

MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLARLA VİTAMİNLER

Editör
Filiz ÖZYİĞİT



© Copyright 2022

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-8155-89-1	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Multidisipliner Yaklaşımlarla Vitaminler	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Filiz ÖZYİĞİT	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0002-0062-4281	Bisac Code
Yayın Koordinatörü	MED008000
Yasin DİLMEN	DOI
	10.37609/akya.1895

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve ihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Oosit Matürasyonunda Vitaminlerin Rolü	1
	<i>Cemile Merve SEYMEN</i>	
BÖLÜM 2	D Vitamin Düzeyi ve Analiz Yöntemleri	9
	<i>Cemal POLAT</i>	
BÖLÜM 3	Vitamin Eksikliklerinde Radyolojik Bulgular	17
	<i>Emre MIRÇIK</i>	
BÖLÜM 4	Biyotin (Vitamin B7).....	23
	<i>Muzaffer ŞENVELİ</i>	
BÖLÜM 5	Vitamin Takviyelerinin Sporcu Sağlığı Üzerindeki Etkileri	29
	<i>Alparslan ÜNVEREN</i> <i>Büşra YILMAZ</i>	
BÖLÜM 6	Vitaminlerin, Sporcuların Ağız ve Diş Sağlığına Etkisi.....	39
	<i>Alparslan ÜNVEREN</i> <i>Esra ÜNAL ÖZKAN</i> <i>Serkan ÖZKAN</i>	
BÖLÜM 7	D Vitamini ve Kolorektal Kansere İlişkisi	49
	<i>Alparslan Fedayi ÇALTA</i>	
BÖLÜM 8	Vitamin P (Rutin)	57
	<i>Filiz ÖZYİĞİT</i>	
BÖLÜM 9	Vitamin Eksikliklerinin Neden Olduğu Nörolojik Hastalıklara Genel Bir Bakış	63
	<i>Yüksel ERDAL</i>	
BÖLÜM 10	İstatistiksel Bakış ile Vitaminler	71
	<i>Özlem ARIK</i> <i>İbrahim ARIK</i>	
BÖLÜM 11	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Pratiğinde D Vitamini.....	83
	<i>Mümtaz Taner TORUN</i>	

BÖLÜM 12	Vitaminler ve Cilt Sağlığı	93
	<i>Ayşe Nur DEĞER</i> <i>Hakkı DEĞER</i>	
BÖLÜM 13	Palyatif Bakım Hastalarında Vitamin ve Mineral Desteği	103
	<i>Adem DURMAZ</i>	
BÖLÜM 14	Yoğun Bakım Hastalarında Vitamin Kullanımı	115
	<i>Muzaffer ŞENVELİ</i>	
BÖLÜM 15	Vitaminlerin Elektrospinning Yöntemi Kullanılarak Enkapsülasyonu	123
	<i>Merve DAĞCI TEKİN</i>	
BÖLÜM 16	K Vitaminin Kemik ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	129
	<i>Rukiye ÇİFTÇİ</i>	
BÖLÜM 17	İskemi-Reperfüzyon Hasarında Vitaminlerin Koruyucu Rolü	137
	<i>Saadet ÇELİKÖZLÜ</i>	
BÖLÜM 18	Sporcularda D Vitamininin Etkileri	151
	<i>Mihri Barış KARAVELİOĞLU</i>	
BÖLÜM 19	C Vitamini ve Spektrofotometrik Yöntemle Tayini	157
	<i>Merve DAĞCI TEKİN</i>	
BÖLÜM 20	Genler ve Vitaminler: Karşılıklı Etkileşimde Bilinenler	163
	<i>Emre TAŞKIN</i>	
BÖLÜM 21	Depresyon ve Vitaminler	173
	<i>İlkay BAŞAK</i>	
BÖLÜM 22	Multipl Skleroz ve Vitaminler	179
	<i>Ali DOĞAN</i>	
BÖLÜM 23	Hemşirelik Bakımı ve Vitaminler	195
	<i>Lütfiye PARLAK</i>	
BÖLÜM 24	İlaçların Vitaminlerle Etkileşmesi	203
	<i>Mahmut ÖZDEMİR</i>	
BÖLÜM 25	Toplumsal Açıdan Vitaminlerin Kullanım Alanları	217
	<i>Lütfiye PARLAK</i>	

BÖLÜM 26	D Vitamininin Baş Ağrısındaki Rolü.....	223
	<i>İlker Deniz CİNGÖZ</i>	
BÖLÜM 27	D Vitamininin Bel Ağrısındaki Rolü.....	233
	<i>İsmail KAYA</i>	
BÖLÜM 28	Egzersiz Uygulamalarında D Vitamininin Etkileri	241
	<i>İsmail BACAK</i> <i>Serkan BUDAK</i>	
BÖLÜM 29	Epigenetik Mekanizmalar ve B Kompleks Vitaminleri.....	251
	<i>Uğur GÜNŞEN</i>	
BÖLÜM 30	Mide Kanseri ve A Vitamini	273
	<i>Hakan EROĞLU</i> <i>Ali DURAN</i>	
BÖLÜM 31	Vitamin E ve Nörolojik Hastalıklar	279
	<i>Huri BULUT</i>	
BÖLÜM 32	Otoimmün Hastalıklarda Çinko ve D Vitamini.....	289
	<i>Nural PASTACI ÖZSOBACI</i>	
BÖLÜM 33	B Vitaminleri ve Beyin	299
	<i>Nuriye KURBETLİ</i>	
BÖLÜM 34	Kadın ve Erkek İnfertilitesinde Vitaminlerin Rolü	311
	<i>Pelin TOROS</i>	
BÖLÜM 35	D Vitamini Eksikliği ve Palyatif Bakım.....	319
	<i>Serkan BUDAK</i> <i>İsmail BACAK</i>	
BÖLÜM 36	Nörolojik Hastalıklarda Vitamin ve Eser Elementlerin Etkisi	325
	<i>Dilek DÜZGÜN ERGÜN</i>	
BÖLÜM 37	D Vitamini ve Kemik.....	337
	<i>Tuğrul ERGÜN</i>	
BÖLÜM 38	Vitaminler, İmmün Sistem ve Mikroorganizmalar	345
	<i>Merih ŞİMŞEK</i>	

BÖLÜM 39	Ameliyat Sonrası Hemşirelik Bakımında Vitamin Desteğinin Önemi	355
	<i>Nuriye DEĞİRMEN</i>	
	<i>Sibel ERKAL İLHAN</i>	
	<i>Nevin KANAN</i>	
BÖLÜM 40	Covid-19 Hastalığı Tedavisinde Vitaminlerin Rolü	365
	<i>Said ALTİKAT</i>	
BÖLÜM 41	Antioksidan Vitaminler.....	383
	<i>Said ALTİKAT</i>	
BÖLÜM 42	Selenyum ve Tiroid Hastalıkları	395
	<i>Hüseyin Evren ÖZTÜRKOĞLU</i>	
BÖLÜM 43	Flavonoidlerin Kardiyovasküler Sistem ve İyon Kanalları Üzerine Etkileri	401
	<i>Sinan DEĞİRMENCİ</i>	
	<i>Merve Deniz DEĞİRMENCİ</i>	

YAZARLAR

Prof. Dr. Said ALTIKAT

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AD.

 0000-0002-5763-3787

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ARIK

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, İİBF, İşletme Bölümü, Sayısal Yöntemler AD.

 0000-0002-4396-5182

Dr. Öğr. Üyesi Özlem ARIK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD.

 0000-0002-9427-3733

Öğr. Gör. İsmail BACAK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

 0000-0002-3328-5933

Psikiatri Uzm. Dr. İlkay BAŞAK

Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri AD.

 0000-0001-7129-3507

Öğr. Gör. Serkan BUDAK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

 0000-0002-6999-3528

Dr. Öğr. Üyesi Huri BULUT

İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.

 0000-0003-2706-9625

Dr. Öğr. Üyesi İlker Deniz CİNGÖZ

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD.

 0000-0002-0452-7606

Dr. Öğr. Üyesi Alpaslan Fedayi ÇALTA

Bandırma On Yedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.

 0000-0001-8372-0991

Dr. Öğr. Üyesi Saadet ÇELİKÖZLÜ

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Altıntaş Meslek Yüksek Okulu

 0000-0001-9825-6458

Dr. Öğr. Üyesi Rukiye ÇİFTÇİ

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD.

 0000-0002-5894-5256

Öğr. Gör. Dr. Merve DAĞCI TEKİN

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, İleri Teknolojiler Merkezi

 0000-0001-6639-8080

Doç. Dr. Ayşe Nur DEĞER

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Patoloji AD.

 0000-0001-9674-0799

Op. Dr. Hakkı DEĞER

KSBÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD.

 0000-0002-2560-0972

Dr. Öğr. Üyesi Nuriye DEĞİRMEN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi Ebelik Bölümü

 0000-0002-7278-978X

Op. Dr. Hakan EROĞLU

Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim Araştırma
Hastanesi Genel Cerrahi AD.

 0000-0002-7466-5051

Arş. Gör. Dr. Sinan DEĞİRMENÇİ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyofizik AD.

 0000-0003-4019-9459

Prof. Dr. Uğur GÜNŞEN

Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

 0000-0001-9858-6019

Uzm. Dr. Merve Deniz DEĞİRMENÇİ

Eskişehir Şehir Hastanesi Fizyoloji Kliniği

 0000-0002-9549-8029

Prof. Dr. Nevin KANAN

Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Hemşirelik Bölümü

 0000-0002-2852-2316

Dr. Öğr. Üyesi Ali DOĞAN

Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji AD.

 0000-0003-1796-9451

Doç. Dr. Mihri Barış KARAVELİOĞLU

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Spor Bilimleri
Fakültesi Rekreasyon Bölümü

 0000-0003-3536-2485

Dr. Öğr. Üyesi Ali DURAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma
Hastanesi Genel Cerrahi AD.

 0000-0002-2567-5317

Dr. Öğr. Üyesi İsmail KAYA

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir
Cerrahisi AD.

 0000-0002-5117-8066

Dr. Öğr. Üyesi Adem DURMAZ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Aile Hekimliği
AD.

 0000-0001-5890-3622

Dr. Öğr. Üyesi Nuriye KURBETLİ

Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi AD.

 0000-0002-4267-9299

Dr. Öğr. Üyesi Dilek DÜZGÜN ERGÜN

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik
AD.

 0000-0002-6245-6631

Uzm. Dr. Emre MIRÇIK

Acıbadem Altunizade Hastanesi Radyoloji Kliniği

 0000-0001-6477-6295

Nöroloji Uzm. Yüksel ERDAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Nöroloji AD.

 0000-0002-5338-3901

Doç. Dr. Mahmut ÖZDEMİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji AD.

 0000-0003-1124-6957

Uzm. Dr. Tuğrul ERGÜN

İstinye Üniversitesi Bahçeşehir Liv Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

 0000-0002-5615-3394

Doktora Öğrencisi Serkan ÖZKAN

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi

 0000-0003-0690-1793

Prof. Dr. Sibel ERKAL İLHAN

Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Hemşirelik Bölümü

 0000-0002-5792-0700

Uzm. Dr. Hüseyin Evren ÖZTÜRKÖĞLU

Bandırma Eğitim Araştırma Hastanesi, İç
Hastalıkları

 0000-0001-5201-2394

Doç. Dr. Filiz ÖZYİĞİT

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji AD.

 0000-0002-0062-4281

Öğr. Gör. Lutfiye PARLAK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Simav Sağlık
Hizmetleri MYO

 0000-0001-8481-3874

Dr. Nural PASTACI ÖZSOBACI

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi Biyofizik AD.

 0000-0002-9133-5695

Uzm. Dr. Cemal POLAT

Isparta Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği

 0000-0002-1587-3934

Doç. Dr. Cemile Merve SEYMEN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve
Embriyoloji AD.

 0000-0002-8945-3801

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer ŞENVELİ

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anestezi AD.

 0000-0003-2955-7243

Doç. Dr. Merih ŞİMŞEK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

 0000-0003-2484-5609

Dr. Öğr. Üyesi Emre TAŞKIN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik AD.

 0000-0002-4092-3489

Dr. Öğr. Üyesi Pelin TOROS

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD.

 0000-0002-8733-2096

Doç. Dr. Mümtaz Taner TORUN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları AD.

 0000-0002-5194-4234

Diş Hekimi Esra ÜNAL ÖZKAN

Kütahya Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi

 0000-0001-7726-1637

Prof. Dr. Alparslan ÜNVEREN

Dumlupınar Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor
Yüksekokulu Antrenörlük Eğitimi Bölümü

 0000-0001-5566-9965

Doktora Öğrencisi Büşra YILMAZ

Gazi Üniversitesi

 0000-0002-1160-2328

BÖLÜM 1

OOSİT MATURASYONUNDA VİTAMİNLERİN ROLÜ

Cemile Merve SEYMEN¹

GİRİŞ

Fertilizasyonun *in vivo* veya *in vitro* ortamda gerçekleşebilmesi ve embriyonal gelişimin devam edebilmesi için dişi ve erkek üreme sistemine ait gametlerin (oosit ve sperm) olgunlaşma süreçlerini tamamlamış olmaları gerekmektedir (1). Oositler ovaryumlar içerisinde gelişimlerini sürdürmek ile birlikte, ovaryumların birbirleri ile ilişkili gametogenez (gametlerin üretilmesi) ve steroidogenez (steroidlerin üretilmesi) olmak üzere iki temel fonksiyonu da bulunmaktadır. Dişi üreme sisteminde gametlerin üretilmesi (gametogenez) süreci, oositlerin üretimi ile karakterizedir ve oogeneze olarak isimlendirilmektedir (2).

