



KARNOZİNİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ  
HEALTH BENEFITS OF CARNOSINE

Nilüfer ÖZKAN<sup>1</sup>, Nevin ŞANLIER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kayseri,

<sup>2</sup>Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kayseri

ÖZ

Rus bilim insanları tarafından 1900 yılında keşfedilen karnozin ( $\beta$ -alanin-L-histidin) sadece hayvan dokularında bulunmaktadır. Karnozin birçok biyokimyasal değişikliklerin eşlik ettiği patolojileri (protein oksidasyonu, glikasyon, ileri glikozilasyon ürünlerinin (AGE'lerin) oluşumu ve çapraz bağlanma vb.) engelleme potansiyeline sahiptir. AGE'lerin üretimi ve protein karbonil gruplarının oluşumu yaşlanmada, diyabette, diyabetin sekonder komplikasyonlarında ve nörodejeneratif durumlarda önemli rol oynamaktadır. Karnozinin antiglikasyon özelliği, zararlı karbonillere karşı reaktivitesi, çinko ve bakır şelasyon aktivitesi, düşük toksisitesi ve yaşa bağlı protein karbonil stresine karşı tepkisi hastalıklardan koruyucu ve hastalıkları engelleyici özellik göstermesine neden olmaktadır. Tüm bu muhtemel etkilerinden dolayı insanlarda kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde karnozinin rolünü tespit etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Bu derleme karnozinin besinlerle veya suplementasyon olarak alınması durumunda gerçekleşen bazı biyolojik rolleri hakkında bilgi vermek amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür

**Anahtar kelimeler:** karnozin, suplementasyon (takviye veya diyet eki), yaşlanma.

ABSTRACT

Carnosine ( $\beta$ -alanine-L-histidine) discovered by Russian scientists in 1900 is found only in animal tissues. Carnosine has the potential to prevent pathologies (protein oxidation, glycation, formation of advanced glycosylation products (AGEs) and cross-linking etc.) accompanied by many biochemical changes. The production of AGEs and the formation of protein carbonyl groups play an important role in aging, diabetes, secondary complications of diabetes and neurodegenerative conditions. Carnosine's antiglycation property, reactivity against harmful carbonyls, zinc and copper chelation activity, low toxicity, and its response to age-related protein carbonyl stress cause it to show disease-preventing and disease-preventing properties. Because of all these possible effects, more studies are needed to determine the role of carnosine in the prevention and treatment of chronic diseases in humans. This review was planned and conducted to give information about some of the biological roles of carnosine when taken with food or as supplements.

**Keywords:** Ageing, carnosine, supplementation (or dietary supplement).

## GİRİŞ

Karnozin( $\beta$ -alanin-L-histidin) 1900 yılında etin bileşiminde bolca bulunan nanproteoin nitrojen olarak keşfedilmiştir (1). Doğal olarak iskelet kaslarında, merkezi sinir sisteminde, koku sinirlerinde ve bazı omurgalı canlılarda göz lensinde bulunmaktadır. Ette yaklaşık % 0.35 oranında karnozin bulunmaktadır (2).

Karnozin antioksidan, metal iyonlarına karşı şelat yapıcı, koruyucu, anti glikasyon, süperoksit dismutaz benzeri serbest radikalleri süpürücü aktivite göstermektedir. Bu dipeptit; diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, duyu organlarının hastalıkları ile kanserin önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Karnozin kültürlenmiş (hücrelerin canlı ortamdan çıkarılarak vücudun dışında özel koşullarda ve kontrollü şartlarda yetiştirilmesi tekniğine) insan fibroblast ömrünü uzatmakta, dönüştürülmüş hücreleri öldürmekte, hücreleri aldehitlere ve amiloid peptit fragmanına karşı korumakta, invitro protein glikasyonunu (çapraz bağlar, karbonil grupları ve AGE'lerin oluşumu) ve DNA/protein çapraz bağlanmasını inhibe etmektedir. Yapılan çalışmalarda atletlerde başarıyı arttırmak için karnozin kullanımının asit-baz dengesini sürdürmeye katkı sağlayan tamponlama özelliğinden kaynaklandığı bildirilmiştir (3-5). Tüm bu geniş aktivite yelpazesi nedeniyle diğer birçok hastalığın tedavisine yardımcı olabileceği bildirilmektedir(1,3,6,7).

Bu nedenle bu derleme çalışmada hayvansal dokularda bulunan karnozinin yaşlanma karşıtı ve antidepresan özellikleri başta olmak üzere bazı biyolojik rolleri irdelenmiştir.

