

Sitrülin Desteğinin Hastalıklar ile ilişkisi: Kanser ve Metabolik Hastalıklar

Ayşe Akgül Işık¹

Özet

Biyosentez ve metabolik yolu henüz tam olarak aydınlatılmamış ve insan metabolizmasında da önemli bir aminoasit/protein olan sitrülin, glutamin metabolizmasının son ürünü ve arginin metaboliti olarak bilinmektedir. Bilinen en zengin sitrülin kaynağı karpuzdur ve bu amino asidin kuraklık toleransında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Sitrülinin metabolize edilmesine ilişkin yollar ile ilgili muhtemel bazı mekanizmalar açıklanmıştır ve bu yollar üzerinden metabolizmadaki önemi ve yeri anlaşılmasına çalışılmaktadır. Ancak son derece karmaşık olan ilişkiler yumağını açıklayabilmek için detaylı verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda destek ürünü olarak alınan sitrülinin hastalıklar üzerine etkisi de bulunmaktadır. Bu etkilerden en çok bilineni ise kanser ve metabolik hastalıklar üzerinedir. Redoks dengesizliği oksidatif bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkili olabileceğinden, diyet antioksidanları birçok insan hastalığını (kanser, ateroskleroz, inme, nörodejenerasyon ve diyabet) önlemede araçsal bir role sahiptir. Bununla ilgili olarak iNOS, üç NOS sınıfından biridir ve belirli kanser türlerinde bağımsızlık tepkilerine katkıda bulunan en güçlü NO üreticisidir. Diyabetik hastalarda antioksidan ve hipolipidemik etkilerine ilişkin çalışmaların az olmasına rağmen, CIT ve karpuz ekstraktının diabetes mellitusta glisemik durumu ve inflamasyonu yararlı bir şekilde etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.

1. SİTRÜLİN NEDİR?

Sitrülin; metabolik özellikleri son 10 yıla kadar göz ardı edilmiş olan düzenleyici özellikleri ve nitrojen homeostazında önemli bir rol almaktadır (1). Glutamin (GLN) metabolizmasının son ürünü ve arginin (ARG) metaboliti olan sitrülin esansiyel olmayan bir amino asittir. GLN, bağırsak

1 Öğr. Gör., Biruni University, Vocational School of Health Sciences, Department of Medical Laboratory Techniques ISTANBUL, ORCID: 0000-0001-7460-7444, aysea@biruni.edu.tr

tarafından çevrilebilen bir ornitin öncüsüdür. Ek olarak ARG enterositlerde sitriline metabolize edilmektedir (2). Sitrülin ismini Latince karpuz anlamına gelen *citrullus*'tan almıştır (3). Koga ve Otake 1914 yılında karpuzdan ekstrakte ederek sitrülünü tespit etmiştir. Wada tarafından 1930 yılında sitrülin tanımlanmıştır (2).

Enterositlerde, argininosüksinat sentaz enzimi bulunmadığından, portal ven içerisinde sitrülin olarak salınmaktadır. Karaciğer tarafından sadece az miktarda sitrülin alımı olması nedeniyle normal karaciğer fonksiyonu varlığında sitrülin sistemik dolaşıma girer ve böbreklerde ARG'e dönüşür. Dolayısıyla tüm vücut seviyesindeki sitrülünün net üretimi neredeyse yalnızca ince bağırsak epitelinde gerçekleşmektedir (4).

Sitrülin, ilk olarak karpuz suyunda tanımlanan ve sonra kazeinin triptik parçalanması ile elde edilen esansiyel olmayan bir amino asittir. Kabakgiller familyasına ait acı kavun, salatalık, kokulu kavun, su kabağı, lif kabağı, kış kavunundan da izole edilmiştir. Ayrıca genç ceviz fidelerinde de yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır, fakat çimlenme sırasında azot translokasyonundaki rolü nedeniyle, cevizin kendisinde ihmal edilebilecek kadar az oranda bulunmaktadır. Sitrülin aynı zamanda beyaz japon huş ağacının özünde de bulunduğu tespit edilmiştir (5).

Bilinen en zengin sitrülin kaynağı karpuzdur ve bu amino asidin kuraklık toleransında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Bilindiği kadarı ile glutamat, GLN ve prolin gibi diyet ile alınan aminoasitlerin metabolize olması sonucu ince bağırsaklarda üretilen sitrülin, ARG sentezinde birincil substrat olarak görev almaktadır. İnce bağırsaklarda ARG'e dönüştürülen sitrülin, daha sonrasında böbrek proksimal tübüllerine taşınmaktadır (6). Sitrülünün yaklaşık olarak %80'i böbreklerde ARG'e dönüştürülmektedir (7). Dolayısıyla metabolizmanın normal fonksiyonunda az miktarda alınan sitrülin karaciğer tarafından sistemik dolaşıma girer ve böylece böbreklerde ARG'e dönüştürülebilir. Sitrülünün ARG'e göre depo oranı daha fazladır bu nedenle biyoyararlanımı yüksektir (4).

1.1. SİTRÜLİNİN METABOLİZMASI VE MUHTEMEL METABOLİK YOLAKLARDA ETKİSİ

Sitrülünün metabolize edilmesine ilişkin yollar ile ilgili muhtemel bazı mekanizmalar açıklanmıştır ve bu yollar üzerinden metabolizmadaki önemi ve yeri anlaşılmasına çalışılmaktadır. Ancak son derece karmaşık olan ilişkiler yumağını açıklayabilmek için detaylı verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bilinen ve sadeleştirilmiş şekli ile mevcut yollar aşağıdadır.

