T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK ZOOTEKNİ ANABİLİM DALI

RATLARDA L CARNİTİN UYGULAMASININ LİPİD METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN MOLEKÜLER OLARAK ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Osman Tufan ERTAN

Danışman
Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Doktora Tezi

Nisan 2026
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK ZOOTEKNİ ANABİLİM DALI

RATLARDA L CARNİTİN UYGULAMASININ LİPİD METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN MOLEKÜLER OLARAK ARAŞTIRILMASI

(Doktora Tezi)

Hazırlayan
Osman Tufan ERTAN

Danışman
Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2023-13368 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Nisan 2026
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı : Osman Tufan ERTAN

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Ratlarda L Karnitin Uygulamasının Lipid Metabolizması Üzerine Etkilerinin Moleküler Olarak Araştırılması’ adlı Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan	**Danışman**
Osman Tufan ERTAN	Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Kaan İŞCAN

KABUL ve ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ danışmanlığında **Osman Tufan ERTAN** tarafından hazırlanan "**Ratlarda L Karnitin Uygulamasının Lipid Metabolizması Üzerine Etkilerinin Moleküler Olarak Araştırılması"** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Zootekni Anabilim Dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

29.04.2026

JÜRİ	**İmza**
Danışman : Prof. Dr. Bilal AKYÜZ	……
Üye : Prof. Dr. Korhan ARSLAN	…….
Üye : Prof. Dr. Emre ŞİRİN	…….
Üye : Doç. Dr. Esra BALCIOĞLU	…….
Üye : Doç. Dr. Akın YİĞİN	…….

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ……..… tarih ve ..…… sayılı kararı ile onaylanmıştır.

…./…./.2026

Prof. Dr. Aydın ALAN

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ile başladığım ve sonrasında doktora eğitimi ile devam eden bu yoğun eğitim süreci boyunca akademik bilgisi, tecrübesi ile çalışmalarımda desteğini üzerimden esirgemeyen çok kıymetli danışmanım Prof. Dr. Bilal AKYÜZ'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bilgi ve tecrübesiyle bana ışık tutan, sadece eğitim sürecinde değil, hayata ve insan olmaya dair kıymetli bilgileri hayatıma entegre etmemde çok büyük etkisi olan değerli hocam Prof. Dr. Korhan ARSLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tecrübe ve bilgi birikimi ile bana destek olan, tezimin tamamlanmasında emeği olan değerli hocam Doç.Dr. Fadime DALDABAN'a teşekkür ederim.

Hayvan deneyleri aşamasında ve tezin histolojik çalışmalarında özverisi ile bana yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Esra BALCIOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana yardımlarını esirgemeyen Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik ve Biyoteknoloji Anabilim Dalı doktora programı öğrencisi veteriner hekim Şeyma KÖKKAYA'ya çok teşekkür ederim. Hem eğitim sürecimde hem doktora yeterlilik ve tez çalışma sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli kardeşim ve meslektaşım Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Hasan Hüseyin KEÇELİ'ye teşekkür ederim.

Hayatımızı birleştirdiğimiz günden bu güne kadar hep yanımda olan hayatı birlikte göğüslediğim, hayatıma girdiği günden beri varlığıyla beni güçlendirip bana inanan hayatın bana sunduğu en özel kişi olan eşim Fatma AYVAZ ERTAN'a sabrı ve desteğinden dolayı sonsuz teşekkür ederim. Eğitim sürecimde ''baba hep ders çalışıyorsun bize vakit ayırmıyorsun'' diyen kızım ve oğlum sizleri çok seviyorum. Bu hayat güzelse sizlerin varlığıyla güzel canım eşim, canım kızım ve canım oğlum, bulunduğunuz yaşın çok üzerinde olgunluk göstererek bana sabır ettiğiniz için güzel evlatlarım bu tezi size ithaf ediyorum.

Osman Tufan ERTAN

29.04.2026

RATLARDA L CARNİTİN UYGULAMASININ LİPİD METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN MOLEKÜLER OLARAK ARAŞTIRILMASI

Osman Tufan ERTAN

Erciyes Üniversistesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Veteriner Zootekni Anabilimdalı
Doktora Tezi, Nisan 2026
Danışman: Prof. Dr. BİLAL AKYÜZ

ÖZET

Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal β-oksidasyona katılabilmesi, karnitin aracılı taşıma mekanizmasına bağlıdır. Bu nedenle L-karnitin, yağ asitlerinin hücresel enerji üretimine yönlendirilmesinde temel bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir. Hücresel düzeyde yağ asitlerinin taşınması ve metabolik süreçlere aktarılmasında yağ asidi bağlayıcı proteinleri (FABP'ler) kodlayan genler önemli işlevler üstlenir. Özellikle *FABP1* ve *FABP3* geni, lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve yağ asitlerinin hücre içi kullanımının yönlendirilmesinde etkili proteinleri kodlayan genlerdir. Bu çalışmada L-karnitin uygulamasının, lipid metabolizması üzerindeki etkilerini, *FABP1* ve *FABP3* gen ekspresyonları üzerinden moleküler düzeyde değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışmada her birinin ayrı bireysel kafeslerde barındırıldığı ve her grupta sekiz Wistar Albino erkek ratın bulunduğu 16 rat kontrol ve deney olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Çalışmada kullanılan ratların kiloları haftalık olarak tartıldıktan sonra, deney grubundaki ratlara günlük olarak: 250 mg/Kg oral gavaj yoluyla L Karnitin (L-Karnitin (Sigma Aldrich Cas No: 545-15-1) verilmiştir. Deney sonunda hayvanlar ketamin ve ksilazin kombinasyonu ile genel anestezi alındıktan sonra analizlerde kullanılacak kan ve doku örnekleri alınmıştır. Biyokimyasal analizler için gerekli kan örnekleri, uygun pozisyonda tutulan hayvanlardan intrakardiyak yöntemle alınmış ve hemolizi önleyici koşullar altında işlenmiştir. Kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve elde edilen serumlar lipid profili parametrelerinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

Histopatolojik incelemeler ve gen ekspresyon analizleri amacıyla karaciğer, ince bağırsak ve abdominal yağ dokusundan örnekler toplanmıştır. Karaciğer, ince bağırsak ve abdominal yağ dokusuna ait örnekler uygun fiksatif içerisinde tespit edildikten sonra rutin histolojik doku takip işlemlerinden geçirilmiştir. Alınan histolojik doku kesitlerinde, normal histolojik yapıyı incelebilmek amacıyla hematoksilen ve eozin (H&E) boyama, hepatositlerin glukojen içeriğini ve goblet hücrelerini belirlemek için periyodik asit schiff (PAS) boyama, bağ dokusunun özellikle kolajen lif içeriğini belirlemek amacıyla Masson'un trikrom (MT) boyaması yapılmıştır. İmmunohistokimyasal analizi FABP1 ve FABP3 proteinlerinin doku düzeyindeki dağılımını belirlemek amacıyla immünohistokimyasal boyama uygulanmıştır. Deparafinizasyon, antijen geri kazanımı ve bloklama basamaklarının ardından kesitler özgül primer antikorlarla inkübe edilmiştir. Biyotin-streptavidin temelli tespit sistemi ve 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) kromojeni kullanılarak

immünreaksiyon görünür hale getirilmiş, karşı boyama hematoksilen ile yapılmıştır. Preparatlar ışık mikroskobunda değerlendirilmiş, immünreaktivite yoğunlukları ise dijital görüntü analizi ile nicel olarak ölçülmüştür.
Gen ekspresyon düzeyleri için dokulardan trizol ile RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen RNA'lardan cDNA sentezi EvoScript Universal cDNA Master (Roche Ltd., Mannheim, Germany) kitinin protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. İlgili genlerin primerleri ve hazırlanan RNA örneklerinden sentezlenen cDNA'lar, Biorad SsoAdvanced Universal Sybeer Green Süpermix kiti kullanılarak Light Cycler Nano (Roche Ltd., Mannheim, Germany) cihazında real-time PCR analizi yapılmıştır. Real Time PCR analizi için housekeeping gen olarak *GAPDH* ve *beta-aktin* (*ACTB*) kullanılmıştır. Real Time PCR tamamlandıktan sonra elde edilen Ct sonuçları $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metoduna göre normalize edilmiştir. Örnekler, kontrol geni ile karşılaştırılarak logaritmik olarak gen ekspresyon artış azalış oranları hesaplanmıştır. Yapılan biyokimyasal, moleküler, immünohistokimyasal analizler ve histopatolojik incelemeler doğrultusunda tüm dokular için elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, ratlara oral gavaj yoluyla uygulanan L karnitinin Alınan dokulardaki FABP1 ve FABP3 genlerinin ekpresyon sevilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: L Karnitin; FABP1; FABP3; Real-Time PCR; İmmunohistokimya

MOLECULAR INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF L CARNITINE ADMINISTRATION ON LIPID METABOLISM IN RATS

Osman Tufan ERTAN

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences
Department of Animal Science (Zootechnics)
PhD Thesis, April 2026
Supervisor: Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

ABSTRACT

The entry of long-chain fatty acids into mitochondrial β-oxidation is dependent on a carnitine-mediated transport mechanism. Consequently, L-carnitine is recognized as a fundamental regulator in directing fatty acids toward cellular energy production. At the cellular level, genes encoding fatty acid-binding proteins (FABPs) undertake crucial functions in the transport of fatty acids and their allocation to metabolic processes. Notably, the *FABP1* and *FABP3* genes encode proteins that are influential in regulating lipid metabolism and directing the intracellular utilization of fatty acids. This study aimed to evaluate the effects of L-carnitine administration on lipid metabolism at the molecular level by assessing the expression of *FABP1* and *FABP3*. In the study, sixteen male Wistar Albino rats, each housed in individual cages, were divided into two groups (control and experimental), with eight rats per group. Following weekly body weight measurements, rats in the experimental group received a daily oral dose of 250 mg/kg L-carnitine (L-Carnitine, Sigma Aldrich Cas No: 545-15-1) via gavage. At the end of the experimental period, animals were anesthetized with a combination of ketamine and xylazine, and blood and tissue samples were collected for subsequent analyses. Blood samples for biochemical analysis were obtained via the intracardiac method from appropriately positioned animals and processed under conditions preventing hemolysis. Serum was separated by centrifugation and used for the determination of lipid profile parameters. Tissue samples from the liver, small intestine, and abdominal adipose tissue were collected for histopathological examination and gene expression analysis. Specimens from the liver, small intestine, and abdominal adipose tissue were fixed in an appropriate fixative and processed using routine histological techniques. Tissue sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E) to assess normal histological structure, periodic acid-Schiff (PAS) to visualize hepatocyte glycogen content and goblet cells, and Masson's trichrome (MT) to evaluate connective tissue, particularly collagen fiber content. Immunohistochemical analysis was performed to determine the tissue-level distribution of FABP1 and FABP3 proteins. Following deparaffinization, antigen retrieval, and blocking steps, sections were incubated with specific primary antibodies. Immunoreactivity was visualized using a biotin-streptavidin detection system and, 3'-Diaminobenzidine (DAB) chromogen, with counterstaining performed using hematoxylin. Preparations were evaluated under a light microscope, and immunoreactivity intensities were quantified using digital image analysis. For gene expression analysis, RNA was isolated from tissues using Trizol reagent. cDNA synthesis from the obtained RNA was performed according to the protocol of the EvoScript Universal cDNA Master Kit (Roche Ltd., Mannheim, Germany). Real-

time PCR analysis was conducted using gene-specific primers and cDNA synthesized from the prepared RNA samples, utilizing the Biorad SsoAdvanced Universal SYBR Green Supermix kit on a Light Cycler Nano instrument (Roche Ltd., Mannheim, Germany). *GAPDH* and beta-actin (*ACTB*) were used as housekeeping genes for real-time PCR analysis. Following the completion of real-time PCR, the obtained Ct values were normalized according to the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. Logarithmic fold changes in gene expression were calculated by comparing samples with the control gene. Evaluation of the results obtained from biochemical, molecular, immunohistochemical, and histopathological analyses for all tissues revealed that L-carnitine administered orally via gavage to rats did not have a statistically significant effect on the expression levels of *FABP1* and *FABP3* genes in the examined tissues.

Keywords: FABP1; FABP3; L-Carnitine; Real-Time PCR; Immunohistochemistry.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK .....
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI ii
KABUL ve ONAY SAYFASI iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER ix
KISALTMALAR ve SİMGELER xii
TABLO LİSTESİ xiv
ŞEKİL LİSTESİ xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 6
2.1. LİPİD METABOLİZMASI 6
2.2. KOLESTEROL VE LİPOPROTEİNLER 9
2.2.1. Şilomikronlar 11
2.2.2. VLDL-Kolesterol 11
2.2.3. ILDL-Kolesterol 11
2.2.4. LDL-Kolesterol 12
2.2.5. HDL-Kolesterol 12
2.2.6. Trigliseridler (TG) 12
2.3. LİPOGENEZ 13
2.3.1. Mitokondride Yağ Asidi Oksidasyonu 13
2.3.2. Beta Oksidasyon 15
2.4. FATTY ACİD BİNDİNG PROTEİN 1 (*FABP1*) İLE FATTY ACİD BİNDİNG PROTEİN 3 (*FABP3*) GENLERİ 16
2.5. L KARNİTİN 20
2.5.1. L-Karnitin ve Yapısal Özellikleri 20
2.5.2. Doğal L karnitin Kaynakları 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. HAYVAN MATERYALİ 25

3.2. BARINMA VE YETİŞTİRME KOŞULLARI 26
3.3. ÇALIŞMA GRUPLARI VE UYGULAMALAR 26
3.4. DENEY VE KONTROL GRUPLARINDAN BİYOPSİ ALINMASI 27
3.5. HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER 28
3.5.1. Histopatolojik doku takibi ve yapısal değişliklerin incelenmesi 28
3.6. İMMUNOHİSTOKİMYASAL ANALİZ 30
3.7. EKSPRESYON ANALİZLERİ 31
3.7.1. RNA izolasyonu 31
3.7.2. DNaz I uygulaması 34
3.7.3. Agaroz jel elektroforezi 34
3.7.4. DNaz uygulanmış RNA'ların agaroz jel elektoroforezi ile görüntülenmesi 36
3.7.5. RNA Miktar Tayini 37
3.7.6. cDNA sentezi 37
3.7.7. Real Time PCR 38
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER 41
4. BULGULAR 42
4.1. KAN PARAMETRELERİNE AİT BULGULAR 42
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR 43
4.2.1. Karaciğer dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi 43
4.2.2. Abdominal yağ dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi 48
4.2.2.1. Adiposit morfometrisi 49
4.2.3. İnce bağırsak dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi 51
4.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR 54
4.3.1. FABP1 protein ekpresyonu 54
4.3.2. FABP3 protein ekpresyonu 55
4.4. REAL TİME PCR BULGULARI 59
4.4.1. Ct grafik ve melting curve grafikleri 59
4.4.2. İnce bağırsak dokusu *FABP1* gen ekspresyonu 61
4.4.3. Karaciğer dokusu *FABP1* gen ekspresyonu 62
4.4.4. Abdominal yağ dokusu *FABP1* gen ekspresyonu 62
4.4.5. *FABP1* geni genel değerlendirme 63

4.4.6. İnce bağırsak dokusu *FABP3* gen ekspresyonu 64
4.4.7.Karaciğer dokusu *FABP3* gen ekspresyonu..... 65
4.4.8. Abdominal yağ dokusu *FABP3* gen ekspresyonu..... 65
4.4.9. *FABP3* geni genel değerlendirme 66
4.5. *FABP1* GEN EKSPRESYONU İLE LİPİD PARAMETRELERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ 66
4.5.1. HDL-K ile *FABP1* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon.... 67
4.5.2. LDL-K ile *FABP1* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon 67
4.5.3. TG ile *FABP1* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon..... 68
4.5.4. TK ile *FABP1* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon..... 68
4.5.5. Kan lipid parametreleri ile *FABP1* geni arasındaki korelasyon genel değerlendirme 68
4.6. *FABP3* GEN EKSPRESYONU İLE LİPİD PARAMETRELERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ 68
4.6.1. HDL-K ile *FABP3* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon.... 69
4.6.2. LDL-K ile *FABP3* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon 69
4.6.3. TG ile *FABP3* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon..... 70
4.6.4. Toplam kolesterol ile *FABP3* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon 70
4.6.5. Kan lipid parametreleri ile *FABP3* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon genel değerlendirme 70
5. TARTIŞMA 71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 81
7. KAYNAKLAR. 82
EKLER 104
ÖZGEÇMİŞ 106

KISALTMALAR ve SİMGELER

As-KoA : Asetil-Koenzim A (Acetyl-CoA)
ATP : Adenozin Trifosfat
BOH : β-Hidroksibütirat
DAB : 3,3′-Diaminobenzidin
DG : Deney Grubu
DNL : De novo Lipogenez
FA : Yağ Asidi (Fatty Acid)
FABP1 : Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 1 (Fatty Acid Binding Protein 1 - Karaciğer tipi)
FABP3 : Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 3 (Fatty Acid Binding Protein 3 - Kalp/Kas tipi)
$FADH_2$: Flavin Adenin Dinükleotid
FFA : Serbest Yağ Asitleri (Free Fatty Acids)
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High-Density Lipoprotein)
HDL-K : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü
IHC : İmmünohistokimya
ILDL : Ara Yoğunluklu Lipoprotein (Intermediate Density Lipoprotein - IDL)
KG : Kontrol Grubu
LCFA : Uzun Zincirli Yağ Asitleri (Long-Chain Fatty Acids)
LCFA-CoA : Uzun Zincirli Yağ Asidi-Koenzim A
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low-Density Lipoprotein)
LDL-K : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü
MT : Mikrotom
NADH : Nikotinamid Adenin Dinükleotid
PPAR : Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
PPARα : Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Alfa
PPARγ : Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
qRT-PCR : Kantitatif Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT-qPCR : Ters Transkripsiyonlu Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TAG : Triasilgliserol

TBE : Tris-Borik Asit-EDTA Tamponu

TG : Trigliserid

TK : Total Kolesterol

VLDL : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Very Low-Density Lipoprotein)

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Bazı besin ham maddelerinde doğal L-karnitin içerikleri 23
Tablo 3.1. Doku takip aşamaları 28
Tablo 3.2. Hematoksilen&Eozin boyama metodu 29
Tablo 3.3. Masson Trikrom boyama metodu 29
Tablo 3.4. PAS boyama metodu 30
Tablo 3.5. cDNA sentezi döngü koşulları 38
Tablo 3.6. Real Time PCR döngü koşulları 39
Tablo 3.7. Projede kullanılan mRNA primerleri 40
Tablo 4.1. Gruplara ait kan parametre değerlerinin istatistiksel önem kontrolü 42
Tablo 4.2. Kontrol ve deney gruplarına ait karaciğer dokusundaki değerlendirme sonuçları. 46
Tablo 4.3. Kontrol ve deney gruplarına ait adipositlerin çap ölçüm sonuçları ... 49
Tablo 4.4. Kontrol ve deney gruplarındaki FABP1 ve FABP3 protein ekspresyon değerlerinin istatistiki önem kontrolü 56
Tablo 4.5. Gruplara göre dokulardaki *FABP1* geninin ekspresyon değerlerinin istatiksel önem kontrolü 61
Tablo 4.6. Gruplara göre dokulardaki *FABP3* geninin ekspresyon değerlerinin istatistiksel önem kontrolü 64
Tablo 4.7. *FABP1* gen ekspresyonu ile lipid parametreleri arasındaki korelasyon analizi 67
Tablo 4.8. *FABP3* gen ekspresyonu ile lipid parametreleri arasındaki korelasyon analizi 69

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Hücre içinde yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler) eşliğinde gerçekleşen yağ asidi (FA) taşınması gösterilmiştir. 16
Şekil 2.2. PPAR Sinyal Yolağı 19
Şekil 2.3. L-karnitin ve diğer kimyasal formları 22
Şekil 3.1. Araştırma çalışması için kullanılacak deney ve kontrol grubu ratlar 25
Şekil 3.2. DG grubu ratlara verilecek olan L karnitinin tartılması, DG ve KG grubu ratlara gavaj uygulaması 26
Şekil 3.3. Sakrifikasyon için anestezikler ve doku toplama işlemi 27
Şekil 3.4. Doku parçalama ön hazırlık aşaması 31
Şekil 3.5. Trizol uygulanmış dokulara kloform ilave edilmesi sonrası aköz faz ayrımı 32
Şekil 3.6. Santifüj işlemleri 33
Şekil 3.7. RNA İzolasyon işlemleri kurutma aşaması 34
Şekil 3.8. Agaroz jel elektroforezi 35
Şekil 3.9. DNAaz uygulaması sonrası RNA agaroz jel görüntüsü 36
Şekil 3.10. Nabi-mikrodigital nanodrop cihazında RNA miktar tayini 37
Şekil 3.11. Dokulara ait c-DNA örnekleri 39
Şekil 3.12. Real Time PCR cihazında ekspresyon çalışma örneği 40
Şekil 4.1. Kontrol ve deney grublarına ait kan parametre değerleri 43
Şekil 4.2. Kontrol ve deney gruplarına ait karaciğer dokusunun ışık mikroskobik görünümü 47
Şekil 4.3. Kontrol ve deney gruplarına ait karaciğer dokusunun ışık mikroskobik görünümü 48
Şekil 4.4. Kontrol ve deney gruplarına ait abdominal yağ dokusunun ışık mikroskobik görüntüsü 50
Şekil 4.5. Kontrol ve deney gruplarına ait ince bağırsak dokusunun ışık mikroskobik görüntüsü 53
Şekil 4.6. Kontrol ve deney gruplarına ait FABP1 ekspresyonu 57
Şekil 4.7. Kontrol ve deney gruplarına ait FABP3 ekspresyonu 58

Şekil 4.8. RT-qPCR ile gen ekspresyon analizi değerlendirme aşamasında dikkate alınan temel parametreler 60
Şekil 4.9. Gruplara göre ince bağırsak dokusu *FABP1* gen ekspresyonu 61
Şekil 4.10. Gruplara göre karaciğer dokusu *FABP1* gen ekspresyonu..... 62
Şekil 4.11. Gruplara göre abdominal yağ dokusu *FABP1* gen ekspresyonu..... 63
Şekil 4.12. Gruplara göre ince bağırsak dokusu *FABP3* gen ekspresyonu 64
Şekil 4.13. Gruplara göre karaciğer *FABP3* gen ekspresyonu 65
Şekil 4.14. Gruplara göre abdominal yağ dokusu *FABP3* gen ekspresyonu..... 66

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tek hücreli organizmalardan insanlara kadar, canlılar hayatta kalmak için makro besin maddelerinin kullanımını fizyolojik koşullara ve besinlerin mevcut durumuna göre düzenlemek zorundadır (Nakamura ve ark., 2014).

Yüksek karbon içermeleri nedeniyle memelilerde alınan fazla enerji en efektif depolanma yolu olan trigliseridler (TG) şeklinde adipoz dokuda depolanırken; kas ve diğer dokular da ise enerji üretmek için kullanılır (Nyugen ve ark., 2008; Rosen ve Spiegelman, 2014). Trigliseridler eksojen olarak gıdalarla direkt alındığı gibi endojen olarak da karaciğerde ve yağ dokusunda sentezlenebilir (Çetinkalp, 2017). Karmaşık biyokimyasal yollarla lipid homeostazının düzenlenmesinde merkezi bir organ olan karaciğer, dolaşımdaki yağ asitlerinden ya da glikozdan TG sentezleyebilmektedir (Alves-Bezerna ve Cohen, 2017; Santos ve Schulze, 2012).

Lipid metabolizması, yağ asitleri, TG'ler ve kolesterol gibi lipidlerin biyosentezini ve bozunmasını içermektedir. Özel lipoproteinler, lipitlerin bağırsaktan karaciğere sonrasında karaciğerden, periferik dokular arasında taşınmasını kolaylaştırır (Schoeler ve Caesar, 2019). Lipit metabolizmasındaki bozulma, kandaki lipid konsantrasyonu ile ilgilidir. Kandaki lipid seviyelerinin dengelenmesi, sağlıklı kalmanın önemli bir parçasıdır. Kan lipidlerinin anormal seviyeleri, atardamar duvarlarında yağ birikmesine neden olarak kan damarlarında komplikasyonlara yol açar. Yüksek lipid seviyelerinin nedenleri arasında diyabet, alkolizm, böbrek hastalığı, hipotiroidizm, karaciğer hastalığı ve stres bulunur. Kandaki artan lipitler, kanın dolaşım sinir duvarlarına kolayca yapışır ve büyüyen yağ tabakası, inme veya kalp krizi gibi çeşitli ateroskleroz bozukluklarına neden olur (Nelson, 2013). Lipit

metabolizmasındaki bozukluklar, genel olarak dislipidemi neden olmaktadır ve dolaşımdaki kolesterol ya da TG'lerin veya her ikisinin birden yükselmesi ile düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterole (HDL-K) sebep olur (Matey ve ark., 2018). Kolesterolün emilimi, biyosentezi, katabolizması ve karaciğerde lipoprotein taşınmasının sinerjik değişimi, lipid metabolizması homeostazını düzenleyen önemli faktörlerdir (Chen ve ark., 2020). Tirigiliserid seviyesini düzenleyerek lipid metabolizmasındaki bozukluğu kontrol etmek veya önlemek için fonksiyonel gıda bileşenlerinin belirlenmesi ve geliştirilmesine odaklanan araştırmalar yapılmaktadır.

Memelilerdeki en önemli lipitlerden biri olan TG'ler; bir gliserol omurgasına esterle bağlı üç serbest yağ asitinden (FFA) oluşur. TG'ler karaciğer ve bağırsak hücrelerinde sentezlenir ve daha sonra sırasıyla çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve TG açısından zengin lipoprotein şilomikron halinde paketlenir (Van den Berg ve ark., 2013).

Canlılar yaşamlarını sürdürebilmeleri için en önemli enerji kaynaklarından biri, uzun zincirli yağ asitlerinin asetil koenzim A'ya (As-KoA) oksidasyonudur. Bunun için de kandan hücre içine alınan serbest yağ asitlerinin öncelikle asil-KoA esterine dönüşümünün aktive edilmeleri gereklidir (Ellis ve ark., 2010; Yavuz, 2013). Yağ asitleri, başta karaciğer ve kas olmak üzere eritrosit ve beyin hariç tüm dokularda oksitlenebilir. Bir nükleotid türevi olan KoA, büyük molekül ağırlığına sahip polar bir bileşik olduğundan mitokondri iç membranına geçemez. Enereji üretiminde kullanılacak besinlerin ATP üretmek üzere mitokondri içine taşınmaları gereklidir. Mitokondri içine giren besin maddeleri, mitekondride bulunan enzimler yardımıyla metabolize edilerek enerji üretir. İskemik koşullarda mitokondriyal enerji üretimi yavaşlamakla birlikte, hala ATP üretimi için temel kaynak olarak kalmaktadır (Wu ve ark., 2015).

Amino asit türevi bir bileşik olan L-karnitin, insanlarda ve evcil hayvanlarda fizyolojik verimliliğin artırılmasına yönelik potansiyel bir besinsel katkı maddesi olmasının yanı sıra, fiziksel performansı destekleyici ergojenik özellikleri nedeniyle son yıllarda bilimsel araştırmalarda giderek artan bir ilgi odağı hâline gelmiştir (Umutlu, 2012). L-karnitin, memeli dokularında uzun zincirli yağ asitlerini

stoplazmadan, oksidasyona uğradıkları yer olan mitokondrilere taşınmasında rol oynayan biyolojik bir maddedir (Baruksal, 2010; Longo ve ark., 2016). Kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin mitokondri içindeki oksidasyonları karnitinden bağımsız olarak da oluşabildiği halde, mitokondrinin iç membranı uzun zincirli yağ asitlerine karşı geçirgen olmayan bir bariyer görevi gördüğünden uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ancak karnitin varlığında gerçekleşebilmektedir (Liu ve ark., 2020).

Dokularda TG akümülasyonu ve depolanmasındaki artış, vücuttaki yağ asidi oksidasyonu kapasitesindeki bir azalmadan ziyade karnitinin optimal düzeyi ile ilişkilidir (Costell ve ark., 1989; Liang, 2023; Marín-García ve Goldenthal, 2002). Yaşlı sıçan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, L-karnitin takviyesinin bağırsaklardan lipid ve tokoferol (E vitamini) emilimini anlamlı düzeyde artırdığını göstermektedir (Kim ve ark, 2004; Zou ve ark., 2005). Aynı zamanda karaciğerde karnitin-bağımlı yağ asidi taşıma sisteminin aktivitesini güçlendirdiği ve mitokondriyal β-oksidasyon yoluyla oksidatif metabolizmayı iyileştirdiği bildirilmiştir (Ringseis ve ark., 2007). Yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasının ve β-oksidasyonunun azalması durumunda, serbest yağ asitleri TG'lere dönüştürülerek depolanır. Bu durum lipogenezisin artmasına ve vücutta yağ birikimine yol açar. L-karnitin, bu süreci tersine çevirerek lipidlerin mitokondride oksidatif olarak parçalanmasını teşvik etmekte ve lipogenezis yolunu baskılamaktadır (Li ve ark., 2017).

Hücrelerde esterleşmiş ve serbest yağ asitlerinin hücresel miktarını düşük seviyede tutarak lipotoksisiteyi önlemek için çeşitli yağ asidi bağlayıcı proteinler bulunmaktadır (Wang ve ark., 2015). Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler), öncelikle yağ asidi (FA) metabolizmasında aktif olan dokularda olmak üzere farklı dokularda eksprese olan küçük lipid bağlayıcı proteinlerdir (Storch ve Thumser, 2010). Dokuya özgü ekspresyon modellerine ve yüksek oranda korunmuş üçüncül yapılara sahip on memeli FABP'si tanımlanmıştır (Storch ve Corsico, 2023). Başlangıçta hücre içi FA taşıma proteinleri olduğu düşünülen FABP'lerin hem doğrudan hem de dolaylı olarak lipit metabolizmasına görev aldıkları gösterilmiştir (Chmurzyńska, 2006). Yüksek oranda FA alımının, lipit metabolizmasında görev

alan dokularda, bir veya daha fazla FABP'nin ekspresyon seviyesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Storch ve McDermott, 2009).

Memeli FABP ailesinin ilk keşfedilen üyesi olan yağ asidi bağlayıcı protein 1 (FABP1) özellikle karaciğerde, bağırsakta ve böbrekte bulunur (Xu ve ark., 2015). Diğer FABP'lerden farklı olarak, FABP1 iki uzun zincirli yağ asidi molekülünü bağlar (Huang ve ark., 2016). Ayrıca, FABP1, peroksizom proliferatörü ile aktive edilmiş reseptör-a'nın (PPARa) ligand aktivasyonuna aracılık ederken, uyarılan genlerin ifadelerinde belirgin şekilde farklılık gösterirler (Schroeder ve ark., 2016).

Hücresel sinyal iletimi, hücrelerin çevrelerinden gelen kimyasal veya fiziksel sinyalleri, hücre yüzeyindeki veya çekirdekteki reseptörler aracılığıyla tanıyıp, bu sinyalleri hücre içinde bir dizi moleküler etkileşim yoluyla ileterek gen ifadesi, enzim aktivitesi veya hücre davranışında değişiklikle sonuçlanan biyolojik bir yanıta dönüştürdüğü süreçtir (Kamepalli ve ark., 2025). Yağ asidi alımı ve hücre içi taşıma için kritik görevleri olan FABP1'in lipid metabolizmasını ve hücresel sinyal yolaklarını düzenlemede önemli bir rolü bulunduğu belirtilmiştir (Wang ve ark., 2015). Her ikisi de çekirdekte bulunan PPAR'lar ve FABP1, hücre dışından gelen lipid bazlı sinyalleri hücre içine ileterek gen ifadesini düzenleyen moleküler bir mekanizma olan sinyal iletim yolunun parçası olarak görev yaparlar (Schroeder ve ark., 2016; Tan ve ark., 2002; Wolfrum ve ark., 2001). Bu nedenle, FABP1 ligandlarını taşıyarak PPARa ve PPARγ için sinyal yollarında yer alır (Hostetler ve ark., 2009). FABP1'in hücre içi konsantrasyonları, PPARa ve PPARy'nin aktiviteleri ile doğrudan ilişkilidir; bu durum FABP1'in, PPAR ifadesinin pozitif bir düzenleyicisi olduğunu düşündürür (Wu ve ark., 2022). Bu nedenle, geniş ligand yelpazesi göz önüne alındığında, FABP1 karaciğerde farklı molekülleri nihai hedeflerine yönlendirmek için 'trafik görevlisi olarak temel bir rol oynar (Wang ve ark., 2015). Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, FABP1'in uzun zincirli yağ asitlerinin zarlardan emilimini kolaylaştırdığını ve toksik etkileri en aza indirmek için uzun zincirli yağ asitlerine ve uzun zincirli yağ açil-KoA'lara bağlandığını göstermektedir (Ma ve ark., 2021). Ayrıca FABP1'in, hücre içi taşımayı/difüzyonu artırdığı ve hem peroksisomal hem de mitokondriyal uzun zincirli yağ asitlerinin β-oksidasyonu için donör görevi gördüğü belirlenmiştir (McIntosh ve ark., 2014).

Bunlara ek olarak FABP1, uzun zincirli yağ asitleri ve uzun zincirli yağ açil-KoA'yı endoplazmik retikuluma hedefleyerek bunların zar lipitlerine (fosfatidik asit, fosfolipidler) dönüşümüne veya çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerde (trigliseridler, kolesterol esterleri) depolanması ve salgılanması için lipitlere yönlendirilmesine katkıda bulunur (Atshaves ve ark., 2010; Ma ve ark., 2021; Petrescu ve ark., 2013). Dahası, FABP1'in, nükleer reseptörlerin transkripsiyonel aktivitesini başlatmak üzere lipid ligandlarını çekirdeğe taşıdığı, bu yolla lipid ve glikoz metabolizmasını düzenleyen sinyal yollarını aktive ettiği bildirilmektedir (Wang ve ark., 2015). Bu düzenleyici etkiler kapsamında FABP1'in, özellikle glikozdan yağ asidi sentezi süreci olan de novo lipogenez ile uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içi kullanımını ve depolanmasını da etkileyebileceği belirtilmektedir (Hong ve ark., 2021)

Uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içi taşınmasında görev alan FABP3; bağırsak, karaciğer, böbrek, meme bezi ve kalp dahil olmak üzere bir çok dokuda eksprese olur (Storch ve Corsico, 2023). Özellikle FABP3'ün, oksidatif kas liflerinde yüksek düzeyde eksprese edildiği ve yağ asidi metabolizmasında görev alan proteinler ile enzimlerin düzenlenmesi ile ilişkili olarak kas dokusunda nispeten bol miktarda bulunduğu bildirilmektedir (Cho ve ark., 2011). Ayrıca FABP3'ün, iskelet kaslarında uzun zincirli yağ asitlerinin alımı ve kullanımının düzenlenmesine katkı sağladığı; yağ asil-KoA ve asil-L-karnitinlere bağlanarak uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içi taşınmasını kolaylaştıran sitoplazmik hidrofobik ligand bağlayıcı proteinler arasında yer aldığı ve bu yolla lipid metabolizmasında önemli rol oynadığı belirtilmiştir (Dulewicz ve ark., 2021). Yapılan literatür taramasında L-karnitinin lipid metabolizmasını etkilerinin incelendiği çalışmalar bulunmasına rağmen, histolojik ve gen ekspresyonu üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalara rastlanmadığı görülmüştür. Yapılan bu doktora tezinde; L-karnitin uygulamasının lipid metabolizmasında görev alan FABP1 ve FABP3'ün gen ve protein ekspresyonu üzerine etkilerinin, histopatolojik olarak doku ve hücreler üzerine etkileri, biyokimyasal olarak da kan parametreleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİPİD METABOLİZMASI

Lipitler, hücresel ve organizma işlevlerine katkıda bulunan hücre altı bölümlendirmeyi sağlayan seçici bir bariyer oluşturan hücresel zarların temel yapısal elemanları olmasının yanı sıra hücreye enerji sağlamak için enerji metabolizmasında da görev alan (enerji depolama) hücre zarı yapısı ve sinyal iletimi gibi birçok önemli rolü olan temel moleküllerdir (Fahy ve ark., 2011; Xu ve Huang, 2020).