### KARNOZİN NEDİR?

Karnozinin 1900 yılında tanımlandığından günümüze kadar sağlık alanında faydaları bilinmeyen bir dipeptit olduğu ifade edilmiştir. Memelilerde iskelet kası (%99) ve koku tomurcuğunda en yüksek konsantrasyonda bulunduğu saptanmıştır (1,4). Karnozinin omurgalılarda dokulardaki konsantrasyonu 20 mM' a kadar çıkabilmektedir.  $\beta$ -alanin-L-histidingibi imidazole dipeptitleri isedoğal olarak kalp kası, iskelet kası ve beyin gibi omurgalıların hareketli dokularında bulunan endojen antioksidan ve anti glikasyon ajanıdır. Ayrıca karnozin, karnozinaz enzimi ile parçalanmaktadır (7-10). İmidazol bileşik olan karnozinin biyolojik dokularda antioksidan, çift değerli metal iyonu kenetleme, proton tamponlama ve karbonil süpürücü aktiviteleri de dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal özellikleri bulunmaktadır (9). Karnozinin ve doğal olarak oluşan türevlerinin yapılarına bağlı olarak oksijen radikal oluşumunun önlenmesi ve bu radikallerin organizmadan uzaklaştırılması gibi farklı etkiler gösterebileceği belirtilmektedir. Prekürsör amino asitlerden gelen karnozin biyosentezi ATP hidrolizine bağlı karnozin sentez ile katalize edilmektedir (11). Karnozin sentezi kas hücreleri, oligodentrositler ve koku alma hücreleriyle sınırlıdır. Bu hücrelerin farklılaşmasıyla karnozin sentezi artmaktadır. Sinir dokusundaki glia hücrelerinden olan astrositler ise karnozin sentezi yapamamaktadır. Ancak bu hücreler karnozinin çok verimli bir şekilde alındığı bir dipeptid taşıyıcı ile donatılmıştır (12). Besinlerle karnozin ve anserin alımı insan bağırsak peptitlerinden H<sup>+</sup>/peptitkotransporter 1 ile taşınmaktadır (13).

### KARNOZİNİN KAYNAKLARI VE BESİNLERLE ALIMI

Et ağırlıklı beslenme programlarının içerdiği potansiyel anti glikasyon ajanı karnozin vejetaryenlerde yeterli

alınmamaktadır (14). Ancak vejetaryenlerde bu durumun zararlı sağlık etkilerinin tespit edildiği çalışmaya rastlanmamıştır (8). Yapılan bir çalışmaya göre uzun dönem (>8yıl) vejetaryen olarak beslenmenin kas karnozin depolarının düşüşü ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Gastroknemius kasında yapılan ölçümlere göre vejetaryenlerdeki karnozin miktarının vejetaryen olmayan bireylere göre %17 oranında düşük olduğu saptanmıştır (15).

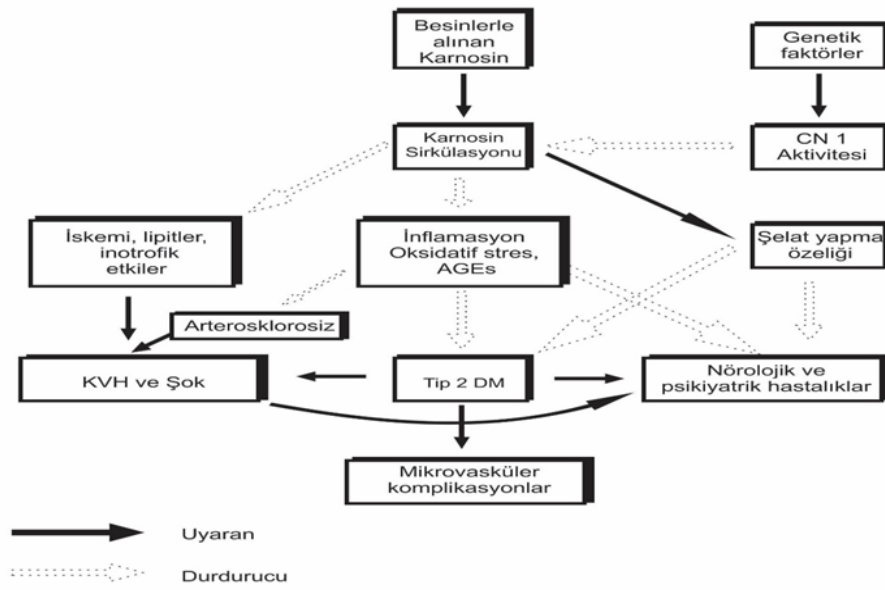
Hayvan etlerinin pişirilmesi sonucu karnozin seviyelerinde azalma meydana gelebilmektedir. Ancak bu azalma taurin ve kreatin ile kıyaslanınca daha düşüktür (3,16). Sığır semidindinous kasının pişirme işlemlerinde karnozin seviyesi azalsa da sığır etinin karnozin için kullanışlı iyi bir kaynak olduğu bildirilmektedir (16). Haşlanmış tavuk etinde 50 mg/100 g karnozin bulunmaktadır (17). Karnozinin tuzlu tavuk etinde lipit ve kolesterol oksidasyonu üzerine etkisi ve diyetle  $\alpha$ -tokoferol takviyesiyle ilintisinin incelendiği bir çalışmada karnozin (%1.5), tuz (%1) veya tuz + karnozin ile but etinden köfteler hazırlanmıştır. Tuzun pişirme ve soğutma işlemini takiben lipit ve kolesterol oksidasyonu hızlandırdığı ancak tuzlu köftelerde karnozinin lipit ve kolesterol oksidasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Diyetle  $\alpha$ -tokoferol takviyesi, tuzlu köftelerde lipit ve kolesterol oksidasyonunu düşürmüştür. Karnozin ve diyetle alınan  $\alpha$ -tokoferol kombinasyonun tuzlanmış ette en yüksek lipit ve kolesterol kararlılığına neden olduğu ifade edilmiştir (18).

