



L-Karnitin Depresyon Üzerinde Etkili Midir?

Is L-Carnitine Effective on Depression?

Tuba Tekin¹, Aylin Ayaz²

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sivas, Türkiye.

²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

Özet

Karnitin hem endojen biyosentez yoluyla vücutta sentezlenmekte hem de günlük diyetle besinlerden alınmaktadır. Karnitin (trimetilamino-β-hidroksibutirat), hücre ve dokularda, açıl-L-karnitin dahil olmak üzere hem serbest karnitin hem de açıl-karnitinler olarak bulunmaktadır. Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin β-oksidasyonu için mitokondriye taşıyıcı olarak görev yapmaktadır. Karnitin karboksilik asitler ile ester oluşturma yeteneğinden dolayı diğer metabolitlerin taşınmasında da önem taşımaktadır. Ayrıca karnitin nörotransmitterlerin aktivitesini modüle ederek sinir sisteminde önemli rol oynamaktadır. Depresyon yaşam kalitesinin büyük ölçüde azalması, eşlik eden hastalıkların artması ve artmış ölüm oranı ile ilişkili bir bozukluktur. Depresyonlu bireylerde yağ asitleri ve lipid metabolizması değişikliklerinin olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle karnitinin, sinir dokularındaki çeşitli nörotrofik faktörlerin, hücre zarlarının, lipid metabolizmasının ve nörotransmitterlerin aktivitesini modüle ettiği düşünüldüğünde, depresyon tedavisinde karnitin takviyesinin antidepresanlara alternatif tedavi edici ajan olarak potansiyel bir rolü olduğu ileri sürülmüştür. Karnitin beyinde yaygın olarak bulunmakta ve kolinerjik reseptörler üzerinde uyarıcı etki göstermektedir. Ayrıca karnitin nöromodülatör etki göstererek dopamin salınımının artmasını ve gama-aminobütirik asidin artmasını sağlamaktadır. Karnitin sinir sisteminde antioksidan ve nörotrofik etki göstermektedir. Hayvan ve insan modeli klinik çalışmalarda depresyon üzerinde karnitin olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir. L-karnitin antidepresan ilaçlar ile benzer etki gösterdiği ve yan etkilerinin daha düşük olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Karnitin takviyesinin antidepresan ve nörotrofik etkilerinden dolayı depresyon tedavisinde etkin rolü olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Antidepresan Etki, Depresyon, L-Karnitin.

Giriş

Major depresif bozukluk (MDB), işlevselliğin azalmasına yol açan ve yaşam kalitesini düşüren yaygın bir hastalıktır (1). Dünya çapında 350 milyondan fazla insanı etkileyen depresyon, dünya çapındaki hastalık yüküne göre 2010 yılında engelliliğin ikinci önemli nedeni olmuştur. Depresyon aynı zamanda yaşam kalitesinin büyük ölçüde

Abstract

Carnitine is synthesized both by endogenous biosynthesis in the body and is taken from foods with daily diet. Carnitine (trimethyl amino-β-hydroxybutyrate) is present in cells and tissues as both free carnitine and acylcarnitins, including acetyl-L-carnitine. Carnitine acts as a carrier of mitochondria for the β-oxidation of long chain fatty acids. Carnitine is also important in the transport of other metabolites due to its ability to form esters with carboxylic acids. Carnitine also plays a role in the nervous system by modulating the activity of neurotransmitters. Depression is a disorder associated with a significant decrease in quality of life, increased physical comorbidities, and increased mortality. It is thought that changes in fatty acids and lipid metabolism occur in individuals with depression. Therefore, when carnitine is thought to modulate the activity of various neurotrophic factors, cell membranes, lipid metabolism and neurotransmitters in nerve tissues, carnitine supplementation has been suggested to have a potential role as an alternative therapeutic agent to antidepressants. Carnitine is common in the brain and has a stimulating effect on cholinergic receptors. In addition, carnitine exhibits neuromodulatory effect and increases dopamine release and increases gamma-aminobutyric acid. Carnitine has antioxidant and neurotrophic effects in nervous system. Animal and human model clinical studies have shown positive effects of carnitine on depression. Studies have shown that L-carnitine has similar effects with antidepressant drugs and has lower side effects. It is thought that carnitine supplementation may have an effective role in the treatment of depression due to its antidepressant and neurotrophic effects.

Keywords: Antidepressant Effect, Depression, L-Carnitine.

azalması, eşlik eden hastalıkların artması ve artmış ölüm oranı ile ilişkilidir. Depresyon her iki cinsiyette yaygın olarak görülmektedir ve sıklıkla migren, fibromiyalji gibi fiziksel sağlık durumları depresyona eşlik etmektedir. (2). MDB için bilinen bir risk faktörü, yüksek oranlarda ortaya çıkan ve tedaviye dirençli depresyonun yanı sıra mevcut antidepresan ilaçlara verilen daha zayıf yanıtlarla ilişkili

olan çocukluk travmasıdır (3). Çoğunlukla monoaminleri hedef alan çeşitli etki mekanizmalarına sahip antidepresanlar mevcut olmasına rağmen, hastaların çoğu uygun tedavi sonuçlarına ulaşmamaktadır. Depresyonun patofizyolojisinde monoamin hipotezi baskın olmasına rağmen, son yıllarda farmakolojik tedavi hedeflerinin yanı sıra mevcut monoamin teorisi depresyonun patofizyolojisini açıklayamamaktadır. Çalışmalar çeşitli antidepresanların nörotransmitterleri etkilediğini ancak klinik gelişmelerin birkaç hafta sonrasında kadar belirgin olmadığını göstermektedir. (1, 4).