Oositler ovaryumda; oogeneze süreçlerinde kendilerine uygun mikroçevreyi sağlayan foliküller içerisinde bulunmakta, ve oogeneze bu foliküllerin gelişimi olan folikülogenez ile eş zamanlı olarak ilerleme kaydetmektedir (1,2).

Oositlerin ovaryum folikülleri içerisindeki gelişimleri fizyolojik, genetik ve metabolik değişimlerin bir bütünü olarak kabul edilmekte ve bu

etkileşimlerin bir sonucu olarak oositler fertilize olabilecek kapasiteye sahip olgun (matur) formlarını kazanabilmektedirler (1,3).

Bu bölümde folikülogenez/oogeneze süreçlerine kısaca değindikten sonra; özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda IVF (In Vitro Fertilizasyon) tedavilerinde maturasyonunu tamamlayamamış oositlerin matur hale gelmelerinin indüklenmesinde aktif rol oynayan IVM (In Vitro Maturasyon) süreçlerinde etkili vitaminlere değinerek, bu vitaminlerin maturasyon süreçlerindeki rollerine odaklanılacaktır.

FOLİKÜLOGENEZİS/OOGENEZİS

Folikülogenezis/oogeneze süreci ovaryumlarda gerçekleşmekte ve ovaryumlar histolojik olarak yüzeyi tek katlı kübik/yassı epitel (*Germinal Epitel*) ile çevrili olan dışta korteks, içte ise medulla bölgelerinden meydana gelmektedir. Germinal Epitel ile korteks arasında ise sıkı bağ dokusu tabakası olan *Tunica Albuginea* yer almaktadır. Korteks, farklı gelişim aşamalarındaki ovaryum foliküllerini

¹ Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD., cmerveseymen@gmail.com

meleri hiç kuşkusuz optimal bir mitokondri fonksiyonuna (ROS etkilerinin minimize edilerek, korunma sağlandığı) ve bununla birlikte de yeterli düzeydeki ATP seviyesine bağlıdır. Bu açıdan incelendiğinde; hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde gerekli ATP moleküllerinin sentezinde görev alan mitokondriyal enzimleri içeren *koenzim Q10*, oosit matürasyonu için oldukça önemli bir ajan haline gelmektedir. Infertilite tedavisinde, oral yoldan alınan koenzim Q10 takviyelerinin *in vivo* ortamda oosit için çok daha uygun bir mikroçevre sağladığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte; IVM kültür sıvılarına uygulanacak koenzim Q10 takviyelerinin ise *in vitro* ortamda oositlerin matürasyonlarını tamamlamalarında önemli rol oynadıkları ortaya konulmuştur (34). Bu alanda insan oositleri ile yapılan bir çalışmaya göre; immatür oositlerin yer aldığı IVM kültür sıvılarına 50 µM koenzim Q10 uygulamasının genç hastaların (<30 yaş) oositlerinde değil ancak yaşlı hastaların (>38 yaş) oositlerinin matur hale gelmelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artışa neden olduğu bildirilmektedir (35).

Bu nedenler ile koenzim Q10, insanlarda oosit kalitesini arttırıcı etki gösteren ve özellikle oral kullanımlarında da iyi tolere edilebilen, mitokondri hedefli bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır (34).

SONUÇ

Yardımla üreme tekniklerine ait uygulamaların genişleyerek ilerlediği son yıllarda yapılan araştırmalar, OPU sonrası immatur oosit sayısı fazla olan ya da PCOS nedeni ile indüksiyon yapılmaksızın fazla sayıda immatur oosit elde edilen hastalara yönelik geliştirilen IVM yöntemi üzerine yoğunlaşmaktadır. Hastaların immatur oositlerinin *in vitro* ortamda matur hale getirilebilmesi; zaman, sağlık ve maddi giderler de göz önünde bulundurulduğunda, IVF hastaları için son derece önem arz etmektedir. IVM kültür sıvılarındaki en önemli handicap ise hiç kuşkusuz oksidatif stres ve buna bağlı oluşan ROS'dur. Bu nedenle; bu handicapı bertaraf etmek adına yapılan çalışmalar, radikal süpürücü etkisi olan ajanların kullanımlarına yönelme sonucunu do-

ğurmuştur. Bu ajanların başında ise, kuvvetli anti-oksidan özellikleri sayesinde vitaminler gelmektedir. IVM kültür sıvılarında kullanılacak vitaminlerin seçimi ve uygulama dozları, kültürden maksimum verimin alınabilmesi için ise son derece önem arz etmektedir. Bu alanda yapılan ve yapılacak olan çalışmalar, IVF tedavilerinde kaliteyi arttırıcı etki gösteren önemli veriler olarak literatürdeki yerlerini alacaktır.

KAYNAKLAR

1. Delilbaşı L, Balaban B, Ayaş B. (2000). Gametler (Sperm/Oosit) Fertilizasyon ve Embriyoner Gelişim Bölüm-I. Ankara: Sero Yayınları.
2. Ross, M.H., Pawlina, W. (2014). Histoloji konu anlatımı ve atlas. (Barış BAYKAL, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayınevi
3. Kuyucu Y, Tap Ö. Oosit olgunlaşma süreci ve düzenleyici faktörler. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2009; 18:227.
4. Mescher, A.L. (2016). Junqueira temel histoloji atlas kitap. (Seyhun SOLAKOĞLU, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi
5. Eşrefoğlu, M. (2009). Özel histoloji. Malatya: Medipress Matbaacılık
6. Kierszenbaum, A.L. (2006). Histoloji ve hücre biyolojisi. (Ramazan DEMİR, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayınevi
7. Abramovich SS, Edry I, Galiani D, et al. Disruption of gap junctional communication within the ovarian follicle induces oocyte maturation. *Endocrinology*, 2006; 147: 2280–2286. Doi: 10.1210/en.2005-1011
8. Grondahl C. Oocyte maturation. *Danish Medical Bulletin*, 2008; 55:1-16.
9. Barnes FL, Sirard MA. Oocyte maturation. *Seminars In Reproductive Medicine*, 2000; 18(2): 123-32. Doi: 10.1055/s-2000-12551
10. Hammes SR. The further redefining of steroid-mediated signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003; 100(5): 2168-70. Doi: 10.1073/pnas.0530224100
11. Richard FJ. Regulation of meiotic maturation. *Journal of Animal Science*, 2007; 85:4-6. Doi: 10.2527/jas.2006-475
12. Sen A, Ciazza F. Oocyte maturation: A story of arrest and release. *Frontiers in Bioscience*, 2013; 5: 451-77. Doi: 10.2741/s383
13. Fan HY, Sun QY. Involvement of mitogen-activated protein kinase cascade during oocyte maturation and fertilization in mammals. *Biology of Reproduction*, 2004; 70: 535–547. Doi: 10.1095/biolreprod.103.022830
14. Delilbaşı, L. (2008). A'dan Z'ye tüp bebek laboratuvar. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık.
15. Gardner D.K. (2009). In Vitro Fertilization-Pratik Yaklaşım. (Hasan SERDAROĞLU, Çev. Ed.) Ankara: Doğan Tıp Kitabevi
16. Gardner D.K., Weissman A., Howles C.M., Shoham Z. (2010). Yardımla Üreme Teknikleri Temel Kitabı-Laboratuvar ve Klinik Görüşler. (Tülay İREZ, Oktay ARDA, Semih KALELİ, Çev. Ed.). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri

17. Khazaei M, Aghaz F. Reactive oxygen species generation and use of antioxidants during in vitro maturation of oocytes. *International Journal of Fertility and Sterility*, 2017; 11(2): 63-70. Doi: 10.22074/ijfs.2017.4995.
18. Nadri B, Zeinoaldini S, Kohram H. Ascorbic acid effects on in vitro maturation of mouse oocyte with or without cumulus cell. *African Journal of Biotechnology*, 2009; 8(20): 5627-31.
19. Uysal O, Bucak MN. Effects of oxidized glutathione, bovine serum albumin, cysteine and lycopene on the quality of frozen-thawed ram semen. *Acta Veterinaria Brno*, 2007; 76(3): 383-90. Doi: 10.2754/avb200776030383
20. Tao Y, Zhou B, Xia G, Wang F, Wg Z, Fu M. Exposure to Lascorbic acid or α -tocopherol facilitates the development of porcine denuded oocytes from metaphase I to metaphase II and prevents cumulus cells from fragmentation. *Reproduction in Domestic Animals*, 2004; 39(1): 52-57. Doi: 10.1046/j.1439-0531.2003.00478.x
21. Asard H, Smirnoff J, May N (2004). Vitamin C: Its functions and biochemistry in animals and plants. New York: BIOS Scientific Publishers
22. Xu F, Wolf S, Green O, Xu J. Vitamin D in follicular development and oocyte maturation. *Reproduction*, 2021; 161: 129-37. Doi: 10.1530/REP -20-0608
23. Ciepiela P, Duleba AJ, Kowaleczko E, Chelstowski K, Kurzawa R. Vitamin D as a follicular marker of human oocyte quality and a serum marker of in vitro fertilization outcome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2018; 35: 1265-76. Doi: 10.1007/s10815-018-1179-4
24. Shim YJ, Hong YH, Lee J, Jee BC. Impact of vitamin D3 supplementation on the in vitro growth of mouse preantral follicles. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 2021; 48(4): 347-51. Doi: 10.5653/term.2021.04735
25. Adeldust H, Zeinoaldini S, Kohram H, Roudbar MA, Joupari MD. In vitro maturation of ovine oocyte in a modified granulosa cells co-culture system and alpha-tocopherol supplementation: Effects on nuclear maturation and cleavage. *Journal of Animal Science and Technology*, 2015; 57:27. Doi: 10.1186/s40781-015-0061-5
26. Ashraf M, Mustansir F, Baqir SM, Alam F, Rehman R. Changes in vitamin E levels as a marker of female infertility. *JPMA*, 2020; 70:1762. Doi: 10.5455/JPMA.40329
27. Dalvit G, Llanes SP, Descalzo A, Insani M, Beconi M, Cetica P. *Reproduction in Domestic Animals*, 2005; 40: 93-97. Doi: 10.1111/j.1439-0531.2004.00522.x
28. Marques A, Santos P, Antunes G, Chaveiro A, Moreira da Silva F. Effect of α -tocopherol on in vitro maturation of bovine cumulus-oocyte complexes. *Canadian Journal of Animal Science*, 2008; 88: 463-67. Doi: 10.4141/CJAS07139
29. Esmail S, Tahereh H, Noreddin NMS, Massood E. Mancozeb exposure during development and lactation periods results in decreased oocyte maturation, fertilization rates, and implantation in the first-generation mice pups: Protective effect of vitamins E and C. *Toxicology and Industrial Health*, 2019; 35(11-12): 714-25. Doi: 10.1177/0748233719890965
30. Rostami T, Fathi F, Assadollahi V, Hosseini J, et al. Effect of cyanocobalamin on oocyte maturation, in vitro fertilization, and embryo development in mice. *Zygote*, 2021; 29: 161-5-68. Doi: 10.1017/ S0967199420000635
31. Tsuji A, Nakamura T, Shibata K. Effects of mild and severe vitamin b1 deficiencies on the meiotic maturation of mice oocytes. *Nutrition and Metabolic Insights*, 2017; 10: 1-9. Doi: 10.1177/117863881769382
32. Yu S, Zhao Y, Feng Y, Zhang H, et al. β -carotene improves oocyte development and maturation under oxidative stress in vitro. *In Vitro Cellular&Developmental Biology-Animal*, 2019; 55: 548-58. Doi: 10.1007/s11626-019-00373-0
33. Abdelnour SA, El-Hack MEA, Swelum AAA, et al. The usefulness of retinoic acid supplementation during in vitro oocyte maturation for the in vitro embryo production of livestock: A review. *Animals*, 2019; 9: 561. Doi: 10.3390/ani9080561
34. Rodriguez-Varela C, Labarta E. Does coenzyme q10 supplementation improve human oocyte quality? *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22: 9541. Doi: 10.3390/ijms22179541
35. Ma L, Cai L, Hu M, Wang J, et al. Coenzyme Q10 supplementation of human oocyte in vitro maturation reduces postmeiotic aneuploidies. *Fertility and Sterility*, 2020; 114: 331–337. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.002

BÖLÜM 2

D VİTAMİN DÜZEYİ VE ANALİZ YÖNTEMLERİ

Cemal POLAT ¹

GİRİŞ

D vitamini kalsiyum ve fosfor metabolizmasının kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır. D vitaminin 2 ana formu ve çeşitli metabolitleri vardır. D vitaminin iki ana formu D2 vitamini (ergokalsiferol) ve D3 vitamini (kolekalsiferol) (Şekil 1)(1–4). Kolekalsiferol insan ve hayvan dokularında bulunur, ciltte güneş ışığı yardımıyla (Ultraviyole-B) 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Ergokalsiferol bitkilerde bulunur, mayalar tarafından üretilen ergosterolün irradyasyonu ile üretilir (3,5,6). D2 vitamini, karbon 22 ve karbon 23 arasında çift bağ ve karbon 24 üzerindeki bir metil grubu ile D3 vitamini arasındaki farklardır. D vitamini veya metabolitleri için bir alt simge olmadan yazıldığında, her iki vitamin sınıfı da dâhil edilmiş olur (4,7). D vitaminin çoğu deride endojen olarak sentezlenebilmektedir. Yetersizlik durumunda diyetle alınması gerekir (8,9). D2 ve D3 vitamini biyolojik olarak aktif değildirler. İn vivo iki dizi hidroksilasyon reaksiyonu ile aktif forma dönüşürler. İlk hidroksilasyon reaksiyonu karaciğerde, ikinci hidroksilasyon reaksiyonu böbrekte gerçekleşir (2,3,10).