### KARNOZİNİN SUPLEMAN(TAKVİYE) KULLANIMI VE ETKİLERİ

Karnozinaz enziminin doğuştan eksikliği karnosimia ile ilgili çeşitli klinik etkilere sebep olabilmektedir. Böyle bir durumda karnozin takviyesinin kullanılabilirliği ileri sürülmektedir. Ayrıca normal karnozinaz aktivitesi olan sağlıklı insanlarda karnozin takviyesinin yan etkilerine rastlanmamıştır (8). Birçok enzimin zorunlu kofaktörü olan çinko ile karnozin şelatlar oluşturabilmektedir (1). Genom hasarı ve DNA bütünlüğünün sürdürülmesinde Zn-sülfat ve Zn-karnozin bileşiklerinin 4 mcM ve 16 mcM konsantrasyonları insan lenfoblastoid hücre dizilerinde denenmiş ve her iki molekülünde genom hasarını azalttığı, hücre canlılığının sürdürülmesine yardımcı olabildiği bildirilmiştir (19). Karnozin takviyesinin sentetik formları trolox-L-karnozine (STC) ve trolox-L-karnozine (RTC) N-asetilasyon ile sentezlenmektedir. Bu iki form onların öncülleri olan trolox ve karnozininden daha yüksek antioksidan kapasiteye sahiptir ve beyincik nöronlarını serbest oksijen radikallerinden (ROS) daha iyi koruduğu bildirilmiştir (20).

Farmakolojik antioksidan ajanların her zaman klinik uygulamalarda etkili olamaması, hala her hastalığa spesifik geliştirilmiş ajanların bulunmaması, alerjik reaksiyonlara sebep olabilmeleri, toksik etkilerinin görülebilmesi, yetersiz veya fazla etki gösterebilmesi ayrıca standardizasyonunun her zaman mümkün olmaması tüm bu alanlarda etkili olabilecek yeni bir ajan arayışlarını doğurmuştur (21). Bu sonuçlar karnozinin biyomedikal alandaki uygulamalarının çalışılmasının gerekliliğini doğurmuştur.

Sistemik bir derlemeye göre rat ve farelerde karnozin takviyesi iskemiden 30 dakika önce veya iskemiden sonraki 6 saat içinde uygulandığında enfarktüs hacmini sırasıyla %42-%43, %28.0-%55.9 oranlarında düşürdü-



**Şekil I:** Karnozinin biyolojik rollerinin şematik gösterimi (24)

Karnozinin biyolojik etkilerinden en önemlisi insülin direnci ve kardiyometabolik risk üzerindeki etkisi olduğu düşünülmektedir. Karnozinin AGE'lere ve hidroksinonenale (kardiyometabolik risk etkeni) yönelik doğrudan kenetlenme aktivitesi ile açıklanabileceğini böylece adiposit üzerindeki sinyalleşme etkilerini önleyeceği ve proenflamatuar araçlar olarak işlev gören glutasyon metabolitlerinin oluşumunu azalttığı ifade edilmektedir. CN1: karnozinaz 1, KVH: kardiyovasküler hastalıklar, AGEs: ileri glikozilasyon ürünleri, Tip 2 DM: Tip 2 diyabet.

ğü gözlenmiştir. Etkin bulunan takviye dozu  $\geq 1000$  mg/kg olarak bildirilmiştir (22). Fedorova ve ark. kronik dolaşım ensefalopatisi olan hastalar için besinsel diyet eki olarak günlük 2 g karnozin kullanılmasının kan plazması lipoproteinlerinin  $Fe^{+2}$  kaynaklı oksidasyona karşı ve kırmızı kan hücrelerinin asidik hemolizine karşı stabilizasyonunda artışa neden olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu ajanın kronik dolaşım bozukluğu olan ensefalopatiye serebral dolaşımın iyileşmesini artırdığı ve bağışıklık sisteminin aktivitesi üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (23). Karnozin takviyesinin tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve yaşlanmanın önlenmesinde önemli olan birden fazla koruyucu özelliklere sahip olması ile açıklanmaktadır (24).

#### KARNOZİNİN BİYOLOJİK ROLLERİ

Karnozinanti-inflamatuar, antioksidan, anti-glikasyon, anti-iskemik, pH tamponlayıcısı ve kenetleyici rollere sahip bir dipeptittir. Bu özelliklerinden dolayı karnozinin birçok kronik hastalık için terapötik olarak umut verici olduğu bildirilmiştir. Karnozin insülin direnci, tip 2 diyabet ve diyabetik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının yanı sıra nörolojik ve zihinsel sağlık koşullarında potansiyel koruyucu ve terapötik avantajlara sahiptir. Ancak insanlarda hayvan çalışmalarına nispeten az kanıt bulunmaktadır (24).

Karnozinin muhtemel yararlı etkileri ve ilişkili olduğu yapılar; karbonil stres ve AGE'lerin azaltılması, ikincil diyabet komplikasyonlarının ve yaşlılıkla ilgili nöropatolojik durumların önlenmesidir (14). Karnozinin biyolojik rolleri Şekil I'de gösterilmiştir. Karnozin aldehit temizleyici, büyük olasılıkla bir lipofuzin (yaş pigmenti)

öncüsü ve diyabet komplikasyonlarının, aterosklerozun ve Alzheimer hastalığının olası önleyicisidir (7).