Nöroplastisiteye önemli katkıları olan yağ asitleri ve lipid metabolizması değişikliklerinin sıklıkla depresif kişilerde olduğu yapılan bir çalışmada ileri sürülmüştür (5). Karnitin, sinir dokularındaki çeşitli nörotrofik faktörlerin, hücre zarlarının, lipid metabolizmasının ve nörotransmitterlerin aktivitesini modüle ettiği göz önüne alındığında, depresyon tedavisinde karnitin takviyesinin potansiyel bir rolü olduğu ileri sürülmüştür (6). Bu derleme yazıda L-karnitin depresyon tedavisinde etkisi incelenmiştir.

L-Karnitin Yapısı ve Fonksiyonu

L-Karnitin (trimetilamino- β -hidroksibutirat), hücreler ve dokularda, açıl-L-karnitin dahil olmak üzere hem serbest karnitin hem de açilkarnitinler olarak bulunur. L-karnitin, tüm memeli türlerinde doğal olarak oluşan endojen bir bileşiktir ve uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu için mitokondriye taşıyıcı olarak görev yapmaktadır (6).

Günlük diyetle et ve süt ürünlerinden alınmaktadır. Endojen biyosentez yoluyla çoğunlukla karaciğer ve böbreklerde L-lizin ve L-metioninden in vivo olarak sentezlenmektedir. Karnitin, yağ asitlerinin β -oksidasyonunda önemli bir metabolit olmasına rağmen, karboksilik asitler ile ester oluşturma yeteneğinden dolayı diğer metabolitlerin taşınmasında da önemli rolü bulunmaktadır (7, 8).

Karnitin yapısında bulunan serbest hidroksil grubu, açilkarnitinler oluşturmak için, aktifleştirilmişasetat gruplarına veya tüm zincir uzunluklarının yağ asitlerini içeren bir başka aktif karboksilik aside enzimatik olarak esterleşebilmektedir. Karnitin açilkarnitin, heksonilkarnitin, araşidonilkarnitin gibi diğer açilkarnitinlere dönüşmektedir. Açıl-L-karnitin ve diğer açilkarnitinler, iç mitokondriyal membran boyunca karnitin-açilkarnitin translokajı ile nakledilebilir ve mitokondriden sitozol içine taşınır. Açilkarnitinler, vücutta taşınabilen, geniş bir fonksiyon yelpazesi için çeşitli açıl grupları sağlayan aktive edilmiş moleküllerdir (6).

Açıl-L-karnitin, oral veya intravenöz olarak uygulanmakta ve basit difüzyon yoluyla ince bağırsaktan emilmektedir. Aktif taşıyıcılar yoluyla hücre içi dokulara aktarılmaktadır. Açıl-L-karnitin ve L-karnitin plazma konsantrasyonları, karnitin açıl-transferaz aktivitesi yoluyla bir dengede tutulmaktadır. Temel atım yolu ise böbreklerdir (1). Açıl-L-karnitin ve karnitin açıltransferaz, beyin dahil memeli dokularında yaygın olarak dağılmaktadır. Açıl-L-karnitin, beyinde, kan-beyin bariyerinde, beyin nöronlarında ve astrositlerde işlevsel olarak eksprese edilen yüksek afiniteli organik katyon/karnitin taşıyıcılar (OCTN2 / OCTN3) ile aktif taşıma yoluyla taşınmaktadır (8). L-karnitin ve açıl-L-karnitin OCTN2

transporter aracılığıyla hücre dışı ortamdan hücreye giriş yapmaktadır. Açilkarnitinler, serbest L-karnitin karşılığında bir taşıyıcı, olan karnitin/açilkarnitin translokaz yoluyla iç mitokondriyal membranı geçmektedir. İç mitokondriyal membranda lokalize olan karnitin palmitoiltransferaz II enzimi, açilkarnitinleri açıl-CoA'lara ve serbest L-karnitine dönüştürerek metabolik regülasyonu sağlamaktadır (7).

Karnitin Beyindeki Rolü

Karnitin ve açilkarnitinlerin kimyasal yapılarının kolin ve açilkolin ile benzer olması nedeniyle, nörotransmisyonunda karnitin rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Açıl-L-karnitin, açilkolin sentezi için açıl grupları sağlamaktadır. Böylece kolinerjik etki göstermekte ve enerji süreçlerinin dengesini optimize etmektedir (9). Yapılan çalışmalarda açilkolin sentezi ve salınımindaki artışla, L-karnitin ve açıl-L-karnitin tarafından sinaptik iletimin modülasyonu gösterilmiştir (9, 10). Ratlar üzerinde yapılan in vivo çalışma sonucunda açıl-L-karnitin kolinerjik reseptörler üzerinde uyarıcı etki gösterdiği saptanmıştır (11).

Açıl-L-karnitin diğer nöromodülatör etkileri dopamin ve gama-aminobütirik asidin (GABA) salınımının artmasını içermektedir. Özellikle, açıl-L-karnitin yaşlanan beyin dopaminerjik sistemi üzerinde faydalı etkileri bulunmaktadır. Yaşla birlikte %50 oranında azalan D1 dopamin reseptör aktivitesinde açıl-L-karnitin tedavisi ile düzelme sağlanmıştır. İn vivo yapılan bir çalışmada açıl-L-karnitin tedavisinin ile yaşlı striatal dokuda dopamin salınımının elektriksel uyarılmasını arttırdığı belirlenmiştir (9). Hayvan modeli yapılan başka bir çalışmada; açıl-L-karnitin dopamin sentezinde rolü olan tirozin hidroksilaz enziminin mRNA ekspresyonunu artırması ile dopamin salınımının artmasına katkı sağlamaktadır (12). L-karnitin GABA reseptörlerine tersinir bağlanarak nöronal aktiviteyi modüle edebileceği ve spontan nöronal ağ aktivitesinin inhibisyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (13). Parkinson geliştirilen ratlara verilen açıl-L-karnitin (100 mg/kg/gün) striatal dopamin düzeylerini arttırdığı, motor performansını geliştirdiği ve beyindeki lipid peroksidasyonunu azalttığı ortaya konmuştur (14).