D vitamini lipofiliktir (11–13). D vitamini dolaşımında, esas olarak D vitamini bağlayıcı proteinlere [DBP, daha az bir kısmı albümin ve lipoproteinlere bağlı olup sadece küçük bir kısmı (%1'den az) serbest formda bulunurlar] bağlanarak taşınırlar (14). D vitamini kanda DBP ile karaciğere taşınır. Karaciğerde D vitamini, 25-hidroksilaz ile katalizlenerek 25-hidroksivitamin D [25(OH)D=kalsidiol] oluşumuna neden olur. Karaciğerde sentezlenen 25(OH)D plazmada en fazla bulunan yapı olup, D vitaminin asıl depo şeklidir. 25(OH)D vitamini DBP tarafından böbreğe taşınır (11,12). 25(OH)D proksimal renal tübülde 1 α -hidroksilaz ile katalizlenerek, D vitamininin biyolojik eylemlerinin çoğundan sorumlu olan 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D=kalsitriol] oluşumu gerçekleşir (10). Böbrekte sentezlenen 1,25(OH)2D en güçlü D vitamini yapısıdır. Aktif yapı olan 1,25(OH)2D, hücre içi reseptör proteinleriyle (D vitamini reseptörü) etkileşimden sonra spesifik gen ekspresyonunu düzenleyerek fonksiyon gösterir. 1,25(OH)2D primer görevi plazmadaki kalsiyum ve fosfat düzeyini düzenlemektir (4,15). Ayrıca böbrekte 1,25(OH)2D'e ilaveten, 1,25(OH)2D ile karşılaş-

¹ Uzm. Dr., Isparta Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği, drcpolat@gmail.com

(Tablo 3) ile sınırlı olması gerekir (6). Tüm steroid hormonları arasında 1,25(OH)2D ölçümü en zor olanıdır. 1,25(OH)2D dolaşımdaki konsantrasyonu pikomolar düzeyde olması, metabolitin aşırı hidrofobikliği ve öncüsü olan 25(OH)D dolaşımında nanomolar seviyelerde olması tayinini büyük ölçüde zorlaştıran durumlardır (19). 1,25(OH)2D ölçümü için kullanılan en yaygın yöntemler; Radyoreseptör assay (RRA), Radyoimmunoassay (RIA) ve Kromatografik yöntemlerdir (4,18). RRA 1,25(OH)2D ölçümü için ilk kullanılan testtir. Klinik laboratuvarlarda nadiren kullanılır (4). 1978'de 1,25(OH)2D için ilk RIA tanıtıldı. RIA nispeten spesifik değildi, ayrıca hantal numune hazırlama adımları vardı. 1996 yılından sonra yeni RIA yöntemi ile 1,25(OH)2D ölçümede önemli ilerleme kaydedilmiştir. Piyasada ticari kitleri mevcuttur (19,31). Hâlihazırda 1,25(OH)2D ölçümü için LC-MS/MS yöntemleri tanımlanmış olsa da şimdiye kadar 1,25(OH)2D için referans yöntemi yoktur (6).

C3) 24,25(OH)2D

24,25(OH)2D ölçmek için herhangi bir immünoassay testi yoktur. Metaboliti ölçmek için CPBA testleri tanımlanmıştır (4). Fakat şu anda 24,25(OH)2D sadece LC-MS/MS ile ölçülebilmektedir (6).

SONUÇ

D vitamini ve metabolitleri oldukça lipofildir. Dolaşımda esas olarak spesifik proteinlere bağlı olarak taşınırlar. D vitamini çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadırlar. D vitaminin eksikliği veya yetersizliği dünya çapında bir sağlık sorunudur. D vitamininin referans düzeyleri (eksiklik, yetersizlik, optimal vs.) için çalışmalar devam etmektedir. Molekül yapısından kaynaklı D vitamini tayin metodunda zorluklar yaşanmaktadır. 25(OH)D için referans yöntem belirlenmiştir. Fakat diğer D vitamini metabolitleri için çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Serteser M, Coskun A, Inal T, Unsal I. Challenges in vitamin D analysis / İzazovi u analizi vitamina D. *Journal of Medical Biochemistry*. 2012;31(4):326-332. DOI: **10.2478/v10011-012-0016-z**
2. Salwen MJ. Vitamins and trace elements. In: McPherson RA, Pincus MR (eds.) *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 22nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 417-428.
3. Gil Á, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and novel actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2018;72(2):87-95. DOI: 10.1159/000486536
4. Fraser WD. Bone and mineral metabolism. In: Rifai N, Harvath AR, Wittwer CT (eds.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 6nd ed. USA: Elsevier; 2018. p. 1422-1491.
5. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(2):471-478. DOI: **10.1210/jc.2009-1773**
6. Altieri B, Cavalier E, Bhattoa HP, Pérez-López FR, López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, et al. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020;74(2):231-47. DOI: 10.1038/s41430-019-0553-3
7. Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):507-510. DOI: **10.1093/ajcn/88.2.507S**
8. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Foundation for Medical Education and Research*. 2011;86(1):50-60 DOI: 10.4065/mcp.2010.0567.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-81. DOI: 10.1056/NEJMr070553
10. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(2):243-53. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.002.
11. Murray RK, Bender DA, Botham KM et al. *Harper'in Biyokimyası*. (Gül Güner AKDOĞAN, Biltan ERSÖZ, Nevbahar TURGAN, Çev. Eds.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
12. Harvey RA, Ferrier DR. *Lippincott görsel anlatımlı çalışma kitapları: Biyokimya*. (Engin ULUKAYA Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
13. Shenkin A, Roberts NB. Vitamin and trace elements. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5nd ed. USA: Elsevier; 2012. p. 895-983.
14. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocrine Connections*. 2019;8(2):27-43. DOI: **10.1530/EC-18-0432**
15. The Medical Biochemistry Page. **Vitamins: Water and fat soluble**. (20.04.2022 tarihinde <https://themedicalbiochemistrypage.org/adresinden> ulaşılmıştır).
16. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D defi-

- ciency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417. DOI: 10.1542/peds.2007-1894.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. *Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2015*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031; 2016.
 18. Horst RL, Hollis BW. Vitamin D assays and their clinical utility. In: Holick MF (eds). *Vitamin D. Nutrition and Health*. Totowa, NJ: Humana Press; 1999. p. 239-271. DOI:10.1007/978-1-4757-2861-3_15
 19. Hollis BW. Assessment of Circulating 25(OH)D and 1, 25(OH)2D: Emergence as clinically important diagnostic tools. *Nutrition reviews*. 2008;65:87-90. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00348.x
 20. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(4):1080-1086. DOI: **10.1093/ajcn/87.4.1080S**
 21. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition bulletin*. 2014;39(4):322-350. DOI: 10.1111/nbu.12108.
 22. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-1930.
 23. Aspray TJ, Bowering C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age and ageing*. 2014;43(5):592-5. DOI: 10.1093/ageing/afu093.
 24. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(8):752-757. DOI: 10.4065/mcp.2010.0138.
 25. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Daire Başkanlığı. Bu test nerede yapılıyor. (08.04.2022 tarihinde <https://ckysweb.saglik.gov.tr/labtestlerapp/testlabara.aspx> adresinden ulaşılmıştır).
 26. Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü, Verimlilik ve Kalite Uygulama Daire Başkanlığı. Verimlilik yerinde değerlendirme rehberi. Sağlık Bakanlığı; 2019. (08.04.2022 tarihinde <https://khgmverimlilikkalitedb.saglik.gov.tr/TR,48025/verimlilik-yerinde-degerlendirme-rehberi.html> adresinden ulaşılmıştır).
 27. Zerwekh JE. The measurement of vitamin D: analytical aspects. *Annals of clinical biochemistry*. 2004;41(4):272-281. DOI: 10.1258/0004563041201464.
 28. Su Z, Narla SN, Zhu Y. 25-Hydroxyvitamin D: analysis and clinical application. *Clinica chimica acta*. 2014;433:200-205. DOI: 10.1016/j.cca.2014.03.022.
 29. Garg U. 25-Hydroxyvitamin D Testing: Immunoassays Versus Tandem Mass Spectrometry. *Clinics in laboratory medicine*. 2018;38(3):439-453. DOI: 10.1016/j.cll.2018.05.007.
 30. Tai SS, Nelson MA. Candidate Reference Measurement Procedure for the Determination of (24R),25-Dihydroxyvitamin D3 in Human Serum Using Isotope-Dilution Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*. 2015;87(15):7964-7970. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b01861.
 31. Hollis BW, Horst RL. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: where we are and where we are going. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3-5):473-476. DOI: 10.1016/j.jsmb.2006.11.004.

BÖLÜM 3

VİTAMİN EKSİKLİKLERİNDE RADYOLOJİK BULGULAR

Emre MIRÇIK¹

GİRİŞ

Modern sanayileşmiş ülkelerde vitamin eksikliği nadirdir. Bununla birlikte vitamin eksiklikleri çoğunlukla yetersiz oral alım veya emilim bozukluklarından kaynaklanır. Otizm spektrum bozukluğu, psikiyatrik hastalar ya da alkol bağımlıları gibi aşırı seçici beslenenlerde bu durum görülebilir. Özellikle gastrointestinal sistemde ameliyat öyküsü de önemli risk faktörüdür.

Belirtileri nispeten hafif olduğu için doktorlar vitamin eksikliğine aşına olmayabilir. Bu nedenle tanı zor ve tedavi gecikmiş olabilir. Vitamin eksikliği temel olarak anamnez ve fizik muayene bulgularıyla teşhis edilse de bazı vitamin eksiklikleri spesifik görüntüleme bulguları ile karakterize edilir ve bu da tanıya yardımcı olur. Yeterli vitamin takviyesi yapıldıktan sonra vitamin eksikliklerinin belirtileri hızla düzelir. Bu nedenle vitamin eksikliklerinin görüntüleme bulgularının bilinmesi hastanın kliniğinin hızla düzelmesini sağlar.

VİTAMİN B1 EKSİKLİĞİ

B1 vitamini (tiamin) eksikliği ağırlıklı olarak gastrointestinal cerrahi geçirmiş hastalarda ve alkol bağımlılarında görülür. Tiamin jejunumda emilir. Etanol tiaminin emilimini engeller.

Wernicke's ensefalopatisi (WE) tiamin eksikliğinden kaynaklanan akut nörolojik bozukluktur. WE klinik tanısı Wernicke tarafından orijinal makalesinde tanımlanmış olan, oküler belirtiler, bilinç bozukluğu ve ataksiden oluşan klasik üçlüye dayanır (1). Tiamin, nörotransmitter sentezinde, glukoz metabolizmasında, hücre membranında osmotik gradienti sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (2). WE'de kan-beyin bariyeri periventriküler alanda defektiftir. Çünkü bu bölge tiamin ile ilişkili glukoz ve oksidatif metabolizmaya duyarlıdır (3).

WE akut döneminde Kranial BT'nin duyarlılığı MR ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür (4). Bununla birlikte, MR ile karşılaştırıldığında BT per-

¹ Uzm. Dr., Acıbadem Altunizade Hastanesi Radyoloji Kliniği, emremircik@gmail.com

SONUÇ

Vitamin eksiklikleri özellikle gastrointestinal cerrahi geçirenlerde, mental hastalıklarda, aşırı diyet yapanlarda ve yetersiz beslenenlerde görülmeye eğilimindedir. Prevelansı az olduğundan dolayı, tanıda akla gelmesi zor olabilir. Bundan dolayı radyologların vitamin eksikliklerinde karakteristik görüntüleme bulgularını bilmesi doğru tanı ve erken tedavi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Wernicke C. Die akute hamorrhagische Polioencephalitis superior. *Lehrb Gehirnkrankheiten Artze Study*. 1881;229-42.
2. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *Journal Neurology Neurosurgery&Psychiatry*. 1986;49(4):341-5. doi: 10.1136/jnnp.49.4.341.
3. Haper C. Nutritional and metabolic disorders. *Greenfields Neuropathology*. 1997;1:604-11.
4. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, et al. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR American Journal of Roentgenology*. 1998;171(4):1131-7.
5. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192(2):501-8. doi: 10.2214/AJR.07.3959.
6. Swenson AJ, Louis EKS. Computed tomography findings in thiamine deficiency-induced coma. *Neurocritical Care*. 2006;5(1):45-8. doi:10.1385/ncc.5:1:45.
7. Antony AC. Megaloblastic anemia in haematology: basic principles and practice. *Ronald Hoffman Edw Benz Jr Sanford Shattil J Bruce Furie Harvey Cohen HJ Eds Churchill Livingstone Ed*. 1991;394-423.
8. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Experimental Biology and Medicine*. 2007;232(10):1266-74. doi:10.3181/0703-MR-67.
9. Isselbacher KJ, Braunwald E, Petersdorf RG. *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill; 1987.
10. Zhang H-N, Wang L, Sun L, et al. Three-point sign in subacute combined degeneration of the spinal cord: A case report. *Medicine*. 2018;97(31). doi: 10.1097/MD.00000000000011620.
11. Sen A, Chandrasekhar K. Spinal MR imaging in Vitamin B12 deficiency: Case series; differential diagnosis of symmetrical posterior spinal cord lesions. *Annals Indian Academy of Neurology*. 2013;16(2):255. doi: 10.4103/0972-2327.112487.
12. Ceglie G, Macchiarulo G, Marchili MR, et al. Scurvy: still a threat in the well-fed first world? *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(4):381-3. doi: 10.1136/archdisc-hild-2018-315496.
13. Chang CY, Rosenthal DI, Mitchell DM, et al. Imaging findings of metabolic bone disease. *Radiographics*. 2016;36(6):1871-87. doi: 10.1148/rg.2016160004.
14. Dubois M, Cousin E, Chouklati K, et al. Scurvy in a 3-year-old autistic girl: Whole-body magnetic resonance imaging findings. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2017;99(1):49-50. doi: 10.1016/j.diii.2017.06.001.
15. Polat AV, Bekci T, Say F, et al. Osteoskeletal manifestations of scurvy: MRI and ultrasound findings. *Skeletal Radiology*. 2015;44(8):1161-4. doi:10.1007/s00256-014-2093-1.
16. Gulko E, Collins LK, Murphy RC, et al. MRI findings in pediatric patients with scurvy. *Skeletal Radiology*. 2015;44(2):291-7. doi: 10.1007/s00256-014-1962-y.
17. Brennan CM, Atkins KA, Druzgal CH, et al. Magnetic resonance imaging appearance of scurvy with gelatinous bone marrow transformation. *Skeletal Radiology*. 2012;41(3):357-60. doi: 10.1007/s00256-011-1350-9.
18. Joshi R, Gustas-French CN, Fanburg-Smith JC, et al. Scurvy: a rare case in an adult. *Skeletal Radiology*. 2019;48(6):977-84. doi: 10.1007/s00256-018-3069-3.
19. Progress M, Holick MF. Vitamin D deficiency. *English Journal of Medicine*. 2007;357:1980-2.
20. Griscom NT, Jaramillo D. "Osteoporosis," "Osteomalacia," and "Osteopenia" Proper Terminology in Childhood. *American Journal of Roentgenology*. 2000;175(1):268-9.
21. Rastogi R, Bhargava S. Radiological Manifestations of Vitamin-D Deficiency. *JIMSA*. 2015;28(4):213-4.