#### Yaşlanma Karşısı Etkisi

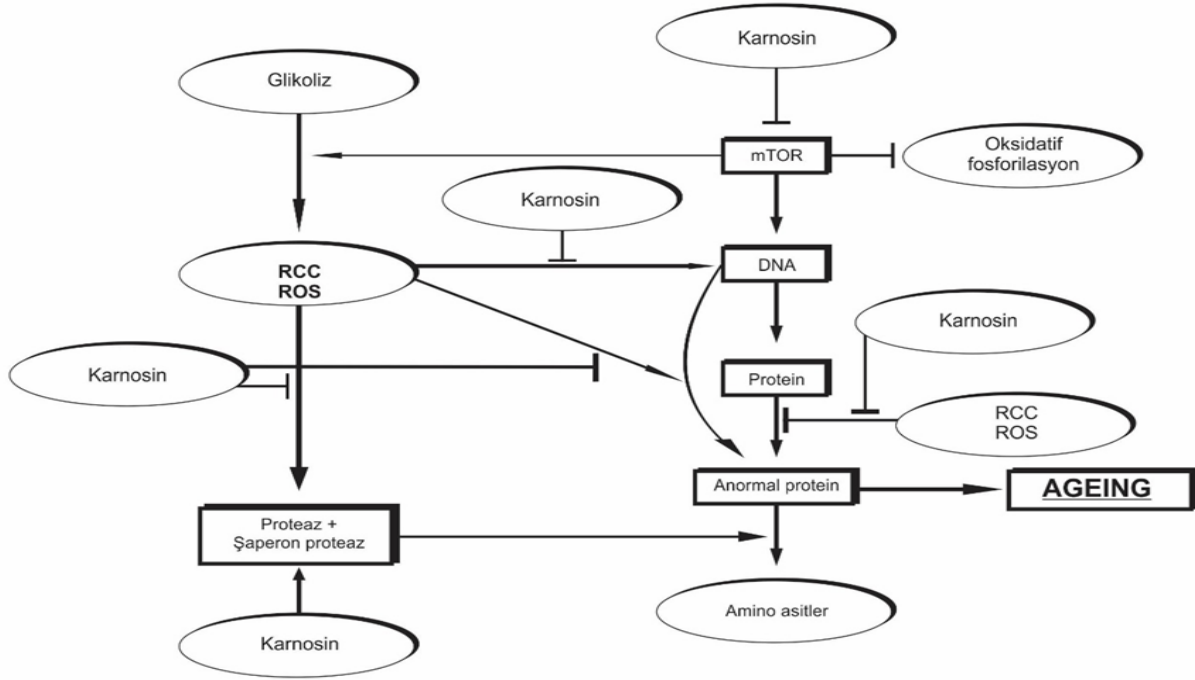
Yaşlanmanın nedenleri genellikle çok faktörlü olarak kabul edilmektedir. Bir besin takviyesi olarak endojen dipeptid karnozinin yaşlanma karşıtı aktiviteye sahip olduğu ve yaşlanmayı hafifletici etkilerini rapamisin (mTOR) üzerinden ve karbonil süpürme özelliği ile gösterdiği ileri sürülmüştür. Bunula birlikte yaşlanma proteinler üzerine karbonil grupların birikmesi ile ilişkilendirilmektedir (25). İlerlemiş lipitlerin son ürünleri (ALE) ve AGE bileşikleri hem yaşlanma sürecinde hem de birçok oksidatif stres kaynaklı diyabet, ateroskleroz ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde rol almaktadır (1). In vitro ve In vivo çalışmalarda karnozinin ALE'lerin ve AGE'lerin oluşmasını karboksilasyon reaksiyonları ile önlediği belirtilmiştir (1,25). Takviye olarak karnozinin yaşlanma karşıtı uygulamalarda ve yaşlanmayı yavaşlatma konusunda başarılı olabileceği gösterilmiştir (26). Tüm bu etkileriyle karnozinin yaşlanmayı geciktirdiği ve yaşlanmış insan fibroblastlarını gençleştirdiği ifade edilmiştir (25). Karnozinin özellikle yaşlanma karşıtı olarak oral formda günlük 100 mg alınması durumunda herhangi bir yan etki tespit edilmemiştir (8). Karnozinin gözlenen özellikleri ve yaşlanma karşıtı etkileri Tablo I'de muhtemel proteolizi korumadaki etkileri Şekil II'de verilmiştir.

Oksidasyon ve glikasyon; proteinlerdeki karbonil grupların bileşenleri yaşlanmayı uyarmaktadır. Karnozin protein karbonil gruplarıyla karboksilasyon reaksiyonu verebilmekte ve böylece diğer polipeptitlerle zararlı

**Tablo I:** Karnozinin gözlenen özellikleri ve yaşlanma karşıtı etkileri (26)

Karnozinin Gözlenen Özellikleri	Muhtemel Yaşlanma Karşıtı Sonuçları
Telomer boyunun sürdürülmesine yardımları	DNA fonksiyonlarını/ bütünlüğünü korur.
ROS ve RCC süpürücü	Makromoleküler modifikasyonları/disfonksiyonları baskılar.
Reaktif karbon türleri süpürücüsü	Protein sentezini yavaşlatır.
Fosforilasyon başlatma faktörünü inhibisyonu	Toksik metabolitleri ve metilglikal oluşumları azaltır.
Glikoliz inhibisyonu	ROS ve metil glikal oluşumları azaltır.
Mitokondrial aktivite uyarıcı	Polipeptitlerin anormal seviyelerini düşürür.
Proteoliz aktivasyonu	Hücre canlılığı korur.
Yaşlı hücreleri gençleştirme	Tümör oluşumlarını azaltır.
Dönüşmüş hücrelerin büyümesini engelleme	

ROS: reaktif oksijen radikalleri, RCC: reaktif karbonil bileşikler.