Karnitin nörotransmitter salınımindaki etkinliği: Mitokondriyal membrandan geçebilen açıl-L-karnitin, mitokondriyal matrikste açıl-CoA ve L-karnitine bölünmektedir. Açıl-CoA, enerji için trikarboksilik asit döngüsü yoluyla oksitlenmekte veya glutamat, glutamin veya GABA'ya katılabilmektedir. Mitokondriyal matrikste serbest L-karnitin, açıl-CoA konjugatlarının karnitin türevlerini oluşturmak için kullanılabilir (7). Glutamaterjik nörotransmisyonun disfonksiyonu, depresyon dahil olmak üzere stresle ilişkili bozuklukların temel bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Açıl-L-karnitin, depresif rat modelinde glutamat salınım eksikliğini düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca açıl-L-karnitin serotonerjik, nöradrenerjik ve GABA nörotransmisyonunun fonksiyonel yönlerini de etkilemektedir (9). Glikoz, asetat ve 3-hidroksibutirat gibi substratlar ile birlikte açıl-L-karnitin açıl grubu oksidatif enerji üretimi için kullanılmakta ve nörotransmitterler

glutamat ve GABA'nın karbon iskeletine dahil edilmektedir. Glutamat ve GABA sentezinde diğer substratların aksine açıl-L-karnitin metabolizmasındaki açıl grubu trikarboksilik asit döngüsünde uzun süreli döngüye neden olmaktadır. Açıl-L-karnitin, açıl grubu hem astrositlerde hem de nöronlarda enerji ve nörotransmitterler glutamat ve GABA'ya metabolize olduğu ortaya konulmuştur (15). Karnitin açıltransferaz, kolin açıltransferaz ile bağlantılı geri dönüşümlü bir enzim sisteminde açıl kolin sentezinde kullanılmak üzere açıl grupları sağlamaktadır. Ayrıca açıl-L-karnitin kolin açıltransferaz aktivitesini arttırmaktadır. Bu mekanizma, açıl-L-karnitin neden olduğu kolinerjik nörotransmisyon ve hücre içi enerji modellerindeki gelişmeleri açıklamaktadır (16). Sağlıklı ratlarda yapılan bir çalışmada karnitin takviyesinin, beyindeki hipokampus bölgesinde serotonin ve nöradrenalin düzeylerini arttırdığı saptanmıştır. Beyindeki bu nörotransmitterlerin artışı karnitin beyindeki rolünü ve depresif bozukluklardaki metabolizması üzerindeki etkinliğini göstermektedir (17).

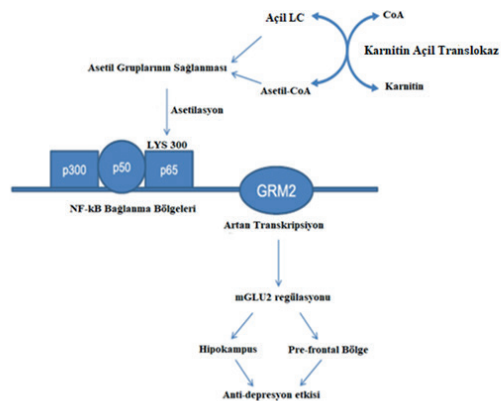
Metabolik aktivitesinin yanı sıra, açıl-L-karnitin ayrıca sinir sisteminde sitoprotektif, antioksidan ve antiapoptotik etkiye sahiptir. Açıl-L-karnitin antioksidan etkisini, mitokondri/peroksizomların yapısını ve işlevini korumaya yardımcı olarak, oksidanların üretimini önleyerek ve radikal süpürücü aktivite yoluyla göstermektedir. Mitokondriyal antioksidan savunmasını güçlendirmekte ve mitokondriyal enzimleri koruyarak enzim aktivitesini uyarmaktadır (8). Serbest radikal üretiminde çok önemli bir rol oynayan sitosolik demir konsantrasyonunu azaltarak metal bir şelatör gibi görev yapabilmektedir (18). Ayrıca, miyelin stabilitesi veya sitokin (sinir büyüme faktörü) ekspresyonunda bulunan proteinlerin sentezini, gen ekspresyonu açıl-L-karnitindeki değişimler yoluyla modüle edebilir, bu nedenle açıl-L-karnitin periferik sinir sisteminde nöroprotektif, nörotrofik ve analjezik etkileri de uyarmaktadır (8). Mitokondriyal fonksiyon bozukluğundan dolayı mitokondriden sitoplazmaya sitokrom c salınımı olduğunda apoptoz başlamaktadır. Bu nedenle, açıl-L-karnitin antiapoptotik etkisinin mitokondriyal disfonksiyonda iyileşmeye bağlı olduğu düşünülmektedir (19). Çeşitli mekanizmalar L-karnitin antiapoptotik etkisine katkıda bulunmaktadır. Açıl-L-karnitin, apoptotik hücre ölümünün efektör fazı sırasında ortaya çıkan mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasını önleyebilmektedir. Açıl-L-karnitin antiapoptotik etkisinin, kısmen mitokondriyal seviyedeki antidepolarizasyon etkisi ve açıl-L-karnitin in vivo uygulandığında oksijen radikal üretimini inhibe etmesindeki antioksidan aktivite kısmen aracılık edilebilmektedir. Büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü aksının karnitinler tarafından aktivasyonu da olası bir mekanizma olarak düşünülmektedir (20). Ayrıca, açıl-L-karnitin DNA onarım enzimi olan poli (ADP-ribosil) polimeraz ve diğer onarım ile ilgili mekanizmaların aktivitesini arttırmaktadır (19).

