-SH düzeyleri, standartların pik'leri ile karşılaştırılarak HPLC sisteminde hesaplanabilmektedir.

### HPLC Sistemi

Tüm karnitin ölçümlerinde; pompa (Jasco JC 980), UV/VIS detektör (Jasco JC 975), ön kolon filtresi, analitik HPLC kolonu (C8, 4.6x240 mm boyutlarında ve 100 °A por çaplı), enjeksiyon sistemi (Rheodyne injector ve 20 µl numune lupu) ve kromatografi programı (ChromaSimple) kullanan bir bilgisayar ünitesinden oluşan HPLC sistemi kullanıldı. Mobil faz olarak, 190 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ve metanol karışımı (87:13, v/v) kullanıldı.

Tridistile deiyonize su ve mobil faz, vakumlu pompa ile 0.45µm filtreden süzülükten sonra, HPLC sisteminde kullanıldı. Filtrasyon sistemi olarak pompa (Sartorius), nuche erleni ve 0.45 µm por çaplı membranlardan oluşan düzenek kullanıldı.

Numune enjeksiyonundan önce analitik HPLC kolonundan yaklaşık 1.5 saat boyunca 0.6 ml/dak. hızında mobil faz geçirilip sistem dengeye getirildi. Daha sonra 50 nmol/ml konsantrasyonda hazırlanan CoA-SH solusyonu sisteme enjekte edildi ve HPLC'de 324 nm dalga boyunda CoA-SH pikinin net olarak tespit edilmesi sağlandı.

**Tablo 1.** Gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemlerinde plazma serbest, açıl ve total karnitin düzeyleri

Parametreler	Gebelik öncesi (n: 17)	Gebelik dönemi		Laktasyon dönemi (Postpartum 4. gün) (n:17)	F
		10-13. gün (n: 17)	20-23.gün (n: 17)		
Serbest karnitin (nmol/ml)	39.0 ± 4.5	37.7 ± 4.2	25.3 ± 4.2 <sup>a,b</sup>	53.6 ± 4.1 <sup>a,b,c</sup>	123.7
Açılkarnitin (nmol/ml)	13.7 ± 2.0	13.1 ± 2.2	12.8 ± 1.8	67.2 ± 5.3 <sup>a,b,c</sup>	1211.0
Total karnitin (nmol/ml)	52.6 ± 5.5	50.8 ± 5.5	38.1 ± 5.0 <sup>a,b</sup>	120.8 ± 9.0 <sup>a,b,c</sup>	575.0

*İstatistiksel olarak anlamlı bulgular: a: Kontrol grubu; b: Gebeliğin 10-13. günleri; c: Gebeliğin 20-23. günleri ile diğer grupların karşılaştırılmasıyla elde edildi.*

Karnitin çalışma standartlarından enzimatik tepkime ile elde edilen CoA-SH pik'leri standart olarak kullanıldı.

### **Karnitin Tayini İçin Numunelerin Hazırlanması**

Buz üzerinde bekletilen kan numuneleri, +4°C'ye ayarlanmış soğutmalı santrifüjde 4000 rpm'de 5 dk. santrifüj edildi. Alınan plazmalara iki volüm (v/v) soğuk %6 HClO<sub>4</sub> ilave edilip manyetik karıştırıcı ile iyice karıştırıldı. Daha sonra soğutmalı santrifüj kullanılarak 10 dk. 5.000g'de santrifüj edildi. Süpernatant alındıktan sonra, geriye kalan pellet kısmına plazmanın ilk volümüne göre iki volüm soğuk %3 HClO<sub>4</sub> ilave edilip manyetik karıştırıcı ile iyice karıştırıldı ve tekrar santrifüj edildikten sonra, elde edilen süpernatant ilk süpernatant ile birleştirilip alikotlar halinde analize kadar -20°C'de saklandı. Tüm analizler 7 gün içinde tamamlandı.

**Serbest Karnitin Tayini:** Serbest karnitin tayini yapılacak numunelerin pH'ları KOH ile 7'ye ayarlandıktan sonra 30 dk boyunca buz üzerinde bekletildi. Daha sonra çökelti halinde oluşan KClO<sub>4</sub>'ün uzaklaştırılması için numuneler +4°C'de 10 dk 5000g'de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant kısmı 0.45µm por çaplı filtreden geçirilip enzimatik reaksiyonda serbest karnitin kaynağı olarak kullanıldı. Final volüm 1ml olacak şekilde aşağıdaki solüsyonları içeren reaksiyon karışımı hazırlandı: 0.5 µmol EDTA, 10 µmol Fosfat tamponu (pH 7.5), 40 nmol Asetil-CoA, numune (plazma) süpernatantı.