1.1.1. Nitrik oksit yolağı

Sitrülin etkisiyle artan ARG ve nitrik oksit (NO), kaslarda daha fazla kan akışının gerçekleşmesini sağlamaktadır. Kaslarda artan kan akışı ile yüksek oksijen ve besin transferi gerçekleşmektedir. Dolayısıyla kaslarda daha fazla enerji üretilmektedir (8).

NO, kalp ve dolaşım sistemi üzerine hücrel haberci olarak etki gösterir ve bu sistemler için önemli bir vazoproteksiyon molekülüdür. Ayrıca iyi bir hidroksil radikali temizleyicisi olması nedeniyle sitrülin güçlü antioksidan etki göstermektedir (5).

Ergojenik destek sportif alanda kullanılan L-Sitrülin, vücut içinde ARG'ye dönüşen ve NO miktarını artıran bir ürün olarak kullanılmaktadır. L-Sitrülin, karaciğerde ve böbreklerde üre döngüsünün önemli bir bileşeni olan nötr, esansiyel olmayan bir alfa-amino asittir. Sitrülinin kas hücrelerine ulaşmasıyla daha verimli sonuçlar alındığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Sitrülin, bu özellikleri ile egzersiz performansını pozitif yönde etkilemektedir (9).

NO, insülin duyarlılığı, enerji substratlarının oksidasyonu ve immün yanıtta kilit rol oynamaktadır. İnsülin salgılayan β -hücreleri, ARG'den NO ve L-Sitrülini sentezleyen yapıcı ve uyarılabilir enzimlere sahiptir.

1.1.2. Biyoenerji yolağı

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verilere göre, sitrülinin protein sentezi üzerindeki olumlu etkilerinin rapamisinin memeli hedefi (mTOR) yolağı ile olduğunu göstermektedir (10). Fiziksel aktivite sürecinde, ATP'nin tekrar sentezlenmesi sonucu, artan periferik ve merkezi amonyak üretimi vücutta yorgunluk ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla amonyakın detoksifikasyonu, egzersiz performansının artırılması için önemli bir aşamadır. Ornitin ve ARG vücutta farklı fizyolojik etkileri mevcuttur. Bu amino asitler, protein sentezini artırarak büyüme hormonunun etki göstermesini sağlamaktadır. Ayrıca bu amino asit destek ürünleri ile kas hipertrofisine katkı sağlaması da beklenmektedir (11).

1.1.3. Laktik asit yolağı

Sporcularda performans azalmasına neden olan faktörlerden biri de laktik asit oluşumuna bağlı yorgunluktur. Yüksek yoğunlukta gerçekleştirilen farklı fiziksel aktivite çeşitleri, kanda artan laktik asit seviyelerine neden olabilir. Laktik asit birikimi, egzersiz devam ederken ortaya çıkan anaerobik yorgunluğa neden olur. Performans kapasitesi düşebilir ve spor performansı üzerine etkisi vardır.

Karpuzun içerdiği sitrülin, anaerobik glikoliz işleminin bir yan ürünü olan laktik asit birikimini azaltabilir. Yapılan araştırmalara göre, fiziksel aktivite öncesi sitrülin desteği, submaksimal fiziksel aktiviteye sahip kişilerde laktik asit ve oksijen saturasyonu üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (12).

1.1.4. Krebs döngüsünün yolağı

Anaerobik koşullarda, yüksek yoğunluklu fiziksel egzersiz devam ederken kaslar kasılır ve anaerobik glikoliz sürecinde ATP' ye izin verir. Bu durum, hem kanda hem de kasta laktik asit seviyesinin artmasına neden olmaktadır. Fazla çalışmış bir kas grubu, yüksek laktat konsantrasyonlarına rağmen iyi kasılmaktadır. Oksijen kaynağı alındıktan sonra, laktik asit tekrar enerjiye dönüştürülecek olan pirüvik aside dönüştürülecektir. Böylece pirüvik asit, piruvat olarak kullanılabilir bir enerji kaynağı olduğundan, piruvatın kendisi Krebs döngüsüne katılır ve elektron taşınması sonrasında enerji, su (H_2O) ve karbondioksit (CO_2) üretilmektedir (12).

1.1.5. Üre döngüsü yolağı

Karbamoil fosfat sentetaz I (CPS1), mitokondriyal bir enzimdir; pirimidin biyosentezinde görevli ve sitozolik bir enzim olan Karbamoil fosfat sentetaz II'den farklıdır. Karbamoil fosfat, aktiflenmiş bir karbamoil vericisi olarak düşünülebilir; dört enzimatik basamak gerektiren üre döngüsüne girer.

-Üre döngüsünün birinci basamağında karbamoil fosfat, mitokondri içinde, karbamoil grubunu ornitin transkarbamoilaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonla ornitine verir ve sitrülin oluşturur. Mitokondride oluşan sitrülin, sitozole geçer.

-Üre döngüsünün ikinci basamağında ATP gerektiren ve argininosüksinat sentetaz (ASS1) tarafından katalizlenen reaksiyonla sitrülünün üreido grubu ile aspartatın amino grubu sitozolde kondense olur ve argininosüksinat oluşur. Ürenin ikinci amino grubu aspartattan sağlanmaktadır.