BÖLÜM 4

BİYOTİN (VİTAMİN B7)

Muzafer ŞENVELİ¹

GİRİŞ

ABD ve Avrupa ülkelerinde günlük gıda ve vitamin takviyesi şeklinde kullanılan Biotin diğer isimleri ile B7 vitamini, "H vitamini" olarak bilinir. Genel olarak B grubu vitaminlerinin ortak özellikleri; suda çözünme, azot içerme, ısıya dayanıklılık, vücutta depolanmama, bazı enzimlere kofaktörlük yapma şeklinde ifade edilebilir. Biotin B kompleks vitamin ailesinin bir üyesidir ve karboksilaz enzimleri için bir ko-enzim olarak işlev görür, özellikle kemik iliği ve santral sinir sisteminde hücrelerin gelişmesi için çok önemlidir. Santral sinir sisteminde (SSS) özellikle, SSS'nin myelinizasyonu aşamasında lipid sentezlenmesinde hayati öneme sahiptir (1,2).

Klinik pratikte genellikle diğer B vitaminleri ile beraber kullanılmaktadır. Barsak bakterileri tarafından üretilbildiği için dışarıdan kısa süreli takviye şeklinde kullanımı önerilmektedir. Diyet ile kilo kontrolü planlamalarında, kan kolesterol ve şeker düzeylerinin regülasyonunda, antiepileptik ilaç kullanımı esnasında, beslenme sorunu olan

hastalarda, özellikle dermatolojik problemi olan dermatitli ve egzemalı hastalara önerilmektedir.

Biyotin'in Fonksiyonları

Hücresel fonksiyonlar, büyüme ve gelişme için son derece önemli görevleri olan Biotin, ATP'ye bağlı reaksiyonları katalizleyen mitokondrideki karboksilazların kofaktörü olarak bilinir (3).

DNA ve RNA yapımına etkilidir. Aminoasitlerin proteine dönüşümüne, nükleik asitlerin bir parçası olan pyrimidin sentezine katılır. Yağ asidi sentezi, glukoneogenez, tek zincirli yağ asitlerinin ve dallı zincirli aminoasitlerin metabolik temel yolları için önemli işlevleri vardır (4-6). Biyokimyasal olarak 4 karboksilaz enzimi için kofaktördür. İnsanlar için bu enzimlerin protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında hayati önemi vardır (7-10).

Bu enzimler:

Propiyonil-CoA Karboksilaz (Dallı aminoasit katabolizması)

Pirüvat Karboksilaz (Glukoneoz)

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi AD., msenveli@bandirma.edu.tr

Biyotidiaz enzimi eksikliğinde nörolojik, dermatolojik bulguların varlığına ek olarak organik asidüri de hastalığın seyrinde görülmektedir. Erken tanı tedavi başarısında son derece yarar sağlamaktadır. Amniyon hücre kültürü ve koryon villüs hücrelerinde biotidiaz enzim düzeyi ölçümü ile prenatal tanı ve mutasyonlar tanınabilmektedir (29).

Besinler ile aldığımız Biyotin proteinler ile bağlı haldedir. Serbest Biyotin bu enzimlerin kofaktörleri ile bağlanır ve enzimlerin aktif hale geçmelerinde rol oynar (30).

Biyotidiaz enziminin eksikliğinde, nörolojik belirtiler önemlidir. Çocukta hastalık ilk 3-6 aylar arası dönemde belirti verebilir. Başlıca dermatolojik ve nörolojik bulgular ve organik asidüri ile seyir gösterir. Eksikliğin derecesine göre metabolik asidoz, ketozis meydana gelebilir. Vücutta Laktik asit, propiyonik asit, 3 hidroksiizovalerik asit, 3-metil krotonik asit birikimi görülebilir (31,32).

Çocukta alopesi ve akrodermatitis enteropati-kaya benzer döküntüler görülür. Beraberinde miyoklonik nöbet, hipotoni, ataksi, iştme kaybı ve gelişme geriliği görülebilir (33).

Leiner hastalığı olarak bilinen edinsel biyotin enzimi eksikliğinde hastalara yüksek dozlarla (5-10 mg/gün) biyotin verilmesi ile hızla iyileşme gözlemlendiği bildirilmektedir. Kalıtsal biyotin enzim eksikliği olan hastalara 10-40 mg/gün verilmesi önerilmektedir (23,33).

SONUÇ

Olası etkileşimleri öngörebilmek için hastaların hekimlerine kullanmakta oldukları besin destekleri hakkında bilgi vermeleri çok önemlidir. Besin desteklerinin nasıl kullanıldığı, advers etkileri ve ilaçlarla etkileşimlerinin iyi biliniyor olması klinik farmakoloji ve akılcı ilaç kullanımı yönüyle değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Zemleni J, Kuroishi T. Biotin. *Adv Nut*. 2012;3(2):213-214.
2. LeVine SM, Macklin WB. Biotin enrichment in oligodendrocytes in the rat brain. *Brain Res* 1988;444:199-203.
3. Finner AM: Nutrition and Hair. Deficiencies and Supplements. *Dermatol Clin* 2013;31:167-172.
4. Seymons K, De Moor A, De Raeye H, Lambert J. Dermatologic signs of biotin deficiency leading to the diagnosis of multiple carboxylase deficiency. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 231-235.
5. Grafe F, Wohrlab W, Neubert RH, Brandsch M. Transport of biotin in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 428-433.
6. Kaya PS. Beslenme yetersizliklerinde derimizin mesajları. *Dermatoz* 2014; 5: 1452d2.
7. Genc GA, Sivri-Kalkanoğlu HS, Dursun A, Aydın Hİ, Tokatlı A, Sennaroglu L, Belgin E, Wolf B, Coşkun T. Audiologic findings in children with biotinidase deficiency in Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(2):333-339.
8. Maheras KJ, Pindolia K, Wolf B, Gow A. Developmental window of sensorineural deafness in biotinidase-deficient mice. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:733-744
9. Pindolia K, Jordan M, Guo C, Matthews N, Mock DM, Strovel E, Blitzer M, Wolf B. Development and characterization of a mouse with profound biotinidase deficiency: A biotin response neurocutaneous disorder. *Molecular Genetics Metab* 2011;102:161-169.
10. Wolf B. Disorders of biotin metabolism. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Eds: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. McGraw-Hill, Inc: 2001, 8th ed. New York p:3935-3962.
11. Rushton DH: Nutritional factors and hair loss. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:396-404
12. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A. et al: Evidence based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:1-57.
13. Mock DM, Quirk JG, Mock NI. Marginal biotin deficiency during normal pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(2):295-299.
14. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev*. 2006 Dec;11(4):294-329.
15. Singer GM, Geohas J. The effect of chromium picolinate and biotin supplementation on glycemic control in poorly controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized trial. *Diabetes Technol Ther*. 2006 Dec;8(6):636-43.
16. Toward practical prevention of type 2 diabetes. *Med Hypotheses*. 2000;54(5):786-793
17. D.Patel, S.Swink, L.Castelo-Soccio. The Use of Biotin for Hair Loss. *Skin Appendage Disord*. .vol. 3(3),pp.166-169,2017.
18. ED Kantor, CD Rehm, M.Du, E.White, EL Giovannucci 1999-2012 yılları arasında ABD'li yetişkinler arasında besin takviyesi kullanımındaki eğilimler *JAMA*, 316(14) (2016) , s.1464-1474

19. Zempleni J, Mock DM. Biotin biochemistry and human requirements. *J. Nutr. Biochem.* 1999; 10:128–138.
20. Karaarslan T, Özdemir E, Sungur S. Besin Destek Ürünleri ve İlaçlarla Etkileşimleri: Vitamin ve Mineraller. *Journal of Medical Sciences.* 9-19.
21. C. Trambas , Z. Lu , T. Yen , K. Sikaris Duyarlı Roche Elecsys rekabetçi ve sandviç immünolojik testlerinde biyotin girişiminin kapsamının ve büyüklüğünün karakterizasyonu *Ann Clin Biochem .* 2018; 55 (2): 205 – 215.
22. Schulpis KH, GA Karikas , Tjamouranis J, Regoutas S, Tsakiris S **Valproik asit monoterapisi olan çocuklarda düşük serum biyotinidaz aktivitesi** *Epilepsi ,* 42 (10) (2001) , s. 1359 – 1362.
23. Goldberg J, Lenzy Y: Nutrition and Hair. *Clin Dermatol* 2010;28:412-419.
24. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(7):481-4.
25. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have" *Genet Med.* 2012;14(6):565-75
26. Heller JA, Stanley C, Shaia WT, Sismanis A, Spencer FS, Wolf B. Localization of biotinidase in the brain: implications for its role in hearing loss in biotinidase deficiency. *Hear Research* 2002;173:62-8
27. Yüksel Güngör H, Ural L, Dönmez M, Işık K. Biotinaz eksikliği. *Göztepe Tıp Dergisi* 2001;16:179-81.
28. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010;100(1):6-13.
29. Pomponio RJ, Hymes J, Pandya A, et al. Prenatal diagnosis of heterozygosity for biotinidase deficiency by enzymatic and molecular analyses. *Prenat Diagn,* 1998;18(2):117-22.
30. İşcan A, Altıntaş İ, Tatlı MM, Karazeybek AH. Biotinaz eksikliği: Olgu sunumu. *Harran Tıp Fak Der* 2004;1(4):45-7.
31. Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. Neurology of hereditary metabolic diseases of children. Second ed. New York: McGraw-Hill, 1996:76-8.
32. Baumgartner ER, Suormala T: Multiple carboxylase deficiency: nherited and acquired disorders of biotin metabolism. *Int J Vitam Nutr Res* 67(5):377-84, 1997.
33. Cashman MW, Sloan SB. Nutrition and nail disease. *Clin Dermatol* 2010; 28: 420-425.

BÖLÜM 5

VİTAMİN TAKVİYELERİNİN SPORCU SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Alparslan ÜNVEREN ¹
Büşra YILMAZ ²

GİRİŞ

Vitamin kelimesi kökeni bakımından Latince 'vita' kelimesinden gelmekte ve 'hayat, yaşam' anlamlarında kullanılmaktadır. 1912 yılında Polonyalı bir biyokimyacı olan Casimir Funk tarafından anımlandırılan bu organik bileşenler, anlamından da anladığımız üzere vücudumuz için de hayati bir öneme sahiptir (1). Bir canlı mekanizmasının düzgün çalışabilmesi için ihtiyaç duyulan bu mikro besin maddeleri, canlılarda ya hiç sentezlenmeyen özelliktedir ya da yeterli miktarda sentezlenemez durumdadır. Bunun için de ihtiyaç halinde takviye olarak besinler aracılığı ile alınması gerekebilmektedir.

Bulunan vitaminlerin hepsi 1913 ile 1948 yılları arasına denk gelen bir zaman dilimi içerisinde tanımlanmıştır. Beslenme sonucu vitaminlerin normal seyrinden eksik olarak nitelendirilen seviyeleri, vitamin eksikliği hastalığı olarak adlandırılmış, 1935 yılından itibaren de ticari olarak, kapsül formu ile satışa sunulmuşlardır. Vitamin eksikliği hastalığının teşhisi ile, 1950'li yılların sonrasında kompleks vitaminler ticari olarak piyasaya sürül-

müş ve multivitamin kapsülleri formunda satışa başlanmıştır (1). Özellikle bu tanımlamalardan sonra hükümetler var olan vitamin eksikliğinin giderilmesini amaçlamış, temel gıdalar statüsünde bulunan birçok besin maddesine vitamin eklenmesini zorunlu hale getiren bir sürece girmişlerdir (2).