**Şekil II:** Karnozinin muhtemel proteolizi korumadaki etkileri (26)

1 - Reaktif karbonil türlerinin ve reaktif oksijen türlerinin atılması; 2 - mTOR inhibisyonu; 3 - proteolizin uyarılması. ROS: reaktif oksijen radikalleri, RCC: reaktif karbonil bileşikler, mTOR: rapamisin mekanik hedefi, DNA: deoksiribonükleik asit.

etkileşimleri hafifletebilmektedir. Benzer reaksiyonlar hücre içinde de gerçekleşmekte olup, karnozinin yaşlanma karşıtı olarak etki sağladığını göstermektedir. Bu durum (inaktivasyon durumu) en azından bu dipeptit aracılığı ile karbonil gruplarını barındıran kötü proteinlerin ortadan kaldırılması ile açıklanabilmektedir (27). Yapılan bir çalışmada, 4 aylık genç sıçanlarda farklı beyin bölgelerinde [3H]-5-HT reseptör bağlanmasının yaşlanmaya bağlı değişiklikler üzerine karnozinin rolü incelenmiş ve sonuç olarak karnozin tedavisinin yaşlanmaya bağlı beyin bölgelerinde serotonerjik aktiviteyle bağlantılı önleyici bir rol oynayabileceğini gösterilmiştir (28). Farklı bir çalışmada ise düşük dozlarda karnozinin (0.5-1.0 g/kg/gün, 21 ardışık gün boyunca) beyin bölgelerinden herhangi birinde anlamlı bir yanıt vermediği ancak daha yüksek dozda (2.0-2.5 g/kg/gün, 21 ardışık günler) verilen karnozinin beyin bölgelerinde serotonerjik parametrelerde yaşlanma üzerine anlamlı bir yanıt gösterdiği bulunmuştur (29).

#### Bilişsel Fonksiyonlara ve Depresyona Etkisi

Çoğu stresle ilgili depresif bozukluklar sıralanan bir veya iki durumla ilişkilendirilmektedir. Bunlar; kısa telomerler, yükselen kortizol seviyeleri ve yaşla birlikte artan muhtemel fonksiyon bozukluklarıdır. Karnozinin yetersizliği stres ve depresyonla ilişkili fenomende biyokimyasal bir bağ kurabilmektedir. Karnozin suplementasyonunun hayvanlarda stresi baskıladığı ve insan çalışmalarında bilişsel durumu ve davranışları geliştirdiği bildirilmektedir. Bu nedenle karnozinin diyet eki olarak terapötik potansiyeli stresle ilgili ve depresif bozukluklara karşı değerlendirilebileceği üzerinde durulmaktadır (30).

Endoplazmik retikulum (ER) stresi hücrede fonksiyonel bozulmaya yol açarak insanda nörodejenaratif hastalıkları da içeren çeşitli hastalıkların gelişmesine neden olmaktadır. Oh ve ark. karnozinin 6-hydroxydopamine (6-OHDA) kaynaklı ER stres tepkilerini ve sitotoksiteyi neredeyse tamamen inhibe ettiği ve 6-OHDA'ya karşı karnozinin hafif antioksidan aktivitesinin gözlemlendiği belirtilmiştir (31).

Alzheimer hastalarında serbest amino asitlerin ve dipeptitlerin konsantrasyonlarındaki değişimleri araştırılan bir çalışmada, karnozin plazma seviyelerinin bu hastalığa sahip bireylerde önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır (32). Ratlarda yüksek yağlı diyetin sebep olduğu bilişsel bozulma üzerine karnozin takviyesinin etkisini inceleyen bir başka çalışmada ise tek başına yüksek yağlı diyet alan ve yüksek yağlı diyet ile karnozin takviyesi (5 mg/gün, 6 ardışık hafta) alan fareler karşılaştırıldığında karnozinin takviyesinin bilişsel bozulmayı azalttığı bildirilmiştir (10).

Diyabetli hastalar bilişsel fonksiyon bozukluğu ve senil bunama oluşumu için yüksek risk altındadır. Diyabetik sıçanların 100 mg /kg karnozinle takviye edilmesinin serum glikozunu düşürdüğü, uzaysal tanımayı iyileştirdiği ayrıca 100 mg/kg verilen karnozinin, hipokampal asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesini azalttığı, lipid peroksidasyonunu ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi geliştirdiği ve glutatyonu (GSH) azalttığı ancak katalaz aktivitesini azaltmadığı bildirilmiştir (33). Et ağırlıklı diyetlerin veya karnozin takviyesinin protein glikasyonu ve diyabetin ikincil komplikasyonlarını baskılayıp baskılamadığını ve karnozin ile ilişkili peptitleri (homokarnozin gibi) glikoksidatif olayları içeren Alzheimer hastalığına veya diğer nörodejeneratif durumlara karşı koruyucu bir etki gösterip gösteremeyeceğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (34).

#### Duyusal Organlara Etkileri

Karnozinin retinal ganglion (RBC) hücrelerini iskemik fare retinasında arttırıp arttırmadığını araştırılan bir çalışmaya göre intraperitoneal olarak verilen karnozinin RBC kaybını önlemeye nöroprotektif endojen etkisi olabileceği ileri sürülmüştür (35). Farklı bir çalışmaya göre karnozinin asetilenmiş formu insanlarda yaşlılık kataraktında fizyolojik olarak cerrahi müdahale gerektirmeyen durumlarda kullanımının uygun olduğunu belirtmiştir (36). L-karnozin-fosfolipid kompleksinin yaşlı kataraktında insan lensine etkili bir şekilde ulaştırılması potansiyel yeni bir tedavi önerdiğinden umut verici bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir (37). Olfaktör sistem; bir organizmanın çevresindeki kimyasalları tespit etmesini sağlayan duyuşsal bir sistemdir. Olfaktör reseptör ise hücre zarında bulunan ve koku moleküllerinin tespitinden sorumlu reseptörlerdir. Aktive olmuş koku reseptörleri sinir uyarılarının beyne iletilmesindeki sinyal iletimi kaskadını başlatırlar. Bu reseptörler G protein-kenetli reseptörler ailesinin bir üyesi olan rodopsinbenzeri reseptörler grubunda yer almaktadırlar (38). Memeli olfaktör reseptör nöronlarında karnozinin yüksek seviyede eksprese edilmesi, bu dipeptidin olgunlaşmada nörotransmitter/modülatör rolü oynayabileceğini ortaya çıkarmıştır. Net olmamakla birlikte memelilerde karnozinin koku duyusunda nöromediatör olarak rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (2). Akutik travmaya maruz kalan deney hayvanlarında karnozinin etkilerini inceleyen bir çalışmada intraperitoneal olarak 200 mg/kg karnozin verdiğinde akutik travma sonrası kohlara çekirdek hücrelerinde dejeneratif etkilerin azaldığını bildirmiştir. Karnozin doku antioksidan sistemlerinin eksikliğini telafi edebilmekte ve membranöz koklerin dokularında ve temporal