-Üre döngüsünün üçüncü basamağında argininosüksinat, argininosüksinat liyaz (ASL) vasıtasıyla reversibl olarak parçalanır ve serbest arginin ile fumarat oluşturur. Fumarat, üre döngüsünü sitrik asit (TCA) döngüsüne bağlamaktadır, TCA döngüsü de üre döngüsüne aspartatargininosüksinat şanti ile bağlanır.

-Üre döngüsünün son basamağında ARG, sitozolik arjinaz enzimi etkisiyle üre ve ornitine parçalanır. Böylece ornitin yeniden oluşmuş olur ve yeni bir üre döngüsü için mitokondriye geçer.

Üre sentezinin hız sınırlayıcı reaksiyonları, CPS1, ornitin transkarbamoylaz ve arjinaz tarafından katalizlenen reaksiyonlardır. CPS1, asetil-CoA ve glutamattan sentezlenen N-asetil glutamat tarafından allosterik olarak aktive edilir; ARG de N-asetilglutamat sentezi aktive ederek N-asetil glutamat oluşumunu artırır.

Üre döngüsü aracılığıyla azot akımı, diyetin bileşimi ile değişmektedir. Yakıt için amino asitler kullanılır ve amino gruplarından fazla miktarda üre oluşmaktadır. Şiddetli açlık sırasında da kas proteinin yıkılması metabolik yakıtın çoğunu karşılar ve üre oluşumu artmaktadır (13).

1.1.6. Arginin biyosentez yolu

Protein, NO, üre ve kreatinin sentezi için bir öncü olan ARG, hayvan hücrelerinde en yaygın kullanılan amino asitlerdendir. Hücre proliferasyonu, hücre sinyal iletimi, bağışıklık fonksiyonunun korunması ve anti-inflamasyon gibi birçok biyolojik fonksiyonda ARG görev almaktadır.

Yarı esansiyel bir aminoasit olan ARG, sayısız biyolojik süreçte yer almaktadır. Çeşitli enzimatik reaksiyonlar için substrat olan ARG, vücutta bilinen üç ana yol aracılığı ile metabolize edilmektedir. Bu yollar sırası ile :

-Arginaz, ARG'yi L-Ornitine metabolize eder,

-ARG dekarboksilaz, ARG'yi agmatine metabolize eder ve

-Nitrik oksit sentezi (NOS), NO ve sitrülün oluşturmak için ARG kullanır (14, 15).

Memeli karaciğerinde üre döngüsü veya ARG biyosentez yolu eşsiz bir yol olarak tanımlanmaktadır. Üre döngüsü amonyak detoksifikasyonunun ana yoludur öte yandan tekrar sentez yoluyla ARG üretilmektedir. CPS1, ornitin transkarbamoylaz (OTC), ASS1, ASL ve arginaz 1 (ARG1) üre döngüsünde kullanılan enzimlerdendir. Bir enzimin eksik olması durumunda, üre döngüsü bozukluğu meydana gelebilmektedir (16). Tamamen farklı olan iki enzimin, farklı gen organizasyonu modeli gösteren ARG biyosentezi sonucun da görülen örneklerden biri; ornitin gibi bir anahtar ürünün oluşumunu katalize etmesidir (17).

1.2. SİTRÜLİNİN KAYNAKLARI VE MOLEKÜLER YAPISI

İnsanda sitrülün biyokimyasal olarak iki mekanizma tarafından üretilebilir. Sitrülün endojen üretimin yanı sıra sitrülün vücut tarafından doğal olarak üretilebilmektedir İlk olarak sitrülünün kantitatif değerlendirmesinde, karbamil fosfat varlığında OTC (ornitin karbamil / karbamoyl transferaz) aracılığı ile, karbamil-fosfat sentez 1 (CPS1) de sitrülün ornitinden üretilmektedir.

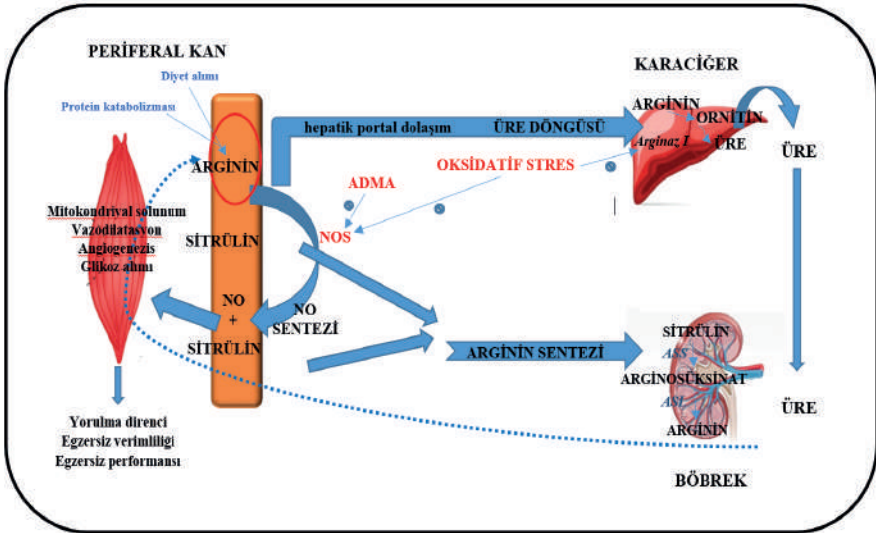
Sitrülinin ikinci salınım şeklinde etkin olan nitrik oksit sentazları sırasıyla; endotel NOS (eNOS veya NOS3), enflamatuar NOS (iNOS veya NOS2) ve nöronal NOS (nNOS veya NOS1) olarak bilinmektedir. Bu üç NOS herhangi birinin aracılığı ile NO sentezi sırasında ARG'den salınabilir.

