

Citimazine: Bilişsel ve Nörolojik Fonksiyonları Destekleyen İleri Düzey Formülasyonun Klinik Değerlendirmesi

Prof.Dr. Osman TANIĞ

1. Giriş ve Ürünün Farmakolojik Profili

Bu doküman, bilişsel ve ruhsal sağlığı desteklemek amacıyla formüle edilmiş olan bir gıda takviyesinin klinik ve farmakolojik özelliklerini hekimler için detaylandırmaktadır. Ürünün önerilen günlük dozu olan iki kapsül, beyin sağlığının farklı yönlerini hedefleyen dört güçlü aktif bileşen içermektedir. Bu formülasyon, beyin hücrelerinin yapısal bütünlüğünü korumaktan, nörotransmitter dengesini sağlamaya ve oksidatif stresi yönetmeye kadar geniş bir etki spektrumuna sahiptir.

1.1. Ürün Bileşenleri ve Dozajları

Ürünün önerilen günlük dozu (iki kapsül) aşağıdaki aktif bileşenleri içermektedir:

- Sitikolin (CDP-Kolin):** 1000 mg
- L-Teanin (L-Theanine):** 100 mg
- E Vitamini (dl- α -tokoferol):** 150 mg (225 IU)
- B6 Vitamini (Piridoksin HCl):** 8 mg

2. Bileşenlerin Farmakolojik Özellikleri ve Klinik Kullanım Alanları

2.1. Sitikolin (CDP-Kolin)

Farmakolojik Özellikleri:Sitikolin, nöronal hücre zarlarının temel yapısal fosfolipidi olan fosfatidilkolin biyosentezinde bir ara ürün olarak görev yapan endojen bir bileşiktir. Oral yoldan alındığında, sitidin ve koline hidrolize olur ve bu moleküller kan-beyin bariyerini aşarak nöronal hücre zarlarının onarımını ve yeniden inşasını destekler. Bu mekanizma, özellikle yaşlanma ve nörodejenerasyon süreçlerinde hayati öneme sahiptir. Sitikolin ayrıca, öğrenme, hafıza ve dikkat için kritik nörotransmitterler olan asetilkolin, dopamin ve norepinefrin seviyelerini artırarak nöral sinyalizasyonu modüle etmeye katkı sağlar. Sitikolinin nöroprotektif etkileri, iskemik hasarla ilişkili apoptozu (hücre ölümü) inhibe etme yeteneği ile de ilişkilendirilmektedir.

Doz-Bileşen Uyumu:Sitikolin için literatürde 500–2000 mg/gün arası dozajlar kullanılmıştır ve formülasyondaki günlük 1000 mg'lık doz, bilişsel bozukluğu olan hasta popülasyonlarında ve inme sonrası iyileşme döneminde yapılan klinik çalışmalarda kullanılan etkili doz aralığı ile uyumludur. Sağlıklı genç yetişkinlerde, 500 mg/gün'lük bir dozajla dikkat ve psikomotor hızda iyileşmeler gözlenmiştir. Bu, ürünün 1000 mg'lık dozajının bilişsel fonksiyonları destekleme potansiyelini güçlendirmektedir.

Klinik Kullanım Alanları:

- Hafif Bilişsel Bozukluk (MCI):** Randomize kontrollü çalışmalar, 1000 mg/gün oral sitikolin tedavisinin 9 ay boyunca bilişsel durumu stabilize etmeye ve hafif bir iyileşme sağlamaya yardımcı olduğunu göstermektedir. Bu durum, özellikle vasküler kaynaklı MCI hastaları için önemli bir fayda sunar.
- İnme Sonrası Bilişsel İyileşme:** Uzun süreli sitikolin tedavisi (1-2 yıl), inme geçiren hastalarda bilişsel durumu ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir.
- Sağlıklı Bireylerde Bilişsel Gelişim:** Sitikolin, sağlıklı genç yetişkinlerde dikkat, işlem hızı ve reaksiyon süresini artırma potansiyeline sahiptir.

2.2. L-Teanin (L-Theanine)

Farmakolojik Özellikleri: L-Teanin, çay yapraklarında doğal olarak bulunan ve kan-beyin bariyerini aşabilen bir amino asittir. Beyindeki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA'yı artırarak sinir sistemi aktivitesini yavaşlatır. Bu, zihinsel bir sakinlik durumu yaratır ve sedasyona neden olmadan anksiyolitik bir etki sağlar. L-Teaninin ayrıca, uyanık ancak rahat bir zihin durumuyla ilişkilendirilen alfa beyin dalgalarını artırdığı bilinmektedir. Bu mekanizmalar, L-Teaninin zihinsel berraklığı ve odaklanmayı artırmasına olanak tanır.