Karnitin Antidepresan Etkisi

İki farklı merkezden örneklem alınarak yürütülen bir çalışmada; açıl-L-karnitin düzeyleri hem depresyonu hem de tedaviye dirençli depresyon öyküsü olan bireylerde sağlıklı

kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (3). Bu nedenle açıl-L-karnitin düzeylerinin depresyonu olan bireylerde düşük düzeylerde olmasının, majör depresyonun anlaşılmasında ve tedavisinde önemli bir etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Açıl-L-karnitin beyin kaynaklı nörotrofik faktörleri (BKNF) kodlayan genler de dahil olmak üzere sinaptik plastisite için önemli olan anahtar genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. BKNF, nöronların daha uzun süre etkin olmasını ve sinaptik glutamat salınımının önemli bir regülatörü olan metabotropik glutamat tip-2 reseptörünün (mGLU2) salınımını destekleyen bir proteindir (21, 22). Açıl-L-karnitin BKNF düzeyini ve glutamat salınımını artırarak antidepresan bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu antidepresan etki, hipokampus ve prefrontal korteks gibi, depresyonun patofizyolojisinde kritik rol alan beyin bölgelerindeki mGLU2 reseptörleri ile ilişkilidir (1, 22, 23).

Depresif ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada mGLU2/3 reseptörlerinin ekspresyonu ve fonksiyonu, ratların hipokampusunda azalırken, geleneksel antidepresanların terapötik etkinliğinin kısaltılması için gereken süre mGLU2/3 reseptörlerinin aktive edilmesi ile sağlanmıştır (24). Başka bir hayvan çalışmasında ise; açıl-L-karnitin, mGLU2 reseptörlerinin epigenetik indüksiyonu ile klorimipraminden daha hızlı bir antidepresan etki gösterdiği bulunmuştur (23). Açıl-L-karnitin nöroplastisiteyi geliştirerek antidepresif etki üzerindeki varsayılan mekanizması, açıl gruplarını sağlayarak açıl-L-karnitin nükleer faktör kappa B (NF-kB) bağlama bölgelerinde bulunan LYS (300)'da p65 asetilasyonuna neden olduğunu düşündürmektedir (1). Açıl-L-karnitin, NF-kB bağlama bölgelerinde asetilasyon ile sonuçlanan açıl grupları sağlamaktadır. Bu da, antidepresan etkinlikle sonuçlanan hipokampus ve prefrontal bölgelerde mGLU2 düzeylerinin düzenlenmesine ve nörojenezin artmasına neden olmaktadır (25). Metabolizmada karnitin depresyon üzerindeki olası etkisi Şekil 1'de gösterilmiştir (1). Hayvan ve hücrel modeller üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarından elde edilen bulgular, açıl-L-karnitin nöroplastik etki, membran modülasyonu ve nörotransmitter regülasyonu gösterdiğini ve bunun antidepresan olarak önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (9, 25). Açıl-L-karnitin depresyon, bipolar bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu gibi depresif hastalıklar üzerinde etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 1. Karnitin depresyon üzerine etkisi (1)*

*Kullanılan şekli referans gösterilen 1. Kaynaktan Türkçe'ye çevrilerek kullanılmıştır.

Açıl LC: Açıl L-Karnitin, CoA: Koenzim A, NF-kB: nükleer faktör kappa B, mGLU2: tip 2 metabotropik glutamat reseptörleri

Karnitinin Nörotrofik Etkisi

Açıl-L-karnitin, nöronal onarımı ve sinir lifi rejenerasyonunu etkilemektedir. İn vivo yapılan bir çalışmada açıl-L-karnitin, sinir büyüme faktörünün üretimini ve bağlanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Sinir büyüme faktörü, nöral gelişim ile periferik ve merkezi sinir sisteminde nöronların korunmasını etkilemektedir (6). Diyabetik Worcester sıçanlarda açıl-L-karnitin ile uzun süreli tedavinin sinir lifi rejenerasyonunu desteklediği, hem Na^+/K^+ ATPaz hem de sinir iletim değişikliklerini düzelttiği bulunmuştur (26). Açıl-L-karnitin, sıçan periferik sinirlerinde ve lezyonlu hayvanlarda yaşa bağlı yapısal değişikliklerin önlenmesini sağlayarak hem rejeneratif miyelinli liflerin hem de akson çapının yoğunluğunu artırarak sinir rejenerasyonunu uyarmaktadır (9). Açıl-L-karnitin, eksitotoksik ajanlara maruz bırakılan veya BKNF'den yoksun bırakılan primer motonöronlarda hem nöroprotektif hem de nörotrofik aktivite göstermektedir (27). Nörotoksik ajanların kullanıldığı bir çalışmada, rat beyinde karnitinin koruyucu özellik gösterdiği ve bu etkinliği çoğunlukla antioksidan bir ajan olarak yaptığı gösterilmiştir (28). Omurilik hasarından sonra karnitin takviyesinin etkinliğini inceleyen bir çalışmada; karnitin fonksiyonunu kaybetmek üzere olan motor nöronların yaklaşık yarısını kurtardığı saptanmıştır. Karnitinin immünoreaktivitenin geri kazanımında etkin olduğu görülürken; perinöronal sinaptofizin geri kazanımı sağlanmadığı belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, travmatik omurilik hasarının erken tedavisinde karnitinin terapötik bir potansiyeli olabileceği gösterilmiştir (29).