Biyokimyasal olarak sınıflandırılan iki aşamada, aynı anda nNOS ve OTC'yi eksprese eden nöronlarda gösterildiği gibi, aynı hücre popülasyonunda da birlikte gözlemlenebilir. Ayrıca sitrülin argininosüksinat oluşturmak için argininosüksinat sentaz (ASS) ile aspartata konjuge edilebilir. Bunun yanı sıra arginin ve fumarat için argininosüksinat liyaz (ASL) ile hidrolize edilebilir. Sitrülin üretimi aşamalarından karaciğerdeki OTC yolu üre jenez için, bağırsakta ise bağırsak içerisinde arginin sentezi için kullanılmaktadır (18).

Vücutta sitrülin, ornitin ve karbamoil fosfattan elde edilmektedir. Sitrülin karaciğerdeki üre döngüsünün bir bileşenidir.

1.3. SİTRÜLİN DESTEĞİNİN HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

Sitrülinin metabolize edilmesine ilişkin yollar ve bu yollar üzerinden metabolizmadaki önemi ve yeri anlaşılmalı çalışılmaktadır. Aynı zamanda sitrülin desteğinin hastalıklar üzerine etkisi de bulunmaktadır. Bu etkilerden en çok bilineni ise kanser ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinedir.



Şekil 1. Sitrülinin metabolizması. NO: Nitrik oksit; NOS: Nitrik oksit sentaz; ADMA: Asimetrik dimetil arginin; ASS: Argininosüksinat sentaz; ASL: Argininosüksinat liyaz

1.3.1. Kanser

Kalahari çölünden toplanan yabani karpuzun sulandıktan sonra yapraklarında sitrülünin, toplam amino asit içeriğinin %50' sine kadar biriktiği ve beş gün boyunca bu seviyede devam ettiği karpuzdaki sitrülün miktarını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada görülmüştür (19). Adaptif mekanizmaya neden olan bu yeteneğin yalnızca sitozolde bulunan bir enzim ile ilgili olduğu düşünülmektedir (20). Oluşan sitrülün, bir hidroksil radikal temizleyicisi gibi hareket ederek yaprakları kuraklığa bağlı oksidatif strese karşı koruyabilmektedir (21).

NO kalp ve dolaşım sistemi üzerine hücrel haberci olarak etki gösterir ve bu sistemler için önemli bir vazoproteksiyon molekülüdür. Ayrıca iyi bir hidroksil radikali temizleyicisi olması nedeniyle sitrülün güçlü antioksidan etki göstermektedir (5).

Mitokondriyal ensefalomiyopati, stroke benzeri epizot (MELAS) ile laktik asidoz sendromu olan çocuklarda tedavi için sitrülün kullanılmaktadır (10). L-Arginin ve NOS aktivitesi arasında dengesiz bir durum bulunmaktadır. Katabolizma ile durum önlendiğinde hücrel taşınmada L-Arginin kardiyovasküler hastalıkla bağlantılı olan oksidatif stres ve yüksek NOS aktivitesiyle birlikte L-Arginin, arginaz aracılığı ile fazla ortaya çıkmaktadır (22).

Redoks dengesizliği oksidatif bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkili olabileceğinden, diyet antioksidanları birçok insan hastalığını (kanser, ateroskleroz, inme, nörodejenerasyon ve diyabet) önlemede araçsal bir role sahiptir. Bununla ilgili olarak iNOS, üç NOS sınıfından biridir ve belirli kanser türlerinde bağışıklık tepkilerine katkıda bulunan en güçlü NO üreticisidir. Bununla birlikte, anti- veya pro-tümörijenik etkilere sahip NO'yu sayısız yön etkileyebilir; bunlar, belirli bir zaman aralığı için belirli bir konumda ne kadar NO olduğunu, tümör ortamını ve kimyasal redoks ortamını içerir (23). Düşük NO konsantrasyonları, anjiyogenez ve anti-apoptotik etkilere tümör büyümesini arttırırken, daha yüksek NO seviyeleri (mikro-milimolar) hücre apoptozu ile sonuçlanan oksidatif seviyelerin artmasına katkıda bulunur. Artan arginaz aktivitesi, NO mevcudiyetini ve bağlanmamış NOS'u azaltır, NO yerine sırasıyla reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretir ve böylece karsinogenez teşvik edilir (24). Bu nedenle arginaz, poliamin yolu veya NO düzeyinin azalması yoluyla kanserin ilerlemesine neden olur. Buna göre, miyeloid türevli baskılayıcı hücreler (MDSC'ler), tümöre özgü T hücresi proliferasyonunu ve sitotoksisiteyi baskılamak için sırasıyla üre ve L-Ornitin ve NO ve CIT üretmek için arginaz I ve NOS ekspresyon eder (25). ARG, enfekte olmuş veya kanserli hücreleri tanıyan ve

öldüren T hücresi çoğalması için gereklidir. Son yıllarda ARG 'nin ağız, mide, pankreas ve beyin kanserleri ile ilgili kullanımına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (26).