Reaksiyon, ortama 1 Ünite karnitin asetiltransferaz ilave edilmesiyle başlatıldı. 30 dk 25°C'de inkübe edildikten sonra, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> kullanılarak pH 2'ye ayarlandı. Uygun enzim körü, aynı ortama karnitin asetiltransferaz eklenmeden hazırlandı. İnkübasyon karışımları, pH ayarlamalarından hemen sonra, HPLC sistemine enjekte edildi ve 324 nm dalga boyunda herbirine ait pik alanları kaydedildi.

**Total Karnitin Tayini:** Total karnitin tayini yapılacak alikotlarda, açılkarnitin hidrolizi için, 1 ml numune 1 ml 1N KOH ile karıştırılıp 30 dk boyunca 25°C'de inkübe edildi. Daha sonra %6'lık HClO<sub>4</sub> kullanılarak pH 7'ye ayarlandı ve her bir numunede serbest karnitin tayini yapıldı.

**Açıl Karnitin Tayini:** Ölçülen total karnitin değerlerinden, serbest karnitin değerleri çıkarılarak açılkarnitin değerleri elde edildi.

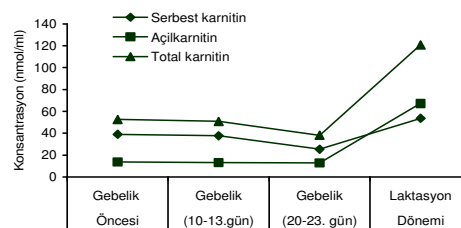
### **İstatistiksel Analizler**

Tüm standart eğrilerin çizimi sırasında, regresyon analizi yapıldı. Grupların karşılaştırılması sırasında, **SPSS for windows 8.0** (Statistical Packets for Social Sciences; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) paket bilgisayar programı kullanılarak ANOVA testi uygulandı. ANOVA testi sonucunda F değeri önemli bulunduğunda post ANOVA testinin Scheffe's yöntemi uygulandı. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

### **Sonuçlar**

Gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemlerinde tavşanlardan alınan plazma numunelerinde ölçülen serbest, açıl ve total karnitin değerleri aritmetik ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde Tablo 1'de verilmiştir. Gebelik öncesi değerler, kontrol olarak kullanıldı.

Tablo 1'de görüldüğü gibi gebeliğin 10-13. günleri arasında alınan plazma örneklerinde ölçülen serbest ve total karnitin değerleri, gebelik öncesi değerlerine nazaran düşük olmasına rağmen, gruplar karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (P>0.05). Buna karşılık gebeliğin 20-23. günleri arasında ölçülen plazma serbest ve total karnitin değerlerinin, gebelik öncesi ve gebeliğin 10-13. günlerinde elde edilen değerlere göre önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Laktasyon döneminde (postpartum 4. gün) ölçülen plazma



**Şekil 1.** Gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemlerinde plazma serbest, açıl ve total karnitin düzeylerindeki değişimler

serbest ve total karnitin düzeylerine bakıldığında; gebelik öncesi ve gebelik dönemlerinde elde edilen değerlere göre önemli ölçüde yükseldiği görüldü. Gruplar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, gebelik süresince plazma açilkarnitin düzeylerinde düşme gözlemlendi. Postpartum dönemde plazma açilkarnitin düzeyi çok hızlı bir artış göstererek gebelik öncesi ve gebelik süresince elde edilen plazma açilkarnitin değerlerinden daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Daha da önemlisi, postpartum plazma açilkarnitin değeri aynı dönemde ölçülen plazma serbest karnitin değerinden daha yüksek bulundu. Normalde, açil karnitin serbest karnitine oranı %40'ın altında iken, postpartum 4. günde bu oran %125'e kadar yükseldi.