Lipid metabolizması, bazı lipidlerin sürekli enerji sağlamak amacıyla oksitlendiği, diğerlerinin ise sentezlenip depolandığı dengeli ve dinamik bir süreçtir (Alves-Bezerra ve Cohen , 2018). Lipidler, hidroliz yoluyla yağ asitleri ile kompleks alkoller ya da yağ asidi esterlerine ayrışabilen heterojen bir bileşikler grubunu oluşturmaktadır (Dönmez, 2022). Hidrofobik gruplarının fazlalığı nedeniyle suda çözünürlükleri son derece zayıf olan lipitler; eter, kloroform, benzen, aseton, karbon tetra klorür gibi organik çözücülerde kolayca çözünen heterojen organik biyomoleküllerdir (Burdge ve ark., 2015). Temel yapılarında karbon (C), hidrojen (H), oksijen (O) bulunan lipitlerin yapılarında azot (N), fosfor (P) vb. elementler de bulunabilir (Harayama ve Riezman, 2018; Vance ve Vance, 2002). Plazmada bulunan başlıca lipit fraksiyonları olan kolesterol esterleri, trigliseridler ve fosfolipidler ise yapısal olarak uzun zincirli yağ asitlerinin esterleşmiş formlarından meydana gelmektedir (Ophardt, 2013).

Besinlerle alınan lipitlerin büyük kısmını triasilgliseroller (TG) oluşturmakta, sindirim süreci ağızda lingual lipaz ve midede gastrik lipaz ile başlasa da toplam lipitlerin çoğu hidrolize olmadan duodenuma ulaşır (Lowe, 2002; Mu ve Hoy, 2004).

Duodenuma geçen lipitler (başlıca TG, kolesterol esterleri ve fosfolipitler), safra asitleri tarafından emülsifiye edilerek yüzey alanı artırılır ve pankreatik lipaz-kolipaz kompleksi aracılığıyla hidrolize edilir (Igbal ve Hussain, 2009). Bu süreçte TG'ler esas olarak 2-monogliseritler (2-MG) ve serbest yağ asitlerine (YA) parçalanır; dolayısıyla bağırsaktan emilen yapıların kendisi bütün TG molekülleri değil, bu hidroliz ürünleridir (Mu ve Hoy, 2004; Phan ve Tso, 2001). Yağ asitlerinin zincir uzunluğu (kısa, orta ve uzun zincirli) ise hem diyetsel kaynaklara hem de lipaz aktivitesi sonucu ortaya çıkan ürünlere bağlıdır (Karupaiah ve Sundram, 2007). Kısa ve orta zincirli yağ asitleri (≤12 karbon), suda daha çözünür olduklarından enterosit içine geçtikten sonra yeniden esterifikasyona uğramadan doğrudan portal dolaşıma difüze olur ve burada plazma albüminine bağlanarak karaciğere taşınır (Bang ve Babayan, 1989). Buna karşılık uzun zincirli yağ asitleri ve monogliseritler, safra tuzlarıyla misel oluşturarak enterosit fırçamsı kenarına taşınır; hücre içine girdikten sonra tekrar TG'ye esterifiye edilir ve şilomikronlar halinde lenfatik sistem üzerinden sistemik dolaşıma katılır (Mansbach ve Siddiqi, 2010; Mu ve Hoy, 2004).

Trigliseritler ve kolesterol, biyolojik sistemlerde suda çözünmeyen hidrofobik lipidlerdir. Trigliseritlerin hidrofobik yapısı, suda çözünmeden yağ damlacıkları halinde depolanabilmelerine olanak tanır; bu özellik, enerji depolama için idealdir (Fahy ve ark., 2011). Trigliserit sentezinin ağırlıklı olarak yağ dokusunda gerçekleşmesi, vücudun enerji fazlasını depolamak için özelleşmiş bir dokuya sahip olduğunu gösterirken; karaciğer, kas, kalp ve pankreasta da sentezlenebilmesi, bu organların kendi enerji ihtiyaçları için lokal lipid düzenleme kapasitesine sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Coleman ve Lee, 2004; Farese ve ark., 2012). Sentezlenen TG'ler enerji depolama, lipoprotein oluşumu ve hücresel sinyalizasyon gibi farklı metabolik süreçlerde görev alırlar (Horton ve ark., 2017).

Gıdalarla alınan ve kullanılmayan yağ asitleri, hücresel toksisiteden kaçınmak ve güvenli bir şekilde depolanabilmek için öncelikle TG'ler olarak sentezlenmeli ve taşınmalıdır (Greenberg ve ark., 2011). Triglisertler hidrofobik yapıları nedeniyle plazmada çözünemediklerinden, dolaşımda lipoproteinlerin hidrofobik çekirdeğinde paketlenerek taşınırlar (Rahmany ve Jialal, 2019). Lipoproteinler, besinlerle alınan lipidlerin ince bağırsaklardaki emiliminde ve taşınmasında, karaciğere ulaşan

lipidlerin diğer dokulara taşınmasında ve dokulardaki lipidlerin karaciğer ile bağırsağa taşınmasında (ters kolesterol taşınması) önemli rol oynarlar (Feingold ve Grunfeld, 2024). Lipoproteinler lipitleri kan dolaşımı boyunca taşır ve lipoprotein lipaz enzimi yağ asitlerinin hücreler tarafından alınmasını sağlar (Kersten, 2014). Lipoproteinler, hidrofobik lipitleri (trigliseritler ve kolesterol esterleri) sulu kan dolaşımında çözünür hale getirerek taşıyan kompleks yapılardır; yani lipitler, lipoproteinlerin hidrofobik çekirdeğinde paketlenerek taşınır (Chapman ve ark., 2011). Lipoproteinler dansitelerine göre şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olmak üzere sınıflandırılır (Boren ve ark., 2020).

Dolaşımda bulunan şilomikronlar besinlerle alınan yağ asitlerini, trigliseritleri oluşturmak için ihtiyaç duyan doku ve hücrelere taşır. Şilomikronların lipoprotein lipaz enzimi aracılığıyla TG'leri dokulara bırakmasının ardından, şilomikron kalıntıları (remnant) karaciğer tarafından alınır ve burada yeniden paketlenir veya safra yoluyla atılım için işlenir (Cooper, 1997). Karaciğerde, TG'ler, kolesterol ve fosfolipitler proteinler (apolipoproteinler) ile birleşerek çok düşük dansiteli lipoproteinleri (VLDL) oluşturur. Oluşan VLDL karaciğeri terk ederek taşıdıkları lipidleri çoğunlukla TG formunda, kan dolaşımındaki hedef hücrelere (başta yağ ve kas hücreleri) iletirler (Tiwari ve Siddiqi, 2012). Dokulardaki lipoprotein lipaz enzimi tarafından VLDL taşıdıkları TG'leri bıraktıkça küçülmeye başlar ve dansitesi artar; bu süreç sonucunda önce orta dansiteli lipoproteinye (IDL) ve ardından düşük dansiteli lipoproteinne (LDL) dönüşürler (Goldstein ve Brown, 2015). Yani VLDL, TG'leri hücreye taşırken; dönüşüm süreci sonunda oluşan LDL, lipidleri çoğunlukla kolesterol formunda taşımaya devam eder (Hegele, 2021). Kolesterolü periferik dokulara taşıyan LDL, hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerine bağlanarak, hücrelerin membran sentezi, steroid hormon üretimi ve diğer işlevler için ihtiyaç duyduğu kolesterolün hücre içine alınmasına aracılık eder (Goldstein ve Brown, 2015). Periferik dokularda hücreler tarafından kullanılmayan fazla kolesterol ise yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) tarafından yeniden kullanılmak veya safra yoluyla atılmak üzere karaciğere geri taşır; bu sürece ters kolesterol taşınması adı verilir (Barter, 2014; Ouimet ve ark., 2019). Atılım süreci, kolesterolün karaciğerde safra asitlerine dönüştürülerek safra yoluyla bağırsağa atılması şeklinde gerçekleşir

(Dietschy, 2017). Hücre içinde, lipidler enerji üretimi için metabolize edilir. Trigliseritler, hormon duyarlı lipaz (HSL) veya adipoz trigliserit lipaz (ATGL) enzimleri tarafından gliserol ve serbest yağ asitlerine parçalanır (Zechner ve ark., 2012). Gliserol, enerji üretiminde kullanılmak üzere glikoliz yoluna girerek pirüvata dönüştürülür (Dashty, 2013; Nelson ve cox, 2013). Serbest yağ asitleri ise mitokondriye taşınarak β-oksidasyon yoluyla asetil-CoA'ya dönüştürülür; asetil-CoA, sitrik asit döngüsüne (Krebs döngüsü) girerek ATP üretimini sağlar (Dashty, 2013; Houten ve ark., 2016).

2.2. KOLESTEROL VE LİPOPROTEİNLER

Kolesterolün yapısı ve biyosentez yollarının aydınlatılmasına yönelik bilimsel çalışmalar 1815 yılında Fransız kimyager Chevreul ile başlamış 20. yy başladığında kolesterolün izole edilmesi ile kısmen tamamlanmıştır (Olson, 1998; Vance ve Van den Bosch, 2021). Kolesterol, ilk olarak 1754 yılında safra taşlarında keşfedilmiştir (Kuijpers, 2021; Kumar ve Chattopadhyay, 2021). Bu nedenle, ismi Yunanca "chole" (safra) ve "steros" (katı) kelimelerinden türetilmiş, kimyada alkol gruplarını belirtmek için kullanılan "-ol" eki ile tamamlanmıştır (Olson, 1998).

Memeli hücreleri, kolesterol ihtiyaçlarını iki farklı kaynaktan karşılamaktadır: Birincisi, plazma lipoproteinleri (özellikle LDL) formunda dolaşımdan alınan kolesterol; ikincisi ise hücre içinde asetil-CoA'dan başlayarak gerçekleştirilen endojen kolesterol sentezidir (Brown ve Goldstein, 1986; Goedeke, 2012; Goldstein ve Brown, 2015).

Hücrelerin lipoproteinlerden kolesterol alımı, dolaşımdaki LDL partiküllerinin hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerine bağlanması sonrasında reseptör aracılı endositoz ile hücre içine alınan LDL'nin lizozomlarda hidrolize uğrayarak kolesterolü serbest bırakmasıyla olur (Cheng ve ark., 2023; Luo ve ark., 2017). Serbest kolesterol, hücrenin membran yapısına katılmak veya steroid hormon sentezinde kullanılmak üzere çeşitli organellere dağıtılır (Hu ve ark., 2010; Ikonen, 2008; Maxfield ve van Meer, 2010; Miller ve Bose, 2011). Hücre içi kolesterol seviyesi yükseldiğinde, LDL reseptör sentezi baskılanarak dolaşımdan daha fazla kolesterol alımı engellenir (Goldstein ve Brown, 2015).

Bu mekanizma, hücre içi kolesterol homeostazını sağlamak için koordineli bir şekilde çalışır ve hücrelerin membran bütünlüğü, sinyal iletimi ve steroid hormon üretimi gibi hayati işlevler için gerekli kolesterol seviyesini optimal düzeyde tutmasına olanak tanır (Ikonen, 2008).

Plazmada taşınan kolesterol, insan ve hayvanlarda hücre zarlarının yapı taşını oluşturmasının yanı sıra, yağların sindirimine yarayan safranın sentezlenmesi, cinsiyet ve adrenalin hormonları gibi bazı steroid hormonların biyosentezinde kullanılan yaşamsal öneme sahip bir steroid alkol bileşimidir (Altın, 2013; Cerqueira, 2016; Paukner ve ark., 2022). Lipit yapılı olduğundan suda çözünemeyen bu molekül, kanda lipoprotein adı verilen taşıyıcılar tarafından çözünür hale getirilerek dolaşıma katılır; karaciğerde büyük oranda safra tuzlarına dönüştürülür ve safrada depolanır (Duarte ve ark., 2014; Küçükkaya, 2008; Narwal ve ark., 2019; Nishikata ve ark., 2011).

Lipoproteinler, sahip oldukları lipid ve protein oranlarına göre farklılık gösteren, dansiteleri ile boyutları arasında ters orantı bulunan moleküler komplekslerdir. Lipid/protein oranı yüksek olan lipoproteinler daha düşük dansiteye ve daha büyük bir hacme sahiptir. Temel olarak beş ana gruba ayrılan bu taşıyıcılardan ilk üç grup, trigliserit (TG) açısından zengin bir yapıya sahip olduğundan daha büyük bir hacim sergiler ve yüksek konsantrasyonlarda plazmada lipemik (bulanık) bir görünüm oluşmasına neden olur (Chapman ve ark., 2011; Ehnholm, 2009). Bu taşıyıcı lipoproteinler, kolesterolün vücuttaki hareketini düzenleyerek hem sindirim sisteminden emilen hem de vücutta sentezlenen kolesterolün ilgili dokulara ulaştırılmasında kritik rol oynar. Toplam serum kolesterolünün yalnızca %25'i besinlerle alınan eksojen kolesterolden köken alırken, %75 gibi büyük çoğunluğu özellikle karaciğer ve ince bağırsakta gerçekleşen endojen sentez süreçleriyle üretilmektedir (Mergen ve ark., 2010). İnce bağırsaklardan emilerek dolaşıma katılan eksojen kolesterol, şilomikronlar vasıtasıyla dokulara ulaştırılırken; karaciğer başta olmak üzere vücutta sentezlenen endojen kolesterol, HDL, LDL ve VLDL lipoproteinleri tarafından taşınmaktadır (Xu ve ark., 2024; Gugliucci, 2024). Bu sayede lipoproteinler, eksojen yolakta lipitleri karaciğere, endojen yolakta ise

karaciğerdeki lipitleri periferik dokulara (ters kolesterol taşınması dahil) taşıyarak lipid metabolizmasının her aşamasında görev alır (Rosenson ve ark., 2022).

2.2.1. Şilomikronlar

Şilomikronlar en büyük hacme ve en küçük dansiteye sahip lipoproteinlerdir. Bağırsak mukozasında bulunan epitel hücrelerinde üretilen şilomikronlar gıdalarla alınan triasilgliserol, kolesterol ve eksojen lipidleri bağırsaklardan bütün periferik dokulara taşırlar (Julve, 2016). Dolaşım sırasında, şilomikronlar yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ile etkileşime girerek lipit alışverişinde de bulunurlar (Iqbal ve ark., 2014; Jansen ve ark., 2025). Esansiyel yağ asitlerinin ve yağda çözünen A, D, E, K vitaminlerinin emiliminde kritik görevi olan şilomikronlar, bu vitaminlerin ince bağırsaktan lenf sistemine, ardından kan dolaşımına katılında da görev alırlar (Boren ve ark., 2022).

2.2.2. VLDL-Kolesterol

Kolesterol biyosentezinin merkezi olan karaciğer, hem endojen olarak üretilen hem de eksojen olarak gıdalarla alınan kolesterolü çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) halinde kan dolaşımına verir (Tiwari ve Siddiqi, 2012). Kan dolaşımında işlenen VLDL'ler, endotelyal lipaz ve lipoprotein lipaz (LPL) enzimlerinin etkisiyle trigliserit (TG) kaybına uğrayarak önce IDL'ye, ardından dolaşımdaki LDL'ye dönüşür (Xu ve ark., 2024), ve bu LDL'ler, kolesterol bakımından zengin lipoprotein fraksiyonu olup periferik hücreler tarafından reseptör aracılı endositoz yoluyla alınır (Goldstein ve Brown, 2009). Hücre içine alınan kolesterol, membrana bağlı organeller arasında dinamik bir şekilde taşınarak çoklu hücresel süreçlerde rol oynar (Chu ve ark., 2015).

2.2.3. ILDL-Kolesterol

Orta yoğunluklu lipoproteinler (intermediate-density lipoprotein, IDL) geçici ara form olup, VLDL'nin LDL'ye dönüşümü esnasında şekillenirler ve normal olarak plazmada bulunmazlar. Lipoproteinlerin diğer iki sınıfı ise başlıca kolesterol içeren ve daha küçük hacme sahip olan lipoproteinlerdir (Narang ve Al-Horani, 2025).

2.2.4. LDL-Kolesterol

Düşük dansiteli lipoproteinler (low-density lipoproteins, LDL), VLDL'nin dolaşımdaki lipoprotein lipaz (LPL) enzimi aracılığıyla trigliseritlerini kaybetmesi sonucu oluşur ve hücrelere kolesterol taşırlar (Khosravi ve ark., 2018). Bağlandığı kolesterolü kan yoluyla doku ve hücrelere taşıyan LDL, hedef hücrelerin hücre zarlarında bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak ihtiyaç duyan hücrelere kolesterolü dağıtır (Karam ve ark., 2017). Görevini tamamlayan LDL'ler, karaciğer hücrelerindeki LDL reseptörleri aracılığıyla endositoz ile hücre içine alınır; burada lizozomlarda parçalanarak açığa çıkan kolesterol, yeni lipoproteinlerin (VLDL) üretiminde kullanılmak üzere karaciğere kazandırılır ya da safra asitleri ve serbest kolesterol şeklinde safra yoluyla vücuttan atılır (Luo ve ark., 2024; Srivastava, 2023).

2.2.5. HDL-Kolesterol

Dansitesi 1063 g/mL ve üzeri olan yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) major lipidi kolesterol esterleri olup, lipoproteinler arasında en yüksek protein oranına (%50) ve en küçük boyuta (5-17 nm) sahip olan lipoproteindir (März ve ark., 2017). Yapısında %50 protein, %24 fosfolipidol, %2 kolesterol, %4 yağ ve %20 kolesterol ester içeren HDL`nin ana fonksiyonu kolesterolü yıkılım ve atılım bölgelerine taşımaktır (Yöntem ve Ünaldı, 2011). Hem karaciğerde, hem de bağırsaklarda sentezlenen HDL, TG açısından zengin lipoproteinlerin lipolizi sırasında oluşur (Girona ve ark ., 2019). Arterlerde oluşan damar sertliğine (atremor) neden olan kolesterolü alıp vücuttan atılmak üzere karaciğere taşıdığı için HDL'de bulunan kolesterol iyi kolesterol olarak adlandırılır (Singh ve ark., 2024).

2.2.6. Trigliseridler (TG)

Bir gliserol molekülü ile üç yağ asidi molekülünün esterleşmesi sonucu meydana gelen TG'ler, doğada nötral yağların büyük bir bölümünü oluşturan lipitlerdir (Jadhav, 2023). Yağ asitleri, yağların en küçük yapı taşları olarak bilinir ve vücutta depolanabilmek için gliserol ile birleşerek TG formunu alırlar (Johansen ve ark., 2023). Vücudun temel enerji kaynaklarından biri olan TG'ler, kanda belirli bir seviyede bulunmaları metabolik dengenin korunması açısından kritik öneme sahiptir

(Grundy ve ark., 2021). Hem vücutta sentezlenene, hem de besinler yoluyla dışarıdan alınan TG'ler, doğal yağların temel formunu oluşturur (Lichtenstein ve ark., 2020). Biyolojik açıdan önemli işlevlere sahip olan TG'ler, de az miktarda karaciğerde depolanırken, vücuttaki toplam TG miktarının büyük bir kısmını yağ dokusunda depolanır (Smith ve ark., 2021). Bu depo yağ, vücudun enerji ihtiyacı durumunda hızla kullanılabilecek bir yakıt kaynağı olarak işlev görür (Panov ve Dikalov, 2024).

2.3. LİPOGENEZ

Canlılar kullanabileceklerinden daha fazla enerji aldıklarında, fazla enerjiyi TG damlacıkları halinde depolarlar (Ducharme ve Bickel, 2008; Walther ve Farese, 2025). Lipid depolamanın temel formu olan TG sentezi, esas olarak yağ dokusunda gerçekleşmekle birlikte, karaciğer, iskelet kası, kalp kası ve pankreasta da meydana gelen kritik bir metabolik süreçtir (Zhang ve ark., 2022). Başta yağ dokusu olmak üzere, TG sentezi yapan tüm doku ve organlar, vücudun enerji homeostazını korumak ve kontrol etmek için sürekli bir iletişim halindedir (Monsalve ve ark., 2023).

Trigliseritler besinlerle alınmasının yanısıra canlılarda, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinden (FFA) periferik dokulardaki lipolizden veya de novo lipogenez (DNL) yoluyla dasentezlenirler (Paoli, 2025). Besinlerle alınan fazla karbonhidratların yağ asitlerine ve trigliseritlere dönüştürüldüğü DNL süreci öncelikli olarak karaciğerde gerçekleşmekle birlikte, yağ dokusu, bağırsak ve pankreas gibi metabolik olarak aktif diğer dokularda da sınırlı düzeyde meydana gelmektedir (Dahboul ve ark., 2025; Song ve ark., 2018; Yilmaz ve ark., 2016). Yağ asitlerinin endojen sentezinin ana merkezi olan karaciğerin olmasına rağmen, fazladan alınan veya üretilen lipitlerin depolandığı en önemli doku yağ dokusu. Yağ hücrelerinde depolanan lipitler büyük oranda gıdalarla alınan ekzojen kaynaklı olmasına rağmen, küçük bir kısmı ise DNL yoluyla endojen olarak sentezlenir (Hsieh ve Guertin, 2019).

2.3.1. Mitokondride Yağ Asidi Oksidasyonu

Hücresel enerji üretim sürecine meydana gelen yağ asidi oksidasyonunda özellikle uzun zincirli yağ asitleri kullanılır ve bu süreç mitokondride gerçekleşir (Dikalov ve

ark., 2024). Bu süreç, yağ asitlerinin asetil-KoA'ya dönüştürülerek sitrik asit döngüsüne girmesini sağlayarak, NADH ile $FADH_2$ gibi indirgenmiş kofaktörlerin üretimi yoluyla oksidatif fosforilasyon sistemine substrat temin eder (Houten ve Wanders, 2010). Bu sayede, yağ asitlerinde depolanan kimyasal enerji, ATP formunda hücrenin kullanabileceği enerjiye dönüştürülür (He ve ark., 2023; Panov ve ark., 2024). Özellikle karaciğer, kalp ve iskelet kası gibi yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda aktif olan mitokondride yağ asidi oksidasyonu (Forsyth ve Vockley, 2023; Houten ve Wanders, 2010) üç temel aşamada gerçekleşir:

1- Yağ asitlerinin hücre içerisine ve ardından mitokondriye alımı,

2- Aktivasyon ve karnitin aracılığıyla mitokondri matriksine taşınması,

3- β-oksidasyon döngüsüne girmesi.

Uzun zincirli yağ asitleri sitoplazmada açil-KoA sentetaz (ACS) tarafından aktive edilir ve açil-KoA formuna dönüştürülür. Ancak bu bileşikler doğrudan mitokondri matriksine geçemez (Szrok-Jurga ve ark., 2023). Bunun yerine, karnitin palmitoiltransferaz I (CPT I) enzimi, açil grubunu KoA'dan alarak karnitine bağlar ve açil-karnitin oluşumunu sağlar (Yao ve ark., 2023). Bu molekül daha sonra karnitin-açil karnitin translokaz (CACT) aracılığıyla iç mitokondriyal membrana taşınır. İç matrikste bulunan CPT II enzimi, açil grubunu tekrar karnitinden ayırarak KoA'ya bağlar ve böylece β-oksidasyon için gerekli açil-KoA yeniden elde edilir (Guerra ve ark., 2022).

β-oksidasyon, her döngüde iki karbon atomunun asetil-KoA formunda ayrıldığı ve geri kalan yağ asidi zincirinin birer ikişer kısaldığı tekrarlayan dört enzimatik reaksiyondan oluşur:

1-açil-KoA dehidrogenaz ile ilk dehidrojenasyon,

2-enoil-KoA hidrataz ile hidrasyon,

3-L-3-hidroksi açil-KoA dehidrogenaz ile ikinci dehidrojenasyon ve

4-3-keto açil-KoA tiolaz ile tioliz.

Bu döngü, karbon zinciri tamamen parçalanana kadar tekrar eder (Indiveri ve ark., 2011). Bu döngü sonucunda elde edilen asetil-KoA, sitrik asit döngüsüne girerek ATP üretimini desteklerken; NADH ve $FADH_2$, mitokondriyal solunum zincirinde ATP sentezine katkıda bulunur (Berg ve ark., 2023; Nelson ve Cox, 2022). Açlık, egzersiz gibi enerji gereksiniminin arttığı durumlarda, β-oksidasyon hızlanarak enerji ihtiyacının karşılanmasında önemli bir rol oynar (Violante ve ark., 2019). Mitokondride yağ asidi oksidasyonu yalnızca enerji üretimi için değil, aynı zamanda karaciğerde keton cisimciklerinin sentezi gibi metabolik olaylar için de substrat sağlar (Rui, 2014; Hughey ve ark., 2022). Bu nedenle, oksidasyon sürecindeki aksaklıklar enerji eksikliği, hipoglisemi ve toksik ara ürünlerin birikimi gibi ciddi metabolik bozukluklara neden olabilir (Wanders ve ark., 2004).

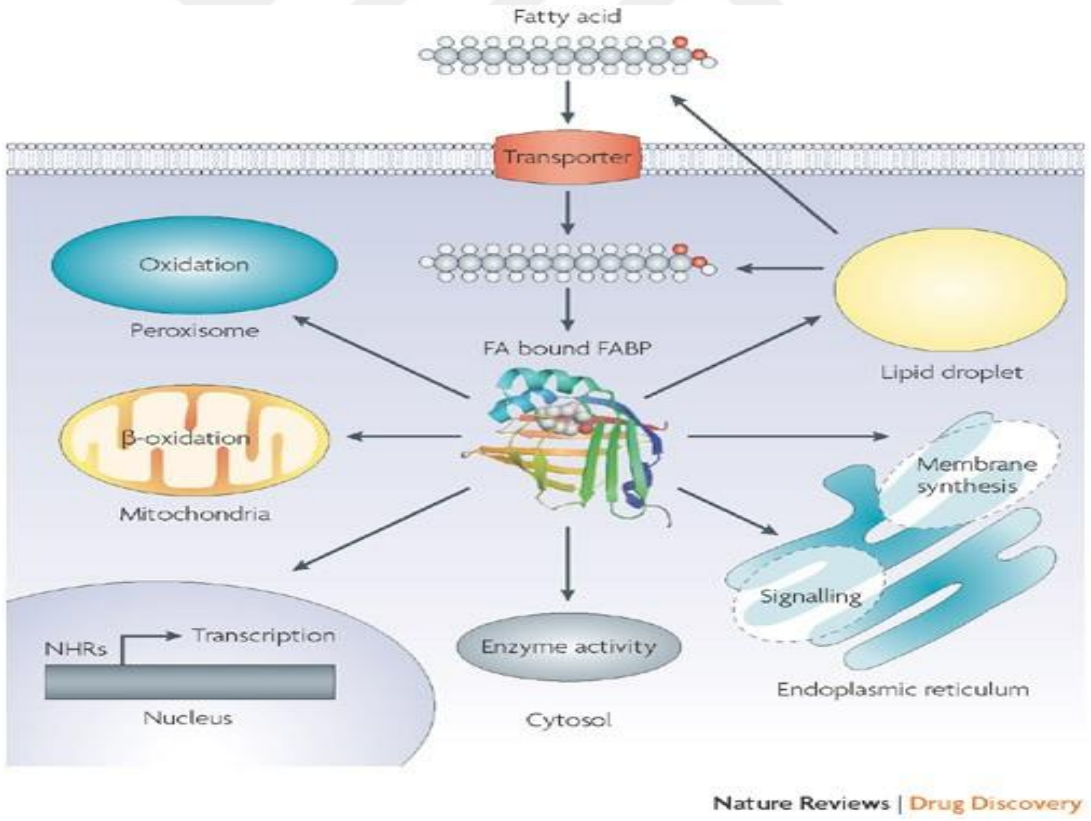
2.3.2. Beta Oksidasyon

Triasilgliserid ve yağ asidi yıkımlanması için en önemli katabolik yol, mitokondride meydana gelen ve hücre ve dokuların homeostazı için enerji üreten β-oksidasyondur (Schulz, 1991; Ghisla, 2004). Kalp ve iskelet kası için enerji üretiminde önemli olan uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondrideki β-oksidasyonu (FAO), özellikle karbonhidrat açlık, uzun süreli egzersiz gibi metabolik stres koşullarında enerji üretimi için gereklidir (Chegary ve ark., 2009; Kochan ve Karbowska, 2025; Lee ve ark., 2016; Li ve ark., 2025). Sağlıklı bir kalpte enerji ihtiyacının %60-90'ı uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal β-oksidasyonu yoluyla karşılanır (Bang ve ark., 2025). Bununla birlikte, başta karaciğer olmak üzere böbrek, ince bağırsak ve beyaz yağ dokusu gibi birçok doku ve organ β-oksidasyon ürünlerini, diğer dokular için enerji kaynağı olarak kullanılabilen keton cisimleri üretmede kullanabilir (Gibbons ve ark., 2000; Rogers ve ark., 2014). Vücutta yağ oksidasyonu ve enerji kaynağı olarak karbonhidratın kullanımı arasında dokuya, beslenme durumuna, egzersize, gelişime, enfeksiyon ve diğer patolojik durumlar gibi çeşitli diğer etkilere bağlı karmaşık bir ilişki vardır (Bartlett ve ark., 2004). Karaciğer hücrelerindeki mitokondrilerde β-oksidasyon sırasında üretilen asetil-CoA, keton cisimlerine, yani asetoasetat, beta-hidroksibutirat (BOH) ve asetona dönüştürülür (Fulghum ve ark., 2024; Weis ve ark., 2022). Üretilen keton cisimleri karaciğer hücrelerince serbest bırakılır ve daha sonra beyin, kas veya kalp gibi diğer dokular tarafından alınır ve

burada enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere asetil-CoA'ya geri dönüştürülür (Saponaro ve ark., 2015).

2.4. FATTY ACİD BİNDİNG PROTEİN 1 (*FABP1*) İLE FATTY ACİD BİNDİNG PROTEİN 3 (*FABP3*) GENLERİ

Hücreye alınan serbest yağ asitlerinin hücre tarafından metabolik olarak kullanılabilmeleri için önce aktive edilmeleri gerekmektedir (Vaz ve ark., 2024; Deng ve ark., 2025). Bu aktivasyon, yağ asitlerinin CoA ile birleşerek yağ açil-CoA (acyl-CoA) formlarına dönüşmesiyle başlar ve genellikle acyl-CoA sentetazlar aracılığıyla gerçekleşir (Ellis ve ark., 2015). Bu aşamadan sonra, uzun zincirli yağ asitleri hücre içinde farklı bölgelere taşınarak oksidasyon, esterifikasyon ya da sinyal iletimi yollarında kullanılır (He ve ark., 2023). Bu taşımada en önemli aracılardan biri yağ asidi bağlayıcı proteinlerdir (Fatty Acid Binding Proteins, FABP'ler) (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Hücre içinde yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler) eşliğinde gerçekleşen yağ asidi (FA) taşınması gösterilmiştir. Lipid şaperonları olarak FABP'lerin, lipidlerin hücre içindeki belirli bölmelere taşınmasında rol oynadığı öne sürülmüştür (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008).