Karnitin ve Depresyon Arasındaki İlişkiyi İnceleyen Bazı Deneysel ve Klinik Çalışmalar

Karnitin sinir sisteminde antidepresan, nörotrofik ve antioksidan aktivite göstermektedir (9). Karnitin duygu durum bozuklukları, depresyon, demans, alzheimer ve parkinson hastalığı gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisi için önerilmektedir (3, 23). Son yıllarda hem hayvan hem de insan modelleri yapılan çalışmalarda karnitinin depresyon üzerine olan etkinliği araştırılmaktadır.

Açıl-L-karnitin demans ve depresyon patofizyolojisi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada 4 aylık dişi sağlıklı ratlar 3 gruba ayrılarak standart diyet verilmiştir. Bir grup kontrol grubu olurken diğer gruplara düşük (30mg/kg) ve yüksek doz (60 mg/kg) açıl-L-karnitin verilerek 4 hafta boyunca takip edilmiştir. Ratların hipokampusünden iki tip sinaptik plazma membranı (SPM1 ve SPM2) izole edilerek incelenmiştir. Açilkolinesteraz, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Mg}^{2+}$ ATPaz, $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPaz, Mg^{2+} ATPaz, Na^+/K^+ ATPaz aktiviteleri değerlendirilmiştir. Kontrol hayvanlarında, SPM2'de, enzimatik aktiviteler daha yüksek olarak değerlendirilirken; SPM1'de enzimatik aktivitelerin farklı olduğu görülmüştür. Açıl-L-karnitin alan gruplarda açilkolinesterazda değişim görülmezken $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Mg}^{2+}$ ATPaz, Mg^{2+} ATPaz, Na^+/K^+ ATPaz aktivitelerinin arttığı belirlenmiştir. Yüksek doz açıl-L-karnitin alan grupta ise $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPaz aktivitesi artmıştır. Çalışmanın sonucunda demans ve depresyonun patofizyolojisi ve tedavisi göz önüne alındığında, açıl-L-karnitin pozitif etkilerinin olabileceği desteklenmektedir (30).

Sağlıklı farelerde yapılan bir çalışmada, 25 gün süresince 0,5 g/kg açıl-L-karnitin verilmesinin hipokampal alanda nöradrenalin, kortekste serotonin seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Açıl-L-karnitin tedavisi ile birlikte, hipokampal alanda GABA miktarında azalma ve myoinositol miktarında artış gözlenmiştir. Sonuç olarak, açıl-L-karnitin takviyesinin fare beyinde monoamin nörotransmitter seviyelerini değiştirdiği bildirilmiştir (17). Ratlarda yapılan bir çalışmada 50 ve 75 mg/kg/gün açıl-L-karnitin verilmesi anksiyete benzeri davranışların azalttığı belirlenmiştir. Akut olarak 100 mg/kg açıl-L-karnitin verildiğinde ise anksiyojenik etki sağladığı görülmüştür (31).

Açıl-L-karnitin doza bağımlı etkisini inceleyen başka bir çalışmada, farelere akut olarak verilen açıl-L-karnitin (5, 25, 50 ve 100 mg/kg, intraperitoneal) zorunlu yüzmeye testinde hareketsiz kalma süresini doza bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca açıl-L-karnitin (100 mg/kg, intraperitoneal) depresif-benzeri davranışlar ile hipokampus ve prefrontal kortekste BKNF ve nöropeptid VGF'nin aşağı regülasyonunu tersine çevirdiği bulunmuştur (32).

Açıl-L-karnitin depresyon üzerindeki mekanizmasını inceleyen bir çalışmada; farelere 7 gün boyunca açıl-L-karnitin verilmiştir. Çalışmada glial hücre kaynaklı nörotrofik faktörlerden (GDNF) biri olan artemin düzeyleri incelenmiştir. Majör depresyon durumunda artemin mRNA ve GDNF ekspresyonunun azaldığı bilinmektedir. Çalışma sonucunda açıl-L-karnitin uygulamasının omurilik, hipokampus ve prefrontal kortekste artemin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Açıl-L-karnitin BKNF ve GDNF düzeyleri üzerinde ise modülatör bir etki oluşturmadığı saptanmıştır (33).

İki merkezli yürütülen bir çalışmada, 71 majör depresif bozukluğu olan bireyler ile yaş ve cinsiyet bakımından eşitlenmiş 45 sağlıklı bireyin açıl-L-karnitin düzeyleri incelenmiştir. Açıl-L-karnitin düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Açıl-L-karnitin düzeyleri depresyonu olan hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşüktür. Serbest karnitin düzeyleri arasında gruplar arası bir farklılık saptanmamıştır. Majör depresif bozukluğu olan ve ilaç kullanan bireylerde açıl-L-karnitin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanları ile açıl-L-karnitin eksikliği arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Tedaviye dirençli depresyonu olan bireylerde açıl-L-karnitin düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür (3).