Vitamin grupları vücutta sentezlenemeyen ve bu yüzden tükettiğimiz besinler ile vücuda alınan kimyasal bileşikler olarak karşımıza çıkar. Bu bileşikler enerjinin temel kaynağı olmamakla birlikte, yağ ve karbonhidratlar ile birleşerek enerji üretilmesi için destek olurlar. Yağda eriyen ve suda eriyen olmak üzere kendi aralarında gruplara ayrılırlar. Yağda eriyen grubu A, D, E ve K vitaminleri oluştururken, suda eriyenleri C, B, H ve P vitamin grubu oluşturmaktadır (3). Çeşitli fiziksel aktiviteler (spor, egzersiz, antrenman vb.) esnasında farklılaşan metabolik süreç, özellikle terleme miktarı ile ilgili durum söz konusu olduğunda suda eriyen vitamin bileşenlerine karşı ihtiyaç artmaktadır. Bunun sonucu olarak da; terlemenin yoğun yaşandığı egzersiz esnasında bu vitaminlerin eksikliğinin performansı azaltıcı yönde olduğunu söylemek

¹ Prof. Dr. Dumlupınar Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Antrenörlük Eğitimi Bölümü
alparslanunveren@gmail.com

² Doktora öğrencisi, Gazi Üniversitesi, busra.yuce.87@windowstlive.com,

Performansın sportif açıdan pozitif ivme kazanması için yarışma öncesinde, yarışma sırasında sporcuların glikojen depolarının onlara yeterli enerji ve dinamizm sağlayacak şekilde dolu olması gerekmektedir (51). Sporcu bedenindeki elektrik iletimi, vitamin ve mineral dengesi ile ilgili sürecin korunması, vücut su dengesinin yeterli seviye de olması gibi birçok parametre önemli konular arasındadır ve bu vitaminler ile dengelenmektedir (52). Antrenman ve müsabaka öncesi veya esnasında ve hatta sonrasında kullanılan besin takviyeleri, bireylerdeki fizyolojik farklılıktan dolayı farklı etkiler gösterebilmektedir. Bundan dolayı dengeli ve yeterli beslenme tarzına sahip ve bunu sürdürebilen sporcuların performansı beklenen seyirde devam edecektir (53).

Bilinçsiz ve kontrol dışı tüketilen gıda maddelerinde bulunan birçok bileşik, müsabaka esnasında eşit koşulları engelleyerek sporcu sağlığını da tehlikeye sokabilecek düzeyde olumsuz durumlar ile karşılaşmak mümkündür.

Sadece beslenme düzenlerinde herhangi bir vitaminin eksik olduğu tespit edildiğinde ve bu eksikliği gidermeye yönelik takviye alındığında, sporcu sağlığı açısından çok daha faydalı olacağı düşünülmektedir. Ancak; sporcunun yeterli ve dengeli beslenmesi söz konusu ise takviye vitamin almasına gerek olmayacağı da önemle vurgulanmaktadır (54). Üzerinde durulması gereken bir diğer husus ise takviye vitamin alımının zamanlaması ile ilgilidir. Sporcuların yoğun antrenman dönemlerinde vitamin eksikliğinin olabileceği düşüncesi ile kontrollü bir şekilde vitamin takviyesinde bulunabileceği önerilebilir (55).

KAYNAKLAR

- Kraemer, K., Semba, R. D., Eggersdorfer, M., Schaumburg, D. A. (2012) Introduction: the diverse and essential biological functions of vitamins. *Ann. Nutr. Metab.* 61, 185
- Maria de Lourdes Samaniego-Vaesken, Elena Alonso-Aperte & Gregorio Varela-Moreiras (2012) Vitamin food fortification today, *Food & Nutrition Research*, 56:1, 5459, DOI: 10.3402/fnr.v56i0.5459
- Combs, Jr. G. F., & McClung, J. P. (2016). The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. London: Elsevier Academic press.
- Garthe, I. & Maughan, R. J. (2018). Athletes and supplements: prevalence and perspectives. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 28(2), 126–138.
- Corrigan, B. & Kazlauskas, R. (2003). Medication use in athletes selected for doping control at the Sydney Olympics (2000). *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 13(1), 33–40.
- Human Biology and Health. Englewood Cliffs, New Jersey, USA: Prentice Hall. 1993. ISBN 978-0-13-981176-0. OCLC 32308337.
- gaz.wiki (hmgowiki.com) E.T: 21.03.2022
- Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, Smith-Ryan A, Kleiner SM, Jager R, et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: rese arch & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018;15(1):38.
- Parr MK, Schmidtsdorff S, Kollmeier AS. [Nutritional supplements in sports-sense, nonsense or hazard?]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2017;60(3):314-22.
- Volpe SI. Micronutrient requirements for athletes. *Clin Sports Med.* 2007;26(1):119-30
- Bayraktar, B. ve Kurtoğlu M. (2004). Sporda performans ve performans artırma yöntemleri. İstanbul. 269-296.
- Potteiger, J. A. (2011). ACSM's Introduction to Exercise Science: Wollters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.
- World Health Organization. Wheat flour fortification in the eastern mediterranean region. Amerika: World Health Organization; 2019.
- World Health Organization [Internet]. Amerika: Micronutrient Deficiencies; 2020 [cited 2020 March 03]. Available from: <https://www.who.int/nutrition/topics/vad/en/> E.T : 22.03.2022
- Simon Strobbe, Dominique Wander Streaten, Toward Eradication of B- vitamin Deficiencies: Consideration for Crop Biofortification. *Front Plant Sci*, 2018;9:443
- Gromova, O., Torshin, I. Y., Sorokina, M., & Gromov, A. (2019). Magnesium and vitamin B2 supplementation is an important nutritional resource of sports medicine. *Journal: Medical Council*(21), 216-230
- Özdilek, B. (2019). Sporcu Sağlığı. Beslenme ve Obezite, 66.
- Bora, Z. (2015). Spor salonunda çalışan vücut geliştirme sporu yapan spor hocalarının, beslenme durumları ve beslenmeye bağlı takviye destek ürün kullanımlarının saptanması. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
- Baykara, C., Cana, H., Sarıkabak, M., & Aydemir, U. (2019). Beslenme Ve Sporcu Beslenmesi. HER YÖNÜYLE SPOR, 65.
- Şenol, O., & Kadioğlu, Y. (2010). Tiyamin ve Piridoksin etkin maddelerinin farmasotik preparatlarda HPCL yöntemi ile analizi.
- Türker, A., & Yüksel, O. (2019). Beslenmede vitaminlerin önemi BESLENME VE OBEZİTE, 7.
- Akıl, C. (2007). Dayanıklılıksporcularında beslenme bilgi düzeylerinin belirlenmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

23. Manore, M. M. (2000). Effect of physical activity on thiamine, riboflavin, and vitamin B-6 requirements. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2), 598S606S.
24. Aksoy, M. (2000). *Beslenme Biyokimyası*, Hatipoğlu Basım ve Yayımlar San. Tic. Ltd. Şti., Ankara, 321-342.
25. Murray RK, Bender DA, Botham KM, et al. *Micronutrients: Vitamins & Minerals*, Harper's Illustrated Biochemistry, 28th Edition. The McGraw-Hill Companies, 2009; 467-81.
26. Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 8(3): 199-204.
27. Carmel, R. (2000). Current Concepts In Cobalamin Deficiency. *Annual Review Of Medicine*, 51(1), 357-375
28. Adams, R.B., Nkechiyere Egbo, K. & Demmig-Adams, B. (2014). High-dose vitamin C supplements diminish the benefits of exercise in athletic training and disease prevention. *Food Science & Nutrition*, 44(2), 95- 101
29. 30- Taghiyar, M., Darvishi, L., Askari, G., Feizi, A., Hariri, M., Mashhadi, N. S., & Ghiasvand, R. (2013). The effect of vitamin C and e supplementation on muscle damage and oxidative stress in female athletes: a clinical trial. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(1), 16-23.
30. Aydın, C.G. (2014). Effects of vitamin D in athletes. *Turkish Journal of Sports Medicine*, 49(3), 111-122.
31. Almeida, T. A. D. & Soares, E. A. (2003). Nutritional and anthropometric profile of adolescent volleyball athletes. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 9(4), 198-203.
32. Kim, D. K., Park, G., Kuo, L. T. & Park, W. H. (2019). The Relationship between vitamin D Status and rotator cuff muscle strength in professional volleyball athletes. *Nutrients*, 11(11), 2768.
33. Krzywanski, J., Mikulski, T., Kryzstofiak, H., Mlynczak, M., Gaczynska, E. & Ziemia, A. (2016). Seasonal vitamin D status in Polish elite athletes in relation to sun exposure and oral supplementation. *PloS one*, 11(10), e0164395.
34. Braakhuis, A.J.; Hopkins, W.G. Impact of dietary antioxidants on sport performance: A review. *Sports Med*. 2015, 45, 939–955.
35. Neubauer, O.; Yfanti, C. Antioxidants in athlete's basic nutrition: Considerations towards a guideline for the intake of vitamin C and vitamin E. In *Antioxidants in Sport Nutrition*; CRC Press/Taylor & Francis: Boca Raton, FL, USA, 2015.
36. Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:647S–52S.
37. Deaton CM, Marlin DJ. Exercise-Associated Oxidative Stres. *Clinical Techniques in Equine Practice* 2003; 2: (3): 278- 291.
38. Aguilo A, Tauler P, Fuentespina E et al. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiology & Behavior* 2005; 84: 1- 7.
39. Lamson DW, Plaza SM. The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev* 2003;8(3):303- 318.
40. Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: the emerging group of vitamins required for human health. *J Nutr Metab* 2017; Article ID 6254836.
41. Suna G, Ayaz A. K vitamininin kardiyovasküler sağlık üzerine etkisi: güncel yaklaşımlar. *Bes Diy Derg* 2017;45(1):61-69.
42. Alisi L, Cao R, De Angelis C, Cafolla A, Caramia F, Cartocci G, et al. The relationships between vitamin K and cognition: a review of current evidence. *Front Neurol* 2019; 10:239. doi: 10.3389/fneur.2019.00239.
43. Knechtle, B. (2007). Nutritional practices of extreme endurance swimmers, the marathon-swim in the lake of Zurich, *Pakistan Journal of Nutrition*. 6(2): 188-193
44. Weight, LM., Myburgh, KH., Noakes, TD. (1988) Vitamin and mineralsupplementation: effect on the running performance of trained athletes. *American Journal of Clinical Nutrition*. 47: 192-195
45. Williams, M.H. (2005). Dietary Supplements and Sports Performance: Minerals, *J Int Soc Sports Nutr*. 2005; 2(1): 43–49.
46. González, M.J., Miranda-Massari, J.R. and Riordan, H.D. (2005) Vitamin C as an Ergogenic Aid, *Journal of Orthomolecular Medicine* 20(2): 100-102.
47. Rokitzki, L. (1994). Alpha- tocopherol supplementation in racing cyclistduring extreme endurance training. *International Journal of Sports Nutrition*. 4: 253-264.
48. Sen, CK. (2001). Antioxidants in exercise nutrition. *Sports Medicine*. 31: 891-908.
49. Ashton, T., Young I.S., Peters, J.R., Jones, E., Jackson, S.K., Davies, B. and Rowlands, C.C. (1999) Electron spin resonance spectroscopy, exercise, and oxidative stress: an ascorbic acid intervention study, *Journal of Applied Physiology*. 87: 2032-2036
50. Gacek, M. (2011). Eating habits of a group of professional volleyball players. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 62(1), 77-82.
51. Kerkick, C. M., Wilborn, C. D., Roberts, M. D., Smith-Ryan, A., Kleiner, S. M., Jäger, R., Collins, R., Cooke, M., Davis, J. N., Galvan, E., Greenwood, M., Lowery, L. M., Wildman, R., Antonio, J. & Kreider, R. B. (2018). ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0242-y>
52. Schroder, H., Navarro E. and Tramullas, A. (2000). Nutrition antioxidant status and oxidative stress in professional basketball players: effects of three compound antioxidant supplement. *International Journal of Sports Medicine*. 21: 146-150.
53. McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2013). *Sports and Exercise Nutrition*: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
54. Özbekler, TM (2019). Değişen beslenme alışkanlıkları perspektifinde takviye edici gıdalar: tüketiciler ne kadar bilinçli. *Social Sciences Studies Journal*, 5, 6866-6882
55. 56- Heaton, L. E., Davis, J. K., Rawson, E. S., Nuccio, R. P., Witard, O. C., Stein, K. W., . . . Baker, L. B. (2017). Selected in- season nutritional strategies to enhance recovery for team sport athletes: a practical overview. *Sports Medicine*, 47(11), 2201- 2218.

BÖLÜM 6

VİTAMİNLERİN, SPORCULARIN AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞINA ETKİSİ

Alparslan ÜNVEREN ¹
Esra ÜNAL ÖZKAN ²
Serkan ÖZKAN ³

GİRİŞ

Vitaminler doğal olarak besinler içerisinde yer alan, büyüme, gelişme, hayati fonksiyonların devamı için gerekli olan ve az miktarları ile hücre metabolizmasında önemli tepkimeleri uyaran organik bileşiklerdir. Vitaminler enerji kaynağı ve yapı taşı olarak kullanılmazlar. Vitaminler karbonhidratlar, yağlar, proteinlerin enerji açığa çıkaran reaksiyonlarında katalizör olarak görev yapmakta olduğu bilinmektedir. Sindirim kanalı ya da parantel yoldan vücuda dahil olabilmektedirler. İnsan günlük vitamin gereksinimini ancak dengeli beslenme sonucunda karşılanmaktadır. Vitaminlerin eksiklik ya da fazlalıklarında vücudun bazı organlarında, ağız boşluğunda, dişlerde çeşitli hastalıklara neden olduğu belirtilmektedir(3).

Sporcuların sedanter bireylere nazaran daha yüksek kemik mineral yoğunluğuna sahip olması, yüksek performans gerektiren fiziksel aktiviteler yapması, sporcularda doğal olarak harcanan enerjinin yerine tekrar konması için destekleyici gıda ve takviyelere gerek duyulmaktadır. Vitaminler de bu enerji döngüsünün önemli katali-

zörlerinden birisi olarak kabul edilmekle birlikte, vitaminlerin vücutta fazlalığı ya da eksikliği sporcu performansını doğrudan yada dolaylı yoldan etkilediği aşikardır.