1.3.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Çocukluk çağlarında başlayan ve ilerleyen, belirtileri ortaya çıktığında genellikle ileri aşamaya gelmiş olan kardiyovasküler hastalıklara, kronik hastalık denir (27). Sağlıksız beslenme stili, yetersiz fiziksel aktivite düzeyi, tütün ve alkol ürünlerinin kullanımı gibi çeşitli önlenebilir risk faktörleri kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda görev almaktadır (28). Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve uygulanan tedavilerin etkisinin artırılmasındaki rolü doğal nutrasötikleri kullanan alternatif farmakoterapi ile incelenmektedir (29). Kardiyovasküler hastalıklar NO üretiminde NOS'un substratı olan L-Sitrülin, L-Argininin doğal öncüsü olarak görev almaktadır (22). Amino asit olan L-Sitrülinin, yenidoğan dönemden başlayarak üre döngüsü defektleri, karbamil fosfat sentetaz veya ornitin transkarbamilazdan yoksun olan hastalarda kullanımının güvenilir olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca sitrülin desteğinin farklı durumlarda daha geniş bir terapötik etki sağlayabileceği belirtilmektedir. Özellikle kritik ve çoklu organ hastalığı olan kişilerin yeterli miktarda protein almadığı ve kişilerde buna bağlı olarak katabolizma devreye girdiğinde, endojen arginin sentezi yeterli olarak karşılanamamaktadır (30). Kardiyovasküler hastalıklarda ve malnütrisyonlu hastalarda olumlu sonuçlar gözlemlenmekle birlikte sarkopenisi olan hastalar üzerinde yapılan klinik araştırmalarda benzer durumu ortaya koymaktadır (31). Sitrülin desteği, kardiyovasküler hastalık riskleri ile bağlantılıdır. Sağlıklı bireyler üzerinde sitrülin kullanımı, QT aralıklarını azaltmaktadır. Bu aralıkların azalmasındaki en büyük etkisi; miyokard depolarizasyonu ve repolarizasyonun tamamlanması için gereken zamanı kısaltmasıdır (30). Kalp yetmezliği, sistemik hipertansiyon, diyabet ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi hastalık durumlarında, L-Sitrülin ve L-Arginin destek ürünlerinin bireyler üzerinde faydalı etkileri çeşitli yayınlar ile ortaya konduğu için, reçeteli veya reçetesiz olarak kullanıldığı görülmektedir. Kardiyovasküler disfonksiyon durumlarında L-Arginin destek ürününe ek olarak verilen L-Sitrülin destek ürününün bu durumu tersine çevirebileceği düşünülmektedir (32). Orak hücre hastalığı olan kişilerde L-Arginin ve L-Sitrülinin tedavisi plazma peroksidaz ile aktif haldeki lökositleri, vazoklüzyonu ve pulmoner hipertansiyon seviyesini düşürdüğü ve duyuusal motor yoksunluğun arttığı ifade edilmektedir.

Emboli veya kardiyopulmoner bypasstan kaynaklanan durumlarda, primer pulmoner hipertansiyonun yanında L-Arginin ve L-Sitrülin

desteğinin oral tedavisinin yapılması bu durumu daha iyi noktaya çekebilir. Ayrıca L-Sitrülin, kısa bağırsak hastalığı veya 21 rezeksiyonu ile meydana gelen L-Arginin eksikliğini tamamlamak amacıyla da kullanılabilir (33). Daha öncede belirtildiği gibi gastrointestinal emilimde etkili olan L-Sitrülin ince bağırsakta oluşmaktadır. L-Sitrülin ve L-Arginin desteği yanıkların ve yaraların tedavi edilmesi için iyileştirmede pozitif etki gösterdiği belirtilmiştir. L-Sitrülin destek ürünü olarak kullanımı, L-Arginin azalmasını ve NO düzeyinin artmasını pozitif yönde etkileyerek vasküler disfonksiyon içeren kardiyovasküler hastalıklar için etkili bir tedavi şekli olarak seçilebilir (22).

1.3.3. Metabolik Hastalıklar

Endotel hücre disfonksiyonu, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi kardiyovasküler hastalıklarda ilk adımdır. Diyabetik komplikasyonların ana nedeni damar yapı ve fonksiyonlarındaki değişikliklerdir. Bu nedenle bu komplikasyonların önlenmesi çok önemlidir. ARG'nin endotelial eNOS, NOS3 için azalmış mevcudiyeti, diyabet ve hipertansiyon gibi diğer birçok hastalıkta vasküler disfonksiyonla bağlantılı olduğu bilinmektedir (34). Yüksek plazma glikoz seviyesi, ROS'un artmasına ve NO biyoyararlanımının azalmasına yol açabilir ve ayrıca diyabetik ateroskleroz gelişimine neden olabilir. NOS substratları, endotel hücrelerinin redoks dengesine müdahale nedeniyle, yüksek glikoz altında NO yoluyla endotel yaşlanmasını yavaşlatabilir. ARG, bu nedenle rekabet eden NOS3 ve arginaz enzimlerinin ortak substratıdır. Sonuç olarak, arginaz enziminin aktivasyonu, hücrelerde olduğu kadar dokularda da NOS3 ve NO üretimi için ARG mevcudiyetini azaltır. Diyabetik hastalarda antioksidan ve lipolitik etkilerine ilişkin çalışmaların az olmasına rağmen, CIT ve karpuz ekstraktının diabetes mellitusta glisemik durumu ve inflamasyonu yararlı bir şekilde etkileyebileceği sonucuna varılmıştır (26).