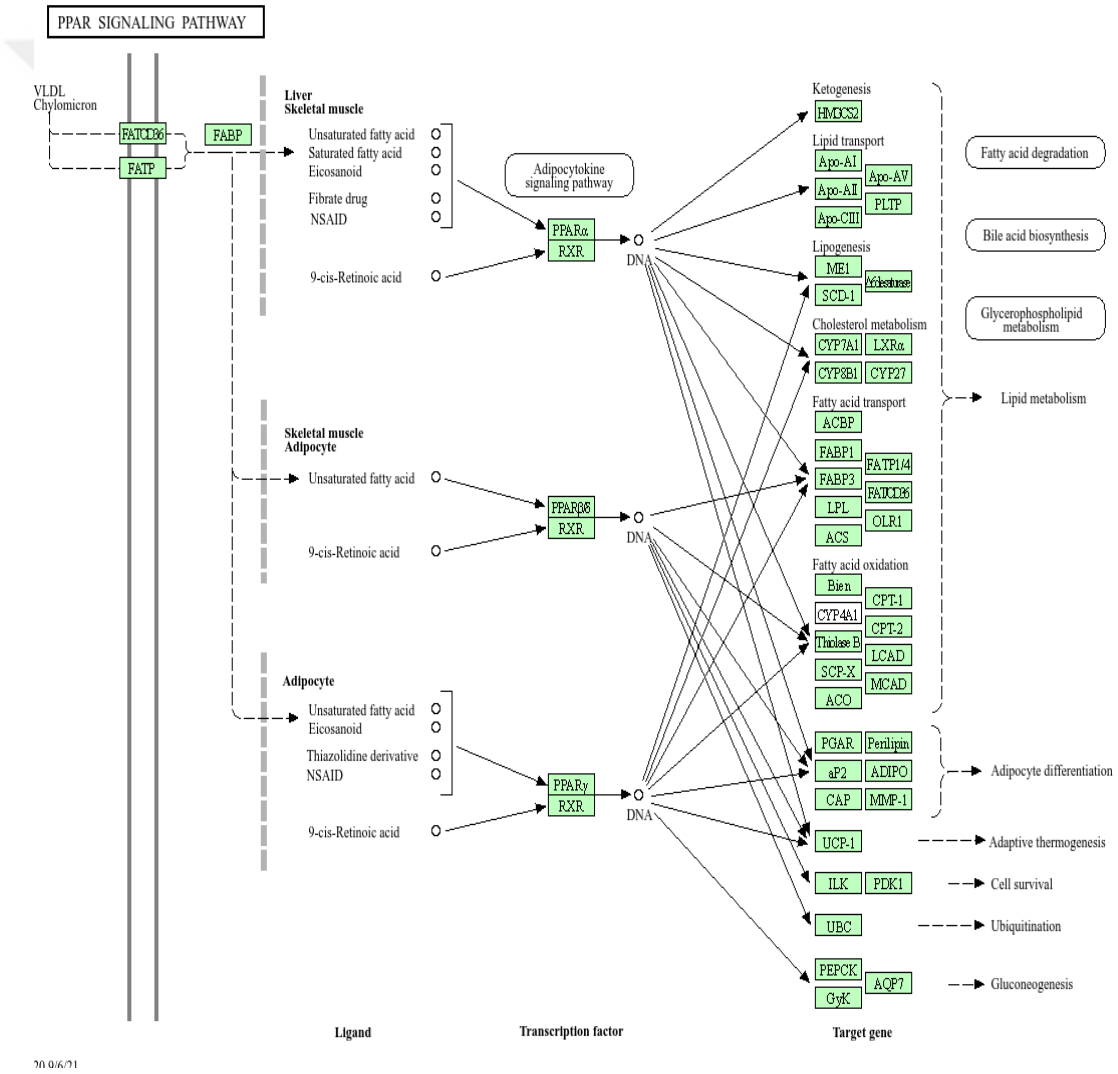
Fatty acid binding protein ailesi, uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içi taşınması, metabolik kaderinin belirlenmesi ve lipid sinyal iletiminde görev alan sitozolik proteinlerden oluşmaktadır (Hai ve ark., 2025; Ren ve ark., 2025). Bu aileye ait izoformlar dokuya özgü ekspresyon profilleri sergilemekte olup, lipid metabolizmasının düzenlenmesinde kritik roller üstlenmektedir (Gaffar ve Aathirah, 2023; Glatz ve Luiken, 2017). Memelilerde FABP ailesi, dokuya özgü dağılım gösteren ve uzun zincirli yağ asitleri ile diğer hidrofobik ligandlara bağlanarak hücre içi taşınma ve metabolizmada görev alan en az 10 farklı FABP'den oluşmaktadır (Ren ve ark., 2025; Smathers ve Petersen, 2011). Karaciğer FABP'si olarak adlandırılan ilk FABP, başlangıçta uzun zincirli yağ asitlerine kovalent olmayan bir şekilde bağlanma kabiliyeti nedeniyle sıçan jejunumunda tespit edilen karaciğer FABP'sidir (Baran ve ark., 2019; Li ve ark., 2020; Smathers ve Petersen, 2011). Uzun zincirli yağ asitleri lipid sentezinde, bağlanmasında ve taşınmasında rol oynar ve antioksidan özellikler gösterir (Baran ve ark., 2019; Li ve ark., 2020; Ma ve ark., 2024; Smathers ve Petersen, 2011). Hücreler, esterleşmiş ve serbest yağ asitlerinin hücresel miktarını düşük seviyede tutarak lipotoksisiteyi önlemek için çeşitli yağ asidi bağlayıcı proteinler geliştirmiştir (Storch ve Tumser, 2010). Karaciğerde bu temel işlev, yağ asidi bağlayıcı protein 1'in (FABP1), etkisiyle gerçekleştirilir. Karaciğerde bol miktarda bulunması nedeniyle karaciğer FABP tipi olarak adlandırılan FABP1, 14 kDa'lık sitoplazmik bir proteindir ve diğer FABP'lerden farklı olarak, iki uzun zincirli yağ asidi (LCFA) molekülüne bağlanır (Schroeder ve ark., 2016). yağ asitlerine bağlanmanın yanı sıra, FABP1 safra asitleri, bilirubin, hem, prostaglandinler, yağ asidi türevleri (yani asil-CoA'lar) ve lizofosfatidik asitler dahil olmak üzere birçok başka molekülü de taşır (Hertzel ve Bernlohr, 2000; Huang ve ark., 2016; Wang ve ark., 2015). FABP1, yağ asitlerinin hedef organellerine (örneğin peroksizom, mitokondri, endoplazmik retikulum) taşınmasında görev alarak lipid metabolizmasının verimli ve düzenli işlemesini sağlar (Wang ve ark., 2023). Bu nedenle, geniş ligand yelpazesi göz önüne alındığında, karaciğerde farklı molekülleri nihai hedeflerine yönlendirmek için "trafik görevlisi" olarak temel bir rol oynayan FABP1, uzun zincirli yağ asitlerinin kullanımını ve depolanmasını da etkiler (Wang ve ark., 2015). FABP1 yüksek düzeyde hepatositlerde, daha az seviyede böbrek, pankreas, bağırsak ve akciğerde de eksprese olan, yağ asitlerini sitozolde taşıyarak

hem metabolik hem de detoksifikasyon süreçlerine yönlendiren bir proteindir (Nowowiejska ve ark., 2022; Smathers ve Petersen, 2011). FABP1'i kodlayan gen başta karaciğer olmak üzere lipid metabolizmasının yoğun olduğu dokularda yüksek düzeyde eksprese edilir (Atshaves ve ark., 2010; Duttaroy, 2024). FABP1, uzun zincirli yağ asitlerini bağlayarak bunların mitokondriyal β-oksidasyon, trigliserid sentezi ve lipoprotein oluşumu gibi metabolik yollara yönlendirilmesini sağlar (Charlton ve ark., 2009). Ayrıca yağ asidi ligantlarının nükleer reseptörlere, özellikle PPARα'ya taşınmasında rol oynayarak lipid metabolizmasıyla ilişkili genlerin transkripsiyonel düzenlenmesine katkıda bulunur (Guzmán ve ark., 2013). Deney hayvanlarında *FABP1* ekspresyonunun baskılanmasının hepatik trigliserid birikimini ve yağ asidi alımını anlamlı şekilde değiştirdiği, bununda *FABP1*'in karaciğer lipid homeostazında merkezi bir düzenleyici olduğunu göstergesi olduğu bildirilmiştir (Martin ve ark., 2003; Newberry ve ark., 2006)

Bir başka yağ asidi bağlayıcı protein olan FABP3, özellikle iskelet ve kalp kasında bulunur ve bulunduğu hücrelerde mitokondriyal β-oksidasyon için gerekli olan yağ asidi substratlarının taşınmasında ve metabolizmasında kritik rol oynar (Hyder ve ark., 2024; Zhuang ve ark., 2021). *FABP3* veya *H-FABP* olarak da bilinen kardiyak FABP'ı kodlayan genin ilk olarak plasenta ve yumurtalık dokularında ekprese olduğu gösterilmiş, daha sonrada bu genin iskelet kasında da yüksek oranda ekpres olduğu gösterilmiştir (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008; Hotamisligil ve Bernlohr, 2015). Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein olarak da adlandırılan FABP3, özellikle yağ asidi ihtiyacı yüksek olan kalp kası, iskelet kası, emzirme döneminde meme bezi, karaciğer veya yağ dokusu gibi çeşitli dokularda eksprese olduğu belirtilmiştir (Calvo ve ark., 2004; Lanier ve ark., 2015). Uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içi taşınması ile enerji üretimi amacıyla mitokondriyal β-oksidasyona yönlendirilmesinde merkezi bir rol oynayan 15 kD ağırlığındaki FABP3 proteinini kodlayan genin ekspresyonu *PPARδ* tarafından düzenlenir (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008).

Hem FABP1, hem de FABP3 (Şekil 2.2) yalnızca taşıyıcı değil, aynı zamanda sinyal düzenleyici olarak da işlev görür. FABP'lerin önerilen işlevlerinden biri de ligandları nükleer reseptörlere, özellikle peroksisomal proliferatör aktive edici reseptörleri

(PPAR'ler) hedefleyerek gen ifadesinin düzenlenmesidir (Borus, 2020). Özellikle FABP1'in PPARα (Nguyen ve ark., 2020; Sawicki ve ark., 2020) ile FABP3'ün ise hem PPARα hem de PPARδ ile etkileşimleri, bu proteinlerin lipid duyarlı nükleer reseptörlerle bağlantılı olarak gen ekspresyonunu düzenlediklerini bildirilmiştir (Chen ve ark., 2022; Hyder ve ark., 2010; Tan ve ark., 2002; Zhuang ve ark., 2021). Bu sayede, FABP1 ve FABP3 sadece yağ asitlerini taşımakla kalmaz, aynı zamanda metabolik yolların transkripsiyonel kontrolünde de görev alarak hücre içi lipid homeostazının sağlanmasına katkıda bulunurlar (Wang ve ark., 2022; Zhuang ve ark., 2021).



Şekil 2.2. PPAR Sinyal Yolağı

2.5. L KARNİTİN

2.5.1. L-Karnitin ve Yapısal Özellikleri

İlk olarak 1905 yılında Rus bilim insanları Gulewitsch ve Krimberg tarafından iskelet kaslarından elde edildiği için Latince et anlamına gelen "carnis" kelimesinden türetilen karnitinin canlılarda doğal olarak bulunan -L ve kimyasal olarak üretilen -D olmak üzere iki formu bulunmaktadır (Alhasaniah, 2023; Brass, 2004; Taşbozan, 2007). Kimyasal yapısı 1927'de belirlenen L-karnitin suda yüksek çözünürlük gösterir ve 200°C'ye kadar termostabiliteye sahip bir kuaterner amin bileşiğidir (Stanley ve ark., 2013).

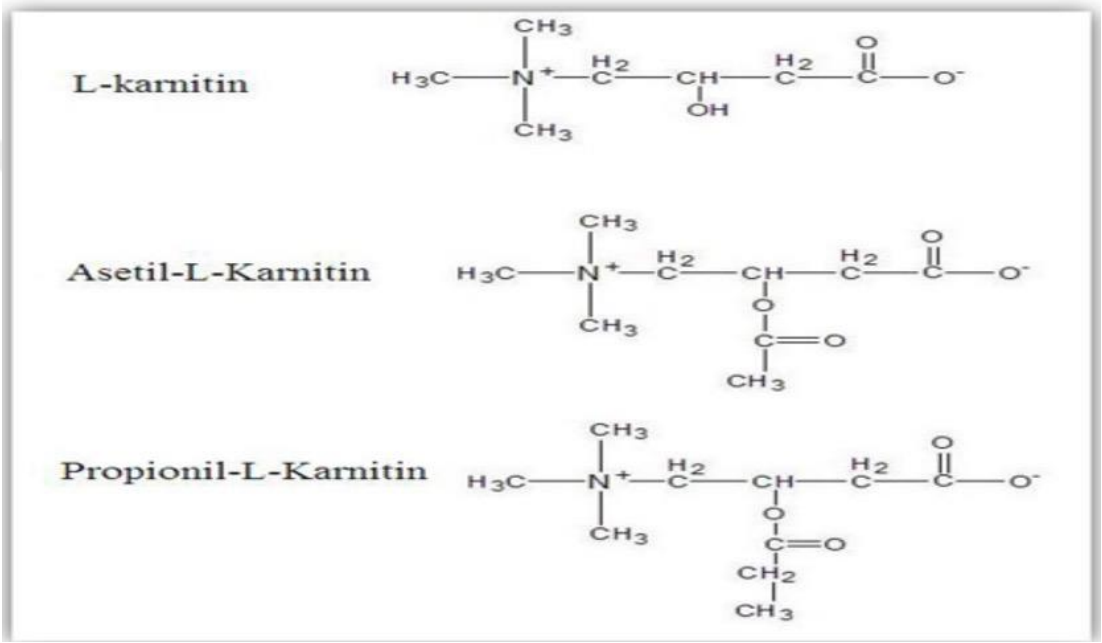
L-karnitin, yüksek enerji gereksinimi olan ve enerji ihtiyaçlarını büyük ölçüde uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal β-oksidasyonu yoluyla karşılayan kalp kası ve iskelet kası gibi dokularda hücresel enerji metabolizmasında kritik bir rol oynar (Flanagan ve ark., 2010; Pekala ve ark., 2011). L-karnitin, yağ asitlerinin mitokondri iç membranından matrikse taşınmasında temel bir kofaktör olarak görev yapar (Pereyra ve ark., 2024). Bu taşıma işlemi, yağ asitlerinin asil-KoA türevlerine dönüştürülerek enerji üretim döngüsüne dahil edilmesi için zorunludur (Longo ve ark., 2016; Malaguarnera ve ark., 2023). L-karnitin olmadan, uzun zincirli yağ asitleri mitokondriye geçiş yapamaz ve bu dokularda oksidatif fosforilasyon yoluyla adenozin trifosfat (ATP) sentezi gerçekleşemez (Li ve ark., 2023). Bu nedenle L-karnitin, hem insan hem de hayvan beslenmesinde, özellikle enerji homeostazının sürdürülmesi açısından hayati bir öneme sahiptir (Wirmani ve Cirulli, 2022). L-karnitin, enzimatik reaksiyonlar için gerekli moleküler tanınmayı sağlar (Pekala ve ark., 2011). D formu ise L-karnitinin biyolojik fonksiyonlarını yerine getiremez, aksine L formunun aktivitesini engeller ve yüksek dozlarda toksik etki gösterir (Özçelik ve Yalçın, 2009).

Bu etkilerinden dolayı metabolik bozukluklar ve yüksek efor gerektiren sporlarla uğraşan sporcular tarafından performans artırmak amacıyla takviye olarak L-karnitin kullanımı popüler hale gelmiştir (Brass, 2000; Kalkan ve ark., 2024). Günümüzde L-karnitin, mitokondriyal fonksiyonlar, nörodejeneratif hastalıklar ve yaşlanma araştırmalarında önemli bir molekül olarak incelenmektedir (Fielding ve ark., 2018).

Ekzojen L-karnitin takviyesi, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında görev alarak β-oksidasyon sürecini desteklemekte ve bu mekanizma aracılığıyla yağ metabolizmasını hızlandırmada etkili olduğu değerlendirilmektedir (Rospond ve Chłopicka, 2013). L-karnitin, mitokondriyal membranların yağ açil-CoA esterlerine karşı geçirimsiz olmasından kaynaklanan yapısal engeli aşarak açilkarnitin oluşumunu sağlamakta ve böylece mitokondriyal yağ asidi akışını doğrudan artırabilmektedir (Longo ve ark., 2016; Pekala ve ark., 2011; Virmani ve Cirulli, 2022). Ayrıca membran fosfolipidlerinin asetillenmesi ve amfifilik özellikleri sayesinde hücre membranlarının yapısal bütünlüğünün korunmasında da rol oynar (Jones ark., 2010; Reuter ve Evans, 2012; Zammit ark., 2017). Bunun yanında, asetil-CoA/CoA oranının düzenlenmesinde tampon görevi görerek karbonhidrat ve lipid metabolizmasında enerji üretimi için asetil grubunun rezervuarı şeklinde de işlev görür (Abdelrazik ve ark., 2009; Jankowska-Kulawy ve ark., 2022; Mingorance ve ark., 2011;). Memelilerde L-karnitin, lizin ve metiyonin amino asitlerinden sentezlenen ve yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyon kaskadında kilit rol oynayan endojen bir metabolit olarak tanımlanmaktadır (Adeva-Andany ve ark., 2017; li ve ark., 2021; Zhao ve ark., 2018). Bu bileşik, karnitin asiltransferaz enzim ailesi tarafından katalizlenen reaksiyonlarda yağ asitlerinin mitokondriyal matrikse taşınmasını sağlayarak enerji üretim süreçlerini düzenler (Giudetti ve ark., 2019; Seiler ve ark., 2014; Yao ve ark., 2023). L-karnitin, kimyasal yapı itibarıyla amino asitlerle benzerlik göstermekle birlikte, protein sentezine doğrudan katılmaması nedeniyle klasik bir amino asit olarak sınıflandırılmaz (Flanagan ve ark., 2010; Pekala ve ark., 2011; Wang ve ark., 2018). Bununla birlikte, B grubu vitaminleriyle metabolik ilişkisi ve koenzim görevi üstlenmesi, onu vitamin benzeri bir bileşik olarak tanımlanmasını sağlamaktadır (Flanagan ve ark., 2010; Kopelevich, 2005; Rebouche, 2004).

L-karnitinin, asetil-L-karnitin ve propionil-L-karnitin olmak üzere iki kimyasal formu bulunmaktadır (Ferreira ve McKenna, 2017; Taşbozan, 2005) (Şekil 2.3). L-karnitinin hidroksil gruplarının esterleşmesiyle oluşan bu formlar kısa zincirli karnitin esterlerini temsil etmektedir (Cao ve ark., 2013; Reuter ve Evans, 2012). Endojen L-karnitin havuzu; serbest L-karnitin, kısa zincirli esterleri (asetil-L-karnitin, propionil-L-karnitin, butiril ve izobutiril-L-karnitin, valeril ve izovaleril-L-

karnitin), orta zincirli (oktanil-L-karnitin) ve uzun zincirli esterleri (palmitoil-L-karnitin) içermektedir (Marzo ve Curti, 1997; Wang ve ark., 2024). L-karnitinin hidroksil grupları, aktiflenmiş yağ asitleri (açil-KoA bileşikleri) ile reaksiyona girer ve bu reaksiyon L-karnitin açil transferaz (CAT) tarafından katalizlenmesi sonucunda enerjice zengin asetil-L-karnitin oluşur (Harmeyer, 2002). Açil-L-karnitinler, açil gruplarının açil koenzim A (KoA)'dan transferiyle kısa, orta ve uzun zincirli esterleri temsil eder (Stephens ve ark., 2007; Ulinski ve ark., 2023).



Şekil 2.3. L-karnitin ve diğer kimyasal formları

2.5.2. Doğal L karnitin Kaynakları

Bitkisel kaynaklı gıdalar düşük miktarda L-karnitin içerirken, hayvansal gıdalardan kırmızı et, kümes hayvanları ve süt ürünleri önemli L-karnitin kaynakları olarak öne çıkarken, meyve, sebze ve tahıllar ile bitkisel ve hayvansal kökenli yağlarda L-karnitin yok veya çok azdır (Gupta ve ark., 2018; Sansar ve Yeşilkaya, 2021). Deniz ürünlerinin de L-karnitin seviyeleri düşüktür (Demarquoy ve ark., 2004; Rigault ve ark., 2008). Bu nedenle omnivor beslenme alışkanlığı, önerilen günlük L-karnitin alımını karşılamaya elverişli bulunurken, vejetaryen diyetin bu gereksinimi karşılamakta yetersiz kaldığı gözlemlenmiştir. Demarquoy ve ark. (2004) tarafından

yapılan bir çalışmada, batı ülkelerinde yaygın olarak tüketilen bazı besinlerdeki serbest L-karnitin düzeyi Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Bazı besin ham maddelerinde doğal L-karnitin içerikleri (Zeyner ve Harmeyer 1999; Demarquoy ve ark., 2004).

Besin Kaynağı	L-Karnitin (mg/kg)	Besin Kaynağı	L-Karnitin (mg/kg)
Buğday, Arpa, Mısır, Yulaf	<10	İnek Sütü	50
Soya Fasulyesi Unu	12	Keçi Sütü	15-20
Buğday Kepeği		Koyun Sütü	130-320
Buğday Unu	<10	Kısrak Sütü	10-50
Havuç	0,4	Yağsız Süt Tozu	12-150
Ekmek	0,4	Peynir Altı Suyu Tozu	300-1000
Pirinç	0,3	Kuzu Eti	190
Muz	0,1	Sığır Eti	143
Domates	0,1	Domuz Eti	25
Mantar	2,6	Kanatlı Eti	13
Yumurta	0,8	Balık	10-50

L-karnitinin enerji metabolizmasındaki temel rolünün ötesinde, çeşitli fizyolojik sistemler üzerinde terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Tork ve ark. (2024), L-karnitinin nöroprotektif etkileri aracılığıyla yaşlanma sürecini modüle edebileceğini ve hafıza fonksiyonlarını iyileştirebileceği bildirilmiştir. Kardiyovasküler sistemde, miyokardiyal enerji metabolizmasını düzenleyerek kalp yetmezliği ve iskemik olayların yönetiminde yardımcı bir ajan olarak değerlendirilmektedir (Elantary ve Othman, 2024; Mosawi, 2021). ayrıca periferik arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda endotel fonksiyonunu iyileştirici etkiler gösterdiği de ileri sürülmüştür (Elantary ve Othman, 2024; Signorelli ve ark., 2006). L-karnitinin, Alzheimer patolojisinde gözlenen mitokondriyal disfonksiyonu hedef alarak hastalığın ilerleyişini yavaşlatma potansiyeli taşıdığı belirtilmiştir (Tork ve ark., 2024; Figueiredo, 2022). İmmün yetmezlik durumlarında, özellikle HIV/AIDS tedavisinde yardımcı destek olarak kullanımı araştırılmış; hücresel enerji homeostazını koruyucu etkileri rapor edilmiştir (Cruciani ve ark., 2015; Rezaee ve ark., 2012). Reprodüktif tıpta, spermatozoa motilitesini ve olgunlaşmasını artırarak erkek infertilitesinin yönetiminde etkili olduğu gösterilmiştir (Niu ve ark., 2025; Ma ve ark., 2025). Spor hekimliğinde, egzersiz performansını artırma ve egzersiz kaynaklı kas hasarını azaltma amaçlı

kullanılmaktadır (Caballero-García ve ark., 2023). Farmakolojik etkileşimler açısından, bazı ilaçların neden olduğu sekonder karnitin eksikliğini önleyici rolü bulunmakta; nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda ise nörotransmitter metabolizmasını düzenleyerek depresyon ve diğer sinirsel rahatsızlıkların semptomlarını hafifletebileceği öne sürülmektedir (Bigio ve ark., 2024; Wang ve ark., 2024). Son olarak, metabolik sendrom ve endokrinolojik bozukluklar kapsamında; obezite yönetimi, glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve insülin duyarlılığının artırılması yoluyla tip 2 diyabet tedavisine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Khodadadi ve Abbasi, 2022; Mirrafiei ve ark., 2024).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HAYVAN MATERYALİ

Çalışma Erciyes Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kurulu'nun (ERÜ-HADYEK) 02.08.2023 tarih ve 23/143 karar nolu izniyle Erciyes Üniversitesi, Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çalışmada standart bakım ve beslenme koşullarında altı haftalık yaşta 250-300 gram ağırlığı sekizer adet, toplamda 16 adet Wistar Albino erkek rat kontrol ve deney grubu olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Deneyde kullanılacak ratlar Erciyes Üniversitesi, Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (DEKAM) temin edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Araştırma çalışması için kullanılacak deney ve kontrol grubu ratlar

3.2. BARINMA VE YETİŞTİRME KOŞULLARI

Çalışmanın kullanılan laboratuvar hayvanları Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde (DEKAM), yetkili Veteriner Hekimin kontrolünde ve her bir rat ayrı bireysel kafeste barındırıldı. Deneye başlamadan önce ratlar laboratuvar şartlarında bir gün kafeslerinde bekletilerek ortama adapte olmaları sağlandı. Ratlar deney süresince 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ışık döngüsünde, 22-24°C oda sıcaklığında tutulmuş, standart pelet yem ve musluk suyu ile beslendi.

3.3. ÇALIŞMA GRUPLARI VE UYGULAMALAR

Ölme riskine karşı çalışmanın deney (Deney Grubu: DG) ve kontrol (Kontrol Grubu: KG) grubları 8'er hayvandan oluşturuldu. Mevcut çalışmalar doğrultusunda çalışmamızda uygulanan L-karnitin dozu 250 mg/kg ve uygulama süresi ise 28 gün olarak belirlenmiştir (Tousson ve ark., 2016; Esmail ve ark., 2021; Badawy ve ark., 2022). Grublardaki ratların kiloları haftalık olarak tartılmış, deney grubundaki ratlara günlük olarak: 250 mg/Kg (Esmail ve ark., 2021) oral gavaj yoluyla L Karnitin (Sigma Aldrich Cas No: 545-15-1) verilmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. DG grubu ratlara verilecek olan L karnitinin tartılması, DG ve KG grubu ratlara gavaj uygulaması

3.4. DENEY VE KONTROL GRUPLARINDAN BİYOPSİ ALINMASI

Çalışma sonunda çalışma grublarında yer alan deney hayvanlarının acı, ağrı ve eziyet çekmemesi için tüm cerrahi işlemler intraperitonal 60 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin verilerek yapılan genel anestezi altında gerçekleştirildi. Anesteziye alınan ratlarda lipid parametre değerlerinin belirlenmesi için kan örnekleri ratlar sırt üstü pozisyonda yatırılarak insülin enjektörü kullanılarak ksifosterna orta hattın biraz solundan kalp atımları hissedilerek 20-30 derecelik açı ile kalbe girilerek alındı. Alınan kanların hemolize olmasını engellemek için biyokimya tüplerine konulup 12000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri DG ve KG grubu ratlara ait HDL-K, LDL-K, TG ve toplam kolesterol (TK) değerlerinin belirlenmesi için kullanıldı. Serum lipid parametrelerinin tespiti için Erciyes Üniversitesi Merkez Labaratuvarından hizmet alımı şeklinde gerçekleştirildi. Histolojik analizler ve gen ekspresyonu çalışması için her dokudan iki örnek alınacak şekilde karaciğer, ince bağırsak, abdominal yağ doku örnekleri alındı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Sakrifikasyon için anestezikler ve doku toplama işlemi

Histopatolojik ve immunohistokimyasal çalışmalar için alınan doku örnekleri %10'lük formaldehitte saklanırken; ekpresyon çalışmaları için alınan doku örnekleri ekspresyon çalışmalarına kadar -80°C'e muhafaza edildi.

3.5. HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER

3.5.1 Histopatolojik doku takibi ve yapısal değişliklerin incelenmesi

Karaciğer, ince bağırsak ve abdominal yağ doku örneklerinin %10'luk formaldehit ile tespit edilmesinden sonra, doku örneklerinin takibi rutin ışık mikroskobu ile yapıldı. Parafin içinde bloklanan karaciğerler, ince bağırsak ve abdominal yağ dokularından (Tablo 3.1) mikrotomla 5 µm'lik kesitler alındı. Alınan histolojik doku kesitlerinde, farklı yapıları değerlendirmek için aşağıda listelenen üç farklı boyama yöntemi uygulandı.

1. Normal histolojik yapıyı incelebilmek amacıyla Hematoksilen&Eozin (H&E) boyama (Tablo 3.2),
2. Hepatositlerin glukojen içeriğini ve goblet hücrelerini belirlemek için Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama (Tablo 3.4),
3. Bağ dokusunun özellikle kollogen lif içeriğini belirlemek amacıyla Massson'un Trikrom (MT) boyaması yapıldı (Tablo 3.3)

Karaciğer kesitlerinde sinüzoidal dilatasyon, portal alanda bağ dokusu artışı, hepatositlerde balonlaşma ve glikojen yoğunluğu ile inflamatuar hücre infilitrasyonu için üç boyama yöntemi uygulanmış ve parametre için nötr ölçeklenen sınıflama (yok = 0, hafif = 1, orta = 2, şiddetli = 3) kullanılarak semptomlar arası farklılıklar değerlendirildi. İlaveten adipositlerin ortalama çapı, Olympus BX51 mikroskobunda 40'lık büyültmede elde edilen görüntüde adipositin uzun ve kısa ekseni (n=35) Image J software programı ile ölçülerek hesaplandı.

Tablo 3.1. Doku takip aşamaları

Sıra	İşlem	Süre
1	%10 Formaldehit	72 saat
2	Musluk suyu	1 gece
3	%50, 70, 80 ve 96 alkol	1 saat (Her alkol basamağı için)
4	Absolü alkol	1 saat (Üç defa)
5	Ksilen	½ saat (Üç defa)
6	Eriyik parafin (60 ^{o}C)	1 gece
7	Bloklama	

Tablo 3.2. Hematoksilen&Eozin boyama metodu

Sıra	İşlem	Süre
1	Etüv (60°C)	2 saat
2	Ksilen	3x10 dakika
3	Absolü alkol	2x5 dakika
4	%96, 80, 70 ve 50 alkol	5'er dakika
5	Musluk suyu	5 dakika
6	Hematoksilen	5-8 dakika
7	Musluk suyu	5 dakika
8	Eozin	3-5 dakika
9	Musluk suyu	5 dakika
10	%50, 70, 80 ve 96 alkol	5'er dakika
11	Absolü alkol	3x5 dakika
12	Ksilen	3x20 dakika
13	Kapatma	

Tablo 3.3. Masson Trikrom boyama metodu

Sıra	İşlem	Süre	Sıra	İşlem	Süre
1	Etüv (60°C)	2 s	10	Fosfomolibdik asit	5 dk
2	Ksilen	3x10 dk	11	Anilin blue	5 dk
3	Absolü alkol	2x5 dk	12	Distile su	5 dk
4	%96, 80, 70 ve 50 alkol	5'er dk	13	%1'lik Asetik asit	2 dk
5	Musluk suyu	5 dk	14	Distile su	5 dk
6	Hematoksilen	5-8 dk	15	%50, 70, 80 ve 96 alkol	5'er dk
7	Musluk suyu	5 dk	16	Absolü alkol	3x5 dk
8	Asit fuksin	5 dk	17	Ksilen	3x20 dk
9	Distile su	5 dk	18	Kapatma	

s: saat; dk: dakika

Tablo 3.4. PAS boyama metodu

Sıra	İşlem	Süre	Sıra	İşlem	Süre
1	Etüv (60°C)	2 s	9	Akarsu	5 dk
2	Ksilen	3x10 dk	10	Mayer Hematoksilen	5 dk
3	Absolü alkol	2x5 dk	11	Akarsu	5 dk
4	%96, 80, 70 ve 50 alkol	5'er dk	12	%50, 70, 80 ve 96 alkol	5'er dk
5	Yıkama (Distile su)	5 dk	13	Absolü alkol	3x5 dk
6	Periyodik Asit (%1)	10 dk	14	Ksilen	3x20 dk
7	Akarsu	5 dk	15	Kapatma	
8	Schiff Ayracı	5 dk			

s: saat; dk: dakika

3.6. İMMUNOHİSTOKİMYASAL ANALİZ

Polilizin kaplı lamlara alınan doku örneklerinde FABP1 ve FABP3 antikorlarının belirlenmesi için immunohistokimya (IHC) boyama protokolü uygulandı. Boyama sonrasında alınan görüntüler 40X büyütmede Image J programı (Image J Rasband) kullanılarak immünreaktivite yoğunlukları ölçüldü.

Boyama için alınan kesitler deparafinizasyon için 2 saat 67°C'lik etüvde bekletildi, süre sonunda alınan kesitler etüvden alınarak oda koşullarındaki ksilene alındı ve üç kez tekrarlandı. Daha sonra preparatlar azalan alkol serilerinden (%100, %96, %80, %70) geçirildi ve dH_2O ile iki kez 3'er dk yıkandı. Son alkol uygulamasını takiben preparatlar 12 dk %3'lük H_2O_2'de bekletildi ve süre sonunda iki kez 5'er dk phosphate buffered saline (PBS) solüsyonu ile yıkadı. Yıkama işlemini taiben preparatlar mikrodalga fırında 600W'de 5 dk %5'lik sitrat tamponu ile muamele edildikten sonra, tekrar iki kez 5'er dk PBS ile yıkandı. Kesitler %10'luk keçi bloklama serumunda oda ısısında 5 dakika inkübe edildikten sonra primer antikor basamağına geçildi. FABP1 (PA5-28945; İnvitrohen) ve FABP3 (PA5-94963; İnvitrohen) antikorları antikor seyreltici reaktif çözeltisi (Antibody Diluent Reagent Solution Ref: 003118) ile 1/500 oranlarında seyreltildi. Elde edilen doku kesitleri,

içerisinde seyreltilen antikorun bulunduğu üstü kapalı tanklarda bir gece +4°C'de bekletildi. Süre bitiminde kesitler 30 dk oda ısısında bekletildikten sonra, yine oda ısısında 10 dk boyunca biotin (Biotinylated goat anti-polyvalent) ile muamele edidikten sonra iki kez 5'er dk PBS ile yıkandı. Kesitler streptavidin peroksidaz aşamasındayken 10 dk sekonder antikorda bekletildi. İşlem sonunda incelenecek kesitler önce diaminobenzidin (DAB), sonra Gill hematoksilen ile 5 dk boyandı. Boyama işlemi bitince preparatlar artan alkol serisinden (%70, %80, %96, %100) geçirildi. Alkol serisinden sonra preparatlar 30 dk ksilende bekletilip entellan ile kapatılmış ve Olympus BX51 mikroskobu kullanılarak görüntülendi.

3.7. EKSPRESYON ANALİZLERİ

3.7.1. RNA izolasyonu

Gen ekspresyon analizleri için kullanılacak total RNA'lar, alınan ve -80°C'de saklanan doku örneklerinden QIAzol Lysis Reagent (Qiagen) ile izole edildi (Özdemir, 2015).

Total RNA izolasyonu;

1- -80°C'den çıkarılan doku örnekleri havanda sıvı azot içerisinde ezilerek parçalandı (Şekil 3.4).

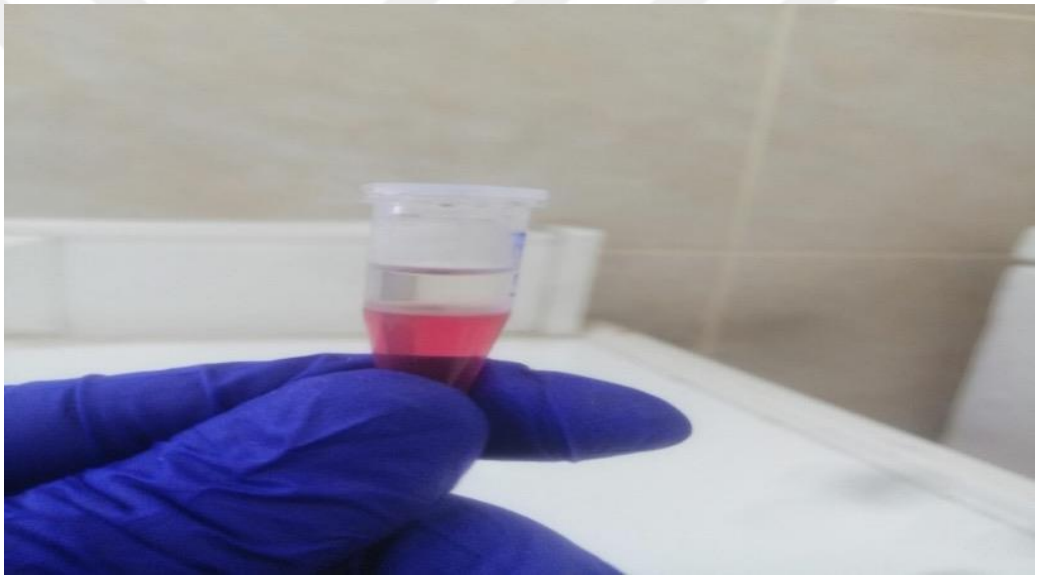


Şekil 3.4. Doku parçalama ön hazırlık aşaması

2 Havanda parçalanan doku örnekleri, 2 ml'lik önceden etiketlenmiş 1000 µl Trizol içeren ependorf tüplere alınıp enjektör yardımı ile homojenize edildi. Homojenize edilen Trizol-doku karışımları 5 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.

3. 5 dk İnkübasyon sonrası ependorf içerisindeki her bir trizol-doku karışımı üzerine 200 µl kloroform ilave edilerek örnekler 15 sn vortekslendi.

4. Vortekslenen ependorf tüplerin içindeki örnekler oda sıcaklığında 15 dk inkübasyona bırakıldı süre bitiminde 12000xg'de 15 dk +4°C'de santrifüj edildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Trizol uygulanmış dokulara kloform ilave edilmesi sonrası aköz faz ayrımı

5. Santrifüj sonrasında ependorf tüpteki aköz faz (üst sıvı) etiketlenmiş ve yeni 1,5 ml'lik ependorf tüplere alındı.

6. Yeni etiketlenmiş 1,5 ml'lik ependorf tüpe alınan aköz faz üzerine 500 µl izopropanol eklenerek ependorf tüplerin kapakları kapatıldı ve birkaç kez alt üst edilerek sıvıların homojen olarak karışması sağlandı.

7. Karışım oda sıcaklığında 10 dk bekletildi ve sonra 12000 xg'de 10 dk +4°C'de santrifüj edildi.

8. Santrifüj işlemi sonrasında oluşan süpernatant kısımlar dökülerek uzaklaştırıldı ve dipte kalan pellet ependorf tüp içinde muhafaza edildi.