### Tartışma

Karnitin ile ilgili çalışmalarda deney hayvanının seçimi oldukça önemlidir. Çünkü, değişik hayvan türlerinde karnitin düzeyleri arasında büyük farklar olmakla birlikte biyosentezi gerçekleştiren organlar da farklıdır (12). Dolayısıyla çalışmanın tıbbi yönden uygulanabilir olması için, lipit metabolizması insana en yakın olan deney hayvanlarının seçilmesi gerekir (13). İnsan lipit metabolizmasına yakın benzerliği ve gebelik süresinin kısa (30-32 gün) olması nedeniyle bu çalışmada, deney hayvanı olarak tavşan kullanıldı. Dils ve ark. (10), yaptıkları çalışmada, tavşanlarda postpartum 4. günde meme dokusunda lipit düzeyinin en yüksek seviyeye ulaştığını bildirdiklerinden postpartum 4. günde karnitin düzeyinin daha yüksek olması beklenebilir. Bu nedenle, laktasyon dönemindeki tavşanlardan, postpartum 4. günde numuneler alındı.

Bu çalışmada, tavşanların gebelik öncesi plazma serbest, açil ve total karnitin düzeyleri sırasıyla  $39\pm 4.5$ ,  $13.7\pm 2.0$  ve  $52.6\pm 5.5$  nmol/ml olarak ölçüldü. Bargene-Locker ve ark. (14) gebe olmayan bayanlarda plazma serbest, açil ve total karnitin değerlerini sırasıyla  $42.4\pm 11.6$ ,  $13.5\pm 11.0$ ,  $57.5\pm 8.3$  nmol/ml; Boulat ve ark. (15) da sırasıyla  $31.7\pm 6.9$ ,  $6.47\pm 3.3$ ,  $38.1\pm 7.6$  nmol/ml olarak bildirmişlerdir. Literatürle karşılaştırma yapıldığında, tavşan plazma karnitin değerlerinin insan karnitin düzeylerine yakın olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada, gebelik öncesi döneme göre, tavşanlarda plazma serbest ve total karnitin düzeylerinin, gebeliğin ilerlemesiyle birlikte azaldığı; açilkarnitin düzeylerinin gebelik süresince değişmediği; fakat laktasyon döneminde her üç karnitin düzeyinin de arttığı görüldü. Schoderbeck ve ark. (16), gestasyonun 12. haftasından itibaren maternal kanda karnitin düzeyinin azaldığını ve bu azalmanın serbest karnitin fraksiyonunda olduğunu öne sürmüşlerdir. Genger ve ark. (17) da

gebeliğin 1. trimestrinde maternal plazma serbest karnitin düzeyinde ani bir azalmanın meydana geldiğini; 2. ve 3. trimestrelerde ise, bu azalmanın daha yavaş fakat süreklilik gösterdiğini bildirmişlerdir. Hahn ve ark. (18), perinatal dönemde rat, kobay ve koyunlarda plazma karnitin, asetilkarnitin ve  $\beta$ -hidroksibutirat düzeylerini yüksek bulurken, tavşanlarda bu değerlerin değişmediği gözlemlenmiştir. Yine aynı çalışmada fetus değerlerine bakıldığında, karnitin tavşan ve kobay fetuslarında yükseldiği fakat rat ve koyun fetuslarında değişmediği bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak, bu çalışmanın bulgularına göre, gebelik süresince plazma serbest ve total karnitin düzeylerinin giderek azaldığı; açilkarnitin düzeylerinin ise değişmeyebileceği söylenebilir. Gebelik sırasında plazma karnitin düzeylerinin düşmesinde; volüm artışına bağlı olarak nisbi dilüsyon, karnitin plasenta yoluyla fetusa transferi ve hormonal değişiklikler rol oynayabilir.

Gebelik süresince plazma volüm artışı, bazı metabolitlerin konsantrasyonlarında göreceli bir azalmaya neden olabilmektedir. Nuwayhid (19), tavşanlarda gebeliğin farklı dönemlerinde yaptığı çalışmalarda kan, plazma ve eritrosit hacimlerinin gebelik boyunca sürekli artış gösterdiğini ve bu artışın gebeliğin 3. trimestrinde en yüksek düzeye çıktığını bildirmiştir.