lobların işitsel korteksinde lipid peroksidasyon ürünlerinin üretimini baskılayabilmektedir (39).

#### Diğer Terapötik Etkileri

Karnozin çeşitli hastalıkların tedavisinde umut verici bir moleküldür (1). Hüresel hasarın majör sebeplerinden biri iyonize radyasyondan sonra oluşan serbest oksijen radikalleridir. Güney ve ark. (6) radyasyon tedavisi alan kanser hastalarına bu tedavi ile beraber karnozin takviyesi yapılmasının radyasyon kaynaklı akciğer hasarı semptomlarını hafifletebileceği bildirmişlerdir. Farklı bir çalışmada karnozin kanser hücre çoğalmasını önlerken, normal hücreleri radyoterapinin olumsuz etkilerine karşı korumakta olduğu ve akciğer kanseri hücrelerinin bir radyo sensitizörü olarak görev yapabileceği sonucuna varılmıştır (40). Oksijen radikallerine karşı sayısız antioksidan etkisi olan karnozin arterlerde de bulunabilmektedir. Bir derlemede karnozinin lipoprotein oksidasyon oranını ve arterlerde plak oluşumunu azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir (41).

Karnozin takviyesinin diyabet ve kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirip iyileştirmedeği araştırılan bir çalışma, aşırı kilolu veya obez olan, 43±8 yaş ortalamasına sahip ve vücut kütle indeksi 31±4 kg/m<sup>2</sup> olan 30 (15 müdahale, 15 kontrol) katılımcı ile yürütülmüştür. Çift kör randomize olarak müdahale grubuna günde 2 g karnozin verilmiştir. İnsülin duyarlılığı ve sekresyonu, glikoz toleransı (oral glikoz tolerans testi), kan basıncı, plazma lipid profili, iskelet kasi ve idrar karnozin düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucuna göre karnozin konsantrasyonunun takviyeden sonra idrarda yükseldiği tespit edilmiştir (p<0.05). Kontrol grubuna göre karnozin alan katılımcılarda aç karnına insülin ve insülin direncinde artış daha az gözlenmiş ve bu durum yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığındaki değişim göz ardı edildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p = 0.02, p = 0.04). İkinci saatteki glikoz ve insülin değerler karnozin takviyesinden sonra, glikoz toleransı bozulmuş bireylerde plaseboya kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0.05). Bu nedenle karnozin takviyesinin insülin direncini bireylerde kontrol grubuna göre engellediği bu nedenle karnozin suplemantasyonun tip 2 diyabetin önlenmesinde etkili bir strateji olabileceği belirtilmiştir (42). Liu ve ark. obez/şişman, pre-diyabetik bireylerde 4 aylık bir karnozin takviye tedavisinin açlık kan glikozu üzerine etkileri değerlendirmiş ve uygulanan tedavinin açlık kan glikozunu azalttığı ve yağsız vücut kütlelerini arttırdığı tespit edilmişlerdir (43). Diyabetik farelerde histidin ve karnozinin diyabetik komplikasyonları önleme ve tedavi etmede etkili olduğunu söylenmektedir. Bu bilgi ışığında yapılan çalışmada, dört hafta süresince diyabetik farelerin içme suyuna 0.5g/L histidin ve 1 g/L karnozin takviyesinin bu peptitlerin plazma, kalp ve karaciğerde seviyelerini arttırdığı (p<0.05) ve plazma glikoz, fibronektin düzeylerini, kalp ve karaciğerdeki trigliserit ve de kolesterol seviyelerini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu ajanların takviyesiyle ile katalaz aktivitesini değiştirdiği ve lipid oksidasyonunu azalttığı glutatyon peroksidaz aktivitesini arttırdığı, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör-α artışı baskıladığı bulunmuştur. Bu nedenle karnozin takviyesinin hiper glisemiyi, hiperlipidemi, oksidasyon ve inflamasyonu düzelttiği bildirilmiştir. Bu çalışma ile diyabetik komplikasyonları önleme ve tedavi etmede potansiyel çoklu koruyucu olduğu ifade edilmiştir (44).