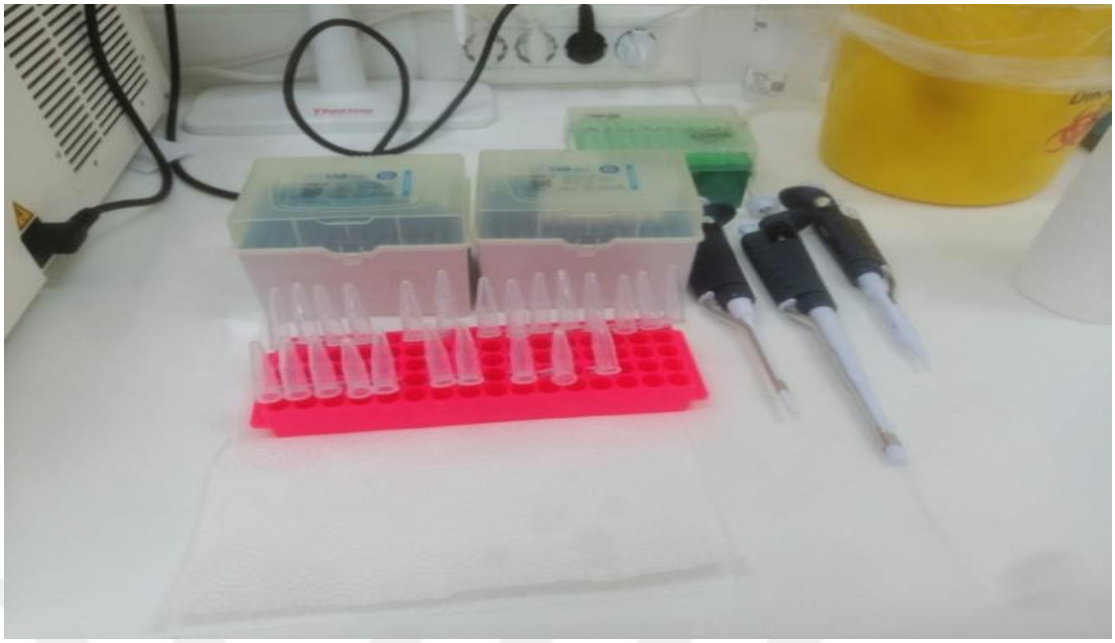
9. Her bir ependorf tüp içinde bulunan pellet örneğinin üzerine 1 ml %75'lik etanol eklenen ependorf tüpler +4°C de 7500xg'de 5 dakika santrifüj edildi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Santifüj işlemleri

10. Santrifüj işlemi sonrası ependorf tüpte oluşan süpernatant kısım ve tüplerin dibinde bulunan pelletin etrafında kalan etanol kalıntıları pipetle dikkatli bir şekilde çekilerek uzaklaştırıldı.

11. 15-20 dk oda ısısında kurumaya bırakılan ependorf tüpler içinde bulunan pelletlerin üzerine 50 µl nükleaz free water (NFW) eklenerek peletler resüspanse edildi (Şekil 3.7)



Şekil 3.7. RNA İzolasyon işlemleri kurutma aşaması

3.7.2 DNaz I uygulaması

İzole edilen RNA örneklerinde olası DNA kontaminasyonunu engellemek amacıyla yapılan DNAaz I (Sigma-Aldrich) uygulaması aşağıdaki şekilde yapıldı.

- Stok RNA'lar ve DNaz kit bileşenleri -80°C'den çıkarılan buz üzerinde çözdürüldü.
- Daha önce hazırlanıp etikelenen steril 0,2 ml'lik plastik tüplere; 8 µl izole edilen total RNA, 10X reaksiyon buffer 1 µl ve 1 µl DNaz I eklendi.
- Hazırlanan karışım kısa ve dikkatli bir şekilde karıştırılıp, 15 dk oda ısısında inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında her tüpe 1 µl DNaz stop solüsyonu eklenmiş ve tüpler 70°C'de 10 dk bekletildi.
- Süre sonunda tüpler buz üzerine alınarak inkübasyon sonlandırıldıktan sonra

RNA'lar için miktar ölçümü ve agaroz jelde görüntüleme işlemleri gerçekleştirildi.

3.7.3. Agaroz jel elektroforezi

RNA izolasyonunun başarısı ve elde edilen RNA'ların kalitesinin belirlemek için agaroz jel elektroforez yapıldı. Bu amaçla hazırlanan %1'lik agaroz jele yüklenen

RNA'ların elektroforez görüntülerine bakılarak izolasyon aşamasının başarısı hakkında karar verildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Agaroz jel elektroforezi.

Ağaroz jel elektroforezinde kullanılan solüsyon ve kimyasallar;

0,5 M EDTA solüsyonu;

Siteril cam bir beher içerisine 14,647 g etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) konuldu ve üzerine 80 ml dH2O su eklendi. Hazırlanan karışışm magnetik karıştırıcıda çözdürüldü. Hazırlanan çözeltinin pHsı, pH 8'e ayarlandı. Oluşan çözeltinin son hacmi 100 ml'ye tamamlandı.

5X Tris-Borik Asit-EDTA (TBE) solüsyonu;

Siteril cam bir beher içerisine 54 g tris, 27,5 g borik asit, 20 ml 0,5 M EDTA eklendi. Oluşan karışımın üzerine 1000 ml dH2O eklenerek magnetik karıştırıcı yardımıyla çözdürüldü.

1X (TBE) solüsyonu;

200 ml 5X TBE solüsyonu üzerine 800 ml dH2O eklendi. Oluşan 1000 ml'lik karışım mavi kapaklı otoklavlanabilir cam şişeye koyuldu. Otaklavlanabilir cam şişedeki solüsyon otoklavlanarak kullanıma hazır hale getirildi.

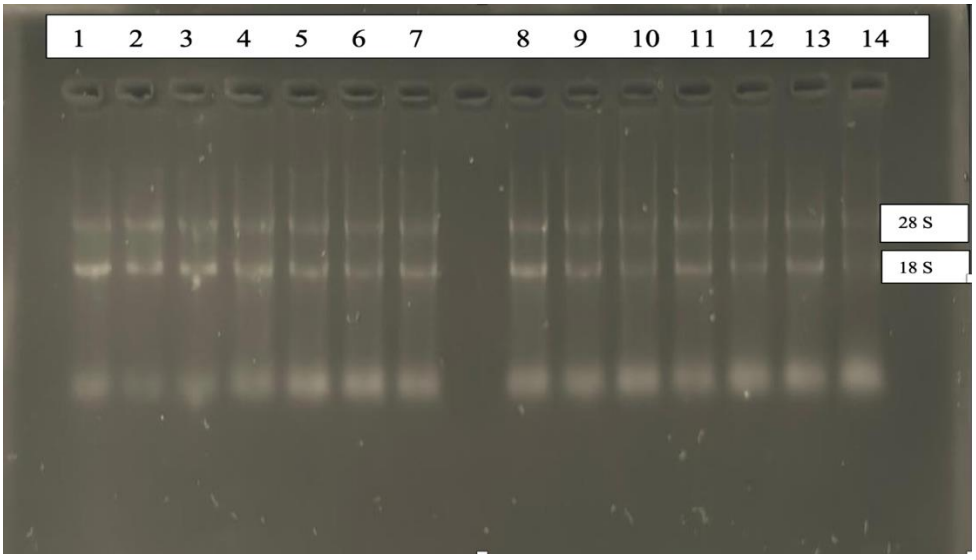
%1' lik Agaroz Jelin Hazırlanışı;

RNA bantlarını görüntülemek amacıyla %1'lik konsantrasyonda yatay agaroz jel hazırlandı. Jelin hazırlanması için cam bir beher içerisine 1 g agaroz koyuldu üzerine 100 ml 1X TBE solüsyonu eklenerek çeker ocak içersinde bulunan mikrodalga fırında 3 dakika kaynatıldı. Kaynatılan bu karışım içine 2 µl etidyum bromür ilave edildi ve homojen bir şekilde karışması sağlandı. Zemini düz olan yere yerleştirilmiş jel tepsisine taraklar yerleştirildi. Hazırlanan sıvı karışım tepi içinde bulunan tarakların bulunduğu kısıma dökülerek Jelin katı hale gelmesi beklendi. Jel Katılaştıktan sonra, taraklar dikkatlice çıkarıldı. Jel içerisinde 1X TBE elektroforez tampon solüsyonu bulunan tankına konuldu.

3.7.4. DNaz uygulanmış RNA'ların agaroz jel elektoroforezi ile görüntülenmesi

Trizol ile izole edilen total RNA'lar DNaz uygulandıktan sonra yükleme tamponu (6X loading dye, Thermo Scientific) eklenmiş 1 µl RNA, tanktaki jelin kuyucuklarına yüklendi. %1'lik agaroz jel elektroforezinde 90 voltta 40 dakika yürütüldü.

Elektroforez işlemi ile yürütülen RNA parçalarının 18S ve 28S bant görüntülerini tespit etmek amacıyla Gel Logic 200 görüntüleme sistemi kullanıldı ve bant görüntüleri kaydedildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. DNAaz uygulaması sonrası RNA agaroz jel görüntüsü

DNAaz uygulaması sonrasında c-DNA sentezi EvoScript Universal cDNA Master (Roche Ltd., Mannheim, Germany) kitinin protokolüne uygun bir şekilde gerçekleştirildi.

3.7.5. RNA Miktar Tayini

Elde edilen RNA'ların konsantrasyon ve saflıkları Mikrodigital nanodrop cihazı (Nabi Mikrodigital Nanodrop) kullanılarak yapıldı. Miktar tayinin 1 µl RNA eklenerek yapılmış, her örneğin konsantrasyon (ng/µl) ve OD260/280 sonuçları kaydedilerek değerlendirildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. Nabi-mikrodigital nanodrop cihazında RNA miktar tayini

3.7.6. cDNA sentezi

Yapılacak RT-qPCR işleminde 20 µl cDNA kullanıldı. Bu cDNA'larda içinde 1 µg RNA olacak şekilde izole edilen stok RNA'lardan EvoScript Universal cDNA

Master (Roche Ltd., Mannheim, Germany) kiti kullanılarak sentezlendi. Sentezleme işlemi kullanılan kitin protokolüne uygun olarak aşağıdaki gibi gerçekleştirildi.

İlk olarak cDNA sentezinde kullanılacak bileşenler 1 µg olacak şekilde kalıp RNA (her bir RNA örneği için tek tek hesaplandı), 5X reaksiyon buffer 4 µl, dH_2O ile toplam hacim 18 µl'ye tamamlandı. Reaksiyon bileşenleri tamamen çözülüp berraklaştıktan sonra kısa bir vorteks, ardından mini bir spin yapıldı.

Hazırlanan karışım buz üzerinde 5 dk inkübe edildi. Süre bitiminde tüpe 10X master enzim karışımından 2 µl eklenerek toplam son hacim 20 µl'ye tamamlandı ve tüpler ısı düzenleme cihazına (thermal cycler) konuldu. Thermal cyclere konulan tüplerde aşağıda belirtilen döngü koşulları ile cDNA sentezi gerçekleştirildi (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. cDNA sentezi döngü koşulları

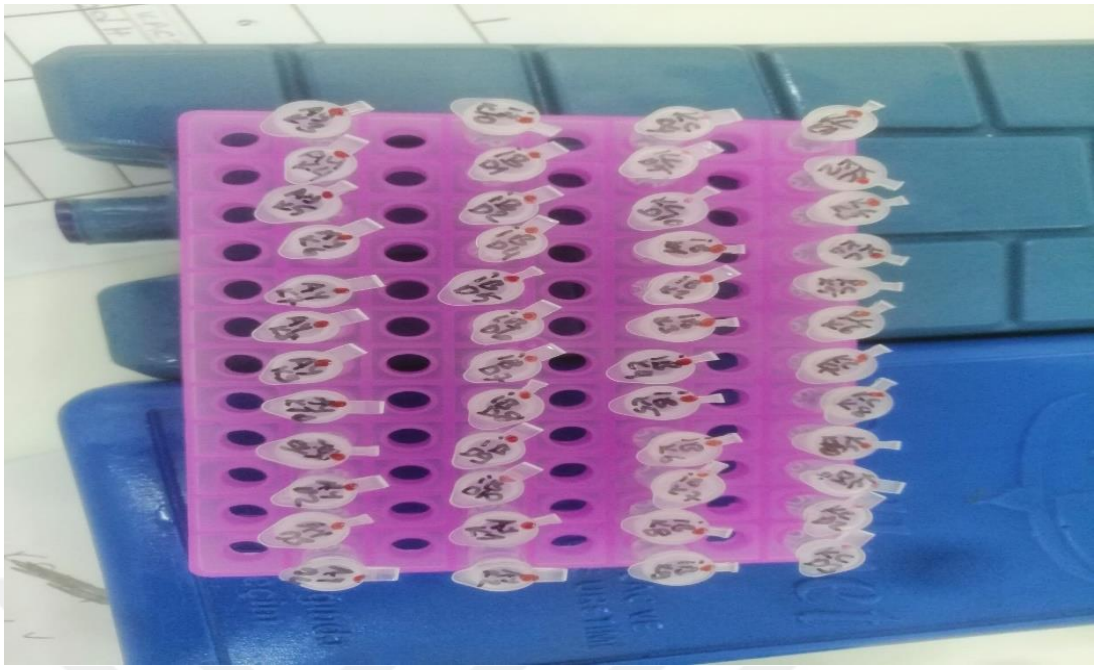
Basamaklar	**Döngü Koşulları**
1. adım	42°C'de 15 dakika
2. adım	85°C'de 5 dakika
3. adım	65°C'de 15 dakika
4. adım	Reaksiyonu durdurmak için Kit protokolünde belirtilen süre sonunda örnekler buz üzerine alındı ve sonrasında -20°C'de saklandı.

3.7.7. Real Time PCR

Hazırlanan RNA örneklerinden cDNA sentezlendikten sonra Biorad SsoAdvanced Universal Sybeer Green Süpermix kiti kullanılarak Light Cycler Nano (Roche Ltd., Mannheim, Germany) cihazında Real Time PCR analizi aşağıdaki gibi gerçekleştirildi (Tablo 8).

Real Time PCR analizi basamakları ve döngü koşulları;

1. Real - PCR işlemi öncesinde cDNA'lar 1:5 oranında seyreltildi ve PCR bileşenleri buz üzerinde çözdürüldü ve master mix dikkatlice pipetaj yapıldı (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Dokulara ait c-DNA örnekleri

Bileşenler	**Miktar**
cDNA	2,5 µl
Syber	5 µl
Primer Forward (0,5 µM)	0,5 µl
Primer Reverse (0,5 µM)	0,5 µl
PCR Grade dH2O	1,5 µl

2. Toplam hacim 10 µl'ye tamamlanacak şekilde her bir örnek hazırlandı. LightCycler Nano cihazı için 8'li strip tüpler kullanıldı. Real Time PCR cihazında aşağıdaki döngü koşulları ile sentez gerçekleştirildi (Şekil 3.12, Tablo 3.6).

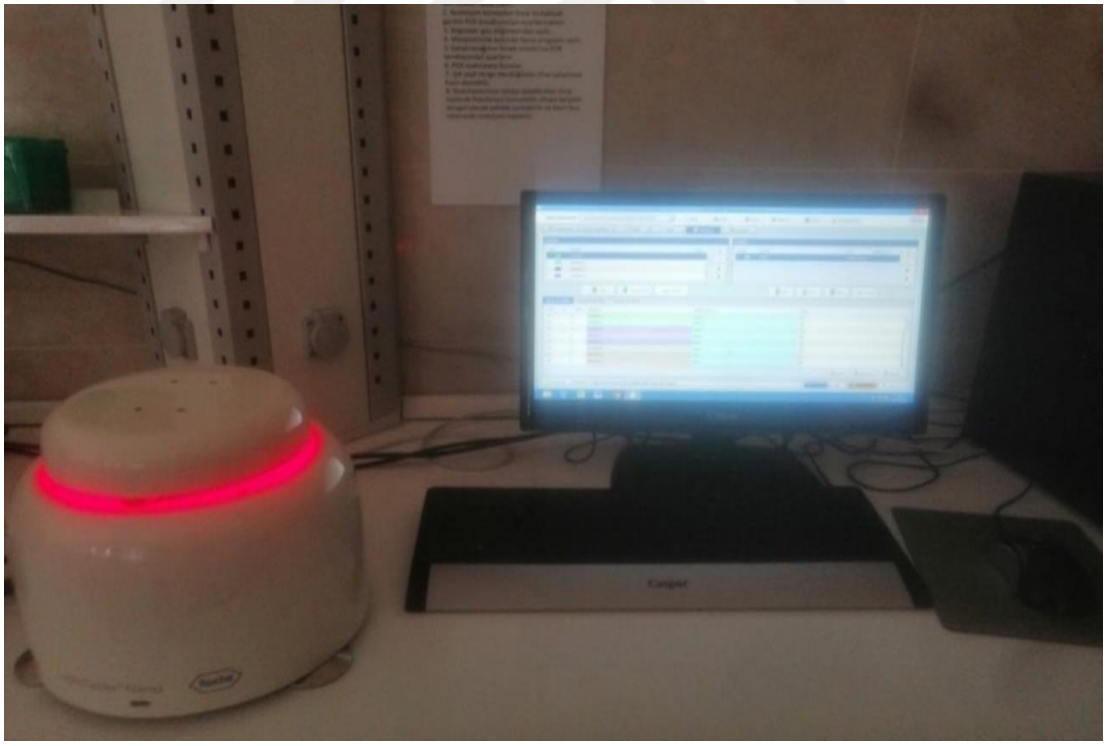
Tablo 3.6. Real Time PCR döngü koşulları

Segment	**Döngü Sayısı**	**Sıcaklık**	**Süre**
Pre-inkübasyon	1	95 ℃	10 dakika
Amplifikasyon	45	95 ℃	20 saniye
		60 ℃	20 saniye
		72 ℃	20 saniye

Örnekler iki tekrarlı olacak şekilde çalışıldı. Hedef genlere ait veriler housekeeping genleri ile normalize edildi. Real Time PCR analizi için ekspresyonu değişmeyen ve sürekli olan internal housekeeping genler *GAPDH* ve *Beta aktin* kullanıldı (Tablo 3.7). Real Time PCR tamamlandıktan sonra elde edilen Ct sonuçlarının analizleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metoduna göre gerçekleştirildi. Deney grubu ile kontrol grubu karşılaştırılarak logaritmik olarak gen ekspresyon artış - azalış oranları hesaplandı.

Tablo 3.7. Projede kullanılan mRNA primerleri

Gen Adı	**Forward (5'-3')**	**Reverse (5'-3')**	Referans
FABP1	GACCTCATCCAGAAAGGGAAG	CACGGACTTTATGCCTTTGAA	Hyder ve ark., 2010
FABP3	CAAGCCGACCACAATCAT	AGTTTGCCTCCGTCCAGT	Qin ve ark., 2022
ACTB	GATATCGCTGCGCTCGTC	TCCATATCGTCCCAGTTGG	Hyder ve ark., 2010
GAPDH	GCAAGTTCAACGGCACAG	CGCCAGTAGACTCCACGAC	Hu ve ark., 2013



Şekil 3.12. Real Time PCR cihazında ekspresyon çalışma örneği

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk, histogram, q-q grafikleri ve Levene testi ile değerlendirildi. Kontrol ve deney gruplarında genotipik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal parametreler bakımından farklılıklar Student T-testi ile test edildi; biyokimyasal parametreler ve gen ekspresyonu arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile belirlendi. Verilerin istatistik analizinde Macos Jamovi 2.6.44 programı kullanıldı ve anlamlılık düzeyi $P > 0,05$ olarak bulundu.

4. BULGULAR

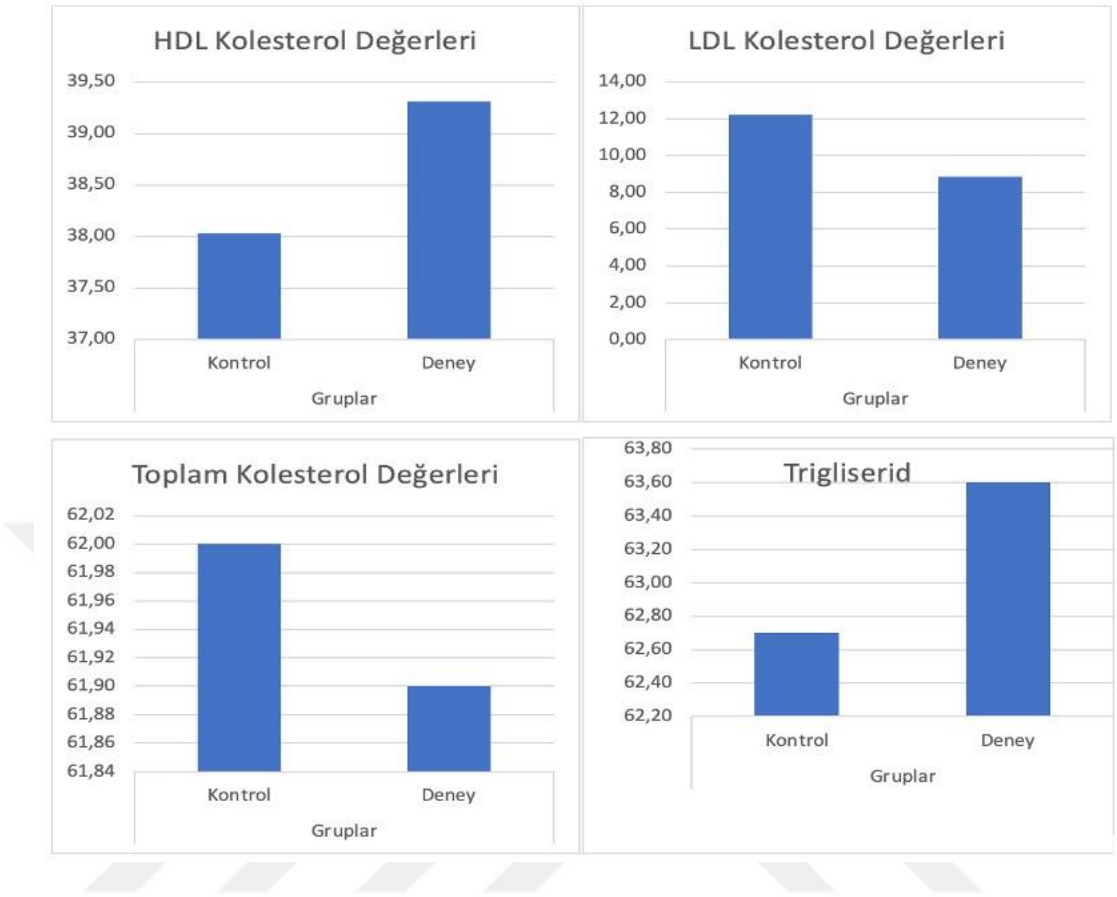
4.1. KAN PARAMETRELERİNE AİT BULGULAR

Kan serumu HDL-K, LDL-K, TK, TG seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla, HDL-K, TG seviyesinde artış eğilimi, LDL-K, TK seviyesinde azalma eğilimi gözlendi. Ancak kontrol ve deney grupları arasında HDL-K, LDL-K, TK, TG seviyeleri arasındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($P > 0,05$) (Şekil 4.1, Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara ait kan parametre değerlerinin istatistiksel önem kontrolü

Parametre	Grup	N	Ortalama ± Standart Hata	p Değeri
HDL-K	**Kontrol**	8	38,0 ± 7,05	0,731
	Deney	8	39,31 ± 9,25	
LDL-K	**Kontrol**	8	12,2 ± 4,55	0,065
	Deney	8	9,60 ± 2,85	
TK	**Kontrol**	8	64,00 ± 10,11	0,984
	Deney	8	60,50 ± 11,37	
TG	**Kontrol**	8	62,7 ± 24,91	0,924
	Deney	8	63,60 ± 16,01	

p; *gruplar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığını ifade etmektedir*



Şekil 4.1. Kontrol ve deney grublarına ait kan parametre değerleri

4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

4.2.1. Karaciğer dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi

Karaciğer dokusuna ait kesitlerin H&E ile boyanması sonucunda parankimden zengin, bağ dokusu açısından fakir bir yapı sergileyen karaciğer dokusunu dıştan kuşatan sıkı bağ dokusu yapısındaki Glisson kapsülünün her iki gruptada normal yapı sergilediği belirlendi. İlaveten karaciğer dokusu sağlıklı yapıdaki klasik altıgen şeklindeki lobüllerden meydana geliyordu. Lobüllerin merkezinde sentral venler, köşelerinde ise düzenli şekildeki portal alanlar yer almaktaydı. Aynı zamanda portal alanlarda gevşek düzenlenmiş bağ dokusu içerisinde hepatik arter, portal ven ve safra duktuslarından oluşan portal triad her iki grupta da benzer özellik sergilemekteydi (Şekil 4.2). Fakat MT ile boyanmış kontol grubuna ait kesitlerde portal alan ve sentral ven çevresinde normal yoğunlukta kollojen lif birikimi gözlenirken deney

grubunda, kontrol grubuna kıyasla kollojen lif yoğunluğunda artış meydana geldiği dikkati çekti (Şekil 4.2). İlaveten deney grubuna ait preparatlarda azda olsa sentral ven ve portal ven konjesyonu da gözlendi. Sentral ven kontrol grubunda düzenli yapı sergilemekteydi ancak deney grubunda vena santralislerin endotel yapısının bazı alanlarda yer yer bütünlüğünün bozulduğu, sinüzoidal yapıların yer yer vena santralise açıldığı, içerisinde kan hücreleri ve hyalinöz materyal yapıları tespit edildi. kontrol grubuna ait kesitler ışık mikroskobunda değerlendirildiğinde; sentral venden başlayarak klasik karaciğer lobülünün dışına doğru ışınal bir şekilde organize olmuş düzenli hepatosit hücre kordonları şeklinde olduğu, sinüzoidlerin ve sinüzoidleri çevreleyen endotel ve Kuffer hücrelerinin normal histolojik yapı sergilediği tespit edildi. Bu durumun aksine deney grubunda sental venden lobülün periferine doğru hepatosit hücrelerinin ışınsal dizilerek oluşturduğu kordonlarının yapılarında bozulma, sinüzoidal dilatasyon, sinüzoidal bölgelerde yer yer odaksal görünümde nekrotik ve yama tarzında minimal seviyede mononüklear hücre infilitrasyonlarının bulunduğu, sinüzoidlerin duvarında bulunan Kuffer hücrelerinin daha sık görüldüğü ve irileştiği gözlendi (Şekil 4.2). Kontrol grubunda polihedral yapıdaki hepatositlerin çoğunlukla yuvarlak ve merkezi ökromatik çekirdeğe, asidifilik sitoplazmaya sahip olduğu gözlendi. Bununla birlikte sayıları az olmakla birlikte çift çekirdekli hücrelerin varlığı dikkat çekti. Deney grubunda hepatositlerin normal görünümden daha büyük boyutta olduğu ve sınırlarının net olarak ayırt edilmediği ve komşu hücrelere göre mezkezi yerleşimli çekirdeklerin bir kısmının irileştiği, nekrotik alanlarda ise piknotik çekirdekli hepatositlerin olduğu saptandı. İlaveten kontrol grubuna kıyasla hepatositler arasında çift çekirdekli hücre sayısının da arttığı dikkat çekiciydi.

Kontrol grubuna ait karaciğer dokularının PAS yöntemi ile boyanmış kesitlerinin küçük ve büyük büyütmeleri incelendiğinde (Şekil 4.3) farklı yoğunlukta glikojen içeriğine sahip PAS pozitif ya da negatif hepatositlerin karaciğer dokusu içinde belli bir yerde lokalize olmayıp Zon1, Zon2 ve Zon 3 bölgelerindeki karaciğer parankimine diffüz bir dağılım gösterdiği izlendi. Deney grubuna ait kesitlerde Zon 1 ve Zon 2 bölgesinde (portal alana en yakın bölge) hepatositlerin balonsu görünüm kazandığı ve yer yer nekroz (sentrilobüler nekroz) alanlarının arttığı tespit edildi. İlaveten sentral venden portal alana doğru hepatosit sitoplazmasında az sayıda ve

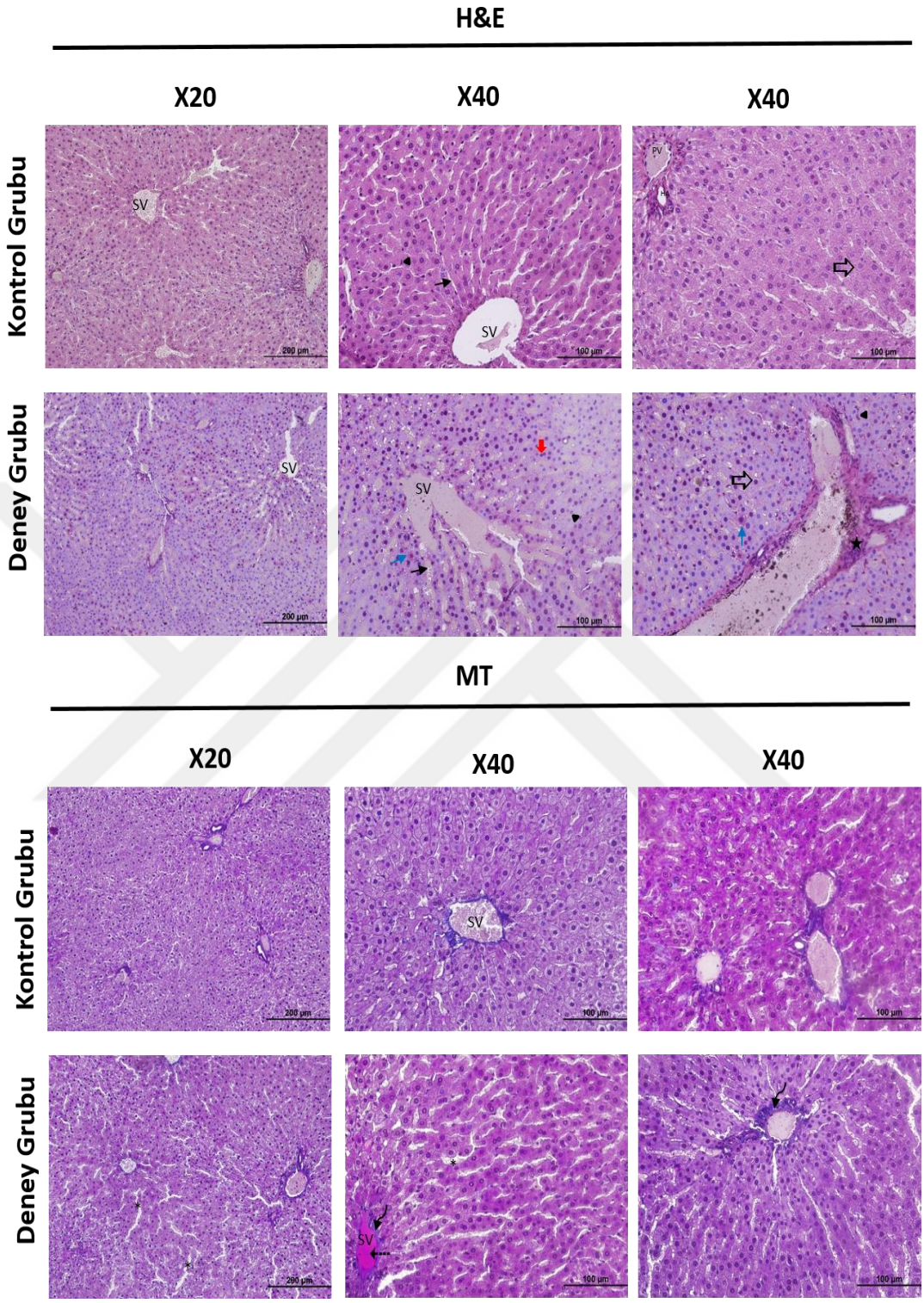
hafif mikrovezikuler ve makrovezikuler yağ damlacıkları ve bazı hücrelerde vakuolizasyon artışı saptandı. Özellikle deney grubuna ait PAS ile boyanmış kesitlerde, Zon 3 bölgesinde (sentral vene en yakın bölge) yağlanmanın yanı sıra glukojen içeren hepatositler pembe renkte boyanmış olarak izlendi (PAS+) ve glukojen içerikleri oldukça yoğundu ve kümeler halinde soluk sitoplazmalı hepatositler arasında dikkat çekiciydi.

Karaciğer kesitlerinin H&E, MT ve PAS ile boyanması sonucunda gözlenen; sinüzoidal dilatasyon, portal alanda bağ dokusu artışı, hepatositlerde balonlaşma ve glikojen yoğunluğu ile inflamatuar hücre infilitrasyonu değerlendirme sonuçları Tablo 4.2'de belirtildi (yok = 0, hafif = 1, orta = 2, şiddetli = 3). Deney grubunda sinüzoidal dilatasyonunu şiddeti, kontrol grubuna kıyasla artış göstermesine rağmen, bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlendi ($P > 0,05$). Portal alandaki bağ dokusu artışı gruplar arasında karşılaştırıldığında, kontrol grubuna kıyasla deney grubunda artış meydana geldiği ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde olmadığı belirlendi ($P > 0,05$). Hepatositlerde balonlaşma skorları kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırıldığında, özellikle hücre ölümü belirteci olan balonlaşmanın deney grubunda iki katına kadar artış gösterdiği, fakat istatistiksel olarak kanıtlanabilir düzeye ulaşmadığı belirlendi ($P > 0,05$). Elde edilen veriler hepatositlerdeki glikojen yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde de deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($P > 0,05$). Benzer şekilde inflamatuar hücre infiltrasyonu da deney grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmayan bir artış gösterdiği belirlendi ($P > 0,05$).

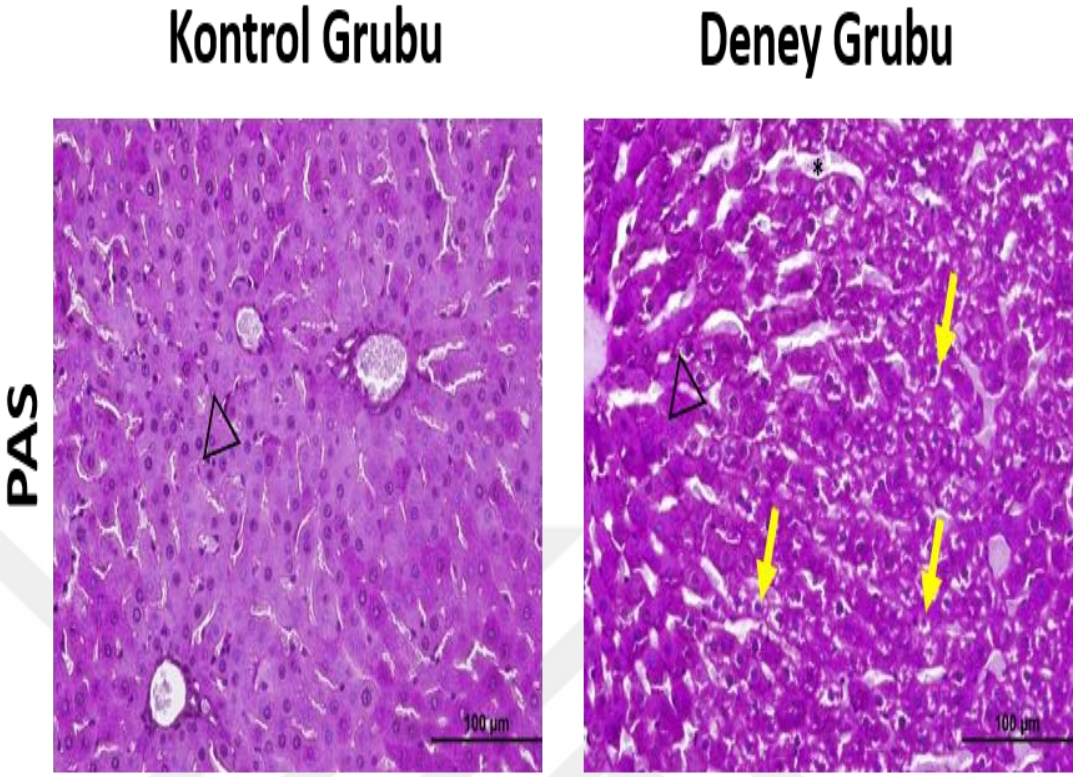
Tablo 4.2. Kontrol ve deney gruplarına ait karaciğer dokusundaki değerlendirme sonuçları.