Hemodiyaliz hastalarının yer aldığı başka bir çalışmada, 16 hemodiyaliz hastasına 3 ay boyunca günlük 900 mg L-karnitin veya intravenöz olarak 1000 mg L-karnitin verilmiştir. Tedavi sonrası total karnitin, serbest karnitin, açıl-L-karnitin seviyeleri anlamlı olarak artmıştır. Karnitin takviyesi sonucunda depresyon değerlendirme ölçeği skorlarının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (34).

Hepatik ensefalopati tanı hastalarda karnitin takviyesinin etkinliği incelenmiştir. Hepatik ensefalopati tanı 67 hasta iki gruba ayrılmıştır. Günde 2 g açıl L-karnitin 33 hastaya, 34 hastaya plasebo verilerek 90 gün boyunca takip edilmiştir.

Tablo 1. Karnitin desteğinin depresyon üzerine etkinliğini inceleyen bazı klinik çalışmalar

Yazar / kaynak	Çalışma Türü	Hastalık	Örneklem	Karnitin Takviyesi	Sonuçlar
Cavallini ve ark. 2004 (39)	Randomize kontrollü	Yaşlanma ile ilişkili depresyon	120 kişi (60-74 yaş)	2 g/gün Açıl-L-karnitin ve Propionil-L-karnitin (6 ay)	Depresyon, melankoli ve yorgunluk ölçeği skorunda iyileşme gözlenmiştir.
Cruciani ve ark. 2004 (40)	Randomize, çift kör plasebo kontrollü	Kanser ile ilişkili depresyon	18 kişi >18 yaş	3 g/gün Açıl L-Karnitin (1 hafta)	Depresyon skorlarında anlamlı ölçüde azalma belirlenmiştir.
Jamilian ve ark. 2017 (41)	Randomize, çift kör plasebo kontrolü	Polikistik over sendromu ile ilişkili mental sağlık	60 kişi (18-40 yaş)	250 mg/gün Açıl L-Karnitin (12 hafta)	Beck Depresyon Ölçeği ve Depresyon Anksiyetesi ve Stres Ölçeği skorlarında anlamlı ölçüde azalma belirlenmiştir.
Zanardi ve ark. 2006 (42)	Randomize, çift kör plasebo kontrolü	Kronik Depresyon Bozukluğu (distimi)	204 kişi (18-60 yaş)	500 mg/gün Açıl-L-karnitin (12 hafta)	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği skorlarında iyileşme gözlenmiştir.
Martinotti ve ark. 2011 (43)	Randomize, çift kör plasebo kontrolü	Alkol Bağımlı Bireyler	64 kişi (18-65 yaş)	3 g/gün Açıl-L-karnitin 1 g/gün Açıl-L-karnitin (90 gün)	Negatiflik ve melankoli ile ilişkili semptomlarda anlamlı ölçüde azalma bulunmuştur.

Müdahale sonrası iki grup arasında fiziksel sağlık, genel sağlık, duygusal rol, mental sağlık, sosyal fonksiyon açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Gruplar arasında izlem yapma testi, durum kaygı envanteri ve beck depresyon envanteri skorları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Karnitin verilen grupta plazma serbest karnitin, uzun ve kısa zincirli karnitin, total plazma karnitin düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenirken; ALT, AST, bilirubin ve amonyum düzeylerinde ise anlamlı bir azalma görülmüştür (35).

Yapılan başka bir çalışmada bipolar depresyonu olan 40 hasta iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba plasebo diğer gruba 1000–3000 mg açıl-L-karnitin ile birlikte 600–1800 mg α -lipoik asit verilerek 12 hafta takip edilmiştir. Depresyon derecelendirme ölçek skorları değerlendirildiğinde Açıl-L-karnitin/ α -lipoik asit ile plasebo arasında başlangıç noktası ve 12. hafta sonunda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Açıl-L-karnitin/ α -lipoik asit tedavisinin, 12. haftada parieto-okspital kortekste fosfokreatin seviyelerini önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir (36).

Hemodiyaliz hastalarının yer aldığı başka bir çalışmada yaş bakımında sağlıklı kontrol grubu ile eşleştirilen hemodiyaliz hastalarında; total karnitin, serbest karnitin ve açıl-L-karnitin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Depresyon değerlendirme ölçeği skorları ile serbest karnitin seviyelerinin ilişkili olduğu görülmüştür (37). Şiddetli depresyonu olan HIV-pozitif bireylerde ise monoamin metabolitlerinin (fenilasetat, 4-hidroksi fenil asetat) ve açıl-karnitinlerin (propioni l-karnitin, izobutiril karnitin, izovaleri l-karnitin, 2-metil butiril karnitin) azaldığı ve bu değişikliklerin depresif semptomların şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Farklı hastalıklarda karnitin takviyesinin depresyon üzerine etkinliğini inceleyen bazı klinik çalışmalar Tablo 1’de verilmiştir.

Kesitsel bir çalışmada HIV/AIDS (42 erkek ve 58 kadın) hastalarında serum karnitin seviyesi ile Beck Depresyon Envanteri anketine dayanan depresyon şiddeti arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Hastaların %54’ünde karnitin eksikliği saptanmıştır. Hastaların depresyon puanları ile total

serum karnitin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon bulunmuştur (44).