Karnozinin diyabetik retinopatiji (DR) önleyebileceğini ve tedavi edebileceği düşünülerek diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada müdahale grubuna 25 mmol/L karnozin verilerek mitojen - aktive olmuş protein kinaz (MAPK)/hücre dışı sinyale bağlı kinaz (ERK) sinyal yolunun aktivasyonunun baskılandığı görülmüştür. Bu nedenle karnozinin DR'yi önleme ve tedavi etmede önemli bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir (45). Diyabetik nefropati, kronik böbrek yetmezliğine yol açabilecek diyabetin önemli bir komplikasyonudur. Farelerde yapılan çalışmada 5-20 mM verilen karnozinin fare podosit (MPC5) hücrelerini yüksek glikozun (30 mM) neden olduğu yaralanmalardan koruduğu bulunmuştur (46). Trioz fosfatların ve/veya metilglisoksal (MG)'ın parkinson gelişimine ve buna bağlı patofizyolojik semptomlara katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. MG, yaşlı fenotipini karakterize eden birçok makromoleküler modifikasyona (örneğin protein glikasyonu) neden olabilmektedir. Karnozinin kısmen karbonil temizleme aktivitesinden dolayı MG kaynaklı etkileri hafifletebileceği ifade edilmektedir (47).

#### SONUÇ VE ÖNERİLER

Anti-inflamatuar, anti-oksidan, anti-glikasyon, anti-iskemik ve pH tamponlayıcısı rolleriyle karnozin, bu durumların neden olduğu hastalıkların tedavisinde umut verici olarak görülmektedir. Karnozinle takviyenin tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodegeneratif hastalıklar ve yaşlanmanın önlenmesinde birden fazla koruyucu etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ancak et ağırlıklı diyetlerin veya karnozin takviyesinin protein glikasyonunu ve diyabetin ikincil komplikasyonlarını baskılayıp baskılamadığını ve karnozin ile ilişkili peptitlerin gliko-oksidatif olayları içeren Alzheimer hastalığı ve/veya diğer nörodegeneratif hastalıklara karşı koruyucu bir etki gösterip gösteremeyeceğini belirlemek için randomize ve kontrollü daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca bu konuda yapılması planlanan çalışmaların, karnozinin besinlerle alımı konusundaki soruları cevaplamaya gerekmektedir. Normal bir diyetle beslenen bireylerde karnozin eksikliği tespit edilmemiş olsa da hayvansal kaynaklı bu dipeptidin besinlerdeki miktarı ve takviye olarak güvenli doz miktarı Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı (USDA), Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ve Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) veri tabanlarında bulunmamaktadır. Takviye kullanımının zorunluluk olduğu bir durumda dozun ne kadar olması gerektiğine açıklık getirilmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev* 2013; 93(4):1803-1845.
2. Bonfanti L, Peretto P, De Marchis, et al. Carnosine-related dipeptides in the mammalian brain. *Prog Neurobiol* 1999; 59(4):333-353.
3. Budzen S, Rymaszewska J. The biological role of carnosine and its possible applications in medicine. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22(5):739-744.
4. Purchas RW, Rutherford SM, Pearce PD, et al. Concentrations in beef and lamb of taurine, carnosine, coenzyme q(10), and creatine. *Meat Sci* 2004; 66(3):629-637.
5. Hipkiss AR, Michaelis J, Syrris P. Non-enzymatic glycosylation of the dipeptide l-carnosine, a potential anti-protein-cross-linking agent. *FEBS Lett* 1995; 371(1):81-85.
6. Güney Y, Türkcü UO, Hiçsönmez A, et al. Carnosine may reduce lung injury caused by radiation therapy. *Med Hypotheses* 2006; 66(5):957-959.
7. Hipkiss AR. Carnosine, a protective, anti-ageing peptide? *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30(8):863-868.
8. Kyriazis M. Anti-ageing potential of carnosine: approaches toward successful ageing. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2011; 7(3)45-49.
9. Cararo JH, Streck EL, Schuck PF, et al. Carnosine and related peptides: therapeutic potential in age-related disorders. *Aging Dis* 2015; 6(5):369-379.
10. Herculano B, Tamura M, Ohba A, et al. B-alanyl-l-histidine rescues cognitive deficits caused by feeding a high fat diet in a transgenic mouse model of alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013; 33(4):983-997.
11. Drozak J, Veiga-da-Cunha M, Vertommen D, et al. Molecular identification of carnosine synthase as atp-grasp domain-containing protein 1 (ATPGD1). *J Biol Chem* 2010; 285(13):9346-9356.
12. Bakardjiev A, Bauer K. Biosynthesis, release, and uptake of carnosine in primary cultures. *Biochemistry (Mosc)* 2000; 65(7):779-782.
13. Geissler S, Zwarg M, Knütter I, et al. The bioactive dipeptide anserine is transported by human proton-coupled peptide transporters. *FEBS J* 2010; 277(3):790-795.
14. Hipkiss AR. Glycation, ageing and carnosine: are carnivorous diets beneficial? *Mech Ageing Dev* 2005; 126(10):1034-1039.
15. Everaert I, Mooyaart A, Baguet A, et al. Vegetarianism, female gender and increasing age, but not cndp1 genotype, are associated with reduced muscle carnosine levels in humans. *Amino Acids* 2011; 40(4):1221-1229.
16. Purchas RW, Rutherford SM, Pearce PD, et al. Cooking temperature effects on the forms of iron and levels of several other compounds in beef semitendinosus muscle. *Meat Science* 2004; 68(2):201-207.
17. Hermanussen M, Gonder U, Stegemann D, et al. How much chicken is food? questioning the definition of food by analyzing amino acid composition of modern convenience products. *Anthropol Anz* 2012; 69(1):57-69.
18. O'Neill LM, Galvin K, Morrissey PA, et al. Effect of carnosine, salt and dietary vitamins on the oxidative stability of chicken meat. *Meat Sci* 1999; 52(1):89-94.
19. Sharif R, Thomas P, Zalewski P, et al. The effect of zinc sulphate and zinc carnosine on genome stability and cytotoxicity in the wil2-ns human lymphoblastoid cell line. *Mutat Res* 2011; 720(1-2):22-33.
20. Stvolinsky SL, Bulygina ER, Fedorova TN, et al. Biological activity of novel synthetic derivatives of carnosine. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30(3):395-404.
21. Prokopieva VD, Yarygina EG, Bokhan NA, et al. Use of carnosine for oxidative stress reduction in different pathologies. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016:2939087.