Dolayısıyla son yıllarda sporcular tarafından gittikçe kullanımı aratan, popülaritesi yüksek olan sporcu takviye gıdaları ve içerisinde bulunan vitaminlerle beraber, vitaminlerin sporcuların performanslarını ne derecede etkilediği araştırmalara konu olmuştur. Bu yoldan hareketle, bölümümüzde; literatürde yer alan güncel verilerden yola çıkarak sporcu takviyesi olarak kullanılan vitaminlerin özellikle ağız ve diş sağlığına olumlu veya olumsuz etkilerine ışık tutulmaya çalışılmıştır.

VİTAMİNLER

Vitaminler insan vücudunda metabolizmanın kontrolü altında hormon ve enzim sistemleri gibi vitaminlerin de birbirine bağlı olarak çalışması gerekmektedir. Çünkü bu maddeler birbirlerinin görevleri yerine geçemezler. Vitaminler hücrenin yapı taşlarından değildir. Fakat hücre çalışması için gereklidirler. Vücutta vitaminlerin sentezi

¹ Prof. Dr., Dumlupınar Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Antrenörlük Eğitimi Bölümü, alparslanunveren@gmail.com

² Diş Hekimi, Kütahya Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, unal_esra06@hotmail.com

³ Doktora Öğrencisi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi serkan.ozkan.61@hotmail.com

siz vitamin kullanımının, sporcunun performansını, genel sağlığını ve ağız-diş sağlığını olumsuz etkileyeceği bilinmelidir.

KAYNAKLAR

- Schulman JS. : Nutrition and Dental Health of Children. In Forrester DJ.,Wagner ML, Fleming J, ed. Pediatric Dental Medicine. Philadelphia, Lea and Febiger, 353-376, 1981
- Güngör K. Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, cilt.20, ss.51-56, 2003 (Diğer Kurumların Hakemli Dergileri)
- Diogenes, M. E., Bezerra, F. F., Cabello, P. H., Mendonça, L. M., Oliveira Junior, A. V., & Donangelo, C. M. (2010). Vitamin D receptor gene FokI polymorphisms influence bone mass in adolescent football (soccer) players. *Eur J Appl Physiol*, 108(1), 31-38.
- Milli Eğitim Bakanlığı, "Vitamin ve Mineraller", Ankara, 2015.
- American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009, 109: 509-526
- Gutierrez Gossweiler A, Martinez-Mier EA. Chapter 6: Vitamins and Oral Health. *Monogr Oral Sci*. 2020;28:59-67. doi: 10.1159/000455372. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31940621.
- Asfuroğlu Y. Sporcularda Sıvı Tüketimi, Vücut Bileşimi ve Beslenme Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi (Tez). İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Programı Uzmanlık Tezi; 2013
- Samur G. Vitaminler, Mineraller ve Sağlığımız. Ankara, Ekim, 2006.
- Megep (Mesleki Eğitim Ve Öğretim Sisteminin Güçlendirilmesi Projesi). T.C. Millî Eğitim Bakanlığı. Vitaminler Ve Mineraller Gıda Teknolojisi. Ankara, 2006.
- Güneş Z. Spor ve Beslenme. Ankara, Nobel Yayınevi, 3.Baskı, 2003.
- Champe P.C. Hravey R.A. Biochemistry. Second Ed: Lippincott's Illustrated Review, J.B.Lippincott Company. Unit 21, 1994.
- Peker İ. Çiloğlu F. Buruk Ş. Bulca Z. Egzersiz Biyokimyası ve Obezite. İstanbul, Nobel Kitabevi, 2000.
- Coyle E, Jeukendrup A, Wagenmakers A, Saris W. Fatty Acid Oxidation is Directly Regulated by Carbohydrate Metabolism During Exercise. *Am J Physiol*. 1997;273:E268- 275.
- ADA (American Dietetic Association). Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009, 109: 509-526.
- Driskell J. Summary: Vitamins and trace elements in sports nutrition. In: Driskell J. Wolinsky I. eds. *Sports Nutrition: Vitamins and Trace Elements*. New York, NY: CRC/ Taylor & Francis; 2006:323-331.
- Van der Beek E. J, Van Dokum W, Schrijver J, Wedel M, Gaillard A, W. K. Wesstra A. Van Weerd H, Hermus R.J. Thiamin, Riboflavin and Vitamins B-6 and C : Impact of Combined Restricted Intake on Functional Performance in Man. *Am. J. Clin. Nutr*. 1988; 48:1451-1462.
- Maughan J. R. *Nutrition in Sport*. Blackwell Science. Oxford, 2000.
- Aksoy M. Beslenme Biyokimyası. Ankara, Hatiboğlu Yayınları, 2.Basım, 2008.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-281.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: National Academies Press; 1997.
- Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with Oral Vitamin D3 and Calcium During Winter Prevents Seasonal Bone Loss: A Randomized Controlled Open-Label Prospective Trial. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1221-1230.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *Jama*. 2006;296:2832-2838.
- Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and Safety Of Vitamin D3 Intake Exceeding The Lowest Observed Adverse Effect Level. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:288-294.
- Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, Lambert-Allardt C, McGrath JJ, Norman AW, Scragg R, Whiting SJ, Willett WC, Zittermann A. The Urgent Need to Recommend an Intake of Vitamin D that is Effective. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:649-650.
- Willis KS, Peterson N, Larson-Meyer DE. Should we be Concerned About the Vitamin D Status of Athletes? *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2008;18:204-224.
- Powers SK, DeRuisseau KC, Quindry J, Hamilton KL. Dietary Antioxidants and Exercise. *J Sports Sci*. 2004;22:81-94.
- Sencer E. Orhan, Y. Beslenme. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 1.baskı, 2005.
- Geisserler C. Powers H. *Human Nutrition*. 11th Ed: C. Geisserler ve H. Powers. Elsevier Churchill Livingston, UK, 2005
- Alpers D.H. Stenson W.F. Bier D.M. *Manual of Nutritional Therapeutics*, 4th Ed: Lippincott Williams& Wilkins, PA-USA, 2002.
- Ersoy G. Karakaya G. *Besinsel Ergojenik Yardım*. Ankara, 2005.
- Shuler, F. D., Wingate, M. K., Moore, G. H., & Giangarra, C. (2012). Sports health benefits of vitamin D. *Sports Health*, 4(6), 496-501. doi: 10.1177/1941738112461621
- Pasin, F., Caroli, B., Spigoni, V., Dei Cas, A., Volpi, R., Galli, C., & Passeri, G. (2017). Performance and anthropometric characteristics of Elite Rugby Players. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 88(2), 172. doi: 10.23750/abm.v88i2.5221
- Jeffcoat MK, Chesnut CH. Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors. *J Am Dent Assoc* 1993;124:49-56.

34. Ritchie CS, Joshipura K, Hung HC, Douglass CW. Nutrition as a mediator in the relation between oral and systemic disease: associations between specific measures of adult oral health and nutrition outcomes. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:291-300
35. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res* 2011;46:97-104.
36. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001;111:452-6.
37. Andresen C, Olson E, Nduaka C, Pero R, Bagi CM. Action of calciotropic hormones on bone metabolism—Role of Vitamin D3 in bone remodeling events. *Am J Immunol* 2006;2:40–51.
38. Anand N, Chandrasekaran SC, Rajput NS. Vitamin D and periodontal health: Current concepts. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17:302-8.
39. Carlos JP, Wolfe MD., Methodological and nutritional issues in assessing oral health of aged subjects. *Am J Clin Nutr* 50: 1210- 1218 (1989).
40. Jaffe GM., Vitamin C. In Machlin LJ, Ed. *Handbook of Vitamins: Nutritional, biochemical and clinical aspects*. New York. Marcel Dekker Inc. 199-244 (1984).
41. Bendich A., Vitamin C and immune responses. *Food technology*, 41: 112-114(1987).
42. Rubinoff AB, Latner PA, Pasut LA. , Vitamin C and Oral Health, *journal*, vol. 55 No: 9. 705-707 (1989).
43. Sheiham A, Steele JG, Marcenes W, Lowe C, Finch S, Bates CJ, Prentice A, Walls AWG., The relationship among dental status, nutrient intake and nutritional status in older people. *J Dent Res* 80 (2): 408-413 (2001).
44. Mert N., *Veteriner Klinik Biyokimya*, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Bursa (1996).
45. Schow Sr., A serial of ascorbic acid depletion in the guinea pig, *J Dent. Res* 45-1232 (1996).
46. Vogel RI, Lamster IB, Wechsler SA, Macedo B, Hartley LJ, Macedo JA., Effects of megadoses of ascorbic acid on the PMN chemotaxis and experimental gingivitis. *J periodontal* 57: 472-479 (1996)
47. Allison RJ, Close GL, Farooq A, Riding NR, Salah O, Hamilton B, Wilson MG. Severely vitamin D-deficient athletes present smaller hearts than sufficient athletes. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015; 22(4):535-542.
48. Dubnov-Raz G, Livne N, Raz R, Rogel D, Cohen AH, Constantini NW, Vitamin D concentrations and physical performance in competitive adolescent swimmers. 2014;26(1):6470.
49. Martelli FS, Martelli M, Rosati C, Fanti E. Vitamin D: relevance in dental practice. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014;11(1):15-9.
50. Özer NK. Vitaminler ve mineraller. Onat T, Emerk K, Sözen EY, editörler. *İnsan biyokimyası*. Ankara: Palme yayıncılık; 2002. s. 513- 519.
51. Pehlivan A. *Sporda beslenme*. Morpa Kültür Yayınları Ltd. Ş: İstanbul; 2005.
52. Tayar M, Haşıl Korkmaz N. *Beslenme ve sağlıklı yaşam*. Akmat: Bursa; 2004
53. Güner R, *Sporda ergojenik yardım*. Ergen E, editör. *Egzersiz fizyolojisi*. Ankara: Nobel yayınları; 2002. s. 139- 150.
54. Akkuş İ. *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Mimosza yayınları; 1996.
55. Çakır A, Filiz Ö. C Vitamini ilavesinin Egzersiz Performansına Ve Kas Hasarına Etkisi Derleme 2010.
56. Prof. Dr. Olcay Neyzi, Prof. Dr. Türkün Ertuğrul, *Pediatric Cilt 1,2.baskı Nobel tıp Kitabevleri, Bölüm 7, 1993; 361-362.*
57. Güngör K, Amin ve Minerallerin Diş Hekimliğindeki Önemi, G.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı, 2003
58. Ivor E, Vitamins A, C, E and β -carotene as Protective Factors for Some Cancers, Dreosti, PhD, DSc, CSIRO Division of Human Nutrition, Adelaide, SA, Australia ,Asia Pacific J Clin Nutr 1993;2 (1): 21-25
59. Clausen FP, In: *Pathology of the Dental Hard Tissues*, Copenhagen: J. J.Pindborg, 1970; 207
60. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z, D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6(1): 23-31
61. Turner RE, Facts About Vitamin K. This document is one of a series of the Department of Family, Youth and Community Sciences, Florida Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agricultural Sciences, University of Florida, Nisan 2006.

BÖLÜM 7

D VİTAMİNİ VE KOLOREKTAL KANSER İLİŞKİSİ

Alpaslan Fedayi ÇALTA¹

GİRİŞ

Kolon ve rektum malignitesi görülme oranı gelişmiş ülkelerde 3.sıradadır. Yapılan taramalar ile kolon ve rektum malignitesi görülme sıklığı ve kanserden ölüm oranında düşüş sağlamaktadır. Çevre faktörleri ve genetik etkenler kolon ve rektum malignitelerinin oluşumunda önemlidir. Yapılan çalışmalarda diyetin kolon ve rektum malignitesinin oluşmasının nedenleri arasında olmasına rağmen aynı zamanda bazı bazı gıda ve vitaminlerin kanser gelişimini, ilerlemesini önleyici veya yavaşlatıcı bir etkisi olabileceği düşünülmektedir (1).

Kolon malignitelerinin %41'i kolonun proksimal kesiminde iken %22'si kolonun distal bölgesinde ve %28'i rektumda meydana gelmektedir. Ayrıca yaş ve cinsiyete göre değişiklikler olabilmektedir.

Kolon ve rektum malignitelerinin görülme sıklığı ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Görülme sıklığındaki bu değişiklik farklı etkenlerin rol oynadığını akla getirmektedir. Bu etkenler

arasında sosyokültürel ve sosyoekonomik olarak düşük statü ile kolon rektum kanseri oluşma riski arasında bağlantı gözlemlenmiştir (2).

Uygulanan kanser tarama yöntemleri ve erken ve iyi tedavi seçenekleriyle kolon rektum malignitesinde mortalite oranı 1990'dan 2007'ye kadar yaklaşık olarak %35 e kadar azaldığı görülmektedir (3).