	Kontrol Grubu		**Deney Grubu**		
	Ortalama±SD	**n**	**Ortalama±SD**	**n**	**p**
Sinüzoidal dilatasyon	0,30±0,48[a]	8	0,70±0,67[a]	8	0,145
Portal alanda bağ dokusu artışı	0,20±0,42[a]	8	0,50±0,52[a]	8	0,177
Hepatositlerde Balonlaşma	0,40±0,51[a]	8	0,80±0,78[a]	8	0,196
Hepatositlerde glikojen yoğunluğu	0,30±0,48[a]	8	0,50±0,52[a]	8	0,388
İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonu	0,50±0,52[a]	8	0,90±0,56[a]	8	0,12

Veriler ortalama ± SS (n=8) olarak gösterilmiştir. Her parametre için aynı harf anlamlı olmayan bir farkı gösterirken, farklı harfler P < 0,05'te anlamlı bir farkı göstermektedir.



Şekil 4.2. Kontrol ve deney gruplarına ait karaciğer dokusunun ışık mikroskobik görünümü (SV: Sentral Ven, ince ok: Sinüzoidal aralık, içi boş ok: Hepatosit, ok başı: Kupffer hücre, Kırmızı ok: Çift çekirdekli hepatosit, *: sinüzoidal dilatasyon, yıldız: İnflamatuar hücre infiltrasyonu, Kıvrık ok: Kollojen, Sarı ok: mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma, Kesikli ok: Vasküler konjesyon, Mavi ok: Asidofil Hücre (H&E, MT; X20,X40).



Şekil 4.3. Kontrol ve deney gruplarına ait karaciğer dokusunun ışık mikroskobik görünümü (*: sinüzoidal dilatasyon, içi boş okbaşı: PAS pozitif hücre alanı, Sarı ok: mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma (PAS, X40).

4.2.2. Abdominal yağ dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi

Kontrol ve deney gruplarından alınan abdominal yağ doku kesitlerine ait histomorfolojik bulgular, H&E, MT ve PAS boyaları ile incelenmiş olup Şekil 4.4 'te temsil edilmektedir. Düşük büyütmede yapılan incelemelerde, her iki grupta da yağ dokusunun genel mimarisinin korunduğu gözlemlendi. Yağ dokusu, bağ dokusundan oluşan septumlarla düzenli bir şekilde lobüllere ayrılmış olup, adipositler sıkışık fibroblast popülasyonu içeren ince bağ dokusu ile sıkıca paketlenmişti. Bununla birlikte, her iki gruba ait bazı kesitlerde, adiposit ve fibroblast kökenli hücre çekirdeklerinin morfolojik ayırımı oldukça güçtü. Kontrol ve deney gruplarına ait kesitlerde bağ dokusu septumları içerisinde yerleşim gösteren kan damarları net bir şekilde ayırt edilmekteydi. Rutin doku takibi sürecinde yağın çözünmesi nedeniyle adipositler, içi boş, genellikle poligonal şekilli vakuoller (yağ hücresi zeminleri) olarak görülmekteydi. Bu hücrelerin, periferik olarak konumlanmış, yassılaşmış

çekirdekleri, karakteristik "taşlı yüzük" (signet-ring) görünümünü sergilemekteydi. Kontrol grubundan farklı olarak, deney grubuna ait kesitlerde, bağ dokusu septumlarının kan damarları ve adipositlerin çevresinde kalınlaşma gösterdiği ve az sayıda da olsa inflamatuvar hücre topluluklarının varlığı dikkat çekti.

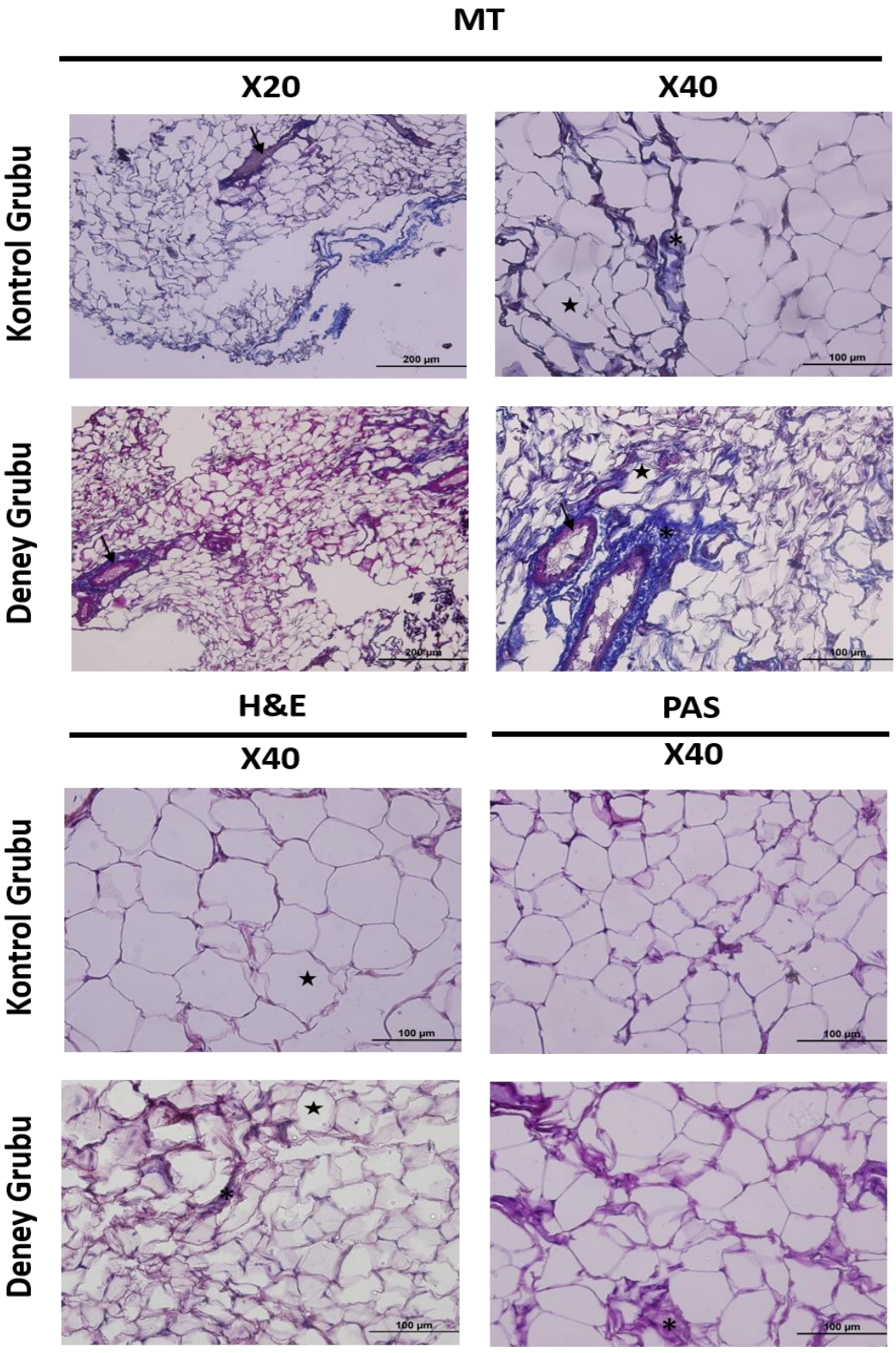
4.2.2.1. Adiposit morfometrisi

Deney grubundaki adipositlerde hafif düzeyde bir hipertrofi eğilimi gözlemlendi. Bu gözlemi nicel olarak değerlendirmek amacıyla yapılan morfometrik analizler, deney grubu adiposit çaplarının, kontrol grubuna kıyasla sayısal olarak daha yüksek bir ortalama değere sahip olduğunu göstermiştir. Ancak, istatistiksel analizler (Tablo 4.3'te detaylandırıldığı üzere), bu artışın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadığını ortaya koymuştur ($P > 0,05$).

Tablo 4.3. Kontrol ve deney gruplarına ait adipositlerin çap ölçüm sonuçları

	Kontrol grubu	**Deney grubu**	**p**
Adiposit Çaplar	51,92±8,13[a]	54,80±7,58[a]	0,202

Morfometrik analiz verileri ortalama ± SS (n=25) olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Kontrol ve deney gruplarına ait abdominal yağ dokusunun ışık mikroskobik görüntüsü. Yıldız: Periferik yerleşimli çekirdeklere sahip yağ dokusu, *: bağ dokusu septumları, Ok: kan damarları (H&E, MT, PAS;×40).

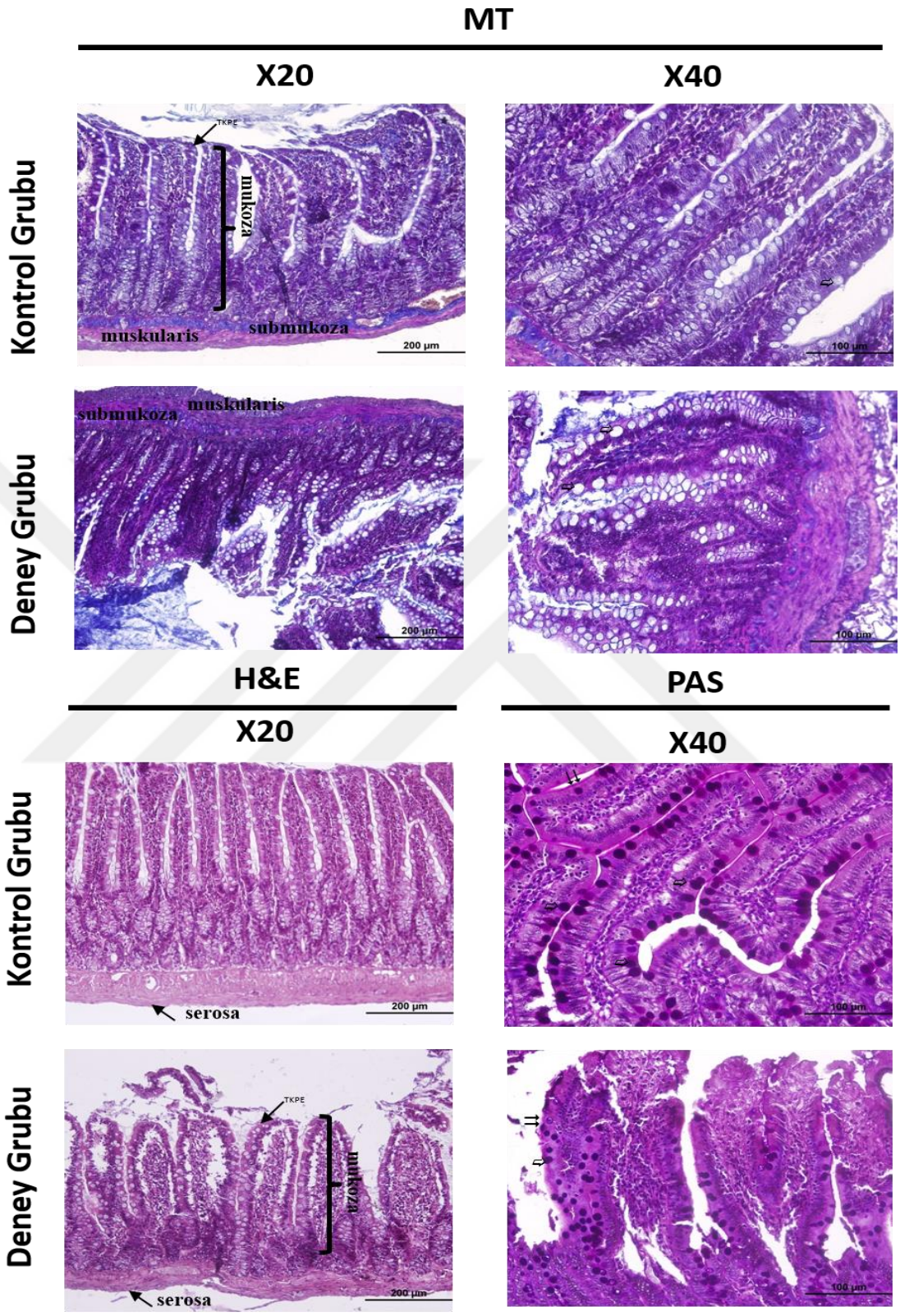
4.2.3. İnce bağırsak dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi

Kontrol ve deney gruplarından alınan ince bağırsak doku kesitlerinin histomorfolojik analizi, H&E, MT ve PAS boyaları kullanılarak gerçekleştirildi ve sonuçlar Şekil 4.5'te sunuldu.

Düşük büyütmede yapılan incelemelerde, her iki gruba ait örneklerde de tüm bağırsak duvarı tabakalarının (tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza) düzenli organizasyonunu koruduğu ve net bir şekilde ayırt edilebildiği gözlemlendi. İnce bağırsağın tüm bölgelerinde karakteristik olan ve lümene doğru uzanan villus yapıları da belirgindi.

Kontrol grubunda, intestinal mukozanın normal ve sağlam bir histolojik yapı sergilediği tespit edildi. Villuslar sıkı ve düzenli bir dizilim göstermiş, lamina propriadaki hücre populasyonu normal morfolojisini koruduğu gözlemlendi. Yüzey epitel hücreleri prizmatik şekilde olup, yuvarlak-oval formdaki çekirdekleri bazal yerleşimliydi. Ayrıca, bu tek katlı prizmatik epitel hücrelerinin apikal yüzeylerinde yer alan mikrovilluslardan oluşan fırçamsı kenar (PAS pozitif) belirgin olarak izlendi. PAS boyaması ile goblet hücrelerinden salgılanan nötral müsinler demonstre edildi ve bu hücrelerin villuslar boyunca epitel hücreleri arasına yerleştiği gösterildi. Lümene uzanan parmak şeklindeki villuslar arasındaki intervillöz aralıkların yapısı da düzenli bulundu. Epitelin altında uzanan lamina propriada ise bağ doku komponentleri, kan ve lenf damarları normal histolojik görünümdeydi. Lamina propriayı takiben, ince bir düz kas tabakası olan lamina muskularis mukoza izlendi. Tunika mukoza altındaki gevşek bağ dokudan oluşan submukoza tabakası da düzenli yapısını muhafaza etmekteydi. Tunika muskularis, içte sirküler, dışta longitudinal seyirli iki düz kas katmanından oluşmaktaydı. En dış tabakayı oluşturan tunika seroza ise gevşek bağ dokusu ve yüzeyini döşeyen yassı mezotel hücrelerinden oluşmaktaydı (Şekil 4.5). Buna karşılık, deney grubunun ışık mikroskobik incelemelerinde belirgin histopatolojik değişiklikler dikkat çekti. Villuslarda dağınık bir dizilim, genişleme, kısalma ve küntleşme ile karakterize olan yapısal bozulmalar ve boşluk oluşumları gözlemlendi. Lümene uzanan villusların apekslerinde kopmalar ve yüzey epitelinde dökülmeler kayda değerdi. Ayrıca, epitel hücrelerinin apikal yüzeyindeki mikrovillusların da organize yapısını kaybettiği tespit edildi. Epitel

dökülmesine paralel olarak, epitel hücreleri arasında dağılım gösteren goblet hücre sayısında da azalma olduğu gözlendi. Epitel altındaki lamina propriada ise kontrol grubundan farklı olarak, hafif dereceli kapiller konjesyon ve minimal düzeyde inflamatuar hücre infiltrasyonu saptandı. Bu bulgularla uyumlu olarak, mukozal tabakada ödem geliştiği belirlendi. Lamina propria ile submukozayı ayıran ince muskularis mukoza tabakası ise kontrol grubundakine benzer şekilde korunmuştu. Bunların dışında, tunika submukoza, muskularis ve seroza katmanlarında kontrol grubuna kıyasla kayda değer bir patolojik bulguya rastlanmadı.



Şekil 4.5. Kontrol ve deney gruplarına ait ince bağırsak dokusunun ışık mikroskobik görüntüsü. TKPE: Tek katlı prizmatik epitel, Çift ok: mikrovillus, İçi boş ok: Goblet (H&E, MT, PAS; X20, X40).

4.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

4.3.1. FABP1 protein ekpresyonu

Kontrol ve deney grubtaki ratların karaciğer doku kesitlerinde, x40 objektif büyütmesi ile 35 ayrı alanda yoğunluk ölçümü yapıldı. Her iki gruptaki doku kesitlerinin tüm alanları incelendiğinde FABP1 immün boyanan hepatositlerin karaciğerde geniş bir yayılım gösterdiği, ancak vena centralis etrafındaki hepatositlerin ilk bir iki sırasında sitoplazmik ve nükleer tarzda yoğunluğun azaldığı saptanmasına rağmen, portal alanda ve sentral veni çevreleyen epitelde ise belirgin olarak gözlenmedi. Karaciğer dokusuna ait FABP1 protein ekspresyon seviyeleri kontrol grubunda 141,57±13,49 ve deney grubunda 145,75±8,41 olarak belirlendi. Deney grubunda FABP1 ekspresyon seviyesi kontrol grubuna kıyasla yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde olmadığı görüldü ($P > 0,05$) (Şekil 4.6, Tablo 4.4).

Kontrol ve deney gruplarına ait FABP1 protein ekspresyonu ince bağırsak preparatlarında en yoğun olarak, villusların uç kısımlarının ve birbirlerine bakan yan yüzlerinin çevreleyen tek katlı prizmatik mikrovilluslu epitel hücrelerinde sitoplazmik düzeyde gözlendi. Fakat epitel hücreleri arasında yerleşim gösteren tek hücreli bez özelliğindeki goblet hücrelerinde immünreaktivitenin olmadığı belirlendi. İnce bağırsak bezlerinde de tutulum yüzey epiteli kadar şiddetli olmamakla birlikte sitoplazmik düzeyde ve hücrelerin bazal kısmında mevcuttu. İnce bağırsağa ait FABP1 protein ekspresyon seviyeleri kontrol grubunda 141,60±10,92 ve deney grubunda 139,09±10,90 olarak belirlendi. Kontrol grubunda FABP1 ekspresyon seviyesi, deney grubuna kıyasla yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde değildi ($P > 0,05$) (Şekil 4.6, Tablo 4.4).

Kontrol ve deney gruptaki ratların abdominal yağ dokularına ait kesitlerde, 40'lık büyütme ile 35 ayrı alanda yoğunluk ölçümü yapıldı. Elde edilen görüntüler değerlendirildiğinde protein ekspresyon seviyesi kontrol grubunda 47,20±5,87, deney grubunda ise 49,16±5,40 olarak belirlendi. Deney grubunda kontrol grubuna kıyasla FABP1 ekspresyonunda artış meydana gelmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde değildi ($P > 0,05$) (Şekil 4.6, Tablo 4.4).

4.3.2. FABP3 protein ekpresyonu

Karaciğere yabancı bir protein olan FABP3 ise hem kontrol hem de deney gruplarındaki hepatositlerde geniş bir yayılıma sahip olmadığı görüldü. FABP1'e kıyasla az miktarda hücrede immün boyanma tespit edildi. FABP3 protein ekspresyon seviyesi deney grubunda 50,35±8,71 ve kontrol grubunda 49,13±8,54 olarak belirlendi. Deney grubuna kıyasla, kontrol grubunda FABP3 protein ekspresyon seviyesi yüksek olmasına rağmen, Deney grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($P > 0,05$) (Şekil 4.7, Tablo 4.4).

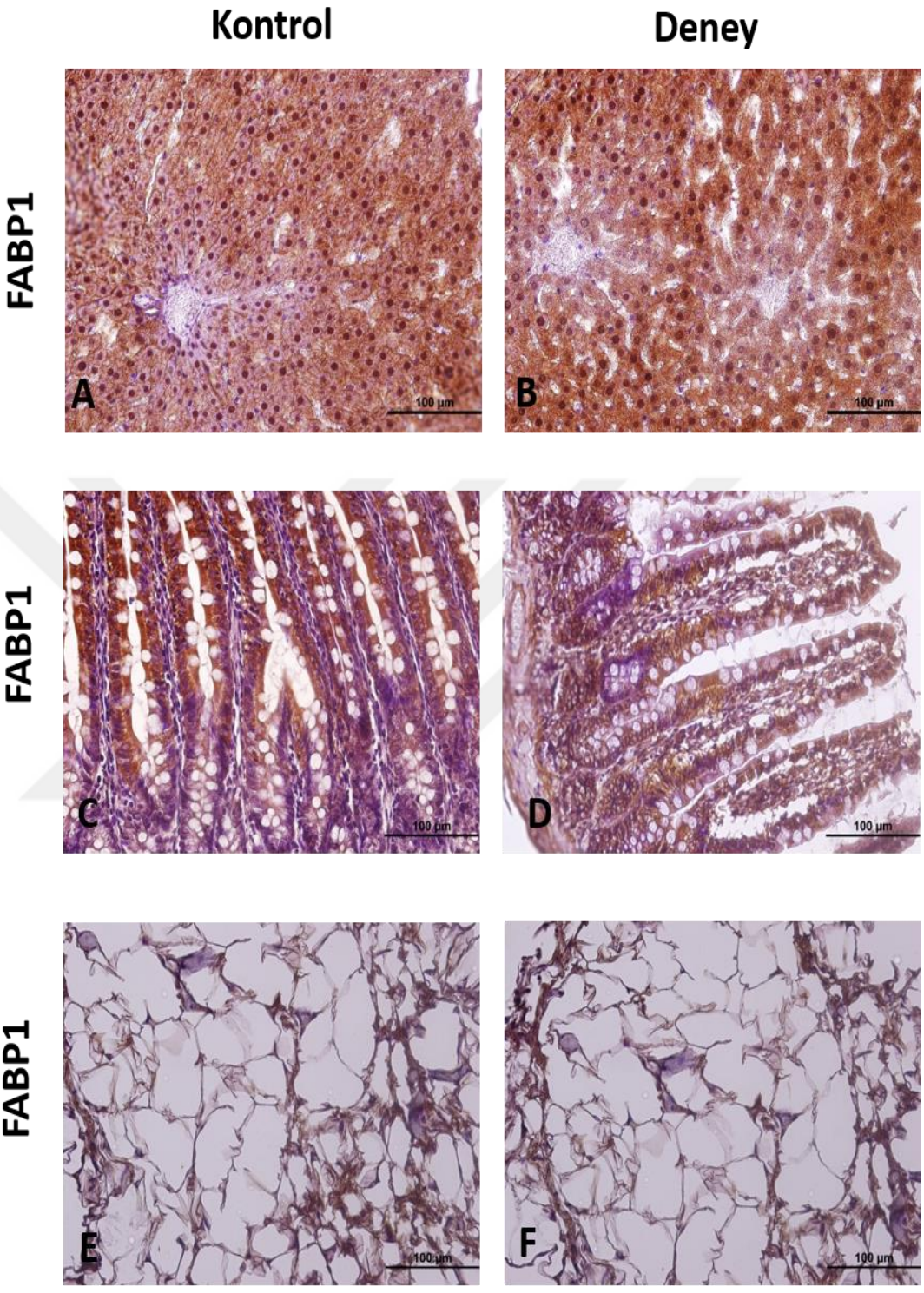
Kontrol ve deney grubunda FABP3 protein ekspresyonu ince bağırsak dokusunun tunika mukoza bölgesinde özellikle lamina epitelyalisi oluşturan epitel hücrelerinde FABP1 kadar şiddetli olmamakla birlikte mevcuttu. Buna karşılık hem FABP1'de hem de FABP3'de lamina propriya ve submukozada bulunan bağ doku hücrelerinde ve muskularis tabakasında antikor tutulumu oldukça az tespit edildi (Şekil 4.7, Tablo 4.4). FABP3 protein ekspresyon seviyesi kontrol grubunda 60,91±6,75 ve deney grubunda 57,62±11,70 olarak belirlendi. Deney grubuna kıyasla, kontrol grubunda FABP3 ekspresyon seviyesi yüksek olmasına rağmen, deney grubu ile kontrol grubu arasında FABP3 protein ekspresyonları açısından anlamlı bir fark yoktu ($P > 0,05$).

Sıçanların abdominal yağ dokusu kesitleri FABP3 antikoru ile immünohistokimyasal olarak boyandığında, protein ekspresyon seviyesi kontrol grubunda 50,09±5,94, deney grubunda ise 49,69±6,00 olarak belirlendi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde kontrol ve deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($P > 0,05$) (Şekil 4.7, Tablo 4.4).

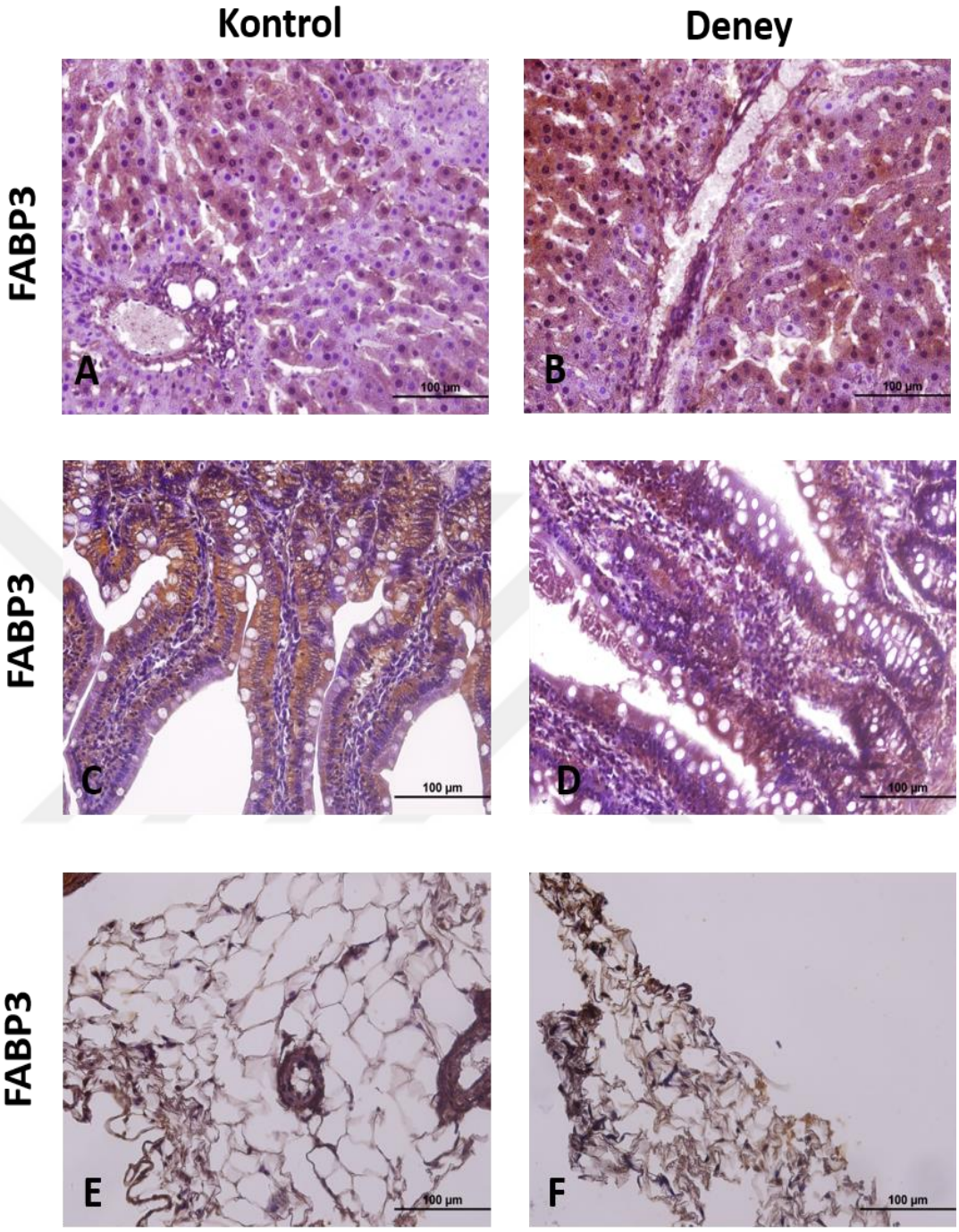
Tablo 4.4. Kontrol ve deney gruplarındaki FABP1 ve FABP3 protein ekspresyon değerlerinin istatiksel önem kontrolü

	Doku	Grup	N	Ortalama ±Standart Hata	p Değeri
FABP1	**İnce Bağırsak**	Kontrol	35	141,60±10,92	0,339
		Deney		139,09±10,90	
	Karaciğer	Kontrol	35	141,57±13,49	0,115
		Deney		145,75±8,41	
	Abdominal Yağ Dokusu	Kontrol	35	47,20 ± 5,87	0,150
		Deney		49,16 ± 5,40	
FABP3	**İnce Bağırsak**	Kontrol	35	60,91 ± 6,75	0,154
		Deney		57,62 ± 11,70	
	Karaciğer	Kontrol	35	50,35±8,71	0,554
		Deney		49,13±8,54	
	Abdominal Yağ Dokusu	Kontrol	35	50,09±5,94	0,777
		Deney		49,69±6,00	

p; *gruplar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığını ifade etmektedir*.



Şekil 4.6. Kontrol ve deney gruplarına ait FABP1 ekspresyonu: A: Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu, B: Deney grubuna ait karaciğer dokusu, C: Kontrol grubuna ait ince bağırsak dokusu, D: Deney grubuna ait ince bağırsak dokusu, E: Kontrol grubuna ait abdominal yağ dokusu, F: Deney grubuna ait abdominal yağ dokusu.



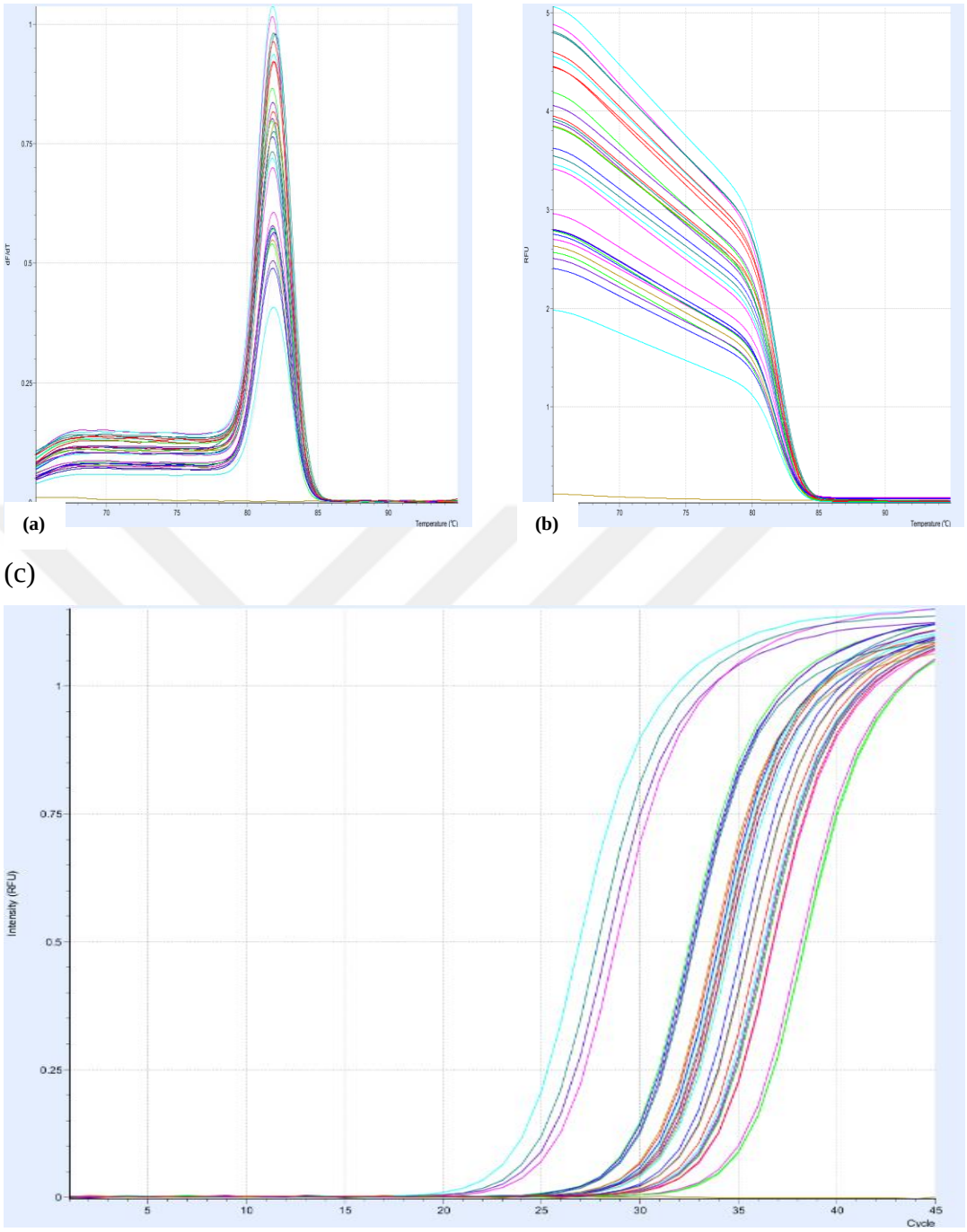
Şekil 4.7. Kontrol ve deney gruplarına ait FABP3 ekspresyonu: A: Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu, B: Deney grubuna ait karaciğer dokusu, C: Kontrol grubuna ait ince bağırsak dokusu, D: Deney grubuna ait ince bağırsak dokusu, E: Kontrol grubuna ait abdominal yağ dokusu, F: Deney grubuna ait abdominal yağ dokusu.

4.4. REAL TİME PCR BULGULARI

Real Time PCR analizi tamamlandıktan sonra elde edilen veriler excel tablosunda Livak ve Schmittggen. (2008) tarafından, tanımlanıldığı şekilde $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metoduna göre hesaplandı. *FABP1* ve *FABP3* genlerinin ekspresyon düzeyleri *GAPDH* ve *ACTB* housekeeping genleri ile normalize edildi. Logaritmik gen ekspresyon artış ve azalış oranları kontrol ve deney gruplarının karşılaştırılması ile belirlendi (Şekil 4.8). İstatistiksel analizlere ait veriler ise Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'de verilmiştir.