22. Davis CK, Laud PJ, Bahor Z, et al. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of carnosine in animal models of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36(10):1686-1694.
23. Fedorova TN, Belyaev MS, Trunova OA, et al. Neuropeptide carnosine increases stability of lipoproteins and red blood cells as well as efficiency of immune competent system in patients with chronic discirculatory encephalopathy. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane And Cell Biology* 2009; 3(1):62-65.
24. Baye E, Ukropcova B, Ukropec J, et al. Physiological and therapeutic effects of carnosine on cardiometabolic risk and disease. *Amino Acids* 2016; 48(5):1131-1149.
25. Hipkiss AR, Baye E, de Courten B. Carnosine and the processes of ageing. *Maturitas* 2016; 93: 28-33.
26. Hipkiss AR, Brownson C, Carrier MJ. Carnosine, the anti-ageing, anti-oxidant dipeptide, may react with protein carbonyl groups. *Mech Ageing Dev* 2001; 122(13):1431-1445.
27. Brownson C, Hipkiss AR. Carnosine reacts with a glycated protein. *Free Radic Biol Med* 2000; 28(10): 1564-1570.
28. Banerjee S, Poddar MK. Aging-induced changes in brain regional serotonin receptor binding: effect of carnosine. *Neuroscience* 2016; 319:79-91.
29. Banerjee S, Ghosh TK, Poddar MK. Carnosine reverses the aging-induced down regulation of brain regional serotonergic system. *Mech Ageing Dev* 2015; 152:5-14.
30. Hipkiss AR. Possible benefit of dietary carnosine towards depressive disorders. *Aging Dis* 2015; 6(5):300-303.
31. Oh YM, Jang EH, Ko JH, et al. Inhibition of 6-hydroxydopamine-induced endoplasmic reticulum stress by L-carnosine in SH-SY5Y cells. *Neurosci Lett* 2009; 459(1):7-10.
32. Fonteh AN, Harrington RJ, Tsai A, et al. Free amino acid and dipeptide changes in the body fluids from alzheimer's disease subjects. *Amino Acids* 2007; 32(2):213-224.
33. Ahshin-Majd S, Zamani S, Kiamari T, et al. Carnosine ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats: possible involved mechanisms. *Peptides* 2016; 86:102-111.
34. Hipkiss AR. Would carnosine or a carnivorous diet help suppress aging and associated pathologies? *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067:369-374.
35. Ji YS, Park JW, Heo H, et al. The neuroprotective effect of carnosine ( $\beta$ -alanyl-l-histidine) on retinal ganglion cell following ischemia-reperfusion injury. *Curr Eye Res* 2014; 39(6):634-641.
36. Babizhayev MA, Deyev AI, Yermakova VN, et al. N-acetylcarnosine, a natural histidine-containing dipeptide, as a potent ophthalmic drug in treatment of human cataracts. *Peptides* 2001; 22(6): 979-994.
37. Abdelkader H, Swinden J, Pierscionek BK, et al. Analytical and physicochemical characterisation of the senile cataract drug dipeptide  $\beta$ -alanyl-l-histidine (carnosine). *J Pharm Biomed Anal* 2015; 114:241-246.
38. Gaillard I, Rouquier S, Giorgi D. Olfactory receptors. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(4):456-469.
39. Zhuravskii SG, Aleksandrova LA, Ivanov SA, et al. Protective effect of carnosine on excitable structures of the auditory apparatus in albino rats with acute acoustic trauma. *Bull Exp Biol Med* 2004; 137(1):98-102.
40. Ybarra N, Seuntjens J. Radio-selective effects of a natural occurring muscle-derived dipeptide in A549 and normal cell lines. *Scientific Reports* 2019; 9:1-13.
41. Bogardus SL, Boissonneault GA. Carnosine inhibits in vitro low-density lipoprotein oxidation. *Nutrition Research* 2000; 20(7):967-976.
42. de Courten B, Jakubova M, de Courten MP, et al. Effects of carnosine supplementation on glucose metabolism: pilot clinical trial. *Obesity* 2016; 24(5):1027-1034.
43. Liu Y, Cotillard A, Vatier C, et al. A dietary supplement containing cinnamon, chromium and carnosine decreases fasting plasma glucose and increases lean mass in overweight or obese pre-diabetic subjects: a randomized, placebo-controlled Trial. *Plos One* 2015; 10(9): e0138646.
44. Lee YT, Hsu CC, Lin MH, et al. Histidine and carnosine delay diabetic deterioration in mice and protect human low density lipoprotein against oxidation and glycation. *Eur J Pharmacol* 2005; 513(1-2):145-150.
45. Guo Y, Guo C, Ha W, et al. Carnosine improves diabetic retinopathy via the mapk/erk pathway. *Exp Ther Med* 2019; 17: 2641-2647.
46. Zhao K, Li Y, Wang Z, et al. Carnosine protects mouse podocytes from high glucose induced apoptosis through PI3K/AKT and Nrf2 pathways. *Bio Med Res Int* 2019; 4348973:1-10.
47. Hipkiss AR. On the relationship between energy metabolism, proteostasis, aging and parkinson's disease: possible causative role of methylglyoxal and alleviative potential of carnosine. *Aging Dis* 2017; 8(3):334-345.