Randomize kontrollü 12 çalışmanın (11 çalışma açıl-L-karnitin monoterapisi) yer aldığı bir meta analiz çalışmasının sonuçları, karnitinin depresyon üzerine olan etkinliğini göstermektedir. Dokuz randomize kontrollü çalışmada (açıl-L-karnitine karşı plasebo ile tedavi edilen) açıl-L-karnitin depresif semptomları önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Açıl-L-karnitin ile antidepresanları karşılaştıran üç çalışmada, depresif belirtilerin azaltılmasında açıl-L-karnitin benzer etki gösterdiği belirlenmiştir. Yan etki insidansı değerlendirildiğinde ise, açıl-L-karnitin antidepresanlara göre yan etki insidansının anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Alt grup analizleri yapıldığında ise, açıl-L-karnitinin yaşlı erişkinlerde en fazla etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (2).

Sonuç

Yapılan deneysel ve klinik araştırmalarda karnitinin antidepresan etki gösterdiği, sinir sisteminde nörotrofik ve nöroprotektif işlevleri olduğu kanıtlanmıştır. L-karnitin antidepresan ilaçlar ile benzer etki gösterdiği ve yan etkilerinin daha düşük olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Depresyon ve depresyon ile ilişkili hastalıkların tedavisinde en uygun fizyolojik yanıtın elde edilmesi için takviye edilecek karnitin dozu ve süresi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Karnitin depresyon üzerine olan etkinliğini daha iyi anlamak için bu konuda daha büyük ölçekli randomize-kontrollü girişimsel araştırmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar A, Masand PS, Pae CU. A review of current evidence for acetyl-L-carnitine in the treatment of depression. *Journal of Psychiatric Research* 2014; 53: 30-7.
2. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Ajnakina O, Carvalho AF, Maggi S. Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the

Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine* 2018; 80(2): 154-59.

3. Nasca C, Bigioa B, Leec FS, Younge SP, Kautzg MM, Albrightd A, et al. Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. *PNAS* 2018; 115(34): 8627-32.

4. Machado-Vieira R, Salvadore G, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate Jr CA. Rapid onset of antidepressant action: a new paradigm in the research and treatment of major depression. *The Journal of clinical psychiatry* 2008; 69(6): 946-958.

5. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43(5): 315-19.

6. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: role in brain. *Prog Lipid Res* 2010; 49(1): 61-75.

7. Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain. *Neurochem Res.* 2017; 42(6): 1661-75.

8. Sergi G, Pizzato S, Piovesan F, Trevisan C, Veronese N, Manzato E. Effects of acetyl-l-carnitine in diabetic neuropathy and other geriatric disorders. *Aging Clin Exp Res* 2018; 30(2): 133-38.

9. Traina G. The neurobiology of acetyl-L-carnitine. *Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)* 2016; 21: 1314-29.

10. Ando S, Tadenuma T, Tanaka Y, Fukui F, Kobayashi S, Ohashi Y, et al. Enhancement of learning capacity and cholinergic synaptic function by carnitine in aging rats. *J Neurosci Res* 2001; 66(2): 266-271.

11. Janiri L, Falcone M, Persico A, E Tempesta. Activity of L-carnitine and L-acetylcarnitine on cholinceptive neocortical neurons of the rat in vivo. *J Neural Transm Gen Sect* 1991; 86(2): 135-146.

12. Robinson BL, Dumas M, Cuevas E, Gu Q, Paule MG, Ali SF, et al. Distinct effects of ketamine and acetyl l-carnitine on the dopamine system in zebrafish. *Neurotoxicology and teratology* 2016; 54:52-60.

13. Wu C, Gopal KV, Moore EJ, Gross GW. Antioxidants L-carnitine and D-methionine modulate neuronal activity through GABAergic inhibition. *Journal of neural transmission* 2014; 121(7): 683-693.

14. Zaitone SA, Abo-Elmatty DM, Shaalan AA. Acetyl-L-carnitine and α -lipoic acid affect rotenone-induced damage in nigral dopaminergic neurons of rat brain, implication for Parkinson's disease therapy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2012; 100(3): 347-360.

15. Scafidi S, Fiskum G, Lindauer SL, Bamford P, Shi D, Hopkins I, et al. Metabolism of acetyl-L-carnitine for energy and neurotransmitter synthesis in the immature rat brain. *Journal of neurochemistry* 2010; 114(3): 820-831.

16. Onofrij M, Ciccocioppo F, Varanese S, Di Muzio A, Calvani M, Chiechio S, et al. Acetyl-L-carnitine: from a biological curiosity to a drug for the peripheral nervous system and beyond. *Expert review of neurotherapeutics* 2013;

13(8): 925-936.

17. Smeland OB, Meisingset TW, Borges K, Sonnewald U. Chronic acetyl-L-carnitine alters brain energy metabolism and increases noradrenaline and serotonin content in healthy mice. *Neurochemistry international* 2012; 61(1): 100-7.

18. Bavari M, Tabandeh MR, Najafzadeh Varzi H, Bahramzadeh S. Neuroprotective, antiapoptotic and antioxidant effects of l-carnitine against caffeine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cell line. *Drug and chemical toxicology* 2016; 39(2): 157-166.

19. Kanter M, Topcu-Tarladacalisir Y, Parlar S. Antiapoptotic effect of L-carnitine on testicular irradiation in rats. *Journal of molecular histology* 2010; 41(2-3): 121-128.

20. Moretti S, Famularo G, Marcellini S, Boschini A, Santini G, Trinchieri V, et al. L-carnitine reduces lymphocyte apoptosis and oxidant stress in HIV-1-infected subjects treated with zidovudine and didanosine. *Antioxidants and Redox Signaling* 2002; 4(3): 391-403.