4.4.1. Ct grafik ve melting curve grafikleri

Real Time PCR çalışmalarında elde edilen Ct değerleri grafiği ve melting curve - erime eğrisi (65°C ve 95°C arasındaki sıcaklıklarda ısı miktarı saniyede 0,1°C arttırılarak oluşan floresan miktarının grafiği) yapıldı (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. RT-qPCR ile gen ekspresyon analizi değerlendirme aşamasında dikkate alınan temel parametreler

a) Erime eğrisi piki (Tm)
b) Erime eğrisi (Melt curve)
c) Amplifikasyon eğrisi (Ct grafiği)

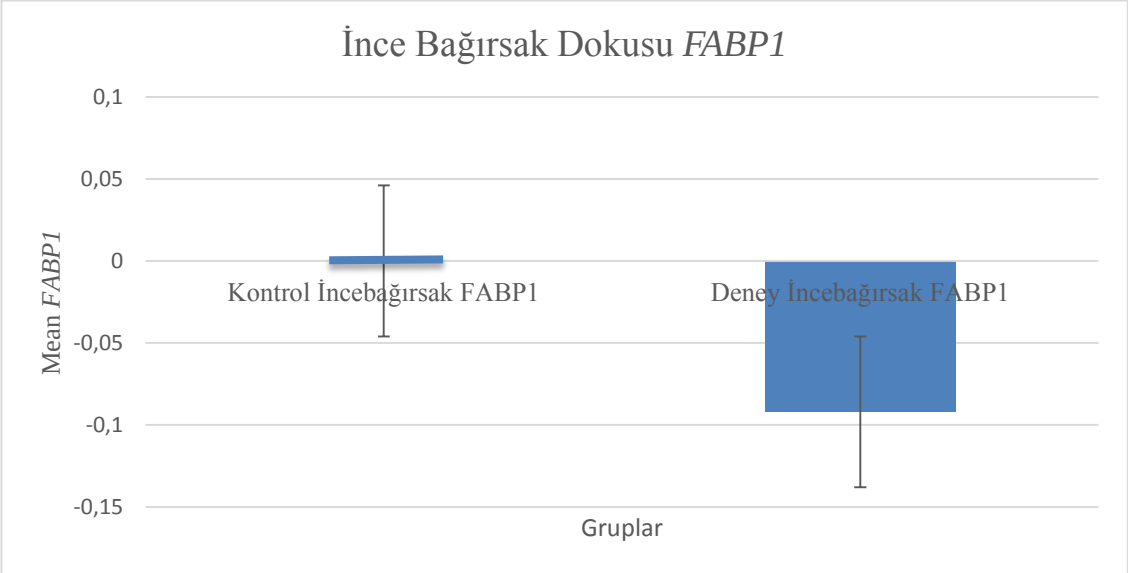
Tablo 4.5. Gruplara göre dokulardaki *FABP1* geninin ekspresyon değerlerinin istatiksel önem kontrolü

Doku	Gen	Grup	N	Ortalama ± Standart Hata	p Değeri
İnce Bağırsak	***FABP1***	**Kontrol**	8	0,00 ± 4,20	0,943
		Deney	8	-0,09 ± 0,53	
Karaciğer	***FABP1***	**Kontrol**	8	0,00 ± 1,36	0,321
		Deney	8	1,22 ± 0,28	
Abdominal Yağ Dokusu	***FABP1***	**Kontrol**	8	0,00 ± 2,11	0,335
		Deney	8	1,28 ± 1,15	

N: incelenen örnek sayısı; p: gruplar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığını ifade etmektedir.

4.4.2. İnce bağırsak dokusu *FABP1* gen ekspresyonu

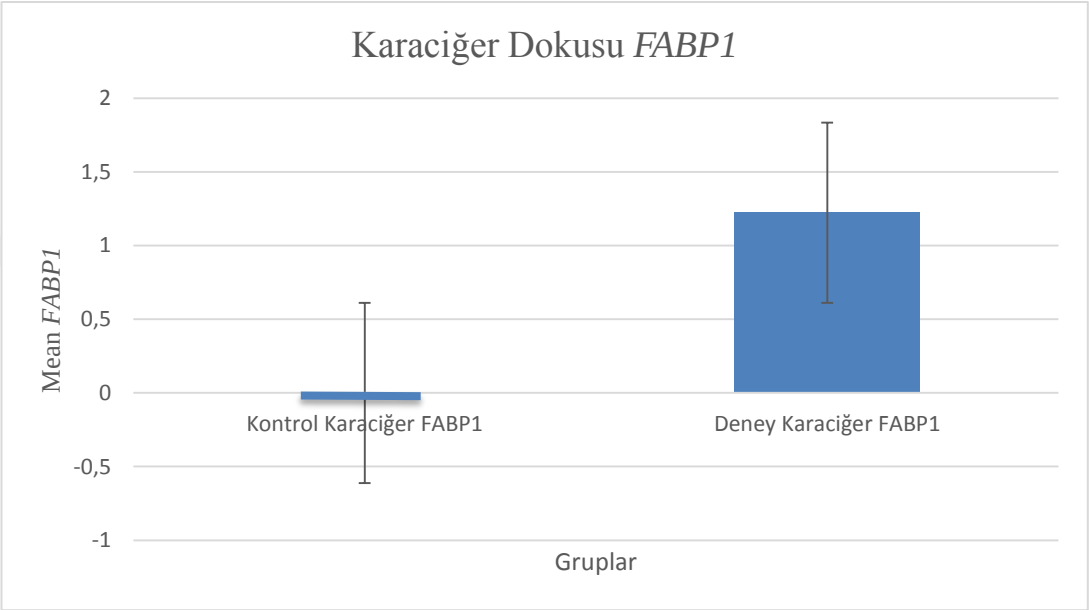
İnce bağırsak dokusunda kontrol grubuna göre, deney grubunda *FABP1* gen ekspresyon seviyesinin aşağı yönlü (down regüle) olduğu gözlendi (Şekil 4.9). Ancak *FABP1* gen ekspresyon seviyesi bakımından grup ortalamaları arasındaki farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.5).



Şekil 4.9. Gruplara göre ince bağırsak dokusu *FABP1* gen ekspresyonu

4.4.3. Karaciğer dokusu *FABP1* gen ekspresyonu

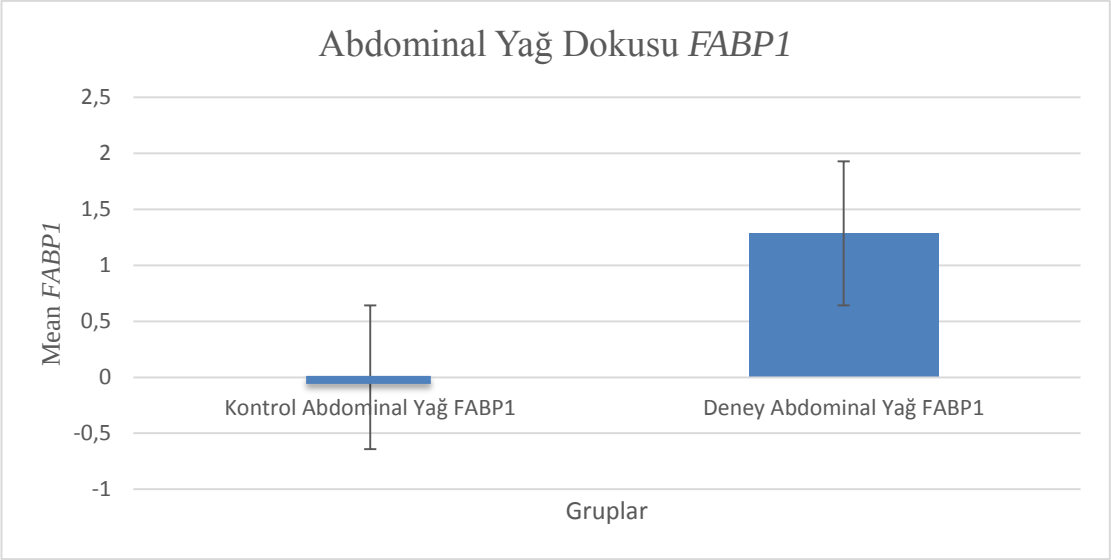
Karaciğer dokusunda kontrol grubuna göre, deney grubunda *FABP1* gen ekspresyon seviyesinin belirgin bir yukarı yönlü (up regüle) olduğu gözlendi (Şekil 4.10). Ancak *FABP1* gen ekspresyon seviyesi bakımından grup ortalamaları arasındaki farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.5).



Şekil 4.10. Gruplara göre karaciğer dokusu *FABP1* gen ekspresyonu

4.4.4. Abdominal yağ dokusu *FABP1* gen ekspresyonu

Abdominal yağ dokusunda kontrol grubuna göre, deney grubunda *FABP1* gen ekspresyon seviyesinin yukarı yönlü (up regüle) olduğu gözlendi (Şekil 4.11). Ancak *FABP1* gen ekspresyon seviyesi bakımından grup ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.5).



Şekil 4.11. Gruplara göre abdominal yağ dokusu *FABP1* gen ekspresyonu

4.4.5. FABP1 geni genel değerlendirme

FABP1 geninin ekspresyon seviyeleri, ince bağırsak, karaciğer ve abdominal yağ dokularında kontrol ve deney grupları Student's t-testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tüm dokular için elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, kontrol grubuna kıyasla, deney grubunda *FABP1* gen ekspresyonunda belirli seviyelerde incebağırsak dokusunda aşağı yönlü (down regule), abdominal yağ dokusu ve karaciğer dokusunda yukarı yönlü (up regüle) olduğu gözlendi. Ancak bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Tablo 4.5).

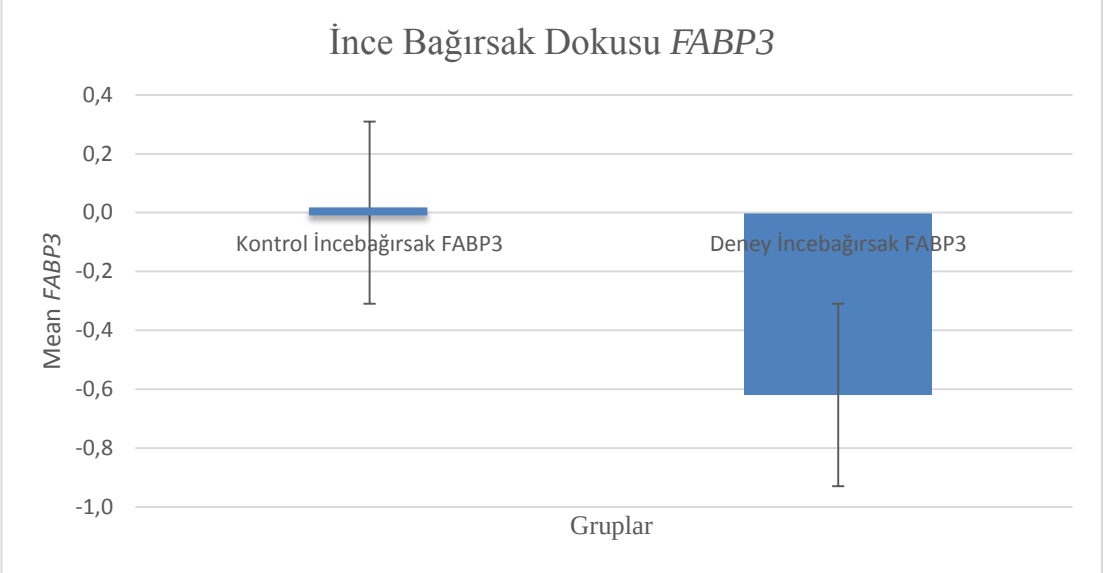
Tablo 4.6. Gruplara göre dokulardaki FABP3 geninin ekspresyon değerlerinin istatistiksel önem kontrolü

Doku	Gen	Grup	N	Ortalama ± Standart Hata	p Değeri
İnce Bağırsak	***FABP3***	**Kontrol**	8	0,00 ± 0,83	0,241
		Deney	8	-0,62 ± 0,40	
Karaciğer	***FABP3***	**Kontrol**	8	0,00 ± 1,84	0,639
		Deney	8	-0,50 ± 1,72	
Abdominal Yağ Dokusu	***FABP3***	**Kontrol**	8	0,00 ± 0,79	0,464
		Deney	8	-1,47 ± 0,54	

N: incelenen örnek sayısı; p: gruplar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığı.

4.4.6. İnce bağırsak dokusu *FABP3* gen ekspresyonu

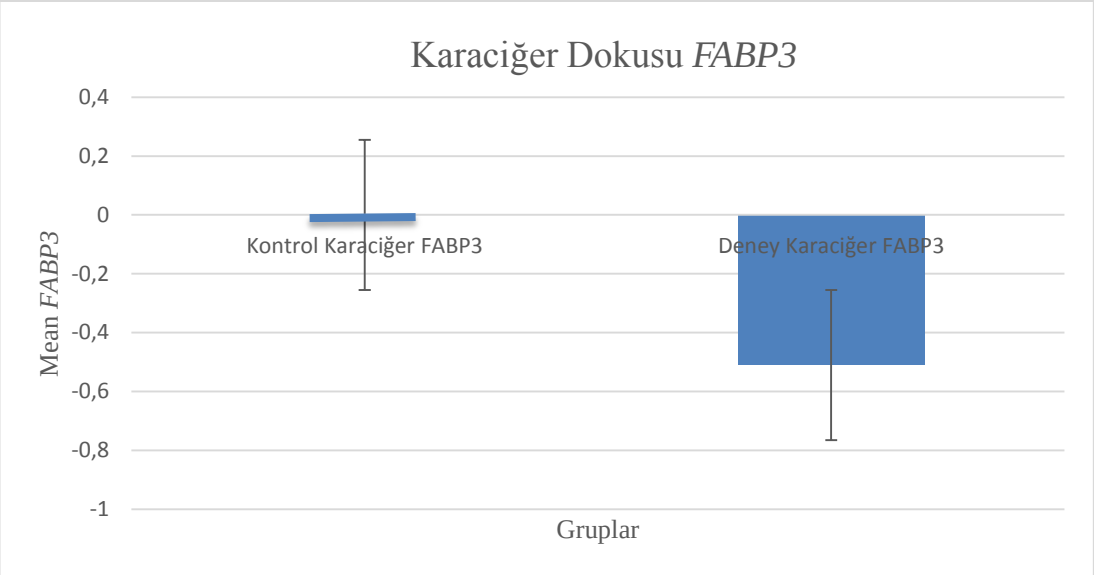
İncebağırsak dokusunda kontrol grubuna göre, deney grubunda *FABP3* gen ekspresyon seviyesinin aşağı yönlü (down regüle) olduğu gözlendi (Şekil 4.12). Ancak *FABP3* gen ekspresyon seviyesi bakımından grup ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.6).



Şekil 4.12. Gruplara göre ince bağırsak dokusu *FABP3* gen ekspresyonu

4.4.7.Karaciğer dokusu *FABP3* gen ekspresyonu

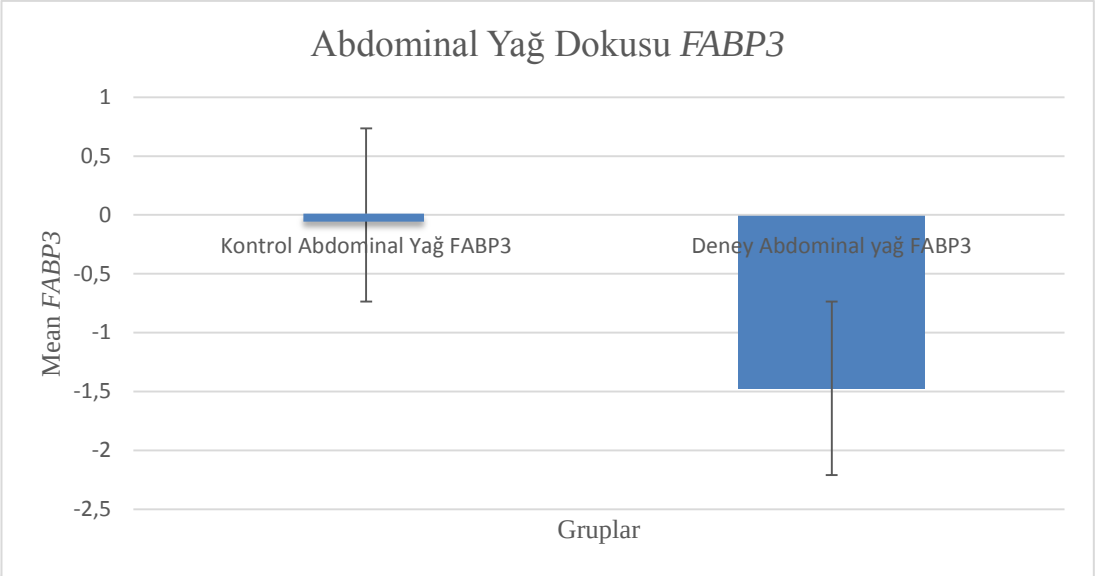
Karaciğer dokusunda kontrol grubuna göre, deney grubunda *FABP3* gen ekspresyon seviyesinin aşağı yönlü (down regüle) olduğu gözlendi (Şekil 4.13). Ancak *FABP3* gen ekspresyon seviyesi bakımından grup ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.6).



Şekil 4.13. Gruplara göre karaciğer dokusu *FABP3* gen Ekspresyonu

4.4.8. Abdominal yağ dokusu *FABP3* gen ekspresyonu

Abdominal yağ dokusunda kontrol grubuna göre, deney grubunda *FABP3* gen ekspresyon seviyesinin aşağı yönlü (down regüle) olduğu gözlendi (Şekil 4.14). Ancak *FABP3* gen ekspresyon seviyesi bakımından grup ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.6).



Şekil 4.14. Gruplara göre abdominal yağ dokusu *FABP3* gen ekspresyonu

4.4.9. *FABP3* geni genel değerlendirme

FABP3 geninin ekspresyon seviyeleri, ince bağırsak, karaciğer ve abdominal yağ dokularında kontrol ve deney grupları Student's t-testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tüm dokular için elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, kontrol grubuna kıyasla deney grubunda *FABP3* gen ekspresyonunda belirli seviyelerde aşağı yönlü (down regüle) olduğu gözlendi. Ancak bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($P > 0,05$) (Tablo 4.6).

4.5. *FABP1* GEN EKSPRESYONU İLE LİPİD PARAMETRELERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ

Bu çalışmada, *FABP1* gen ekspresyonu ile lipid metabolizması belirteçleri olan HDL-K, LDL-K, TG ve TK seviyeleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Analiz sonuçları, *FABP1* gen ekspresyonunun farklı dokulardaki ekspresyon düzeylerinin, lipid parametreleriyle olası ilişkilerini ortaya koymaktadır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. *FABP1* gen ekspresyonu ile lipid parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Korelasyon Matriks		*FABP1* Geni Abdominal Yağ Dokusu	*FABP1* Geni İnce bağırsak dokusu	*FABP1* Geni Karaciğer Dokusu
HDL-K	**Pearson's r**	0,44	-0,43	-0,21
	df	3	3	2
	p	0,456	0,465	0,784
	N	8	8	8
LDL-K	**Pearson's r**	0,41	-0,39	0,75
	df	3	3	2
	p	0,485	0,508	0,248
	N	8	8	8
TG	**Pearson's r**	-0,29	-0,28	-0,38
	df	3	3	2
	p	0,631	0,642	0,681
	N	8	8	8
TK	**Pearson's r**	0,17	-0,11	-0,19
	df	3	3	3
	p	0,783	0,850	0,805
	N	8	8	8

Bu tablo, abdominal yağ dokusu, ince bağırsak dokusu ve karaciğer dokusundaki *FABP1* gen ekspresyon düzeyleri ile serum lipid parametreleri (HDL-K, LDL-K, TG ve TK) arasındaki korelasyonları göstermektedir. Pearson korelasyon katsayısı (r) ilişkinin yönünü ve gücünü, p değerleri istatistiksel anlamlılığı, df (serbestlik derecesi) , N örnek sayısını ifade etmektedir

4.5.1. HDL-K ile *FABP1* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon

HDL-K seviyeleri ile *FABP1* gen ekspresyonu arasında, abdominal yağ dokusunda pozitif yönde, ince bağırsak dokusunda negatif yönde ve karaciğer dokusunda zayıf negatif yönde korelasyon gösterdiği, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.7).

4.5.2. LDL-K ile *FABP1* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon

LDL-K seviyeleri ile FABP1 gen ekspresyonu arasında, abdominal yağ dokusu ve karaciğer dokusunda pozitif yönde, ince bağırsak dokusunda negatif yönde korelasyon gösterdiği, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.7).

4.5.3. TG ile *FABP1* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon

TG seviyeleri ile *FABP1* gen ekspresyonu arasında, abdominal yağ dokusu, ince bağırsak dokusu ve karaciğer dokusunda negatif yönde korelasyon gösterdiği, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.7).

4.5.4. TK ile *FABP1* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon

TK seviyeleri ile *FABP1* gen ekspresyonu arasında, abdominal yağ dokusunda zayıf pozitif yönde, ince bağırsak dokusu ve karaciğer dokusunda zayıf negatif yönde korelasyon gösterdiği, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.7).

4.5.5. Kan lipid parametreleri ile *FABP1* geni arasındaki korelasyon genel değerlendirme

Çalışmadan elde edilen bulgular, *FABP1* gen ekspresyonu ile kan lipid parametreleri (HDL-K, LDL-K, TG, TK) arasında farklı dokularda değişen düzeylerde korelasyonlar olduğunu göstermektedir. Genel olarak, korelasyon katsayılarının yönü ve şiddeti, *FABP1* geninin lipid metabolizmasındaki potansiyel rolüne işaret etmektedir.

Özellikle HDL-K düzeyleri ile abdominal yağ dokusundaki *FABP1* gen ekspresyonu arasında negatif yönde, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki belirlendi. Bu durum, HDL-K artışı ile abdominal yağ dokusunda *FABP1* geninin ekspresyonunun azalabileceğini düşündürdü. LDL-K, TG ve TK düzeyleri ile farklı dokulardaki *FABP1* gen ekspresyonu arasında ise genellikle zayıf veya orta düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği, ancak elde edilen korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.7).

4.6. *FABP3* GEN EKSPRESYONU İLE LİPİD PARAMETRELERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ

Pearson korelasyon analizi kullanılarak lipid metabolizması ile ilişkili biyomarkerlerden HDL-K, LDL-K,TG ve TK seviyeleri ile farklı dokulardaki *FABP3* gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. *FABP3* gen ekspresyonu ile lipid parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Korelasyon Matriks		*FABP3* geni Abdominal Yağ Dokusu	*FABP3* geni İncebağırsak Dokusu	*FABP3* geni Karaciğer dokusu
HDL-K	**Pearson's r**	0,55	0,85	0,30
	df	4	2	3
	p	0,254	0,144	0,622
	N	8	8	8
LDL-K	**Pearson's r**	0,71	0,16	0,67
	df	4	2	3
	p	0,111	0,837	0,211
	N	8	8	8
TG	**Pearson's r**	-0,37	0,22	0,16
	df	4	2	3
	p	0,463	0,773	0,792
	N	8	8	8
TK	**Pearson's r**	0,36	0,51	0,68
	df	4	2	3
	p	0,471	0,481	0,202
	N	8	8	8

Bu tablo, abdominal yağ dokusu, ince bağırsak dokusu ve karaciğer dokusundaki *FABP3* gen ekspresyon düzeyleri ile serum lipid parametreleri (HDL-K, LDL-K, TG ve TK) arasındaki korelasyonları göstermektedir. Pearson korelasyon katsayısı (r) ilişkinin yönünü ve gücünü, p değerleri istatistiksel anlamlılığı, df (serbestlik derecesi), N örnek sayısını ifade etmektedir.

4.6.1. HDL-K ile *FABP3* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon

HDL-K düzeyleri ile *FABP3* gen ekspresyonu arasında, abdominal yağ dokusunda pozitif yönde, ince bağırsak dokusunda güçlü pozitif yönde ve karaciğer dokusunda zayıf pozitif yönde korelasyon gösterdiği, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($P > 0,05$) (Tablo 4.8).

4.6.2. LDL-K ile *FABP3* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon

LDL-K seviyeleri ile *FABP3* gen ekspresyonu arasında, abdominal yağ dokusu ve karaciğer dokusunda pozitif yönde, ince bağırsak dokusunda zayıf pozitif yönde korelasyon gösterdiği, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($P > 0,05$) (Tablo 4.8).

4.6.3. TG ile *FABP3* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon

TG seviyeleri ile *FABP3* gen ekspresyonu arasında, abdominal yağ dokusunda negatif yönde, ince bağırsak dokusunda zayıf pozitif yönde ve karaciğer dokusunda pozitif yönde korelasyon gösterdiği, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.8).

4.6.4. Toplam kolesterol ile *FABP3* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon

TK seviyeleri ile *FABP3* gen ekspresyonu arasında, abdominal yağ dokusu, ince bağırsak dokusu ve karaciğer dokusunda pozitif yönde korelasyon gösterdiği, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.8).

4.6.5. Kan lipid parametreleri ile *FABP3* gen ekspresyon seviyesi arasındaki korelasyon genel değerlendirme

Elde edilen bulgular, *FABP3* gen ekspresyonu ile incelenen kan lipid parametreleri arasında dokulara göre değişen ve genel olarak pozitif yönlü korelasyonlar olduğu saptandı. HDL-K, LDL-K düzeyleri, abdominal yağ, ince bağırsak ve karaciğer dokularındaki *FABP3* gen ekspresyonu ile pozitif yönde, TG düzeyleri abdominal yağ dokusunda negatif, ince bağırsak ve karaciğer dokularında ise pozitif yönde, TK'un ise tüm dokularda pozitif korelasyon gösterdiği, ancak elde edilen korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P > 0,05) (Tablo 4.8).

5. TARTIŞMA

L-karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matrikse taşınmasını sağlayarak β-oksidasyon sürecinin devamlılığını mümkün kılan ve bu yönüyle lipid metabolizmasının düzenlenmesinde temel rol oynayan önemli bir metabolik kofaktördür (Flanagan ve ark., 2010; Longo ve ark., 2016; Wirmani ve Cirulli, 2022). L-karnitinin hücresel düzeydeki temel etki mekanizması, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör alfa (PPARα) sinyal yolağı ile yakından ilişkilidir (Guerreiro ve ark., 2025; Li ve ark., 2023). PPARα, yağ asidi oksidasyonu, ketogenez ve lipid metabolizmasında görev alan birçok genin transkripsiyonel düzenleyicisi olarak bildirilmektedir (Pannala ve ark., 2025; Pawlak ve ark., 2015). L-karnitin, yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasını artırarak hücre içi yağ asidi akışını değiştirdiği ve bu durumun PPARα'nın aktivasyonunu tetikleyebileceği bildirilmiştir (Guzmán ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2024). PPARα aktivasyonu yağ asidi taşınması ve oksidasyonunda görev alan genlerin, özellikle de yağ asidi bağlayıcı proteinlerin (FABP'ler) ekspresyonunu düzenlemektedir (McIntosh ve ark., 2014; Yan ve ark., 2023). Yağ asidi bağlayıcı protein ailesinin önemli üyeleri arasında bulunan *FABP1* ve *FABP3* genleri, uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içi taşınması, metabolik organellere yönlendirilmesi ve lipid homeostazının korunmasında kritik roller üstlenmektedir (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008; Storch ve Corsico, 2023; Storch ve Thumser, 2010). Yağ asitlerinin alımı, depolanması ve oksidasyon süreçlerinde görev alan FABP1'i kodlayan gen öncelikle karaciğer ve ince bağırsakta eksprese olmakla birlikte, abdominal yağ dokusunda da önemli düzeylerde eksprese olmaktadır (Atshaves ve ark., 2010; Fish ve ark., 2025). FABP3 ise özellikle oksidatif metabolizmanın yoğun olduğu dokularda, yağ asitlerinin mitokondriyal β-oksidasyona yönlendirilmesinde rol oynamaktadır (Feng ve ark.,

2025; Glatz ve ark., 2010). FABP3 geninin ekspresyonu başlıca kalp kası (miyokard), iskelet kası ve kahverengi yağ dokusu gibi yüksek oksidatif kapasiteye sahip dokularda yoğun olarak görülmektedir (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008; Lee ve ark., 2020).

Ekzojen L-karnitin takviyesinin orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında görev alarak β-oksidasyon sürecini destekleyerek yağ metabolizmasını hızlandırmada etkili olduğu değerlendirilmektedir (Li ve ark., 2023; Rospond ve Chłopicka, 2013). Bu bilgiler doğrultusunda L-karnitinin biyolojik etkileri yalnızca serum lipid profili üzerinden değil, aynı zamanda hücre içi yağ asidi taşınımı, dokuya özgü metabolik adaptasyonlar ve lipid kullanım süreçleri üzerinden de değerlendirilmelidir. Nitekim literatürde L-karnitin takviyesinin farklı deneysel modellerde serum lipid profili üzerine iyileştirici etkiler gösterebildiği, bazı modellerde ise bu etkinin sınırlı ya da istatistiksel olarak anlamsız kaldığı bildirilmektedir (Hosomi ve ark., 2009; Malaguernera ve ark., 2009; Patel ve ark., 2008). L-karnitinin etkisinin organizmanın bazal metabolik durumu, uygulama süresi, doz ve incelenen dokuya bağlı olarak değişebileceği bildirilmektedir (Cheema ve ark., 2019; Sawicka ve ark., 2020). Sunulan çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna kıyasla deney grubunda HDL-K ve TG düzeylerinde artış; LDL-K ve TK düzeylerinde ise azalma eğilimi saptanmıştır. Bununla birlikte özellikle LDL-K düzeyindeki azalma eğiliminin anlamlılık sınırına yakın olması, L-karnitinin hepatik lipid metabolizması üzerinde tamamen etkisiz olmadığını düşündürmektedir. Nitekim L-karnitinin uzun zincirli yağ asitlerini mitokondriyal β-oksidasyona yönlendirerek hepatik trigliserid sentezi ve VLDL üretimi için gerekli substrat havuzunu azaltabileceği ve buna bağlı olarak LDL oluşumunu dolaylı olarak sınırlayabileceği bildirilmektedir (Hoppel, 2003; Flanagan ve ark., 2010). Ayrıca klinik ve deneysel çalışmalarda L-karnitin uygulamasının LDL kolesterol düzeylerinde azalma eğilimi oluşturabildiği de rapor edilmiştir (Asadi ve ark., 2020; Serban ve ark., 2016).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde sunulan çalışmada gözlenen LDL-K düşüş eğiliminin karaciğerde artmış yağ asidi oksidasyonunun bir yansıması olabileceği düşünülmektedir. Nitekim deney grubunda gözlenen sinüzoidal dilatasyon, Kupffer

hücrelerinde artış, hepatosit balonlaşması ve özellikle Zon 3 bölgesinde belirginleşen glikojen birikimi gibi histopatolojik değişiklikler, hepatik metabolik aktivitede artış ve hücresel düzeyde yeniden organizasyon ile ilişkili bulgular olarak değerlendirilmektedir. Bu morfolojik değişiklikler, karaciğerde artan enerji gereksinimi ve buna bağlı olarak yağ asitlerinin oksidatif metabolizmaya yönlendirilmesi ile uyumlu görünmektedir. Bu kapsamda, hepatositlerde gözlenen yapısal değişikliklerin ve metabolik aktivite artışının, VLDL sentezi için gerekli substratların azalmasına katkı sağlayarak LDL oluşumunun sınırlanmasına dolaylı olarak zemin hazırlamış olabileceği düşünülmektedir. Nitekim L-karnitinin uzun zincirli yağ asitlerini mitokondriyal β-oksidasyona yönlendirdiği bilinmektedir (Flanagan ve ark., 2010; Hoppel, 2003; Li ve ark., 2017). Ayrıca karaciğerde gözlenen sinüzoidal dilatasyon, Kupffer hücre artışı ve hepatosit balonlaşması gibi histopatolojik değişikliklerin metabolik stres ve hücresel adaptasyon süreçleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Brunt ve ark., 2015; Tiniakos ve ark., 2010). Bununla birlikte, hepatik lipid metabolizmasındaki değişimlerin lipoprotein üretimi üzerinde etkili olabileceği ve trigliserid havuzundaki değişimlerin VLDL sentezini dolaylı olarak etkileyebileceği ifade edilmektedir (Gibbon ve ark., 2004; Kawano ve Cohen, 2013).

Hoppel. (2003) ile McGarry ve Brown. (1997) tarafından, kolesterol metabolizmasının büyük ölçüde karaciğerde düzenlendiği ve yağ asidi oksidasyonu ile lipid metabolizması arasında yakın bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Yağ asidi oksidasyonundaki artışın hücresel enerji dengesi ve ilgili sinyal yolakları üzerinden kolesterol biyosentezini dolaylı olarak etkileyebileceği düşünülmektedir. Tiniakos ve ark. (2010) tarafından sinüzoidal dilatasyon, Kupffer hücre artışı ve hepatositlerdeki yapısal değişikliklerin metabolik stres ve artmış metabolik aktivite ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Ringseis ve ark. (2013) ise bu tür histolojik değişimlerin metabolik uyarılara karşı gelişen adaptif hücresel yanıtları yansıtabileceğini bildirmiştir. Benzer şekilde, Pessayre ve ark. (2010), hepatositlerde gözlenen balonlaşma, sinüzoidal değişiklikler ve hücresel stres bulgularının artmış metabolik yük ve lipid metabolizmasındaki değişimlerle bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur. Çalışma bulguları kapsamında kontrol grubuna kıyasla deney grubunda karaciğerde saptanan sinüzoidal dilatasyon, Kupffer hücre artışı, hepatositlerde balonlaşma ve

glikojen yoğunluğu gibi histopatolojik bulgular ile TK düzeyindeki azalma eğilimi birlikte değerlendirilmiş, artmış yağ asidi oksidasyonu ve hepatik lipid kullanımına bağlı olarak kolesterol metabolizmasının yeniden düzenlenmiş olabileceğini düşünülmüştür.

Irat ve ark. (2003) tarafından, L-karnitin uygulamasının yağ asidi mobilizasyonunu artırarak periferal dokulardan dolaşıma lipid geçişini hızlandırabileceği belirtilmiştir. Panchal ve ark. (2015) tarafından ise, artan yağ asidi akışının serum trigliserid düzeylerinde değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir. Literatür bilgileri göz önüne alındığında, sunulan çalışmada kontrol grubuna kıyasla deney grubunda TG düzeyindeki artışın periferal depolardan dolaşıma yönelen lipid akışındaki artış ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Bu doğrultuda gözlenen TG artışının patolojik bir hipertrigliseridemi bulgusu olmaktan ziyade, artmış lipid trafiğinin ve enerji kullanımının biyokimyasal yansıması olduğu düşünülmektedir.

Lipid metabolizmasının hücresel düzeyde düzenlenmesinde görev alan yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP), yağ asitlerinin hücre içi taşınımı ve metabolik yönlendirilmesinde kritik rol oynamaktadır (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008; Glatz ve ark., 2010). Bu kapsamda, *FABP1* ve *FABP3* gen ekspresyon değişimleri, L-karnitinin oluşturduğu metabolik değişimlerin anlaşılmasında önemli ipuçları sunmaktadır. Kontrol grubuna kıyasla deney grubunda *FABP1* gen ekspresyon değişinminin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, karaciğer ve abdominal yağ dokusunda yukarı yönlü (up regüle), ince bağırsakta ise aşağı yönlü (down regüle) eğilim göstermesi, lipid metabolizmasının dokuya özgü olarak yeniden düzenlendiğini göstermektedir. Atshaves ve ark. (2010) tarafından, hepatositlerde artan yağ asidi akışına yanıt olarak *FABP1* ekspresyonunun arttığı bildirilmiş olup, bu bulgularla paralel olarak karaciğerde gözlenen *FABP1* ekpresyoni artışı, histopatolojik bulgular ve serum LDL-K ile TK düzeylerindeki azalma ile birlikte değerlendirildiğinde, hepatik lipid taşınımının ve kullanımının arttığını desteklemektedir. Buna karşılık, ince bağırsakta kontrol grubuna kıyasla deney grubunda *FABP1* ekspresyonunun aşağı yönlü (down regüle) eğilim göstermesi ve eş zamanlı olarak villus kısalması, epitel dökülmesi ve goblet hücre azalması gibi histopatolojik değişikliklerin bulunması, intestinal lipid absorbsiyonunun

baskılanmış olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, intestinal epitel bütünlüğünde ve mukozal yapıda meydana gelen bozulmaların lipid absorbsiyon kapasitesini sınırlayabileceği ve lipidlerin sistemik dolaşıma taşınmasını etkileyebileceği, bağırsak yapısında meydana gelen morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin kolesterol ve trigliserid absorbsiyonunda belirgin azalmaya yol açtığı ve sistemik lipid taşınımını bozduğu bildirilmiştir (Onufer ve ark., 2022). Bu durum, periferal lipid akışındaki artış ve serum TG düzeyindeki yükselme eğilimi ile birlikte ele alındığında, lipidlerin organlar arası dağılımında yeniden bir yönlendirme olduğunu ortaya koymaktadır.