Kolon ve rektum malignitelerinin oluşmasında yaş, genetik ve çevresel etkenlerin rolü büyüktür. Genetik etkenler arasında kalıtsal özelliği olan Lynch Sendromu (Kalıtsal polipoz olmayan kolorektal kanser), Ailesel adenomatöz polipoz (FAP), MUTYH ile ilişkili polipoz (MAP) sayılabilir. Lynch sendromu ve Ailesel adenomatöz polipozis, tüm kolon ve rektum malignitelerinin %5'ini oluşturmaktadır (4). Ailede kolon ve rektum malignitesi hikayesi bulunan kişilerde kalıtsal kolon kanseri sendromları olmasa bile, kolon ve rektum malignitesi oluşma riski yaklaşık %20 oranında artar. Genel polipülasyon ile karşılaştırıldığında risk 2 kat kadar artmaktadır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma On Yedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD., alpaslanfedayicalta@gmail.com

nın sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir. D vitamininin kolon ve rektum malignitesi üzerindeki etkilerini anlamak ve prognozu üzerindeki arasındaki ilişkinin ortaya konulması için kanıta dayalı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Kannan T., Gazala K., Colorectal Cancer and Nutrition *Nutrients* 2019, 11, 164
- Cheng, L., Eng, C., Nieman L.Z., et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am. J. Clin. Oncol.* 2011, 34, 573–580.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 7–30.
- Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017, 67, 177–193.
- Finlay A., Macrae R.M.G., Seres D., et al. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Protective Factors. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors> (accessed on 24 December 2018).
- Thrift A.P., Gong J., Peters U., et al. Mendelian Randomization Study of Body Mass Index and Colorectal Cancer Risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015, 24, 1024–1031.
- McCullough M.L., Zoltick E.S., Weinstein S.J., et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018.
- Burkitt D.P., Walker A.R., Painter N.S. Dietary fiber and disease. *JAMA* 1974, 229, 1068–1074.
- Kelly D., Yang, L., Pei Z. Gut Microbiota, Fusobacteria, and Colorectal Cancer. *Diseases* 2018, 6, 109.
- Nosho K., Sukawa Y., Adachi Y., et al. Association of Fusobacterium nucleatum with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2016, 22, 557–566.
- Farhana L., Antaki F., Murshed F., et al. Gut microbiome profiling and colorectal cancer in African Americans and Caucasian Americans. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2018, 9, 47–58.
- Bingham S.A., Day N.E., Luben R., et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): An observational study. *Lancet* 2003, 361, 1496–1501.
- Mehta R.S., Nishihara R., Cao Y., et al. Association of Dietary Patterns with Risk of Colorectal Cancer Subtypes Classified by Fusobacterium nucleatum in Tumor Tissue. *JAMA Oncol.* 2017, 3, 921–927.
- Song M., Wu K., Meyerhard, J.A., et al. Fiber Intake and Survival After Colorectal Cancer Diagnosis. *JAMA Oncol.* 2018, 4, 71–79.
- Clark J.W., Sanoff H.K. Adjunctive Therapy for Patients with Resected Early Stage Colorectal Cancer: Diet, Exercise, NSAIDs, and Vitamin D. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/adjunctivetherapy-for-patients-with-resected-early-stage-colorectal-cancer-diet-exercise-nsaids-and-vitamin-d> (accessed on 24 December 2018).
- Meyerhardt J.A., Sato K., Niedzwiecki D., et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: Findings from CALGB 89803. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012, 104, 1702–1711.
- Guercio B.J., Sato K., Niedzwiecki D., et al. Coffee Intake, Recurrence, and Mortality in Stage III Colon Cancer: Results from CALGB 89803 (Alliance). *J. Clin. Oncol.* 2015, 33, 3598–3607.
- Hu Y., Ding M., Yuan C., et al. Association Between Coffee Intake After Diagnosis of Colorectal Cancer and Reduced Mortality. *Gastroenterology* 2018, 154, 916–926.
- Fadelu T., Zhang S., Niedzwiecki D., et al. Nut Consumption and Survival in Patients with Stage III Colon Cancer: Results from CALGB 89803 (Alliance). *J. Clin. Oncol.* 2018, 36, 1112–1120.
- Ballard-Barbash R., Friedenreich C.M., Courneya K.S., et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: A systematic review. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012, 104, 815–840.
- Baron J.A., Cole B.F., Sandler R.S., et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 891–899.
- Sandler R.S., Halabi S., Baron J.A., et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 883–890.
- Ünlü A., Kırcı Ö., Öğretmen İ ve ark. D vitamini ve kanserden koruma Akd Tıp D / Akd Med J / 2016; 2: 51-54
- Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu. Kalsiyum ve D Vitamini İçin Diyet Referans Alımları. Washington, DC: Ulusal Akademi Yayınları, 2010.
- Burcu Merve Aksu & Esra Tansu Sarıyer Kolorektal Kanseri ve D Vitamini Journal of Health Services and Education; 4(2): 39-44
- Buğrul F. Süt çocukluğu dönemindeki bebeklerin anelerine verilen D vitamininin çocuklardaki D vitamini düzeyine etkisi. 2011, İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Uzmanlık tezi, 86 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. E. Gülbin Gökçay
- Meeker S., Seamons A., Maggio-Price L., et al. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(3): 933-948
- Vurgun E, Evliyaoğlu O, Yıldırım S. Kanıta dayalı laboratuvar: D vitamini yetersizlik sınırlarının belirlenmesi. *Med Bull Haseki.* 2016; 54: 76-82
- Camara AB, Brandao IA. The role of vitamin D and sunlight incidence in cancer. *Anti-Cancer Agent in Medical Chemistry.* 2019; 19(11): 1418-1436.
- Alptekin İ.M. Anti-Kanser Etkiler Işığında D vitamini ve Kanseri. *ACU Sağlık Bil Derg.* 2017;2:70-74.
- Akın H, Tözün N. Diet, Mikrobiota and Colorectal Cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48(1): 67-69.
- O'Neill AM, Burrington CM, Gillaspie EA, et al. High-fat western diet-induced obesity contributes to increased tumor growth in mouse models of human colon cancer. *Nutrition Research.* 2016; 36: 1325-1334

33. Bastide NM, Chenni F, Audebert M et. al. A Central Role for Heme Iron in Colon Carcinogenesis Associated with Red Meat Intake. *Cancer Research*. 2015; 75(5): 870-879.
34. Qamar TR, Iqbal S, Syed F, et. al. Impact of novel prebiotic galacto-oligosaccharides on various biomarkers of colorectal cancer in wister rats. *Int J Mol Sci*. 2017; 18: 1785-1797
35. Rivera-Huerta, M, Lizárraga-Grimes V, Castro-Torres I, et. al. Functional Effects of Prebiotic Fructans in Colon Cancer and Calcium Metabolism in Animal Models. *BioMed Research International*. 2017: 1-10
36. Zamora-Ros R, Cayssials V, Jenab M, et. al. Dietary intake of total polyphenol and polyphenol classes and the risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *European Journal of Epidemiology*. 2018; 33(11): 1063-1075
37. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, et.al. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor(VDR) Polymorphism the Culprit? *IMAJ*. 2017; 19(7): 438-443.
38. Gemma F.M ,María J.L, Piero C. , et.al. Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* Volume 185, January 2019, Pages 1-6
39. Al-Ghafari AB, Balamash KS, Doghaither AA. Relationship between serum vitamin D and calcium levels and vitamin D gene polymorphisms in colorectal cancer. *BieMed Research International*. 2019. Doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8571541>.
40. Lu R, Zhang YG, Xia Y, et.al. Imbalance of autophagy and apoptosis in intestinal epithelium lacking the vitamin D receptor. *FASEB J*. 2019. doi: 10.1096/fj.201900727R
41. Zhou X, Chen C, Zhong Y, et al. Effect and mechanism of vitamin D on the development of colorectal cancer based on intestinal flora disorder. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 35(6): 1023-1031.
42. Yang H, Wang Z, Jin M, et al. Effects of Vitamin D Receptor on Mucosal Barrier Proteins in Colon Cells under Hypoxic Environment. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2019; 41(4): 506-511.
43. Ranji P, Agah S, Heydari Z, et.al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* probiotics on the serum biochemical parameters and the vitamin D and leptin receptor genes on mice colon cancer. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2019; 22(6): 631- 636
44. Markotic A, Langer S, Kelava T, et al. Higher Post-Operative Serum Vitamin D Level is Associated with Better Survival Outcome in Colorectal Cancer Patients. *Nutr Cancer*. 2019; 71(7): 1078- 1085.
45. Fuchs MA, Yuan C, Sato K, Niedzwiecki D, Ye X, Saltz LB et al. Predicted Vitamin D Status and Colon Cancer Recurrence and mortality in CALGB 89803(Alliance). *Annals of Oncology*. 2017; 28(6): 1359–1367

BÖLÜM 8

VİTAMİN P (RUTİN)

Filiz ÖZYİĞİT¹

GİRİŞ

Vitaminler doğal olarak pek çok besin maddesinde yer alan, organizmalar tarafından yapılamayan ya da çok az sentezlenen organik yapıli bileşiklerdir. Vitaminlerin çoğunluğu enzimatik reaksiyonlarda ko-faktöre olarak işlev görmektedirler. Bir vitaminin tamamen yokluğu **Avitaminöz** olarak isimlendirilirken, organizma için olması gereken miktardan az ise **Hipovitaminöz** şeklinde tanımlanır. Bunun aksi olan organizmada bulunması gereken miktardan fazla bulunması **Hipervitaminosis** olarak isimlendirilir. Rutin, seçkin farmakolojik etkileri olan bir flavonoiddir ve umut verici terapötik potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Flavonoidler sarı renkte olmaları nedeniyle Latince sarı anlamına gelen ‘flavus’ sözcüğünden türeyerek ‘flavonoid’ ismini almışlardır. Flavonoidleri vitamin P olarak kabul eden görüşler bulunmaktadır (1).

Yine bazı bilim insanları Vitamin P’nin aslında vitamin olmadığını daha yaygın olarak flavonoidler olarak adlandırılan bir grup bitki

bileşimini ifade ettiği görüşünü kabul etmektedirler. Vitamin P bilimsel literatürde Rutin olarak isimlendirilmektedir. Rutinin uygulama yeteneği nöroprotektif etkileri, antioksidan, antiapoptotik ve antiinflamatuvar özellikleri dikkat çekicidir. Sayısız yararlı etkilerinden dolayı rutin, terapötik faydalar elde etmek, insanlarda etkili güvenlik profili oluşturmak için kapsamlı bir şekilde araştırılması gereken “hayati bir fitokimyasal” olarak kabul edilebilir.

FLAVONOİDLER

‘Fito’ terimi bitki bazlı olmayı ifade eder. Bazı gıdalara renklerini verirler, Yıllar önce araştırılmaya başlayan flavonoidlerin yaklaşık 4000 ve üzeri türü olduğu ileri sürülmektedir. Flavonoidler, meyve ve sebzelerinize pancar ve kirazdaki kırmızı veya havuçtaki turuncu gibi parlak renkler verir. 2- fenil-benzo-cc-piron yapısında polifenolik yapı içerirler. Bitkileri ultraviyole (UV) ışınlarından ve enfeksiyondan koruma sağlayıcı faydaları bulunmaktadır.

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD., filiz.ozyigit@yahoo.com

Nöroinflamasyon ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda rutin beyin iskemisi hasarlanmasına karşı nöroprotektif etkili bulunmuştur(25).

Rutin'in nöropatolojik zararlılara karşı nöro-koruma sağlama yeteneği, Alzheimer hastalığı için güvenli ve etkili bir nöroterapötik ajan olarak kullanımı ve geliştirilmesi konusunda umut vermektedir (26,27).

Alzheimer hastalarında Rutinin etkinliğini araştıran çok az klinik çalışma kanıtı vardır. Nöroprotektif olarak Rutinin gelecekteki çalışmalarının odak noktası ilaç adayı ajanın biyoyararlanımını iyileştirmek, bağırsaklardan daha fazla absorbe edilen, kan beyin beyin penetrasyonuna sahip molekülleri geliştirmek gelecekte Rutinin kullanım sıklığını arttırarak başarısına katkı sağlayıcı olacaktır.

Farklı çalışmalarda antioksidan etki gösterdiği için rutin koruyucu etkisinin en azından kısmen ROS oluşumunu baskılamasına bağlı olabileceği görülmektedir (28).

Günümüzde Rutin kılcal damar çatlamaları ve kanamalarını tedavi etmek ,serum trigliserit düzeyini azaltmak amacıyla tavsiye edilmektedir.

Bu etkilerini gerçekleştirmek için lipoksigenaz ve siklooksigenaz enzimlerini inhibe ettiği düşünülmektedir (5,29).

Rutin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığındaki nörodejeneratif süreçleri iyileştirmede umut vaat eden sonuçlar elde edilmektedir.Ancak yapılan klinik araştırma sayıları yeterli değildir.

Yara iyileşmesi üzerine Rutin, hidrojel olarak formüle edildiğinde, cilt lezyonlarına uygulandığında ratlarda kontrole göre yara bölgesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (35).

Rutin kanserojenlik açısından incelenmiştir ve sonuçlar pratik olarak ve önemli ölçüde kanserojen olmadığını gösterdi. Ancak, günümüzde Rutin ile ilgili aşılması gereken bazı sorunlar vardır. Rutin yüksek metabolizması, zayıf absorpsiyonu, hızlı itirahı düşük biyoyararlanımı olduğu için terapötik bir ajan olarak potansiyel kullanımı sınırlıdır (32,33).