1.3.4. Erektile Disfonksiyon

Erektile disfonksiyon (ED), cinsel istek ve tatmin için gerekli ereksiyonun devamlılığının sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır. Kırklı yaşlardan seksenli yaşlara kadar bir aralığı kapsayan çok sayıda erkek katılımcının yer aldığı araştırma da ED prevalans değeri % 48 olarak belirlenmiştir (35). Etken maddelerin oral yol ile alındığı tedavilerde oldukça fazla tercih edilmektedir. Bu noktada karpuzda yüksek miktarda sitrülünün bulunması bir tedavi seçeneği olarak görülmüştür. Destek gıda olarak alınacak olan sitrülin, arginine göre daha verimli şekilde NO dönüşümünde kullanılmaktadır (36).

NO, penil adrenerjik olmayan kolinerjik olmayan sinir liflerinde bir nörotransmitter ve ayrıca penil arterlerin, sinüzoidlerin ve trabeküllerin düz kas hücrelerinin bir vazodilatörü olarak işlev gördüğünden, penil ereksiyon için gerekli fizyolojik bir sinyaldir. Cinsel stimülasyon, penisin düz kasına NO salarak, guanozin trifosfatı siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürmek için çözünür guanilat siklazı aktifleştirmektedir. Bu daha sonra, proteinlerin ve iyon kanallarının fosforilasyonunu üreten spesifik bir protein kinazı aktive etmektedir. Buna bağlı sitozolik kalsiyum azalır ve penil düz kası gevşemektedir. Fosfodiesteraz tip 5 enzimleri (PDE-5), cGMP'yi inaktif GMP'ye hidrolize eder ve bu nedenle penisin ereksiyonu durur. PDE-5 inhibitörleri, NO aktivitesini artırır ve şu anda erkeklerde erektil disfonksiyonu tedavi etmek için en etkili oral ilaçlardır (37). Shiota ve ark. akut arteriojenik erektil disfonksiyonu olan bir sıçan modeli üzerinde çalışmıştır ve oral sitrülün desteğinin NO plazma konsantrasyonlarını artırarak erektil fonksiyonu iyileştirdiğini göstermiştir (38).

Doğrudan arginin desteği bazı kayıplardan dolayı verimli şekilde vücutta kullanılamamaktadır. Sitrülün ise, vücuttaki geçişlerinde fazla kayba uğramaz ve barsaktaki bakteriler tarafından da metabolize edilmemektedir. Destek olarak alınan sitrülün böbreklerde arginine dönüşerek daha verimli bir arginin kaynağı olur.

Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde sitrülün ile birlikte arter basıncı düz kaslarda ki kollajen oranlarında pozitif yönde iyileştirme sağladığı belirtilmektedir.

İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda destek ürün olarak sitrülün kullanımı ileri seviye olmayan ED'ye sahip erkek bireylerde ereksiyon problemini düzeltebileceği ileri sürülmüştür (35).

1.4. GÜVENLİ ALIM VE YAN ETKİLERİ

Gastrointestinal sistemde yan etkilere neden olan ARG ve ornitinin aksine sitrülün yüksek dozlarda (yani bir bolus uygulamasında 10 g'dan fazla) daha iyi tolere edilmektedir. Arginin ve ornitinin intestinal emiliminin, fazla yüklerde ozmotik diyareye neden olduğu belirtilebilir. Fazla miktarda destek ürün olarak kullanılsa bile sitrülün bağırsak emiliminin, biyoyararlanımında kısıtlayıcı bir aşama olmadığına göstergesidir. Argininin aksine yüksek miktarlarda oral kullanım için güvenilir kabul edilen sitrülün, gastrointestinal yan etkilere neden olabilir fakat iyi tolere edilmektedir.

Yapılan bir çalışmada, 7 ile 16 gün boyunca 2,4 ile 6 g/gün L-Sitrülün kullanan bireylerin NO seviyesini ve fiziksel performans belirteçlerini önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır (p < 0,05). Birlikte kullanılan L-Arginin

ve L-Sitrülin desteğinin, dolaşımdaki NO'yu önemli ölçüde artırdığı, performansı iyileştirdiği ve efor hissini azalttığı belirtilmiştir ($p < 0.05$). Bağımsız tüketilen L-Sitrülin ve kombine olarak tüketilen L-Arginin ile L-Sitrülinin, birkaç gün kullanılması dolaşımdaki NO'yu etkili bir şekilde arttırmış ve rekreasyonel olarak aktif olan iyi eğitilmiş sporcularda fiziksel performansı ve efor hissini geliştirmiştir (39).

Sağlıklı bireyler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda 2 g, 5 g, 10 g, 15 g miktarlarında sitrülin desteği verilmesi sonucu herhangi bir olumsuz etki gözlemlenmemiştir. Güvenilir ve bilimsel sonuçlar gebelik ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili yeterli bilgi vermemektedir (30).