Doz-Bileşen Uyumu: Üründeki 100 mg'lık L-Teanin dozu, klinik çalışmalarda ruh hali üzerinde stres ve anksiyeteyi azalttığı ve bilişsel performansı desteklemede etkili olduğu gösterilen doz aralığı içindedir (100–400 mg/gün). Bu doz, sedasyon olmaksızın rahatlatma ve odaklanma sağlamak için idealdir.

Klinik Kullanım Alanları:

- Stres ve Anksiyete Yönetimi:** Randomize kontrollü çalışmalar, L-Teaninin strese bağlı semptomları ve anksiyeteyi azaltmaya yardımcı olduğunu göstermektedir.
- Dikkat ve Odaklanma:** L-Teanin, sözel akıcılık, reaksiyon süresi ve çalışma belleği gibi bilişsel fonksiyonları destekler.
- Uyku Kalitesi:** Sakinleştirici etkisi, uykuya dalmayı kolaylaştırarak ve uyku kalitesini artırarak fayda sağlayabilir.

2.3. E Vitamini (dl-α-tokoferol)

Farmakolojik Özellikleri:

E Vitamini, hücreleri serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasardan koruyan güçlü bir lipit antioksidandır. Beyin, yüksek metabolik aktivitesi ve lipit zenginliği nedeniyle oksidatif strese karşı son derece hassastır. E Vitamini, serbest radikalleri nötralize ederek nöronal dokunun korunmasına katkı sağlar ve bu yolla yaşlanmaya bağlı nörolojik hasarı azaltır. Üründe kullanılan dl-α-tokoferol formu, bu antioksidan faydaları sağlamak üzere formüle edilmiştir.

Doz-Bileşen Uyumu: Formülasyondaki 150 mg (225 IU) dozaj, genel bir antioksidan destek olarak etkindir ve sağlıklı beyin fonksiyonlarını korumaya yönelik bir stratejinin parçası olarak yer almaktadır. Klinik ve gözlemsel çalışmalar, yüksek plazma E Vitamini seviyelerinin daha iyi bilişsel performansla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Klinik Kullanım Alanları:

- Nöroprotektif Destek ve Oksidatif Stresten Koruma:** Antioksidan rolü sayesinde beyin hücrelerini oksidatif strese karşı korur, yaşlanmaya bağlı nörolojik hasarı azaltmaya yardımcı olur.
- Bilişsel Performansın Korunması:** Gözlemsel çalışmalar, yüksek plazma E Vitamini seviyelerinin daha iyi bilişsel performansla ilişkili olduğunu desteklemektedir.

2.4. B6 Vitamini (Piridoksin HCl)

Farmakolojik Özellikleri: B6 Vitamini, serotonin ve GABA gibi nörotransmitterlerin sentezi için kritik bir kofaktördür. Bu nörotransmitterler, duyu durumunun, uykunun ve sinir sistemi aktivitesinin düzenlenmesinde temel rol oynar. B6 Vitamini, triptofanın serotonine dönüşümünü ve glutamatın GABA sentezini katalize ederek ruhsal dengenin korunmasına yardımcı olur. Ayrıca B6 Vitamini, homosistein metabolizmasında kofaktör olarak görev yapar. Yüksek homosistein seviyeleri, bilişsel fonksiyonların azalmasıyla ilişkilendirilmiştir ve B vitaminleri takviyesi ile bu seviyelerin düşürülebileceği gösterilmiştir.

Doz-Bileşen Uyumu: Üründeki 8 mg'lık B6 Vitamini dozu, günlük alım referans değerlerinin (1.3–1.7 mg) üzerinde olmasına rağmen, güvenli üst limit olan 100 mg/gün'ün çok altındadır. Bu stratejik doz, ruh halini düzenleyen ve anksiyete semptomlarını azaltan nörotransmitter üretimini desteklemek için yeterli bir miktardır.

Klinik Kullanım Alanları:

- Duyu Durumu Desteği:** B6 Vitamininin de yer aldığı bir takviye kombinasyonunun, ciddi subklinik depresyonu olan genç yetişkinlerde depresif ruh halini hızla iyileştirmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir.
- Nörotransmitter Dengelemesi:** Serotonin ve GABA sentezini destekleyerek sinirsel dengeyi korur.

●**Homosistein Metabolizması:** Homosistein seviyelerinin düşürülmesine katkı sağlayarak bilişsel fonksiyonların korunmasına yardımcı olur.