FABP3 gen ekspresyonu bakımından değerlendirildiğinde, kontrol grubuna kıyasla deney grubunda tüm dokularda gen ekspresyonu değişiminin aşağı yönlü (down regüle) olması çalışmanın dikkat çekici moleküler bulgularından birini oluşturmaktadır. FABP3'ün uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içi taşınmasında görev yaptığı bilinmekle birlikte (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008; Storch ve Thumser, 2010), bu proteinin ekspresyonundaki azalma (down regüle), L-karnitinin yağ asidi metabolizmasını FABP3 sentezini artırarak değil, doğrudan mitokondriyal β-oksidasyon ve metabolik akış üzerinden düzenlediğini düşündürmektedir. Nitekim literatürde metabolik düzenleyicilere yanıt olarak *FABP* ekspresyon değişimlerinin her zaman istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmadığı, çoğu zaman yönsel değişim düzeyinde kaldığı bildirilmektedir (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008). Bu bulgularla paralel olarak, sunulan çalışmada *FABP3* geninin tüm dokularda gözlenen aşağı yönlü ekspresyon değişimi istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile biyolojik olarak göz ardı edilmemesi gereken bir hücresel sinyal olarak değerlendirilebilir. Özellikle abdominal yağ dokusunda gözlenen belirgin aşağı yönlü (down regüle) ekspresyon değişimi, bu dokuda yağ asidi yönlendirilmesinin farklı bir metabolik öncelik kazandığını düşündürmektedir. Bu durum, yağ dokusunda gözlenen adiposit hipertrofisi ve septal kalınlaşma ile birlikte değerlendirildiğinde, enerji kullanımının ve lipid mobilizasyonunun yeniden düzenlendiğini desteklemektedir.

Serum lipid profili ve gen ekspresyonu bulguları, histopatolojik ve immünohistokimyasal verilerle birlikte daha bütüncül bir anlam kazanmaktadır. Karaciğer dokusunda genel lobüler organizasyonun korunmuş olması, L-karnitinin

belirgin bir hepatotoksisite oluşturmadığını göstermektedir. Buna karşılık kontrol grubuna kıyasla deney grubunda sinüzoidal dilatasyon, hafif inflamatuar hücre infiltrasyonu, Kupffer hücre artışı, hepatositlerde balonlaşma, mikroveziküler ve makroveziküler yağ değişiklikleri ile özellikle zon 3'te belirgin glikojen yoğunluğu saptanmıştır. Tiniakos ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada, karaciğerde gözlenen bu tür histopatolojik değişikliklerin lipid metabolizmasındaki artış ve hepatoselüler metabolik aktivite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ringseis ve ark. (2013), metabolik uyarılara bağlı olarak hepatositlerde adaptif hücresel yanıtların gelişebileceğini ifade etmiştir. Sunulan çalışmada kontrol grubuna kıyasla deney grubunda gözlenen histopatolojik bulguların, artmış yağ asidi oksidasyonu ve metabolik aktiviteye bağlı gelişen kontrollü ve sınırlı bir hücresel yanıtı yansıtabileceği düşünülmektedir. Jungermann ve Kietzmann. (2000) tarafından yapılan çalışmada, karaciğerde özellikle perivenöz (zone 3) bölgenin oksidatif metabolizma, yağ asidi oksidasyonu ve lipit metabolizması açısından daha aktif olduğu ve bu bölgede metabolik değişimlere bağlı histolojik adaptasyonların daha belirgin olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. Benzer şekilde Rolo ve Palmeira (2006), mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunun artması ile birlikte hepatositlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin gelişebileceğini ifade etmiştir. Sunulan çalışmada kontrol grubuna kıyasla deney grubunda özellikle perivenöz alanlarda gözlenen histopatolojik değişiklikler bu bölgelerin oksidatif metabolizma ve metabolik zonlanma açısından daha aktif olmasıyla uyumlu bulunmuştur. Böylece karaciğerde gözlenen histopatolojik değişiklikler ile serum LDL-K ve TK düzeylerindeki azalma eğilimi, hepatik lipid kullanımını ve kolesterol metabolizmasının yeniden düzenlendiğini düşündürmektedir.

Rosen ve Spiegelman. (2014), adiposit hipertrofisi ile stromal yeniden yapılanmanın, yağ dokusunun artmış lipid depolanması, mobilizasyonu ve metabolik yük karşısında geliştirdiği adaptif yeniden şekillenme süreçleriyle ilişkili olabileceğini vurgulamıştır. Benzer şekilde Sun ve Scherer. (2011), adipoz dokuda septal kalınlaşma ve inflamatuar hücre infiltrasyonunun, artan lipid trafiğine ve doku yeniden şekillenmesine eşlik eden yapısal değişiklikler olduğunu ifade etmiştir.

Bu doğrultuda, kontrol grubuna kıyasla deney grubunda abdominal yağ dokusunda adiposit hipertrofisi eğilimi, septal kalınlaşma ve inflamatuar hücre toplulukları saptanmış olup, bu bulguların artmış yağ asidi mobilizasyonuna karşı gelişen yapısal ve stromal uyum yanıtlarını yansıttığı düşünülmektedir. Bununla birlikte elde edilen sonuçlar serum TG düzeyindeki artış eğilimi ile birlikte değerlendirildiğinde, periferal dokulardan dolaşıma yönelen lipid akışının artmış olabileceğini desteklemektedir.

Turner. (2009) tarafından, intestinal mukozada villus kısalması, epitel bütünlüğünün bozulması ve goblet hücre kaybının mukozal bariyer fonksiyonunda zayıflama ve absorbsiyon kapasitesinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Benzer şekilde Peterson ve Artis. (2014), mukozal inflamasyon ve epitel hasarının intestinal geçirgenlikte artış ve besin absorbsiyonunda değişiklikler ile ilişkili olduğunu ifade etmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla, deney grubunda ince bağırsakta villus kısalması, epitel dökülmesi, dizilim bozukluğu, goblet hücre azalması, kapiller konjesyon ve mukozal ödem saptanmış olması, bu bulguların mukozal bariyer fonksiyonunda ve lipid absorbsiyonunda sınırlı bir etkilenmeyi yansıttığını düşündürmektedir. Daha derin tabakalarda belirgin bir değişiklik saptanmamış olması, bu etkinin lokal düzeyde kaldığını göstermektedir. Ayrıca, kontrol grubuna kıyasla deney grubunda *FABP1* gen ekspresyonunda aşağı yönlü (down regüle) değişim saptanmış ve *FABP3* ekspresyonunun da benzer şekilde aşağı yönlü (down regüle) değişim gösterdiği belirlenmiştir. Gajda ve Storch. (2015) tarafından, enterositlerde FABP proteinlerinin lipid absorbsiyonu ve hücre içi yağ asidi taşınımında kritik rol oynadığı bildirilmiştir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde bağırsakta lipid işlenmesinin yalnızca histolojik düzeyde değil, aynı zamanda moleküler düzeyde de yeniden düzenlendiğini düşündürmektedir.

İnce bağırsakta gözlenen villus kısalması, epitel dökülmesi, dizilim bozukluğu, goblet hücre azalması, kapiller konjesyon ve mukozal ödem ise mukozal bariyer fonksiyonunda ve lipid absorbsiyonunda sınırlı etkilenmeye işaret etmektedir (Peterson ve Artis, 2014; Turner, 2009). Daha derin tabakalarda belirgin bir değişiklik bulunmaması, bu etkinin lokal düzeyde kaldığını göstermektedir. *FABP1*ve *FABP3* genlerinin ekspresyon değişiminin aşağı yönlü (down regüle)

olması ve ekpresyon, ince bağırsakta lipid işlenmesinin yalnızca histolojik düzeyde değil, moleküler düzeyde de yeniden düzenlendiğini göstermektedir.

İmmünohistokimyasal bulgular da gen ekspresyon verilerini destekler nitelikte olup, doku içi protein dağılımının korunmuş olması bakımından önem taşımaktadır. Karaciğerde FABP1 immünoreaktivitesinin hepatositlerde yaygın ve yoğun sitoplazmik dağılım göstermesi, bu proteinin karaciğerdeki fizyolojik bazal ekspresyon paternini yansıtmakta ve hepatik lipid taşınımındaki merkezi rolünü desteklemektedir (Newberry ve ark., 2003; Suzuki ve Ono, 1987). Karaciğer dokusunda kontrol grubuna kıyasla deney grubunda FABP1 protein ekspresyonunun yukarı yönlü (up regüle) değişmesine rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamış olması, L-karnitinin yeni bir protein ekspresyon paterni oluşturmaktan çok mevcut sistemin fonksiyonel kullanımını etkilediğini düşündürmektedir. İnce bağırsakta FABP1'in villus uçlarındaki enterositlerde yoğun şekilde lokalize olması, bu proteinin diyetle alınan yağ asitlerinin absorbsiyonu, hücre içi lipid trafiği ve şilomikron oluşumundaki fizyolojik rolü ile uyumludur (Gajda ve Storch, 2015; Sweetser ve ark., 1987; Storch ve Thumser, 2010). Goblet hücrelerinde immünoreaktivitenin saptanmamış olması ise FABP1'in hücre tipine özgü ekspresyon karakterini göstermektedir (Pelsers ve ark., 2003). Kontrol grubuna kıyasla deney grubunda ince bağırsakta FABP1 proteininin ekspresyon düzeyinde azalma (down regüle) görülmesi de FABP1 geni ekspresyonundaki aşağı yönlü (down regüle) değişim ve histopatolojik bozulmalarla uyumlu görünmektedir.

FABP3'ün karaciğerde düşük düzeyde bulunması, bu izoformun hepatik dokuda doğal olarak sınırlı ekspresyon göstermesi ile uyumludur; dolayısıyla L-karnitin uygulamasının bu dokuda FABP3'ü indüklememiş olması beklenen bir bulgu olarak değerlendirilebilir (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008; Storch ve Corsico, 2008). İnce bağırsakta FABP3'ün enterositlerde FABP1'e göre daha düşük yoğunlukta, ancak belirgin şekilde lokalize olması; abdominal yağ dokusunda ise iki grup arasında benzer düzeylerde seyretmesi, bu proteinin miktarından çok yağ asidi oksidasyonuna yönlendirilen metabolik akışın değiştiğini düşündürmektedir. Bu yönüyle immünohistokimyasal sonuçlar, gen ekspresyon düzeyinde yönsel değişim

bulunmasına rağmen dokuya özgü fizyolojik protein dağılımının korunduğunu ve L-karnitin etkisinin daha çok fonksiyonel düzeyde ortaya çıktığını göstermektedir.

Desvergne ve ark. (2006) tarafından, lipid metabolizmasının gen ekspresyonu düzeyinde dokuya özgü ve çok katmanlı bir düzenleme ağına sahip olduğu, bu nedenle gen ekspresyonu ile serum lipid parametreleri arasındaki ilişkilerin her zaman doğrudan ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar şeklinde ortaya çıkmayabileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde Dulewicz ve ark. (2021), lipid metabolizmasının hücresel ve sistemik düzeyde farklı mekanizmalar tarafından kontrol edildiğini ve gen ekspresyonu ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkilerin çoğu zaman yönsel eğilimler şeklinde gözlendiğini ifade etmiştir.

Bu doğrultuda, deney grubunda *FABP1* ve *FABP3* gen ekspresyonları ile serum lipid parametreleri arasındaki korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmamış olmakla birlikte, farklı dokularda yönsel korelasyon eğilimleri saptanmıştır. Abdominal yağ dokusunda *FABP1* gen ekspresyon değişimi ile HDL-K arasında pozitif yönlü, ince bağırsak ve karaciğerde negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Bunun yanında abdominal yağ ve karaciğerde *FABP1* gen ekspresyon değişimi ile LDL-K arasındapozitif yönlü, ince bağırsakta negatif yönlü korelasyon olduğu ortaya konmuştur. Yine *FABP1* gen ekspresyon değişimi ile TG arasında tüm dokularda negatif yönlü; TK ile abdominal yağ dokusunda pozitif yönlü, ince bağırsak ve karaciğerde negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Özellikle karaciğer dokusunda *FABP1* geni ekspresyon değişimi ile LDL-K arasındaki pozitif yönlü eğilim saptanmış olup, Atshaves ve ark. (2010) tarafından, FABP1 proteininin hepatik yağ asidi taşınımında kritik rol oynadığı bildirildiğinden, bu bulgunun hepatik lipid taşınımı ile lipoprotein metabolizması arasındaki ilişkiyi yansıttığı düşünülmektedir. Ayrıca tüm dokularda TG ile *FABP1* geni ekspresyon değişimi arasında negatif yönlü eğilim saptanmış olup, bu durum FABP1 proteininin trigliserid metabolizmasında dolaylı fakat biyolojik olarak anlamlı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu düşünceyi destekler şekilde Wolfrum ve ark. (2001) tarafından yapılan çalışmada, FABP1 proteininin hepatositlerde yağ asidi alımı ve hücre içi yönlendirilmesinde görev aldığı ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, *FABP1*'in

lipid metabolizmasında, özellikle yağ asidi taşınımı ve trigliserid sentezi ile ilişkili süreçlerde görev aldığı ve serum trigliserid düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Atshaves ve ark., 2010; Peng ve ark., 2012).

FABP3 gen ekspresyon değişimi açısından değerlendirildiğinde ise, deney grubunda abdominal yağ dokusunda HDL-K, LDL-K ve TK ile pozitif yönlü; TG ile negatif yönlü, ince bağırsakta ve karaciğerde ise tüm lipid parametreleri ile pozitif yönlü korelasyon değişimi saptanmıştır. Bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Furuhashi ve Hotamisligil. (2008) tarafından, FABP3 proteininin hücre içi yağ asidi taşınımı ve oksidatif metabolizma ile ilişkili olduğu bildirildiğinden, bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde *FABP3* geninin serum lipid profilinden ziyade hücre içi yağ asidi yönlendirme ve kullanım süreçleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Özellikle *FABP3* geninin ince bağırsakta HDL-K ile gözlenen pozitif yönlü değişim ve karaciğerde LDL-K ile TK arasındaki pozitif yönlü değişim birlikte değerlendirildiğinde, serum lipid seviyeleri ile hücre içi yağ asidi kullanımı arasındaki ilişkinin doğrudan değil dolaylı olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum, lipid metabolizmasının tek bir gen ya da tek bir biyokimyasal belirteç ile açıklanamayacak kadar kompleks bir yapıya sahip olduğunu ve gen ekspresyonu ile serum lipid parametreleri arasındaki ilişkinin çok faktörlü bir düzenleme ağı içerisinde gerçekleştiğini desteklemektedir (Desvergne ve ark., 2006; Dulewicz ve ark., 2021).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; sunulan tez çalışmasında ratlarda oral L-karnitin uygulamasının serum lipid parametreleri ile karaciğer, ince bağırsak ve abdominal yağ dokusunda *FABP1* ve *FABP3* gen ve protein ekspresyonları üzerindeki etkileri bütüncül olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, L-karnitin uygulamasının HDL-K, LDL-K, TK ve TG düzeyleri ile *FABP1* ve *FABP3* gen ve protein ekspresyonları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını, ancak bazı parametrelerde biyolojik açıdan dikkat çekici yönsel değişimlerin bulunduğunu göstermiştir. Histopatolojik incelemelerde ise L-karnitinin belirgin bir doku toksisitesine yol açmadığı, ancak bazı dokularda sınırlı düzeyde yapısal değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir. Bu bulgular, L-karnitinin lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin yalnızca *FABP1* ve *FABP3* genleri ve proteinleri ekspresyonu düzeyinde değil, daha kompleks metabolik ve hücresel mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir. Klinik ve deneysel araştırmalar incelendiğinde sunulan tez çalışması L-karnitinin lipit metabolizması üzerine olan etkilerinin kan parameterleri, hedef dokulardaki (karaciğer, ince bağırsak ve abdominal yağ dokusu) histolojik değişiklikler ile hedef dokulardaki *FABP1* ve *FABP3* gen ve protein ekspresyon seviyelerinin karşılaştırıldığı ve korelasyon analizinin yapıldığı ilk çalışmadır. L-karnitinin lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin daha net ortaya konulabilmesi için gelecekte yapılacak araştırmalarda yalnızca *FABP1* ve *FABP3* gen ve proteinleri ile sınırlı kalınmayıp, lipid metabolizması, inflamasyon, enerji dengesi ve bağırsak bariyer fonksiyonu ile ilişkili sinyal yolaklarında görevli diğer gen, proteinlerin birlikte değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu kapsamda sunulan çalışmadan elde edilen verilerin farklı gen ve proteinler ile L-karnitinin etki mekanizmasının anlaşılması hedefli yapılacak çalışmalara yön göstermek bakımından ve katkı sağlayacak nitelikte olduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR.

Abdelrazik H, Sharma R, Mahfouz R, Agarwal A. L-carnitine decreases DNA damage and improves the in vitro blastocyst development rate in mouse embryos. Fertility and sterility, 2009; 91(2): 589-596.

Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pedre-Piñeiro AM. Significance of l-carnitine for human health. IUBMB life, 2017; 69(8): 578-594.

Alhasaniah AH. l-karnitine: Nutrition, pathology, and health benefits. Saudi Journal of Biological Sciences, 2023; 30(2): 103555.

Alves-Bezerra M, Cohen, DE. Triglyceride metabolism in the liver. Comprehensive Physiology, 2017; 8(1): 1-15.

Asadi M, Rahimlou M, Shishehbor F, Mansoori A. The effect of l-karnitine supplementation on lipid profile and glycaemic control in adults with cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Clinical nutrition, 2020; 39(1): 110-122.

Atshaves BP, Martin GG, Hostetler HA, McIntosh AL, Kier AB, Schroeder F. Liver fatty acid-binding protein and obesity. The Journal of nutritional biochemistry, 2010; 21(11): 1015-1032.

Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. The American journal of clinical nutrition, 1982; 36(5): 950-962.

Badawy MM, Elsherbiny MM, Elshopakey GE, Elsayyad AE, Abd-El-Same'e El-Kattan M, Hamama MG, Fehaid A. Potential Effects of Bisphenol A on the Heart and Coronary Artery of Adult Male Rats and the Possible Role of L-Carnitine. Journal of Toxicology, 2022; 2022(1): 7760594.

Bang S, Choi SH, Jeong SM. Beyond Bioenergetics: Emerging Roles of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation in Stress Response and Aging. Cells, 2025; 14(24): 1956-1965.

Baran A, Kiluk P, Maciaszek M, Świderska M, Flisiak I. Liver fatty acid-binding protein might be a predictive marker of clinical response to systemic treatment in psoriasis. Archives of Dermatological Research, 2019; 311: 389-397.

Barter P. Lipoprotein metabolism and CKD: overview. Clin Exp Nephrol. 2014; 18(2): 243-246.

Bartlett K, Eaton S. Mitochondrial β-oxidation. European journal of biochemistry, 2004; 271(3): 462-469.

Baruksal G, L-Karnitinin yaşlı sıçanlarda kalp, karaciğer, beyin ve plazma yağ aisdi profillerine ve kalp fonksiyonlarına etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul

Berg JM, Gatto Jr GJ, Hines J, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. Macmillan Higher Education, 2023.

Bigio B, Azam S, Mathé AA, Nasca C. The neuropsychopharmacology of acetyl-L-carnitine (LAC): basic, translational and therapeutic implications. Discover Mental Health, 2024; 4(1): 12-25.

Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Ginsberg HN. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European heart journal, 2020; 41(24): 2313-2330.

Boren J, Taskinen MR, Björnson E, Packard CJ. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia. Nature Reviews Cardiology, 2022; 19(9): 577-592.

Borús, D. FABP1: un enfoque transcriptómico en búsqueda de sus funciones. In Encuentro de Becaries de Posgrado de la Modalidad virtual, 2020

Brass, EP. Karnitine and sports medicine: Use or abuse?. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004; 1033(1): 67-78.

Brown MS, Goldstein, JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986; 232(4746): 34-47.

Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease. Nature reviews Disease primers, 2015; 1(1): 15080.

Burdge GC, Calder PC. Introduction to fatty acids and lipids. Intravenous Lipid Emulsions, 2015; 112: 1-16.

Caballero-García A, Noriega-González DC, Roche E, Drobnic F, Córdova A. Effects of L-carnitine intake on exercise-induced muscle damage and oxidative stress: a narrative scoping review. Nutrients, 2023; 15(11): 2587-2595.

Calvo JH, Marcos S, Jurado JJ, Serrano, M. Association of the heart fatty acid-binding protein (FABP3) gene with milk traits in Manchega breed sheep. Animal Genetics, 2004; 35(4): 347349.

Cao Y, Hao CJ, Wang CJ, Li PL, Wang LX, Guan HS, Li HT. Urinary excretion of L-carnitine, acetyl-L-carnitine, propionyl-L-carnitine and their antioxidant activities after single dose administration of L-carnitine in healthy subjects. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013; 49: 185-191.

Cerqueira NM, Oliveira EF, Gesto DS, Santos-Martins D, Moreira C, Moorthy HN, Ramos MJ, Fernandes PA. Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. Biochemistry. 2016; 55(39): 5483-5506.

Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. European heart journal, 2011; 32(11): 1345-1361.

Charlton M, Viker K, Krishnan A, Sanderson S, Veldt B, Kaalsbeek AJ, Sarr M. Differential expression of lumican and fatty acid binding protein-1: new insights into the histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2009; 49(4): 1375-1384.

Cheema UB, Most E, Eder K, Ringseis, R. Effect of lifelong carnitine supplementation on plasma and tissue carnitine status, hepatic lipid metabolism and stress signalling pathways and skeletal muscle transcriptome in mice at advanced age. British Journal of Nutrition, 2019; 121(12): 1323-1333.

Chegary M, Brinke H, Ruiter JP, Wijburg FA, Stoll MS, Minkler PE, Houten SM. Mitochondrial long chain fatty acid β-oxidation in man and mouse. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2009; 1791(8): 806-815.

Chen J, You R, Lv Y, Liu H, Yang G. Conjugated linoleic acid regulates adipocyte fatty acid binding protein expression via peroxisome proliferator-activated receptor α signaling pathway and increases intramuscular fat content. Frontiers in Nutrition, 2022; (9): 1029864.

Chen M, Guo WL, Li QY, Xu JX, Cao YJ, Liu B, Lv XC. The protective mechanism of Lactobacillus plantarum FZU3013 against non-alcoholic fatty liver associated with hyperlipidemia in mice fed a high-fat diet. Food & function, 2020; 11(4): 3316-3331.

Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs):function, structure and polymorphism. Journal of applied genetics, 2006; 47: 39-48.

Cho KH, Kim MJ, Jeon GJ, Chung HY. Association of genetic variants for FABP3 gene with back fat thickness and intramuscular fat content in pig. Molecular biology reports, 2011; 38(3): 2161-2166.

Chu BB, Liao YC, Qi W, Xie C, Du X, Wang J, Song BL. Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts. Cell, 2015; 161(2): 291-306.

Coleman RA, Lee DP. Enzymes of triacylglycerol synthesis. Progress in Lipid Research, 2004; 43(2): 134-176.

Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. Journal of lipid research, 1997; 38(11): 2173-2192.

Costell M, O'Connor JE, Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. Biochemical and biophysical research communications, 1989; 161(3): 1135-1143.

Cruciani RA, Revuelta M, Dvorkin E, Homel P, Lesage P, Esteban-Cruciani N. L-carnitine supplementation in patients with HIV/AIDS and fatigue: a double-blind, placebo-controlled pilot study. HIV/AIDS-Research and Palliative Care, 2015; 65-73.

Çetinkalp, Ş. Soru 1-Trigliserit nedir? Normal fizyolojideki yeri nedir?. Turk Kardiyol Dern Ars, 2017; 45(1): 1-63.

Dahboul F, Sun J, Buchard B, Abeywickrama-Samarakoon N, Pujos-Guillot E, Durand S, Abergel A. Simultaneous Activation of Beta-Oxidation and De Novo Lipogenesis in MASLD-HCC: A New Paradigm. Liver International, 2025; 45(2): e70006.

Dashty M. A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. Clinical biochemistry, 2013; 46(15): 1339-1352.

Demarquoy J, Georges B, Rigault C, Royer MC, Clairet A, Soty M, Le Borgne F. Radioisotopic determination of L-carnitine content in foods commonly eaten in Western countries. Food Chemistry, 2004; 86(1): 137-142.

Deng X, Luo Y, Gao Y, Wu T. Long-chain acyl-CoA synthetases: biological functions, diseases and therapeutic targets. Molecular Biomedicine, 2025; 6(1): 117.

Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Transcriptional regulation of metabolism. Physiological reviews, 2006; 86(2): 465-514.

Dietschy JM. Regulation of cholesterol metabolism in man and in other species. Klinische Wochenschrift, 1984; 62(8): 338-345.

Dikalov S, Panov A, Dikalova A. Critical role of mitochondrial fatty acid metabolism in normal cell function and pathological conditions. International Journal of Molecular Sciences, 2024; 25(12): 6498-6505.

Dönmez G.Metabolizmada diüretik etki gösteren bazı bitkilerin fizikokimyasal özellikleri Master's thesis, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2022: s.41.

Duarte JA, Carvalho F, Pearson M, Horton JD, Browning JD, Jones JG, Burgess SC.A high-fat diet suppresses de novo lipogenesis and desaturation but not elongation and triglyceride synthesis in mice. Journal of lipid research, 2014; 55(12): 2541-2553.

Ducharme NA, Bickel PE. Minireview: lipid droplets in lipogenesis and lipolysis. Endocrinology, 2008; 149(3): 942-949.

Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, Słowik A, Borawska R, Mroczko B. Fatty acid binding protein 3 (FABP3) and apolipoprotein E4 (ApoE4) as lipid metabolism-related biomarkers of Alzheimer's disease. Journal of Clinical Medicine, 2021; 10(14): 3009-3019.

Duttaroy AK. Fatty Acid-Binding Proteins and Their Roles in Human Health and Disease: From Basic Science to Clinical Application. Elsevier, 2024

Elantary R, Othman S. Role of L-carnitine in cardiovascular health: literature review. Cureus, 2024; 16(9): e70279.

Ellis JM, Bowman CE, Wolfgang MJ. Metabolic and tissue-specific regulation of acyl-CoA metabolism. PloS one, 2015; 10(3): e0116587.

Ellis JM, Frahm JL, Li LO, Coleman RA. Acyl-coenzyme A synthetases in metabolic control. Current opinion in lipidology, 2010; 21(3): 212-217.

Esmail M, Anwar S, Kandeil M, El-Zanaty AM, Abdel-Gabbar M. Effect of Nigella sativa, atorvastatin, or L-Carnitine on high fat diet-induced obesity in adult male Albino rats. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021; 141: 111818.

Fahy E, Cotter D, Sud M, Subramaniam S. Lipid classification, structures and tools. Biochimica et Biophysica Acta Molecular and Cell Biology of Lipids, 2011; 1811(11): 637-647.

Farese RV, Walther TC. Lipid droplets finally get a little RESPECT. Cell, 2011; 139(5): 855-860.

Feingold KR, Grunfeld C. Lipids: a key player in the battle between the host and microorganisms1. Journal of lipid research, 2012; 53(12): 2487-2489.

Feingold KR. Introduction to lipids and lipoproteins. Endotext [internet], 2024: s.42.

Feng Y, Peng Y, Hou J, Wang Z, Lai J, Xiong T, Dong N. FABP3 and FABP4 promote lipid peroxidation injury during static cold storage of donor heart: Insights from multi-omics and therapeutic targeting. Journal of Molecular and Cellular Cardiology Plus, 2025; 100497.

Ferreira GC, McKenna MC. L-carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain. Neurochemical research, 2017; 42(6): 1661-1675.

Fielding R, Riede L, Lugo JP, Bellamine A. L-carnitine supplementation in recovery after exercise. Nutrients, 2018; 10(3): 349-361.

Figueiredo BJR. Influence of Carnitine Isoforms and Curcumin in Models of Alzheimer's Disease-Role of Encapsulation in a Nanoformulation (Master's thesis, Universidade de Coimbra (Portugal), 2022: s.14.

Fish SR, Halley CL, Dileepan M, Hertzel AV, Dickey DM, Bernlohr DA. Expression of fatty acid binding proteins in mesenteric adipose tissue. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2025; 749: 151346.

Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. Nutrition & metabolism, 2010; 7(1): 30-45.

Forsyth R, Vockley J. A pharmacological profile of triheptanoin for the treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2025; 18(7): 449-460.

Fulghum K, Salathe SF, Davis X, Thyfault JP, Puchalska P, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiometabolic implications for cognitive health. npj metabolic health and disease, 2024; 2(1): 29-39.

Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. Nature reviews Drug discovery, 2008; 7(6): 489-503.

Gaffar S, Aathirah AS. Fatty-acid-binding proteins: from lipid transporters to disease biomarkers. Biomolecules, 2023; 13(12): 1753-1765.

Gajda AM, Storch J. Enterocyte fatty acid binding proteins (FABPs): Different functions of liver- and intestinal-FABPs in the intestine. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2015; 93: 9-16.

Ghisla S. Beta-Oxidation of fatty acids: a century of discovery.2004

Gibbons GF, Islam K, Pease RJ. Mobilisation of triacylglycerol stores. Biochimica et biophysica acta (BBA)-molecular and cell biology of lipids, 2000; 1483(1): 37-57.

Girona J, Amigó N, Ibarretxe D, Plana N, Rodriguez-Borjabad C, Heras M, Masana L. HDL triglycerides: a new marker of metabolic and cardiovascular risk. International Journal of Molecular Sciences, 2019; 20(13): 3151-3162.

Giudetti AM, Stanca E, Siculella L, Gnoni GV, Damiano F. Nutritional and hormonal regulation of citrate and carnitine/acylcarnitine transporters: two mitochondrial carriers involved in fatty acid metabolism. International journal of molecular sciences, 2016; 17(6): 817-828.

Glatz JFC, Luiken JJFP, Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism. Physiological Reviews, 2010; 90(1): 367-417.

Goedeke L, Fernández-Hernando C. Regulation of cholesterol homeostasis. Cellular and Molecular Life Sciences, 2012; 69(6): 915-930.

Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell, 2015; 161(1): 161-172.

Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2009; 29(4): 431-438.

Greenberg AS, Coleman RA, Kraemer FB, McManaman JL, Obin MS, Puri V, Mashek DG. The role of lipid droplets in metabolic disease in rodents and humans. The Journal of clinical investigation, 2011; 121(6): 2102-2110.

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS,Yeboah J.2018 Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Circulation, 2019; 139(25): e1082-e1143.

Guerra IM, Ferreira HB, Melo T, Rocha H, Moreira S, Diogo L, Moreira AS. Mitochondrial fatty acid β-oxidation disorders: from disease to lipidomic studies—a critical review. International journal of molecular sciences, 2022; 23(22): 13933.

Guerreiro G, Deon M, Becker GS, Dos Reis BG, Wajner M, Vargas CR. Neuroprotective effects of L-carnitine towards oxidative stress and inflammatory processes: a review of its importance as a therapeutic drug in some disorders. Metabolic Brain Disease, 2025; 40(2): 127-132.

Gugliucci A. The chylomicron saga: time to focus on postprandial metabolism. Frontiers in Endocrinology, 2024; 14: 1322869.

Gulewitsch WL, Krimberg R. Zur kenntnis der extraktivstoffe der muskeln. II. Mitteilung. Über das carnitin, 1905: s.13.

Gupta A, Rawat S, Gupta, P. Clinical research and therapeutic importance of dietary supplement L-carnitine. Asian Journal of Pharmaceutical Research, 2018; 8(1): 47-58.

Guzmán C, Benet M, Pisonero-Vaquero S, Moya M, García-Mediavilla MV, Martínez-Chantar ML, Jover R. The human liver fatty acid binding protein (FABP1) gene is activated by FOXA1 and PPARα; and repressed by C/EBPα: Implications in FABP1 down-regulation in nonalcoholic fatty liver disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2013; 1831(4): 803-818.

Hai GN, Gia BN, Do Thanh H, Thai CN, Anh DV, Duc AD, Le Xuan D. Urinary liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) in early detection and outcome prediction of sepsis-associated acute kidney injury. Archives of Academic Emergency Medicine, 2025; 13(1): e26.

Harayama T, Riezman H. Understanding the diversity of membrane lipid composition. Nature reviews Molecular cell biology, 2018; 19(5): 281-296.

Harmeyer J. The physiological role of L-carnitine. Lohman Information, 2002; 27: 15-21.

He Q, Chen Y, Wang Z, He H, Yu P. Cellular uptake, metabolism and sensing of long-chain fatty acids. Frontiers in Bioscience-Landmark, 2023; 28(1): 10-19.

Hegele RA. Lipoprotein and lipid metabolism. In Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics, Academic Press. 2021; pp. 235-278.

Hertzel AV, Bernlohr DA. The mammalian fatty acid-binding protein multigene family: molecular and genetic insights into function. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2000; 11(5): 175-180.

Hong T, Chen Y, Li X, Lu Y. The role and mechanism of oxidative stress and nuclear receptors in the development of NAFLD. Oxidative medicine and cellular longevity, 2021; (1): 6889533.

Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. American journal of kidney diseases, 2003; 41: S4-S12.

Horton JD, Shimano H, Shimomura I. SREBPs: From cholesterol synthesis to fatty liver. Journal of Biological Chemistry, 2017; 292(25): 10178-10186.

Hostetler HA, McIntosh AL, Atshaves BP, Storey SM, Payne HR, Kier AB, Schroeder F. L-FABP directly interacts with PPARα in cultured primary hepatocytes. Journal of lipid research, 2009; 50(8): 1663-1675.

Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. Nature Reviews Endocrinology, 2015; 11(10): 592-605

Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β-oxidation. Journal of inherited metabolic disease, 2010; 33(5): 469-477.

Hsieh WY, Guertin DA. De novo lipogenesis as a source of second messengers in adipocytes. Current Diabetes Reports, 2019; 19(11): 138-150.

Hu J, Zhang Z, Shen WJ, Azhar S. Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. Nutrition & metabolism, 2010; 7(1): 47-59.

Huang H, McIntosh AL, Martin GG, Landrock D, Chung S, Landrock KK, Schroeder F. FABP1: a novel hepatic endocannabinoid and cannabinoid binding protein. Biochemistry, 2016; 55(37): 5243-5255.

Hughey CC, Puchalska P, Crawford PA. Integrating the contributions of mitochondrial oxidative metabolism to lipotoxicity and inflammation in NAFLD pathogenesis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2022; 1867(11): 159209.

Hyder A, Sheta B, Eissa M, Schrezenmeir J. Silencing the FABP3 gene in insulin-secreting cells reduces fatty acid uptake and protects against lipotoxicity. Acta Diabetologica, 2024; 61(12): 1577-1588.

Hyder A, Zenhom M, Klapper M, Herrmann J, Schrezenmeir J. Expression of fatty acid binding proteins 3 and 5 genes in rat pancreatic islets and INS-1E cells: regulation by fatty acids and glucose. Islets, 2010; 2(3): 174-184.

Ikonen E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. Nature reviews Molecular cell biology, 2008; 9(2): 125-138.

Indiveri C, Iacobazzi V, Tonazzi A, Giangregorio N, Infantino V, Convertini P, Palmieri F. The mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier: function, structure and physiopathology. Molecular aspects of medicine, 2011; 32(4-6): 223-233.

Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2009; 296(6): E1183-E1194.

Iqbal J, Boutjdir M, Rudel LL, Hussain MM. Intestine-specific MTP and global ACAT2 deficiency lowers acute cholesterol absorption with chylomicrons and HDLs. Journal of lipid research, 2014; 55(11): 2261-2275.