KAYNAKLAR

- 1) Faure, C., Morio, B., & Chafey, P. (2013), Citrulline enhances myofibrillar constituents expression of skeletal muscle and induces a switch in muscle energy metabolism in malnourished aged rats. *Proteomics*, 13, 2191-201.
- 2) Cynober, L., Le Boucher, J., & Vasson, M. P. (1995). Arginine metabolism in mammals. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 6(8), 402-413.
- 3) Fearon, W. R. (1939). The carbamido diacetyl reaction: a test for citrulline. *Biochemical Journal*, 33(6), 902.
- 4) Curis, E., Nicolis, I., Moinard, C., Osowska, S., Zerrouk, N., Bénazeth, S., & Cynober, L. (2005). Almost all about citrulline in mammals. *Amino acids*, 29(3), 177-205.
- 5) Rimando, A. M., & Perkins-Veazie, P. M. (2005). Determination of citrulline in watermelon rind. *Journal of Chromatography A*, 1078(1-2), 196-200.
- 6) Yavuz, H. U. (2006). Arjinin Ve Egzersiz. *Spor Bilimleri Dergisi*, 17(3), 143-157.
- 7) Kaore, S. N., Amane, H. S., & Kaore, N. M. (2013). Citrulline: pharmacological perspectives and its role as an emerging biomarker in future. *Fundamental & clinical pharmacology*, 27(1), 35-50.
- 8) Kiyici, F., Eroğlu, H., Kishali, N. F., & Burmaoglu, G. (2017). The effect of citrulline/malate on blood lactate levels in intensive exercise. *Biochemical genetics*, 55(5), 387-394.
- 9) Crenn, P., Coudray-Lucas, C., Thuillier, F., Cynober, L., & Messing, B. (2000). Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*, 119(6), 1496-1505.
- 10) Allerton, T. D., Proctor, D. N., Stephens, J. M., Dugas, T. R., Spielmann, G., & Irving, B. A. (2018). L-Citrulline supplementation: impact on cardiometabolic health. *Nutrients*, 10(7), 921.
- 11) Sureda, A., Córdova, A., Ferrer, M. D., Pérez, G., Tur, J. A., & Pons, A. (2010). L-Citrulline-malate influence over branched chain amino acid utilization during exercise. *European journal of applied physiology*, 110(2), 341-351.
- 12) Fastabiqi, I., Asnar, E., & Harlina, H. (2020). The Effect of Citrulline Supplementation on Lactic Acid Blood Level and Oxygen Saturation (SaO₂) in Submaximal Physical Activity. *Folia Medica Indonesiana*, 56(4), 245-247.
- 13) Altınışık, M. <https://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-19.pdf>, (Erişim tarihi: 08.03.2023)
- 14) Brosnan, M. E., & Brosnan, J. T. (2004). Renal arginine metabolism. *The Journal of nutrition*, 134(10), 2791S-2795S.

- 15) Gambardella, J., Khondkar, W., Morelli, M. B., Wang, X., Santulli, G., & Trimarco, V. (2020). Arginine and endothelial function. *Biomedicines*, 8(8), 277.
- 16) Nagamani, S. C., Erez, A., & Lee, B. (2012). Argininosuccinate lyase deficiency. *Genetics in medicine*, 14(5), 501-507.
- 17) Xu, Y., Liang, Z., Legrain, C., Rüger, H. J., & Glansdorff, N. (2000). Evolution of arginine biosynthesis in the bacterial domain: novel gene-enzyme relationships from psychrophilic *Moritella* strains (Vibrionaceae) and evolutionary significance of N- α -acetyl ornithinase. *Journal of bacteriology*, 182(6), 1609-1615.
- 18) Khumalo, NP., Stone, J., Gumedze, E., McGrath, E., Ngwanya, M.R., & de Berker, D. (2010), 'Relaxers' damage hair: evidence from amino acid analysis. *J. Am. Acad. Dermatol*, 62402-408.
- 19) Kawasaki, S., Miyake, C., Kohchi, T., Fujii, S., Uchida, M., & Yokota, A. (2000). Responses of wild watermelon to drought stress: accumulation of an ArgE homologue and citrulline in leaves during water deficits. *Plant and Cell Physiology*, 41(7), 864-873.
- 20) Yokota, A., Kawasaki, S., Iwano, M., Nakamura, C., Miyake, C., & Akashi, K. (2002). Citrulline and DRIP-1 protein (ArgE homologue) in drought tolerance of wild watermelon. *Annals of Botany*, 89(7), 825-832.
- 21) Akashi, K., Miyake, C., & Yokota, A. (2001). Citrulline, a novel compatible solute in drought-tolerant wild watermelon leaves, is an efficient hydroxyl radical scavenger. *Febs Letters*, 508(3), 438-442.
- 22) Romero, MJ., Platt, DH., Caldwell, RB., & Caldwell, RW. (2006), Therapeutic Use of Citrulline in Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Drug Reviews*, 24(3-4), 275-290.
- 23) Ambe, K.; Watanabe, H.; Takahashi, S.; Nakagawa, T.; Sasaki, J. Production and physiological role of NO in the oral cavity. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2016, 52, 14-21.
- 24) Pernow, J.; Jung, C. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: Reversal of arginine steal? *Cardiovasc. Res.* 2013, 98, 334-343.
- 25) Bronte, V.; Zanovello, P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat. Rev. Immunol.* 2005, 5, 641-654.
- 26) Aguayo, E., Martínez-Sánchez, A., Fernández-Lobato, B., & Alacid, F. (2021). L-Citrulline: a non-essential amino acid with important roles in human health. *Applied Sciences*, 11(7), 3293.
- 27) Ciraci E, Ak K, Tetik S. Evaluation of thrombin- antithrombin complex in patients with type-II diabetic coronary artery disease. *IJBCS.* 2020;9(2):46-56.