3. Güvenlik ve Tolere Edilebilirlik

Bu ürünün bileşenleri, önerilen dozlarda genellikle iyi tolere edilmektedir. Hekimlerin dikkat etmesi gereken başlıca güvenlik bilgileri aşağıda özetlenmiştir:

- Sitikolin (CDP-Kolin):** Genellikle güvenli kabul edilir. Nadiren baş ağrısı ve mide-bağırsak rahatsızlıkları gibi hafif yan etkiler görülebilir.
- L-Teanin (L-Theanine):** Klinik çalışmalarda iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Nadiren baş ağrısı veya mide rahatsızlığı gibi yan etkiler rapor edilmiştir.
- E Vitamini:** Üründeki 150 mg (225 IU) dozaj, günlük alım için güvenli kabul edilen aralıktadır. Yüksek dozlarda (>400 IU/gün) yapılan bazı çalışmalarda kardiyovasküler olaylarla ilişkili çelişkili bulgular bulunmakla birlikte, bu dozaj ürünün kapsamı dışındadır.
- B6 Vitamini:** Üründeki 8 mg'lık doz, güvenli üst limit olan 100 mg/gün'ün oldukça altındadır. Ancak çok yüksek dozlarda (>100 mg/gün) periferik nöropati riski ortaya çıkabilir, ancak bu ürünün dozajıyla ilgili değildir.

4. Formülasyonun Sinerjik Etkileri

Bu formülasyonun gerçek değeri, bileşenlerin bireysel faydalarının ötesinde, beyin sağlığının farklı yönlerini eş zamanlı olarak hedefleyen sinerjik etkileşiminde yatmaktadır.

- Bilişsel İşlev ve Yapısal Bütünlük (Sitikolin + E Vitamini):** Sitikolin, sağlıklı nöronal hücre zarları ve kritik nörotransmitter asetilkolin için yapı taşları sağlarken, E Vitamini ise bu yeni ve mevcut zar yapılarını oksidatif hasardan koruyarak bu rolü tamamlar. Bu kombinasyon, bilişsel performans için hem yapısal bir temel oluşturur hem de bu yapının oksidatif stresten korunmasını sağlar.
- Ruh Hali ve Stres Ekseni (L-Teanin + B6 Vitamini):** Bu ikili, ruh hali düzenlemesi için hem doğrudan hem de temel bir destek sağlar. L-Teanin, alfa dalgalarını ve nörotransmitter seviyelerini etkileyerek anında bir sakinleştirici etki sunarken, B6 Vitamini ise bu nörotransmitterlerin (GABA ve serotonin) üretimini sağlamak için gerekli biyokimyasal mekanizma olarak hareket eder. Bu entegre yaklaşım, ruh hali ve stres yönetimi için daha sağlam bir temel oluşturur.

Bu formülasyon, bilişsel performansı ve ruhsal refahı desteklemek için bütüncül ve bilimsel bir yaklaşım sunar. Akut zihinsel durumları (stres/odaklanma), uzun vadeli bilişsel işlevi (hafıza/dikkat) ve temel nöroproteksiyonu (antioksidan savunma) aynı anda ele alır.

Bileşenlerin Klinik Faydaları ve Bilimsel Temelleri

Bileşen	Etkin Doz (Literatür)	Etki Mekanizması	Klinik Sonuçlar	Kanıt Düzeyi
Sitikolin	500–2000 mg/gün	Nöronal hücre zarı yapısını ve onarımını destekler; asetilkolin, dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin sentezini artırır.	Hafıza performansında (Alvarez 1997) ve dikkatte (McGlade 2012) iyileşme sağlar. Bilişsel gerilemeyi yavaşlatır (Cotroneo 2013).	Randomize Kontrollü Çalışmalar, Gözlemsel Çalışmalar
L-Teanin	100–400 mg/gün	GABA seviyelerini yükselterek beyindeki alfa dalgalarını artırır ve zihinsel sakinlik ve odaklanma durumu yaratır.	Stres ve anksiyete semptomlarını azaltır (Hidese 2019). Dikkat, sözel akıcılık ve çalışma belleğini destekler (Nakazaki 2021). Uyku kalitesini iyileştirir (Hidese 2019).	Randomize Kontrollü Çalışmalar, Sistemik Derlemeler
E Vitamini	150 mg/gün (225 IU)	Hücreleri serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresten koruyan güçlü bir antioksidandır.	Beyin sağlığını destekler ve nöroprotektif etkilere katkı sağlar. Yüksek plazma seviyeleri daha iyi bilişsel performansla ilişkilidir.	Mekanistik Çalışmalar, Gözlemsel Çalışmalar
B6 Vitamini	8 mg/gün	Serotonin ve GABA gibi nörotransmitterlerin sentezi için temel bir kofaktör görevi görür. Ayrıca homosistein metabolizmasında rol oynar.	B6'nın da yer aldığı kombinasyon, depresif ruh halini hızla iyileştirmeye yardımcı olmuştur (Tsujita 2019). Yüksek homosistein seviyelerinin düşürülmesine yardımcı olur.	Klinik Çalışmalar, Gözlemsel Çalışmalar