Gebelik sırasında plasenta yolu ile metabolitlerin fetusa taşındığı bilinmektedir. Pek çok türde serbest yağ asitleri, plasentadan kolaylıkla geçemezken; insan, kobay ve tavşanlarda bu geçişin daha kolay olduğu bildirilmiştir (13). Karnitin plasental transferi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Koyun plasentasında karnitin transferi oldukça yavaş; buna karşılık kobaylarda hızlıdır (20). Schmidt-Sommerfeld ve ark. (21) tarafından, umbilikal kandan serbest karnitin maternal venöz kana göre, daha yüksek düzeyde olduğu ve her iki kan düzeyleri arasında güçlü bir korelasyonun bulunduğu gösterilmiştir. Bu araştırmacılar, plasenta L-karnitin ile perfüze edildiğinde fetal ve maternal dolaşımında kısa zincirli açilkarnitin düzeylerinin arttığını; diğer yandan plasenta L-açilkarnitin ile perfüze edildiği zaman serbest karnitin düzeylerinin arttığını gözlemlediklerinden; ve ayrıca plasentada karnitin asetiltransferaz ve palmitoiltransferaz aktivitelerini belirlediklerinden; plasentanın perinatal karnitin metabolizmasına aktif olarak katıldığını öne sürmüşlerdir. Plasentadan fetusa geçen karnitin miktarı dikkate alındığında, teorik olarak fetal biyosentezin gerekli olmadığını ileri süren araştırmacılar; maternal fetal karnitin transportunun ekstraselüler kanallar yoluyla ve pasif difüzyonla gerçekleştiğini, aktif bir transport sisteminin bulunmadığını ileri sürmüşlerdir.

Gebelik süresince plazma karnitin düzeyindeki azalmayı etkileyen diğer önemli bir faktör, hormonal değişiklikler olabilir. Ratlarda (22) ve insanlarda (23)

yapılan çalışmalarda büyüme hormonu (22, 23) ve prolaktin (23) düzeylerinin gebelik süresince sürekli yükseldiği bildirilmiştir. Goodman ve ark. (24), yaptıkları çalışmalarda, plazma karnitin regülasyonunda, büyüme hormonu ve prolaktinin önemli rol aldıklarını bildirmişlerdir. Hipofizektomi yapılmış dişi ratlara, fizyolojik dozda prolaktin verildiğinde plazma karnitin düzeyinin %24; büyüme hormonu uygulandığında ise %9 oranında azaldığı gösterilmiştir. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, plazma östrojen ve karnitin konsantrasyonları arasında da ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (25). Weinstein ve ark. (25)'na göre, etinilöstradiol verilen ratlarda karnitin palmitoiltransferaz aktivitesinde azalma meydana gelmektedir. Bach ve ark. (26), oral kontraseptif alan kadınlarda karnitin düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Gebelik süresince sürekli artan prolaktin ve östrojen konsantrasyonları doğumdan sonra düşmeye başlar. Prolaktin konsantrasyonu laktasyon döneminde, emzirme durumuna göre değişken bir patern göstermektedir (27).

Yenidoğanda yağ dokusundaki lipolizis ve anne sütü dolaşımdaki yağ asitlerinin major kaynaklarıdır. Yağ asitlerinin enerji kaynağı olarak kullanılabilmesi, yeterli konsantrasyonda karnitin varlığına bağlıdır. Bu durumda karnitin en büyük kaynağı anne sütüdür. Sütteki karnitin büyük oranda dolaşımdan sağlandığı ve kısmen de olsa meme dokusunda sentezlenebileceği bildirilmiştir (28).