21. Post RM. Myriad of implications of acetyl-L-carnitine deficits in depression. *PNAS* 2018; 115(34): 8475-77.

22. Peedicayil J. L-Acetylcarnitine as a histone acetylation modulator in psychiatric disorders. *Psychopharmacology* 2018; 235(11): 3361-62.

23. Nasca C, Xenos D, Barone Y, Caruso A, Scaccianoce S, Matrisciano F, et al. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110(12): 4804-09.

24. Matrisciano F, Caruso A, Orlando R, Marchiafava M, Bruno V, Battaglia G, et al. Defective group-II metabotropic glutamate receptors in the hippocampus of spontaneously depressed rats. *Neuropharmacology* 2008; 55(4): 525-31.

25. Cuccurazzu B, Bortolotto V, Valente MM, Ubezio F, Koverech A, Canonico PL, et al. Upregulation of mGlu2 receptors via NF-kappaB p65 acetylation is involved in the proneurogenic and antidepressant effects of acetyl-L-carnitine. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(11): 2220-30.

26. Sima AAF, Ristic H, Merry A, Kamijo M, Lattimer SA, Stevens MJ, et al. Primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat. *J Clin Invest* 1996; 97(8): 1900-07.

27. Bigini P, Larini S, Pasquali C, Muzio V, Mennini T. Acetyl-L-carnitine shows neuroprotective and neurotrophic activity in primary culture of rat embryo motoneurons. *Neurosci Lett* 2002; 329(3): 334-38.

28. Silva Adaya D, Pérez De La Cruz V, Herrera Mundo MN, Mendoza Macedo K, Villeda Hernández J, Binienda Z, et al. Excitotoxic damage, disrupted energy metabolism, and oxidative stress in the rat brain: antioxidant and neuroprotective effects of l-carnitine. *Journal of neurochemistry* 2008; 105(3): 677-89.

29. Karalija A, Novikova LN, Kingham PJ, Wiberg M,

- Novikov LN. Neuroprotective effects of N-acetyl-cysteine and acetyl-L-carnitine after spinal cord injury in adult rats. *PLoS One* 2012; 7(7): e41086.
30. Ferrari F, Gorini A, Villa RF. Functional proteomics of synaptic plasma membrane ATP-ases of rat hippocampus: Effect of L-acetylcarnitine and relationships with Dementia and Depression pathophysiology. *European Journal of Pharmacology* 2015; 756: 67–74.
31. Levine J, Kaplan Z, Pettegrew JW, McClure RJ, Gershon S, Buriakovsky I, et al. Effect of intraperitoneal acetyl-L-carnitine (ALCAR) on anxiety-like behaviours in rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2005; 8(1): 65-74.
32. Wang W, Lu Y, Xue Z, Li Z, Wang C, Zhao X, et al. Rapid-acting Antidepressant-like Effects Of Acetyl-l-carnitine Mediated By PI3K/AKT/BDNF/VGF Signaling Pathway In Mice. *Neuroscience* 2015; 285: 281–91.
33. Mannelli LDC, Vivoli E, Salvicchi A, Schiavone N, Koverech A, Messano M, et al. Antidepressant-like effect of artemin in mice: a mechanism for acetyl-L-carnitine activity on depression. *Psychopharmacology* 2011; 218(2): 347-56.
34. Tashiro K, Kaida Y, Yamagishi S, Tanaka H, Yokoro M, Yano J, et al. L-carnitine Supplementation Improves Self-rating Depression Scale Scores in Uremic Male Patients Undergoing Hemodialysis. *Letters in Drug Design & Discovery* 2017; 14(6): 737-42.
35. Malaguarnera M, Bella R, Vacante M, Giordano M, Malaguarnera G, Gargante MP, et al. Acetyl-l-carnitine reduces depression and improves quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2011; 46(6): 750–59.
36. Brennan BP, Jensen JE, Hudson JJ, Coit CE, Beaulieu A, Pope Jr HG, et al. A Placebo-Controlled Trial of Acetyl-L-Carnitine and α -Lipoic Acid in the Treatment of Bipolar Depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33(5): 627–35.
37. Fukami K, Yamagishi S, Sakai K, Kaida Y, Minami A, Nakayama Y, et al. Carnitine deficiency is associated with late-onset hypogonadism and depression in uremic men with hemodialysis. *Aging Male*, 2014; 17(4): 238–42.
38. Cassol E, Misra V, Morgello S, Kirk GD, Mehta SH, Gabuzda D. Altered monoamine and acylcarnitine metabolites in HIV-positive and HIV-negative subjects with depression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69(1): 18–28.
39. Cavallini G, Caracciolo S, Vitali G, Modenini F, Biagiotti G. Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology* 2004; 63(4): 641-6.
40. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Shaiova L, et al. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: A preliminary analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1033(1): 168-76.
41. Jamilian H, Jamilian M, Samimi M, Afshar Ebrahimi F, Rahimi M, Bahmani F, et al. Oral carnitine supplementation influences mental health parameters and biomarkers of oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gynecological Endocrinology* 2017; 33(6): 442-7.
42. Zanardi R, Smeraldi E. A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl- L -carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16(4): 281 -7.
43. Martinotti G, Andreoli S, Reina D, Di Nicola M, Ortolani I, Tedeschi D, et al. Acetyl-l-Carnitine in the treatment of anhedonia, melancholic and negative symptoms in alcohol dependent subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011; 35(4): 953-8.
44. Rezaee H, Khalili H, Hatamkhani S, Dashti-Khavidaki S, Khazaeipour Z. Frequency of depression and its correlation with serum carnitine level in HIV/AIDS patients. *Curr HIV Res.* 2013; 11(3): 226-30