- 28) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2012;40(3):1-76.
- 29) Çıracı, E., & Kalafat, T. (2021). Resveratrolün kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(1), 91-99.
- 30) Kaore, SN., & Kaore, NM. (2016), Arginine and Citrulline as Nutraceuticals: Efficacy and Safety in Diseases. *Nutraceuticals*.
- 31) Papadia, C., Osowska, S., Cynober, L., & Forbes, A. (2018), Citrulline in health and disease. Review on human studies. *Clin Nutr*, 37(6), 1823-1828.
- 32) Schulze-Neick, I., Li, J., Penny, DJ., & Redington, AN. (2001), Pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in infants: effect on postoperative recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 121:1033-9.
- 33) Smith, HA., Canter, JA., Christian, KG., Drinkwater, DC., Scholl, FG., & Christman, BW. (2006), Nitric oxide precursors and congenital heart surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 132(1), 58-65.
- 34) Romero, M.J.; Platt, D.H.; Tawfik, H.E.; Labazi, M.; El-Remessy, A.B.; Bartoli, M.; Caldwell, R.B.; Caldwell, R.W. Diabetes-induced Coronary Vascular Dysfunction Involves Increased Arginase Activity. *Circ. Res.* 2008, 102, 95–102.
- 35) Shirai, M., Hiramatsu, I., Aoki, Y., Shimoyama, H., Mizuno, T., Nozaki, T., Fukuhara, S., Iwasa, A., Kageyama, S., & Tsujimura, A. (2018), Oral L-citrulline and Transresveratrol Supplementation Improves Erectile Function in Men With Phosphodiesterase 5 Inhibitors: A Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled Crossover Pilot Study. *International Society for Sexual Medicine*, 6, 291-296.
- 36) Mulhall, JP., Goldstein, I., Bushmakin, AG., Cappelleri, JC., & Hvidsten, Ket. (2007), Validation of the erection hardness score. *J Sex Med.*, 4(6), 1626-34.
- 37) Cormio, L.; De Siati, M.; Lorusso, F.; Selvaggio, O.; Mirabella, L.; Sanguedolce, F.; Carrieri, G. Oral L-Citrulline Supplementation Improves Erection Hardness in Men With Mild Erectile Dysfunction. *Urology* 2011, 77, 119–122.
- 38) Shiota, A.; Hotta, Y.; Kataoka, T.; Morita, M.; Maeda, Y.; Kimura, K. Oral l-Citrulline Supplementation Improves Erectile Function in Rats with Acute Arteriogenic Erectile Dysfunction. *J. Sex. Med.* 2013, 10, 2423–2429.
- 39) Nyawose, S., Naidoo, R., Naumovski, N., & McKune, A. J. (2022). The Effects of Consuming Amino Acids L-Arginine, L-Citrulline (and Their Combination) as a Beverage or Powder, on Athletic and Physical Performance: A Systematic Review. *Beverages*, 8(3), 48.

- 40) Rodgers, AL., Webber, D., de Charmoy, R., Jackson, GE., & Ravenscroft, N. (2014), Malic acid supplementation increases urinary citrate excretion and urinary pH: implications for the potential treatment of calcium oxalate stone disease. *J Endourol.*, 28(2), 229-36.
- 41) Osowska, S., Duchemann, T., Walrand, S., Paillard, A., & Boirie, Y. (2006), Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 582-586.
- 42) Kaore, SN., & Kaore, NM. (2019), Citrulline: Pharmacological Perspectives and Role as a Biomarker in Diseases and Toxicities. *Biomarkers in Toxicology*, 1073- 1093.
- 43) Hsueh, CF, JuneWu, H., Tsai, TS., Wu, CL., & Chang, CK. (2018), The Effect of Branched-Chain Amino Acids, Citrulline, and Arginine on High-Intensity, Interval Performance in Young Swimmers. *Nutrients*, 10, 1979.
- 44) Glenn, JM., Gray, M., Jensen, A., Matthew, S., & Stone, J. (2016), Acute citrulline- malate supplementation improves maximal strength and anaerobic power in female,masters athletes tennis players. *European Journal of Sport Science*, 16(8), 1536-7290.
- 45) Cheng, IS., Wang, Y., Chen, IF, Hsu, GS., Hsueh, CF, & Chang, CK. (2016), The Supplementation of Branched-Chain Amino Acids, Arginine, and Citrulline Improves Endurance Exercise Performance in Two Consecutive Days. *Journal of Sports Science and Medicine*, 15, 509-515.
- 46) Chappell, AJ., Allowood, DM., Johns, R., Brown, S., Sultana, K., Anand, A., & Simper, T. (2018), Citrulline malate supplementation does not improve German Volume Training performance or reduce muscle soreness in moderately trained males and females. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* volume, 15(42).
- 47) Dubnov-Raz, G., Lahav, Y., & Constant, NW. (2011), Non-nutrients in sports nutrition: Fluids, electrolytes, and ergogenic aidsq. *Clinical Nutrition and Metabolism*, 6, e217-e222.
- 48) Hickner, RC., Tanner, CJ., Evans, CA., Clark, PD., Haddock, A., Fortune, C., Geddis, H., Waugh, W., & McCammon, M. (2006), L-citrulline reduces time to exhaustion and insulin response to a graded exercise test. *Med Sci Sports Exerc.*, 38(4), 660-6.
- 49) Laurentius, A., Wikanendra, GB., Cong, TH., & Arozal, W. (2018), L-citrulline as Alternative Pharmacological Substance in Protecting Against Cardiovascular Disease. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(2), 72 - 80.