5. İlaç Etkileşimleri

Bu formülasyonun kullanımı sırasında potansiyel ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır. Üründeki dozajlarla ilgili en önemli etkileşimler aşağıda özetlenmiştir:

- Levodopa:** B6 Vitamini (piridoksin) ile levodopa arasında bilinen bir etkileşim vardır. B6 Vitamini, levodopa'nın periferde dopamine dönüşümünü hızlandırarak ilacın beyne ulaşmasını engelleyebilir. Ancak bu etkileşim, levodopa'nın karbidopa gibi bir DOPA dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte kullanıldığı modern formülasyonlarda büyük ölçüde ortadan kalkmaktadır. Aksine, Sitikolinin dopaminerjik sistemi destekleme potansiyeli nedeniyle Parkinson hastalığı tedavisinde levodopa'ya ek olarak kullanılabileceği belirtilmektedir.
- SSRI'lar:** L-Teanin, serotonin ve GABA gibi nörotransmitter sistemlerini modüle etme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, SSRI'lar gibi serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanımında, teorik olarak sedatif etkiyi artırma veya nadiren Serotonin Sendromu riskini yükseltme potansiyeli taşıyabilir. Klinik gözetim altında ve semptomlar açısından dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.
- Antikoagülanlar:** E Vitamini, antitrombotik özelliklere sahip olduğundan, varfarin gibi antikoagülan ve antitrombosit ilaçlarla birlikte kullanıldığında kanama riskini potansiyel olarak artırabilir. Bu risk, özellikle yüksek, farmakolojik dozlarda (örn. günlük >400 IU) E Vitamini takviyesi alındığında ortaya çıkar. Üründeki 225 IU'luk dozaj bu riskli aralığın altında olmakla birlikte, antikoagülan kullanan hastaların takviye kullanımı hakkında doktorlarına danışması önerilir.
- Antikonvülzanlar:** B6 Vitamini, bazı antikonvülzan ilaçlarla (örn. karbamazepin) birlikte kullanıldığında ilacın etkinliğini azaltabilir. Ancak, levetirasetam gibi diğer ilaçların davranışsal yan etkilerini azaltmada faydalı olabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur. Hastaların bu etkileşimler hakkında hekimlerine danışması önemlidir.

Bu monografin hazırlanmasına katkı sağlayan Başak TANIK'a Teşekkür ederiz.

6. Seçilmiş Referanslar

- 1.Gareri, P., et al. (2015). The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 1421–1429.
- 2.Alvarez-Sabín, J., et al. (2016). Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(3), 390.
- 3.Cotroneo, A. M., et al. (2013). Effectiveness and Safety of Citicoline in Mild Vascular Cognitive Impairment: The Ideale Study. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 131–137.
- 4.Secades, J. J. (2011). Citicoline: From mechanism of action to therapeutic implication in CNS disorders. *Clinical Interventions in Aging*, 7, 157–171.
- 5.McGlade, E., et al. (2015). The effects of citicoline supplementation on attention and psychomotor speed in healthy adult males. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 21(11), 664–671.
- 6.McGlade, E., et al. (2012). The effects of citicoline supplementation on attention and psychomotor speed in healthy adult males. *Food and Nutrition Sciences*, 3(10), 1341–1346.
- 7.Alvarez, X. A., et al. (1997). Citicoline improves memory performance in elderly subjects. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 19(3), 201–210.
- 8.Kotur-Stevuljovic, J., et al. (2021). Supplementation with Citicoline in the Treatment of Ischemic Stroke Sequelae: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Cerebrovascular Diseases*, 35(2), 146–154.
- 9.Hidese, S., et al. (2019). Effects of L-Theanine Administration on Stress-Related Symptoms and Cognitive Functions in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 11(10), 2362.
- 10.Nakazaki, E., et al. (2021). Effects of L-theanine on cognitive function in middle-aged and older subjects: A randomized placebo-controlled study. *Journal of Medicinal Food*, 24(4), 333–341.
- 11.Hidese, S., et al. (2022). Effects of L-theanine and vitamin B6 in Tourette syndrome and comorbid anxiety disorders. *Nutrients*, 14(4), 852.
- 12.Field, D. T., et al. (2022). High-dose Vitamin B6 supplementation reduces anxiety and strengthens visual surround suppression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, DOI: 10.1002/hup.2852.