Irat AM, Aktan F, Ozansoy G. Effects of L-karnitine treatment on oxidant/antioxidant state and vascular reactivity of streptozotocin-diabetic rat aorta. Journal of pharmacy and pharmacology, 2003; 55(10): 1389-1395.

Jadhav HB, Annapure US. Triglycerides of medium-chain fatty acids: A concise review. Journal of food science and technology, 2023; 60(8): 2143-2152.

Jankowska-Kulawy A, Klimaszewska-Łata J, Gul-Hinc S, Ronowska A, Szutowicz A. Metabolic and cellular compartments of acetyl-CoA in the healthy and diseased brain. International journal of molecular sciences, 2022; 23(17): 10073.

Jansen M, Contini C, Hoffmann MM, Puetz G. Modeling the postprandial CETP-mediated lipid redistribution between chylomicrons, LDL and HDL. Journal of Lipid Research, 2025; 66(7): 100847.

Johansen MØ, Afzal S, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Smith GD, Nordestgaard BG. From plasma triglycerides to triglyceride metabolism: effects on mortality in the Copenhagen General Population Study. European Heart Journal, 2023; 44(39): 4174-4182.

Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: role in brain. Progress in lipid research, 2010; 49(1), 61-75.

Julve J, Martin-Campos JM, Escola-Gil JC, Blanco-Vaca F. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. Clinica Chimica Acta, 2016; 455:134-148

Jungermann K, Keitzmann T. Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. Annual review of nutrition, 1996; 16(1): 179-203.

Kamepalli S, Unnam S, Bhanja S, Yeduru KR, Patra PK, Sulthana N, Sanapala AK. Molecular mechanisms of signaling transduction pathways of drug target molecules with recent advancements and future perspectives for successful therapy: a comprehensive and exploratory review. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences, 2025; 14(1): 51-60.

Karam I, Yang YJ, Li JY. Hyperlipidemia background and progress. SM Atheroscler J, 2017; 1(1): 1003-1013.

Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of gastroenterology, 2013; 48(4): 434-441.

Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2014; 1841(7): 919-933.

Khodadadi N, Abbasi B. Effect of L-carnitine on the lipid profile, glycemic control, oxidative stress, and anthropometric indices of individuals with type 2 diabetes: A systematic review. Journal of Diabetology, 13(3), 2022; 199-209.

Khosravi M, Hosseini-Fard R, Najafi M. Circulating low density lipoprotein (LDL). Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation, 2018; 35(2): 20180024.

Kim E, Park H, Cha YS. Exercise training and supplementation with carnitine and antioxidants increases carnitine stores, triglyceride utilization, and endurance in exercising rats. Journal of nutritional science and vitaminology, 2004; 50(5): 335-343.

Kochan Z, Karbowska J. How Genes Meet Diet in LCHAD Deficiency: Nutrigenomics of Fatty Acid Oxidation Disorder. International Journal of Molecular Sciences, 2025; 26(20): 10140.

Kopelevich VM. Vitamine-like substances L-carnitine and acetyl-L-carnitine: from biochemical studies to medicine. Ukrains' kyi biokhimichnyi zhurnal (1999), 2005; 77(4): 30-50.

Kuijpers PMJC.History in medicine: The story of cholesterol, lipids and cardiology. J. Cradiol. Pract, 2021; 19: 1-5.

Kumar GA,Chattopadhyay A. Cholesterol: an evergreen molecule in biology. Biomedical Spectroscopy and Imaging, *5*(1_suppl), S55-S66.

Küçükkaya B. Hiperlipidemik Hastalarda Ezetemib Monoterapisinin Lipid Profili İle Enflamatuvar Belirteçlerin Üzerindeki Etkileri. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, 2008: s.11.

Lanier JS, Corl BA. Challenges in enriching milk fat with polyunsaturated fatty acids. Journal of animal science and biotechnology, 2015; 6(1): 26.

Lee J, Choi J, Scafidi S, Wolfgang MJ. Hepatic fatty acid oxidation restrains systemic catabolism during starvation. Cell reports, 2016; 16(1): 201-212.

Lee SM, Lee SH, Jung Y, Lee Y, Yoon JH, Choi JY, Kwon KS. FABP3-mediated membrane lipid saturation alters fluidity and induces ER stress in skeletal muscle with aging. Nature Communications, 2020; 11(1): 5661-5672.

Li B, Hao J, Zeng J, Sauter ER. SnapShot: FABP functions. Cell, 2020; 182(4): 1066-1066.

Li JM, Li LY, Qin X, Ning LJ, Lu DL, Li DL, Du ZY. Systemic regulation of L-carnitine in nutritional metabolism in zebrafish, Danio rerio. Scientific reports, 2017; 7(1): 40815-40825.

Li JM, Zhang Z, Kong A, Lai W, Xu W, Cao X, Ai, Q. Dietary L-carnitine regulates liver lipid metabolism via simultaneously activating fatty acid β-oxidation and suppressing endoplasmic reticulum stress in large yellow croaker fed with high-fat diets. British Journal of Nutrition, 2023; 129(1): 29-40.

Li N and Zhao H. Role of carnitine in non-alcoholic fatty liver disease and other related diseases: an update. Frontiers in medicine, 2021; 8: 689042.

Li X, Wu X, Ma T, Zhang Y, Sun P, Qi D, Ma H. Protective effect of L-carnitine against oxidative stress injury in human ovarian granulosa cells. Experimental and Therapeutic Medicine, 2023; 25(4): 161-170.

Li Y, Sun H, He X, Suo X, Fan G, Yang X. ZAG promotes exercise performance during endurance exercise by lipid utilization in skeletal muscle. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 2025; 50: 1-11.

Liang M, Yang HL, Meng FW, Wang X, Shi BK. Compound Amino Acid Capsule (8-11) combined with L-carnitine for the treatment of asthenospermia. Zhonghua nan ke xue= National Journal of Andrology, 2023; 29(3): 233-238.

Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. 2021 dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2021; 144(23): e472-e487.

Liu G, Ding Y, Chen Y, Yang Y. Effect of energy intake and L-carnitine on fattening performance, carcass traits, meat quality, blood metabolites, and gene expression of lamb. Small Ruminant Research, 2020; 183: 106025.

Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. Biochimica et biophysica acta (BBA)-molecular cell research, 2016; 1863(10): 2422-2435.

Lowe ME. The triglyceride lipases of the pancreas. Journal of lipid research, 2002; 43(12): 2007-2016.

Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. Nature reviews Molecular cell biology, 2024; 21(4): 225-245.

Ma S, Li X, Wu C, Wulayin K, Li M, Zhou L, Chen L. The potential value of fatty acid binding protein 1 in Chronic HBV-related liver disease progression assessment. BMC Infectious Diseases, 2024; 24(1): 1214-1225.

Ma X, Yang Y, Liu S, Cui Y, Wu J. Meta-analysis of the efficacy and safety of L-carnitine and N-acetylcysteine monotherapy for male idiopathic infertility. *Rev Int Androl*, 2025; 23(1): 1-12.

Ma Y, Nenkov M, Chen Y, Press AT, Kaemmerer E, Gassler N. Fatty acid metabolism and acyl-CoA synthetases in the liver-gut axis. World Journal of Hepatology, 2021; 13(11): 1512-1525.

Malaguarnera M, Catania VE, Malaguarnera M. Carnitine derivatives beyond fatigue: an update. Current Opinion in Gastroenterology, 2023; 39(2): 125-128.

Malaguarnera M, Vacante M, Avitabile T, Malaguarnera M, Cammalleri L, Motta M. L-Carnitine supplementation reduces oxidized LDL cholesterol in patients with diabetes. The American journal of clinical nutrition, 2009; 89(1): 71-76.

Mansbach CM, Siddiqi SA. The biogenesis of chylomicrons. Annual review of physiology, 2010; 72(1): 315-333.

Marín-García J, Goldenthal MJ. Fatty acid metabolism in cardiac failure: biochemical, genetic and cellular analysis. Cardiovascular research, 2002; 54(3): 516-527.

Martin GG, Danneberg H, Kumar LS, Atshaves BP, Erol E, Bader M, Binas B. Decreased liver fatty acid binding capacity and altered liver lipid distribution in mice lacking the liver fatty acid-binding protein gene. Journal of Biological Chemistry, 2003; 278(24): 21429-21438.

März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A,Laufs U. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. Clinical Research in Cardiology, 2017; 106(9): 663-675.

Marzo A, Curti S. L-Carnitine moiety assay: an up-to-date reappraisal covering the commonest methods for various applications. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 1997; 702(1-2): 1-20.

Matey-Hernandez ML, Williams FM, Potter T, Valdes AM, Spector TD, Menni C. Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia. Physiological genomics, 2018; 50(2): 117-126.

Maxfield FR, van Meer G. Cholesterol, the central lipid of mammalian cells. Current opinion in cell biology, 2010; 22(4): 422-429.

McGarry JD, Brown NF. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system—from concept to molecular analysis. European journal of biochemistry, 1997; 244(1): 1-14.

McIntosh AL, Huang H, Storey SM, Landrock KK, Landrock D, Petrescu AD, Schroeder F Human FABP1 T94A variant impacts fatty acid metabolism and PPAR-α activation in cultured human female hepatocytes. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2014; 307(2): G164-G176.

Mergen H, Erdoğmuş Mergen B, Tavlı T, Öngel K, Tavlı V. Lipoprotein metabolizması hastalıkları ve tedavisine yaklaşım. Turk Aile Hek Derg, 2010; 14(1): 38-45

Miller WL, Bose HS. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking: thematic review series: genetics of human lipid diseases. Journal of lipid research, 2011; 52(12): 2111-2135.

Mingorance C, Rodríguez-Rodríguez R, Justo ML, Álvarez de Sotomayor M, Herrera MD. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardiometabolic disorders. Vascular health and risk management, 2011; 169-176.

Mirrafiei A, Jayedi A, Shab-Bidar S. The effects of L-carnitine supplementation on weight loss, glycemic control, and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and dose-response Meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical therapeutics, 2024; 46(5): 404-410.

Monsalve FA, Delgado-López F, Fernández-Tapia B, González DR. Adipose tissue, non-communicable diseases, and physical exercise: an imperfect triangle. International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24(24): 17168.

Mosawi AJ. The uses of L-Carnitine in cardiology. International Journal of Biomed Research, 2021; 3: 52-62.

Mu H,and Høy CE. The digestion of dietary triacylglycerols. Progress in lipid research, 2004; 43(2): 105-133.

Narang D, Al-Horani RA. Biochemistry, Intermediate Density Lipoprotein. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2025: s.14.

Narwal V, Deswal R, Batra B, Kalra V, Hooda R, Sharma M, Rana JS. Cholesterol biosensors: A review. Steroids, 2019; 143: 6-17.

Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry (8th Edition). W.H. Freeman and Company, 2013: s.25.

Newberry EP, Xie Y, Kennedy S, Han X, Buhman KK, Luo J, Davidson NO. Decreased hepatic triglyceride accumulation and altered fatty acid uptake in mice with deletion of the liver fatty acid-binding protein gene. Journal of Biological Chemistry, 2003; 278(51): 51664-51672.

Newberry EP, Xie Y, Kennedy SM, Luo J, Davidson NO. Protection against Western diet-induced obesity and hepatic steatosis in liver fatty acid-binding protein knockout mice. Hepatology, 2006; 44(5): 1191-1205.

Nguyen HC, Qadura M, Singh KK. Role of the fatty acid binding proteins in cardiovascular diseases: a systematic review. Journal of Clinical Medicine, 2020; 9(11): 3390-3399.

Nishikata N, Shikata N, Kimura Y, Noguchi Y. Dietary Lipid-dependent Regulation of de novo Lipogenesis and Lipid Partitioning by Ketogenic Essential Amino Acids in Mice. Nutrition and diabetes, 2011; s. 1(3): 1-12.

Niu C, Lu X, Xie Y, Yu Y, Gao Y, Shen N, Zheng Y. Effects of Carnitine and Coenzyme Q10 on sperm quality and pregnancy rates in men with unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. Reproductive Sciences, 2025; 32(9): 2864-2876.

Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Fatty acid-binding proteins in psoriasis—a review. Metabolites, 2022; 12(9): 833-845.

Olson RE. Discovery of the lipoproteins, their role in fat transport and their significance as risk factors. The Journal of nutrition, 1998; 128(2): 439S-443S.

Onufer EJ, Czepielewski RS, Han YH, Courtney CM, Sutton S, Sescleifer A, Warner BW. Lipid absorption and overall intestinal lymphatic transport are impaired

following partial small bowel resection in mice. Scientific reports, 2022; 12(1): 11527.

Ophardt CE. Lipid Metabolism Summary, Virtual Chembook, 2013; Elmhurst College: s.12.

Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport: Basic mechanisms and their roles in vascular health and disease. Circulation research, 2019; 124(10): 1505-1518.

Özçelik H, Yalçın S. The use of L-carnitine and sodium humate in broiler rations. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2004; 51: No. 1, 63-69 ref. 27

Panchal SK, Poudyal H, Ward LC, Waanders J, Brown L. Modulation of tissue fatty acids by L-carnitine attenuates metabolic syndrome in diet-induced obese rats. Food & function, 2015; 6(8): 2496-2506.

Pannala VR, Balik-Meisner MR, Mav D, Phadke DP, Scholl EH, Shah RR, Wallqvist A. Fenofibrate differentially activates PPARα-mediated lipid metabolism in rat kidney and liver. Scientific Reports, 2025; 15(1): 36842-36845.

Panov AV, Mayorov VI, Dikalov SI. Role of fatty acids β-oxidation in the metabolic interactions between organs. International journal of molecular sciences, 2024; 25(23): 12740-12750.

Paoli A. The influence of physical exercise, ketogenic diet, and time-restricted eating on De novo lipogenesis: a narrative review. Nutrients, 2025; 17(4): 663-670.

Patel J, Goyal R, Bhatt P. Beneficial effects of levo-carnitine on lipid metabolism and cardiac function in neonatal streptozotocin rat model of diabetes. International Journal of Diabetes and Metabolism, 2008; 16(1): 29-34.

Paukner K, Králová Lesná I, Poledne R. Cholesterol in the cell membrane—an emerging player in atherogenesis. International Journal of Molecular Sciences, 2022; 23(1): 533-540.

Pawlak M, Lefebvre P, Staels B.Molecular mechanism of PPARα action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology, 2015; 62(3): 720-733.

Pekala J, Patkowska-Sokola B, Bodkowski R, Jamroz D, Nowakowski P, Lochynski S, Librowski T. L-carnitine-metabolic functions and meaning in humans life. Current drug metabolism, 2011; 12(7): 667-678.

Pelsers MM, Namiot Z, Kisielewski W, Namiot A, Januszkiewicz M, Hermens WT, Glatz JF. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. Clinical biochemistry, 2003

Peng, XE, Wu YL, Lu QQ, Hu ZJ, Lin X. Two genetic variants in FABP1 and susceptibility to non-alcohol fatty liver disease in a Chinese population. Gene, 2012; 500(1): 54-58.

Pereyra AS, Fernandez RF, Amorese A, Castro JN, Lin CT, Spangenburg EE, Ellis JM. Loss of mitochondria long-chain fatty acid oxidation impairs skeletal muscle contractility by disrupting myofibril structure and calcium homeostasis. Molecular metabolism, 2024; 89: 102015.

Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2010; 282(2): G193-G199.

Peterson LW, Artis D Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. Nature reviews immunology, 2014; 14(3): 141-153.

Petrescu AD, Huang H, Martin GG, McIntosh AL, Storey SM, Landrock D, Schroeder F. Impact of L-FABP and glucose on polyunsaturated fatty acid induction of PPARα-regulated β-oxidative enzymes. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2013; 304(3): G241-G256.

Phan CT, Tso P. Intestinal lipid absorption and transport. Front Biosci, 2001; 6(5): D299-D319.

Rahmany S, Jialal I. Biochemistry, chylomicron, 2019: s.41.

Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004; 1033(1): 30-41.

Ren X, Jin C, Li Q, Fu C, Fang Y, Xu Z, Wang T. Fatty acid binding proteins-mediated mitochondrial dysfunction in the development of age-related diseases: A review. International Journal of Biological Macromolecules, 2025; 309: 142913.

Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. Clinical pharmacokinetics, 2012; 51(9): 553-572.

Rezaee H, Khalili H, Salamzadeh J, Jafari S, Abdollahi A. Potential benefits of carnitine in HIV-positive patients. Future Virology, 2012; 7(1): 73-83.

Rigault C, Mazué F, Bernard A, Demarquoy J, Le Borgne F. Changes in l-carnitine content of fish and meat during domestic cooking. Meat science, 2008; 78(3): 331-335.

Ringseis R, Keller J, Eder K. Mechanisms underlying the anti-inflammatory actions of carnitine. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 2013; 97(2): 222-230.

Rogers GW, Nadanaciva S, Swiss R, Divakaruni AS, Will Y. Assessment of fatty acid beta oxidation in cells and isolated mitochondria. Current protocols in toxicology, 2014; 60(1): 25-23.

Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. Toxicology and applied pharmacology, 2006; 212(2): 167-178.

Rospond B, Chłopicka J. The biological function of L-carnitine and its content in the particular food examples. Przeglad lekarski, 2023; 70(2): 85-91.

Rui L. Energy metabolism in the liver. Comprehensive physiology, 2014; 4(1): 177-197.

Sansar DD,Yeşilkaya BY. The Relation Between L-Carnitine Metabolism and Nutritional Therapy. Bosphorus Medical Journal, 2021; 8(1): 54.

Santos CR, Schulze A. Lipid metabolism in cancer. The behalf of the Federation of European Biochemical Societies journal, 2012; 279(15): 2610-2623.

Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A. The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: a critical point in metabolic homeostasis. Nutrients, 2015; 7(11): 9453-9474.

Sawicka AK, Renzi G, Olek RA. The bright and the dark sides of L-carnitine supplementation: a systematic review. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2020; 17(1): 49-58.

Sawicki LR, Arias NMB, Scaglia N, Lockhart LJF, Franchini GR, Storch J, Córsico B. FABP1 knockdown in human enterocytes impairs proliferation and alters lipid metabolism. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2017; 1862(12): 1587-1594.

Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. Reviews in endocrine and metabolic disorders, 2019; 20(4): 461-472.

Schroeder F, McIntosh AL, Martin GG, Huang H, Landrock D, Chung S, Kier AB. Fatty acid binding protein-1 (FABP1) and the human FABP1 T94A variant: roles in the endocannabinoid system and dyslipidemias. Lipids, 2016; 51(6): 655-676.

Schulz H. Beta oxidation of fatty acids. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism, 1991; 1081(2): 109-120.

Seiler SE, Martin OJ, Noland RC, Slentz DH, DeBalsi KL, Ilkayeva OR, Muoio DM. Obesity and lipid stress inhibit carnitine acetyltransferase activity. Journal of lipid research, 2014; 55(4): 635-644.

Serban MC, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, Muntner P, Lip GY. Impact Of L-Karnitine On Plasma Lipoprotein (A) Concentrations: A

Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. Scientific Reports, 2016; 6: 19188

Signorelli SS, Fatuzzo P, Rapisarda F, Neri S, Ferrante M, Conti GO, Anzaldi M. A randomised, controlled clinical trial evaluating changes in therapeutic efficacy and oxidative parameters after treatment with propionyl L-carnitine in patients with peripheral arterial disease requiring haemodialysis. Drugs & aging, 2006; 23(3): 263-270.

Singh N, Sahu K, Gohain F, Subba, BA. A Review: Cholesterol and its Management. Journal of research administration, 2024; 5(2): 13503-13515.

Smathers RL, Petersen DR. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions. Human Genomics, 2011; 5(3): 170-191.

Song Z, Xiaoli AM, Yang F. Regulation and metabolic significance of de novo lipogenesis in adipose tissues. Nutrients, 2018; 10(10): 1383-1393.

Srivastava RAKA. review of progress on targeting LDL receptor-dependent and-independent pathways for the treatment of hypercholesterolemia, a major risk factor of ASCVD. Cells, 2023; 12(12): 1648-1660.

Stanley CA, Bennett MJ, Mayatepek E. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and related metabolic pathways. In Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2006: s.175.

Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle. The Journal of physiology, 2007; 581(2): 431-444.

Storch J, Corsico B. The multifunctional family of mammalian fatty acid-binding proteins. Annual review of nutrition, 2023; 43(1): 25-54.

Storch J, McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. Journal of lipid research, 2009; 50: S126-S131.

Storch J, Thumser AE. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. Journal of Biological Chemistry, 2010; 285(43): 32679-32683.

Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. The Journal of clinical investigation, 2011; 121(6): 2094-2101.

Suzuki T, Ono T. Immunohistochemical studies on the distribution and frequency of fatty-acid-binding protein positive cells in human fetal, newborn and adult liver tissues. The Journal of pathology, 1987; 153(4): 385-394.

Szrok-Jurga S, Czumaj A, Turyn J, Hebanowska A, Swierczynski J, Sledzinski T, Stelmanska E. The physiological and pathological role of Acyl-CoA oxidation. International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24(19): 14857.

Tan NS, Shaw NS, Vinckenbosch N, Liu P, Yasmin R, Desvergne B, Noy N. Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription. Molecular and cellular biology, 2002; 22(14): 5114-5127.

Taşbozan O, Gökçe M.A, L-Karnitin ve Akuakültürde Kullanımı. Çukurova Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi, Ulusal Su Günleri Sempozyumu, 2007.

Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2010; 5(1): 145-171.

Tiwari S, Siddiqi SA. Intracellular trafficking and secretion of VLDL. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2012; 32(5): 1079-1086.

Tork YJ, Naseri E, Basir HS, Komaki A. Protective effects of L-carnitine against beta-amyloid-induced memory impairment and anxiety-like behavior in a rat model of Alzheimer's disease. European Journal of Pharmacology, 2024; 982: 176879.

Tousson E, Hafez E, Zaki S,Gad A. The cardioprotective effects of L-carnitine on rat cardiac injury, apoptosis, and oxidative stress caused by amethopterin. Environmental Science and Pollution Research, 2016; 23(20): 20600-20608.

Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nature reviews immunology, 2009; 9(11): 799-809.

Ulinski T, Cirulli M, Virmani MA. The role of L-carnitine in kidney disease and related metabolic dysfunctions. Kidney and Dialysis, 2023; 3(2): 178-191.

Umutlu U. L-Karnitin Uygulamasının Ratlarda Bazı Lipit Parametreleri Üzerine Etkisi, 2012: s.25.

van den Berg SA, Heemskerk MM, Geerling JJ, van Klinken JB, Schaap FG, Bijland S, van Dijk KW. Apolipoprotein A5 deficiency aggravates high-fat diet-induced obesity due to impaired central regulation of food intake. Federation of American Societies for Experimental Biology Journal, 2013; 27(8): 3354-3362.

Van Meer G, Voelker DR, Feigenson, GW. Membrane lipids: where they are and how they behave. Nature reviews Molecular cell biology, 2008; 9(2): 112-124.

Vance DE, Van den Bosch H. Cholesterol in the year 2000. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2000; 1529(1-3): 1-8.

Vance DE, Van den Bosch H. Cholesterol in the year 2000.Biochimica et Biophysica Acta -Molecular and Cell Biology of Lipids, 2000; 1529(1-3): 1-8.

Vance DE, Vance JE. Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes (Vol. 31). Elsevier, 2000: s.17.

Vaz FM, Ferdinandusse S, Salomons GS, Wanders RJ. Disorders of fatty acid homeostasis. Journal of inherited metabolic disease, 2025; 48(1): e12734.

Violante S, IJlst L, Ruiter J, Koster J, van Lenthe H, Duran M, Ventura FV. Substrate specificity of human carnitine acetyltransferase: Implications for fatty acid and branched-chain amino acid metabolism. Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease, 2013; 1832(6): 773-779.

Virmani MA, Cirulli M. The role of l-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. International journal of molecular sciences, 2022; 23(5): 2717-2725.

Wanders RJA. Peroxisomes, lipid metabolism, and peroxisomal disorders. Molecular genetics and metabolism, 2004; 83(1-2): 16-27.

Wang C, Mu T, Feng X, Zhang J, Gu Y. Study on fatty acid binding protein in lipid metabolism of livestock and poultry. Research in Veterinary Science, 2023; 158: 185-195.

Wang G, Bonkovsky HL, de Lemos A, Burczynski FJ. Recent insights into the biological functions of liver fatty acid binding protein 1. Journal of lipid research, 2015; 56(12): 2238-2247.

Wang L, Li L, Jiang J, Wang Y, Zhong T, Chen Y, Zhang H. Molecular characterization and different expression patterns of the FABP gene family during goat skeletal muscle development. Molecular biology reports, 2015; 42(1): 201-207.

Wang L, Zhang H, Lv P, Li Y, Teng M, Liu Y, Wu D. Structural insights into mouse H-FABP. Life, 2022; 12(9): 1445-1459.

Wang W, Pan D, Liu Q, Chen X, Wang S. L-carnitine in the treatment of psychiatric and neurological manifestations: a systematic review. Nutrients, 2024; 16(8): 1232.

Wang W, Pan D, Liu Q, Chen X, Wang S. L-carnitine in the treatment of psychiatric and neurological manifestations: a systematic review. Nutrients, 2024; 16(8): 1232-1245.

Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB, Mao CY. (2018). l-Carnitine and heart disease. Life sciences, 2018;194: 88-97.

Weis EM, Puchalska P, Nelson AB, Taylor J, Moll I, Hasan SS, Fischer A. Ketone body oxidation increases cardiac endothelial cell proliferation. EMBO molecular medicine, 2022; 14(4): EMMM202114753.

Wolfrum C, Borrmann CM, Börchers T, Spener F. Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors α-and γ-mediated gene expression via liver fatty acid binding protein: a signaling path to the nucleus. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001; 98(5): 2323-2328.

Wu J, Shao X, Shen J, Lin Q, Zhu X, Li S, Ni Z. Downregulation of PPARα mediates FABP1 expression, contributing to IgA nephropathy by stimulating ferroptosis in human mesangial cells. International Journal of Biological Sciences, 2022; 18(14): 5438-5450.

Wu T, Guo A, Shu Q, Qi Y, Kong Y, Sun Z, Fu Z. L-Carnitine intake prevents irregular feeding-induced obesity and lipid metabolism disorder. Gene, 2015; 554(2): 148-154.

Xu D, Xie L, Cheng C, Xue F, Sun C. Triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular 2015: s.41.

Xu J, Huang X. Lipid metabolism at membrane contacts: dynamics and functions beyond lipid homeostasis. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020; 8: 615856.

Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. Clinica chimica acta, 2015; 445: 85-90.

Yan T, Luo Y, Yan N, Hamada K, Zhao N, Xia Y, Gonzalez FJ. Intestinal peroxisome proliferator-activated receptor α-fatty acid-binding protein 1 axis modulates nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology, 2023; 77(1): 239-255.

Yao M, Zhou P, Qin YY, Wang L, Yao DF. Mitochondrial carnitine palmitoyltransferase-II dysfunction: A possible novel mechanism for nonalcoholic fatty liver disease in hepatocarcinogenesis. World Journal of Gastroenterology, 2023; 29(12): 1765-1885.

Yavuz H, Kurtoğlu F. The effects of L-carnitine on blood and tissue parameters of male rats fed with different levels of fish oil. Eurasian Journal of Veterinary Sciences, 2014; 30(3): 138-144.

Yilmaz M, Claiborn KC, Hotamisligil, GS. De novo lipogenesis products and endogenous lipokines. Diabetes, 2016; 65(7): 1800-1807.

Yöntem M, Ünaldı M. Biyokimya, Aybil yayınları,2011, Konya 177-182 s.

Zammit VA, Ramsay RR, Bonomini M, Arduini A. Carnitine, mitochondrial function and therapy. Advanced drug delivery reviews, 2009; 61(14): 1353-1362.

Zechner R, Zimmermann R, Eichmann TO, Kohlwein SD, Haemmerle G, Lass A, Madeo F. FAT SIGNALS-lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. Cell metabolism, 2012; 15(3): 279-291.

Zeyner A, Harmeyer J. Metabolic functions of L-Carnitine and its effects as feed additive in horses. A review. Archives of Animal Nutrition, 1999; 52(2): 115-138.

Zhang D, Wei Y, Huang Q, Chen Y, Zeng K, Yang W, Chen J. Important hormones regulating lipid metabolism. Molecules, 2022; 27(20): 7052.

Zhang YY, Wang JX, Qiao F, Zhang ML, Luo Y, Du ZY. Pparα activation stimulates autophagic flux through lipid catabolism-independent route. Fish Physiology and Biochemistry, 2024; 50(3): 1141-1155.

Zhuang L, Mao Y, Liu Z, Li C, Jin Q, Lu L, Chen K. FABP3 deficiency exacerbates metabolic derangement in cardiac hypertrophy and heart failure via PPARα pathway. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2021; 8: 722908.

Zou W, Noh SK, Owen KQ, Koo SI. Dietary L-carnitine enhances the lymphatic absorption of fat and α-tocopherol in ovariectomized rats. The Journal of nutrition, 2005; 135(4): 753-762

EKLER

EK-1. Hayvan Deneyleri Etik Kurul Onayı

Tarih: 06.12.2023 Toplantı Sayısı: 11 Karar No:23/243

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 06.12.2023 tarihinde Prof. Dr. Ayşe EKEN' nin başkanlığında toplanmıştır.

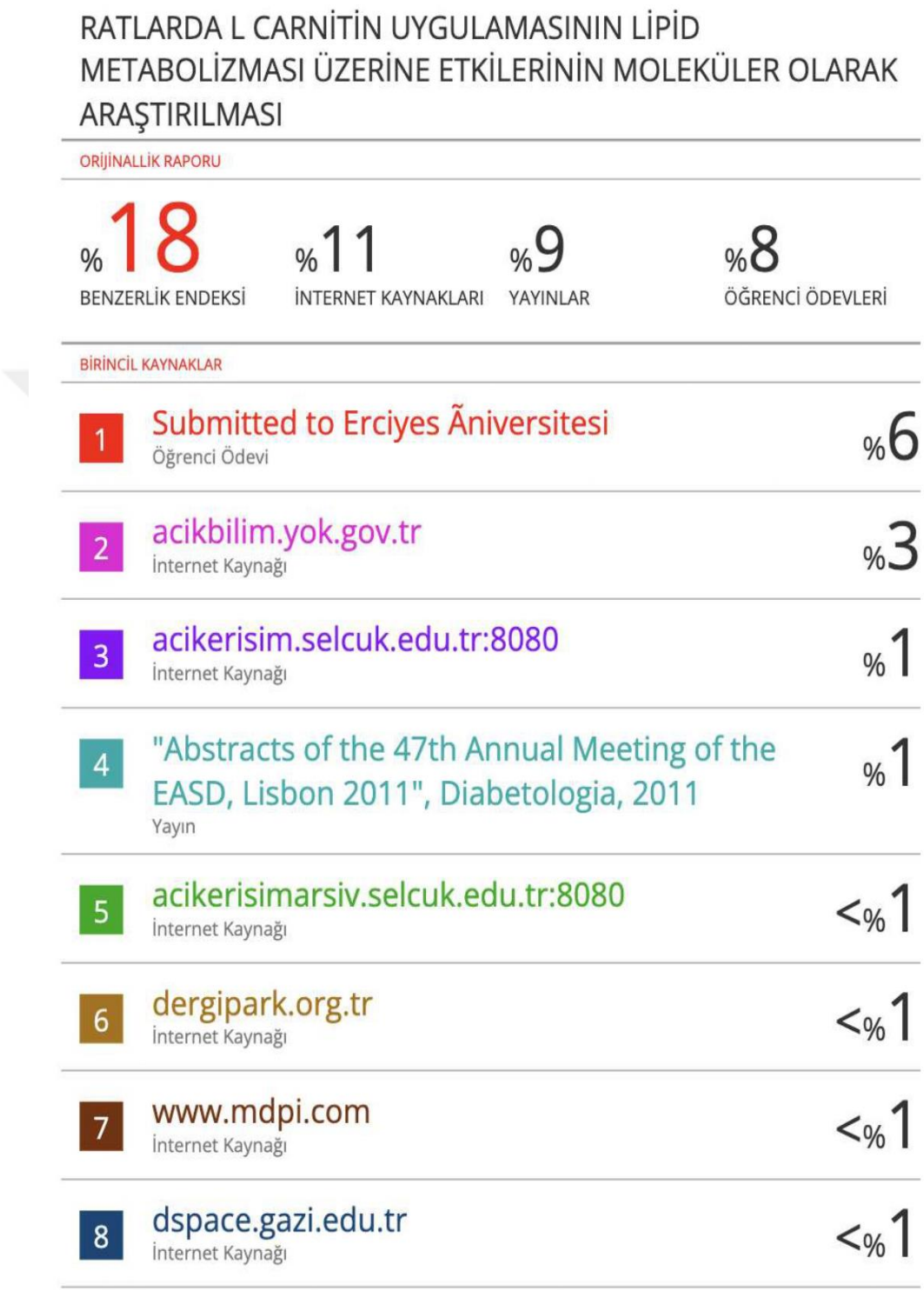
Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Elif Funda ŞENER	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
İbrahim KARAMAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Yakup ÜSTÜN	Prof. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Selma BÜYÜKKILIÇ BEYZİ	Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Zeynep CAFEROĞLU AKIN	Doç. Dr.	Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Gökhan ÜNAL	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Ali İlteriş AYKUN	Arş. Gör.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜTAM	
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)	
Mustafa ERMİŞ	Dr.Veteriner Hekim	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.	
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye	
Filiz ASAN	Avukat	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootekni ve Hayvan Besleme Bölümü'nden **Prof.Dr.Bilal AKYÜZ** tarafından sunulan **"Ratlarda L Carnitin uygulamasının Lipid Metabolizması Üzerine Etkilerinin Moleküler Olarak Araştırılması"** başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 06.12.2023

Etik Kurul Başkan Yard. : Prof. Dr. Ayşe EKEN

EK-2 Tez Orjinallik Raporu



RATLARDA L CARNİTİN UYGULAMASININ LİPİD METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN MOLEKÜLER OLARAK ARAŞTIRILMASI

ORİJİNALLİK RAPORU

%18	%11	%9	%8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Erciyes Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	%6
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
3	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
4	"Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011", Diabetologia, 2011 Yayın	%1
5	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	<%1
8	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Osman Tufan ERTAN

Uyruğu : Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri:

Medeni Durumu :

Tel :

E-mail :

EĞİTİM DERECE KURUM MEZUNİYET

Doktora: ERÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2020 devam etmekte

Yüksek Lisans: ERÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2020

Lisans :Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2009

Lise: Kocasinan Atatürk Lisesi 2000

İŞ DENEYİMLERİ

Kurum	Görev	Yıl
Tarım ve Orman Bakanlığı	Veteriner Hekim	2010

Yayınlar ve Bildiriler

Ertan OT, Arzik Y, Daldaban F, Arslan K, Akyuz B. Association of the SNP in akirin 2 Gene with Growth and Carcass Traits in Zavot Cattle. Veterinary Medicine and Science, 2025; 11(2): e70161.

Ertan OT, Gürbulak EÇ, İşcan K. Effects of the COVID-19 Pandemic on Red Meat Production in Turkey in 2020. Livestock Studies, 2024; 64(1): 1-7.

Ertan OT, Akyüz B. Simental ırkı sığırlarda STAT5A ve MYF5 gen polimorfizmleri ile süt verimi arasındaki ilişkinin araştırılması. Mediterranean Agricultural Sciences, 2021; 34(1): 161-167.

Kongre Sunumu

5th INTERNATIONAL ISTANBUL CURRENT SCIENTIFIC RESEARCH CONGRESS April 1-3, 2024 - Istanbul, TÜRKİYE

Çiftlik Hayvanlarında Sütle İlişkili miRNA'ların Araştırılması/ Investigation Of Milk-Related miRNAS In Livestock Animals