Sonuç olarak, gebelik döneminde tavşanların plazmasında serbest ve total karnitin düzeylerinin giderek azalması; gebelik süresince plazma volümündeki artışa, karnitin plasental transferine ve östrojen, büyüme hormonu ve prolaktin seviyelerinin yükselmesine, bağlı olabilir. Buna karşılık laktasyon döneminde meydana gelen hormonal değişiklikler plazma serbest, açıl ve total karnitin düzeylerindeki artıştan sorumlu olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Valdee MS. Nutritional assessment, therapy, and monitoring. In: Burtis CA, Ashwood ER, ed. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1999: 1359-94.
2. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Principles of Biochemistry (2<sup>nd</sup> ed). Worth Publishers, New York 1993: 479-505.
3. Coşkun T. Karnitin: Klinik önemi ve uygulamaları. Hacettepe T D 1996; 27: 68-71.
4. Hulsmann WC, Siliprandi D, Ciman M, Siliprandi N. Effect of carnitine on the oxidation of  $\alpha$ -ketoglutarate to succinate in the presence of acetoacetate to pyruvate. Biochim Biophys Acta 1964; 93: 166-8.
5. Novak M, Wieser PB, Buch M, Hahn P. Acetylcarnitine and free carnitine in body fluids before and after birth. Pediatr Res 1979; 13: 10-15.
6. Sandor A, Pecsuvac K, Kerner J, Alkonyi I. On carnitine content of the human breast milk. Pediatr Res 1982; 16: 89-91.
7. Borum PR, York CM, Broquist HP. Carnitine content of liquid formulas and special diets. Am J Clin Nutr 1979; 32: 2272-6.
8. Penn D, Schmidt-Sommerfeld E, Pascu F. Decreased tissue carnitine concentrations in newborn infants receiving total parenteral nutrition. J Pediatr 1981; 98: 976-81.
9. Rubatelli FF, Orzali A, Rinaldo P, Donzelli F, Carnielli V. Carnitine and the premature. Biol Neonate 1987, 52 Suppl 1: 65-77.
10. Dils R, Carey EM. Fatty acid synthase form rabbit mammary gland. In: Lowenstein JM (ed), Methods Enzymol. Academic press, New York 1975; 35: 74-83.
11. Arakawa N, Ha TY, Otsuka M. An improved high-performance liquid chromatographic assay for the determination of free and esterified carnitine in animal tissues. J Nutr Sci Vitaminol 1989; 35: 475-9.
12. Rebouche CJ. Sites and regulation of carnitine biosynthesis in mammals. Federation Proc 1982; 41: 2848-52.
13. Girard J, Ferre P, Pegorier JP, Duee PH. Adaptations of glucose and fatty acids metabolism during perinatal period and suckling-weaning transition. Physiol Rev 1992; 72: 507-62.
14. Barga-Locker C, Hahn P, Wittmann B. Plasma carnitine in pregnancy: Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 412-4.
15. Boulat O, Janin B, Francioli P, Bachmann C. Plasma carnitines: Reference values in an ambulatory population. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993; 31: 585-9.
16. Schoderbeck M, Auer B, Legenstein E. Pregnancy-related changes of carnitine and acylcarnitine concentrations of plasma and erythrocytes. J Perinat Med 1995; 23: 477-85.
17. Genger H, Sevela P, Vytiska BE. Carnitine levels in pregnancy. Z Geburtshilfe Perinatol 1988; 192: 134-6.
18. Hahn P, Seccombe D, Towell ME. Perinatal changes in plasma carnitine levels in 4 species of mammal. Experientia 1980; 36: 1341.
19. Nuwayhid B. Hemodynamic changes during pregnancy in the rabbit. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 590-6.
20. Hahn P, Seccombe DW, Towell ME. The perinatal role in carnitine. In: Monset-Couchard M, Minkowski A, eds, Physiological and Biochemical basis for Perinatal Medicine: S. Karger, Basel 1981: 187-98.
21. Schmidt-Sommerfeld E, Penn D, Sodha RJ, Prögler M, Novak M, Schneider H. Transfer and metabolism of carnitine and carnitine esters in the in vitro perfused human placenta. Ped Res 1985; 19: 700-6.
22. Escalada J, Sánchez Franco F, Velasco B, Cacicado L. Regulation of growth hormone (GH) gene expression and secretion during pregnancy and lactation in the rat: role of insulin-like growth factor-I, somatostatin, and GH-releasing hormone. Endocrinology, 1997 Aug, 138:8, 3435-43.
23. Kletzky OA, Rossman F, Bertolli SI, Platt LD, Mishell DR Jr. Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 878-84.
24. Goodman AD, Hoekstra S, Busch RS. Effects of prolactin and growth hormone on tissue and serum carnitine in the rat. Endocrinology 1988; 123: 1955-61.
25. Weinstein I, Cook GA, Heimberg M. Regulation by oestrogen of carnitine palmitoyltransferase in hepatic mitochondria. Biochem J 1986; 237: 593-6.
26. Bach AC, Schirardin H, Storck D. Plasma carnitine in women. Effects of the menstrual cycle and of oral contraceptives. Arch Int Physiol Biochim 1983; 91: 333-8.
27. Taylor RN, Lebovic DI, Cadieux-Martin MC. The endocrinology of pregnancy. In: Greenspan FS, Gardner DG, ed. Basic and Clinical Endocrinology. Lange Medical Books/McGraw-Hill, San Francisco 2001; 575-602.
28. Coşkun A. Tavşanlarda gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemlerinde meme ve karaciğer dokularında karnitin

Abdurrahman COŞKUN ve Ark.

TAVŞANLARDA GEBELİK ÖNCESİ, GEBELİK VE LAKTASYON DÖNEMLERİNDE L-KARNİTİN

biyosentezinin araştırılması. Uzmanlık tezi, 2000; Erciyes  
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri.

**Yazışma Adresi:** Dr.Abdurrahman COŞKUN  
Kırıkkale Devlet Hastanesi, Biyokimya Bölümü,  
KIRIKKALE

---

**Geliş Tarihi:** 29.12.2001