SONUÇ

Gelecekte Rutin'nin klinik başarı sağlamasının önündeki en önemli engel ilacın farmakokinetik özellikleri ile ilgilidir. Günümüzde Rutin ile ilgili aşılması gereken bazı sorunlar vardır. Rutin yüksek metabolizması, zayıf absorpsiyonu, hızlı itirahı düşük biyoyararlanımı olduğu için terapötik bir ajan olarak potansiyel kullanımı sınırlıdır.Gerek invivo gerekse invitro testlerle pek çok farmakolojik etkiyi gösterebildiği açıkça kanıtlanmıştır. Ancak daha fazla klinik araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sorata Y, Takahama U, Kimura M. Protective effect of quercetin and rutin on photosensitized lysis of hemaphysin. *Biochim. Biophys. Acta*;1984; 799: 313-317.
2. Vinson JA, Dabagh YA, Serry MM, Jang J. Plant flavonoids especially tea flavonols are powerful antioxidants using an in vitro oxidation model for heart disease. *J Agr Food Chem*; 1995; 43: 2800-2802.
3. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* ; 1993;341: 1103-1104.
4. Hollman PCH, Hertog MGL, Katan MB. Analysis and health effects of flavonoids. *Food Chem*; 1996; 57 (1):43-46.
5. Briviba K, Sies H. Nonenzymatic antioxidant defense systems. In *Natural Antioxidants in Human Health and Disease*. Frei B. (ed), Academic Press, New York, 1994; 107-128.
6. Stavric B. Role of chemopreventers in human diet. *Clin. Biochem*; 1994; 27(5):319-332.
7. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Fd. Chem.Toxic*; 1995; 33 (12):1061-1080.
8. Hertog M.G., Feskens E.J., Hollman P.C., Katan M.B., Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*. 1993;342:1007-11.
9. Ganeshpurkar A., Saluja AK Rutinin farmakolojik potansiyeli. **SUUDİ ECZACILIK DERGİSİ**. 2017; 25 (2):149-164. doi: 10.1016/j.jsps.2016.04.025
10. Harborne JB Bitki flavonoidlerinin doğası, dağılımı ve işlevi. **KLİNİK VE BİYOLOJİK ARAŞTIRMALARDA İLERLEME** ;1986; 213 :15-24.
11. Deschner EE, Ruperto J, Wong G and Newmark HL. (1991). Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis*; 12, 1193-1196.
12. Janbaz KH, Saeed SA and Gilani AH. (2002). Protective effect of rutin on paracetamol and CCl4 induced hepatotoxicity in rodents. *Fitoterapia*, 73, 557-563.
13. Hanasaki Y., Ogawa S., Fukui S. Aktif oksijen temizleme ve flavonoidlerin antioksidan etkileri arasındaki korelasyon. **SERBEST RADİKAL BİYOLÖJİ VE TIP**. 1994; 16 (6):845-850. doi: 10.1016/0891-5849(94)90202-X.

14. Al-Enazi MM Rutin ile silimarin kombine tedavisinin sıçanlarda deneysel olarak indüklenen diyabetik nöropati üzerindeki koruyucu etkileri. *Farmakoloji ve Eczacılık*. 2014;5 (9):876-889. doi: 10.4236/s.2014.59098.
15. Kandemir FM, Özkara M., Yıldırım BA, et al. Rutin, sıçanlarda oksidatif stres, iltihaplanma, apoptoz ve oto-fajiyi azaltarak gentamisin kaynaklı böbrek hasarını hafifletir. *Böbrek Yetmezliği* 2015; 37 (3):518-525. doi: 10.3109/0886022X.2015.1006100.
16. Ahmed MM, Zaki NI Nar ve rutin'in sıçanlarda klorpirifos-etil kaynaklı oksidatif stres üzerindeki iyileştirici etkisinin değerlendirilmesi. *Doğa ve Bilim*. 2009; 7 (10):49-61.
17. Kostić DA, Dimitrijević DS, Stojanović GS, Palić IR, Đorđević AS, Ickovski JD Xanthine oxidase: izolasyon, aktive testleri ve inhibisyon. *Kimya Dergisi* . 2015; 8. doi: 10.1155/2015/294858. 294858
18. Caglayan C, Kandemir FM, Darendelioğlu E, Yıldırım S, Kucukler S, Dortbudak MB. Rutin ameliorates mercuric chloride-induced hepatotoxicity in rats via interfering with oxidative stress, inflammation and apoptosis. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2019;56(1): 60-68.
19. Park SE, Sapkota K, Choi JH et al., "Rutin from *Dendropanax moribifera* Leveille protects human dopaminergic cells against rotenone induced cell injury through inhibiting JNK and p38 MAPK signaling," *Neurochemical Research*, 2014; 39 (4):707-718. doi: 10.1007/s11064-014-1259-5.
20. X.-L. Yu, Y.-N. Li, H. Zhang et al., "Rutin inhibits amylin-induced neurocytotoxicity and oxidative stress," *Food & Function*, 2015; 6 (10):3296-3306. doi: 10.1039/C5F00500K.
21. Nakayama T, Yamada M, Osawa T and Kawakishi S. (1993). Suppression of active oxygen-induced cytotoxicity by flavonoids. *Biochem Pharmacol*, 45, 265-267.
22. Manivannan C, Sundaram KM, Renganathan R and Sundaraman M. Investigations on photoinduced interaction of 9-aminoacridine with certain catechols and rutin. *J Fluoresc*, 2012; 22: 1113-1125.
23. Javed H, Khan MM, Ahmad A, Vaibhav K, Ahmad ME, Khan A, Ashfaq M, Islam F, Siddiqui MS, Safhi MM and Islam F. Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuro inflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type. *Neuroscience*; 2012; 17, 340-352.
24. Yang YC, Lin HY, Su KY, Chen CH, Yu YL, Lin CC, Yu SL, 40- Yan HY, Su KJ and Chen YL. Rutin, a flavonoid that is a main component of *Saussurea involucrata*, attenuates the senescence effect in D-Galactose aging mouse model. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2012.
25. Ganeshpurkar, A., Saluja, A.K. The Pharmacological Potential of Rutin. *Saudi Pharmaceutical Journal* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.025>
26. Habtemariam S. Rutin as a natural therapy for Alzheimer's disease: Insights into its mechanisms of action. *Curr Med Chem*, 2016; 23(1):860-873.
27. Khan H, Ullah H, Aschner M, Cheang WS and Akkol EK. Neuroprotective Effects of Quercetin in Alzheimer's Disease. *J Biomolecules*. 2020; 10(9): 59.
28. Becker EM, Ntouna G and Skibsted LH. (2007). Synergism between and antagonism between quercetin and other chain-breaking antioxidants in lipid systems of increasing structural organization. *Food Chem*, 103, 1288-1296.
29. Hollman PCH, Hertog MG L, Katan MB. Analysis and health effects of flavonoids. *Food Chem*.1996; 57 (1):43-46.
30. Kreft S, Knapp M, and I. Kreft, "Extraction of rutin from buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) seeds and determination by capillary electrophoresis," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 47, no. 11, pp. 4649-4652, 1999.
31. Huang WY, Zhang, HC Liu WX, and . Li CY, "Survey of antioxidant capacity and phenolic composition of blueberry, blackberry, and strawberry in Nanjing," *Journal of Zhejiang University Science B*, 2012; 13,(2):94-102.
32. Maciej J., Schäff, CT. Kanitz E et al., "Bioavailability of the flavonol quercetin in neonatal calves after oral administration of quercetin aglycone or rutin," *Journal of Dairy Science*, 2015; 98 (6): 3906-3917.
33. S. Stuard, M. R. Cesarone, G. Belcaro et al., "Five-year treatment of chronic venous insufficiency with O-(β -hydroxyethyl)-rutosides: safety aspects," *International Journal of Angiology*, 2008; 17(3):143-148.
34. Ganeshpurkar, A., Saluja, A.K. The Pharmacological Potential of Rutin. *Saudi Pharmaceutical Journal* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.025>
35. Ngoc Quyen Tran, Yoon Ki Joung, Eugene Lih, and Ki Dong Park In Situ Forming and Rutin-Releasing Chitosan Hydrogels As Injectable Dressings for Dermal Wound Healing *Biomacromolecules* 2011 12 (8), 2872-2880 DOI: 10.1021/bm200326g

BÖLÜM 9

VİTAMİN EKSİKLİKLERİNİN NEDEN OLDUĞU NÖROLOJİK HASTALIKLARA GENEL BİR BAKIŞ

Yüksel ERDAL¹

GİRİŞ

Merkezi ve periferik sinir sisteminin optimal işleyişi, sürekli olarak uygun besinlerin sağlanmasına bağlıdır. Yetersiz beslenme çok sayıda nörolojik hastalığa yol açabilir (1). Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'nün 2019 raporuna göre dünya çapında 820 milyon kadar insan yetersiz beslenmektedir. Birçok ülkede endemik vitamin ve beslenme eksiklikleri ile nadiren karşılaşılabilir de, beslenme probleminin yaygın olduğu popülasyonlar, nörolojik komplikasyonlar geliştirme açısından yüksek risk teşkil etmektedir (2). Erken tanı ve tedavi, kalıcı nörolojik hasarı önleyebileceğinden, beslenme ilişkili nörolojik bozuklukları hızlı tanımak ve tedavi etmek prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Alkol kötüye kullanımı, yeme bozuklukları, ileri yaş, hamile, evsiz ve düşük ekonomik durumu olan ve uzun süre parenteral nutrisyon alan bireyler malnutrisyon açısından risk altındadır (3). Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı, yağ emilim bozukluğu, kronik karaciğer hastalığı, pankreas hastalığı, gastrit ve ince barsak rezeksiyonu olan hastalarda beslenme yetersizlik-

leri ortaya konmuştur (4,5). Ayrıca son dönemde obezite cerrahisi sonrası gelişen vitamin eksiklikleri iyi tanımlanmıştır (6). B grubu vitaminler (B12 vitamini, tiamin, niasin ve piridoksin), E vitamini, bakır ve folik asit, sinir sisteminin optimal işleyişi için özellikle önemlidir.

B1 VİTAMİNİ (TİAMİN) EKSİKLİĞİ

B1 vitamini olarak da bilinen tiamin, tam tahıl ürünleri, et, balık, fasulye ve yumurta dahil olmak üzere farklı gıdalarda bulunan temel bir besindir. Tiamin, karbonhidrat ve amino asitlerin metabolizmasında transketolaz (miyelin kılıfının korunmasında önemlidir), piruvat dehidrogenaz (krebs döngüsünde enerji üretimi) ve 2-okso-glukarat dehidrogenaz (nörotransmitter sentezi) dahil olmak üzere 24'ten fazla enzim için bir koenzimdir (7). Tiamin, merkezi sinir sisteminin glikoz enerji yolağında kritik öneme sahiptir. Jejunum ve ileumda emilir ve depoları, yetersiz alımın başlamasından sonraki 2 hafta içinde tükenir ve tiamin depolarının tükenmesinden 1 hafta sonra klinik semptomlar görülebilir (8).

¹ Nöroloji Uzm., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji AD., dryukselerdal@gmail.com

ve glutamat nörotoksitesini modüle edebilir. E vitamini ayrıca biyolojik zararın oluşumunda, veziküler taşımada ve hücrel transportta rol oynar (47,48).

Sinir sisteminde E vitamini eksikliği spinoserebellar sendrom ve periferik nöropati ile kendini gösterir. Spinoserebellar dejenerasyon, titübasyon, dizartri ve serebellar ataksiye ek olarak derin propriyoseptif bozuklukla sonuçlanan dorsal kök ganglion disfonksiyonu ile ilişkilidir. Serebellar ataksi neredeyse sabit bir özelliktir ve hastalığın seyrinde erken ortaya çıkar. Serebellar sendrom, duruş ve yürüyüşü içerir ve ataksik yürüyüş, dismetri, asinerji ve dizartriden sorumludur. Serebellar belirtiler giderek kötüleşerek ciddi yürüme bozukluklarına yol açar ve tekerlekli sandalyeye bağlı bir duruma yol açabilir. Baş tremoru sıktır ve hastaların %28 ile %73'ünde gözlenir (49, 50).

İzole E vitamini eksikliği (AVED) ile seyreden ataksi, spesifik olarak a-tokoferole bağlanan hücre içi sitozolik bir protein olan a-TTP'nin defektine bağlı olarak nadir görülen otozomal resesif geçişli bir nörodejeneratif hastalıktır. Klinik fenotip Friedreich ataksisine benzer, ancak Friedreich ataksisine daha çok kardiyomiyopati ve bozulmuş glukoz metabolizması eşlik eder. Friedreich ataksisi ile, serebellar ataksi, derin tendon reflekslerinin kaybı, titreşimsel vibrasyon bozuklukları, dizartri, kas zayıflığı ve Babinski işareti dahil olmak üzere birçok özellik benzerdir. Bununla birlikte, kardiyomiyopati AVED'de Friedreich ataksisine göre önemli ölçüde daha nadirdir, oysa baş titübasyonu ve distoni AVED'e özgü gibi görünmektedir. Genellikle skolyoz veya ayak deformitesi yoktur. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ve sinir iletimi çoğu durumda normaldir (51).

Yaygın olarak yağ emilim bozukluğu ile ilişkili diğer klinik özelliklerin yokluğu, spesifik nörolojik semptomların ve çok düşük plazma E vitamini düzeylerinin eşzamanlı varlığı, ayırıcı tanıya rehberlik edebilir. Hastalık, serumdaki düşük E vitamini seviyeleri ile ilişkili klinik özelliklerle teşhis edilebilir. Genetik tanı mümkündür ancak gerekli değildir. AVED fenotipi de abetalipoproteinemiye benzer, çünkü

her iki hastalıkta da klinik belirtiler E vitamini eksikliğinden kaynaklanır. Bununla birlikte, AVED'den farklı olarak, abetalipoproteinemideki E vitamini eksikliği, şiddetli diyare yol açan bir gastrointestinal lipit uptake bozukluğundan kaynaklanır (52).

E vitamini eksikliği ile ilişkili nöropati, büyük miyelinli duyu liflerini etkiler. Diğer nöropatik anormallikler ataksi, kas güçsüzlüğü, pes kavus, skolyoz ve hiporefleksi ve arefleksi içerir. Oftalmopleji, retinitis pigmentosa ve dizartri de görülebilir. Merkezi sinir sistemi daha sık etkilendiğinden, E vitamini eksikliğinin sadece nöropatiye neden olması nadirdir (50,53).

KAYNAKLAR

1. Kumar N. Neurologic presentations of nutritional deficiencies. *Neurologic clinics*. 2010;28(1):107-170.
2. Miller KL, Trifan G, Testai FD. Neurology of Nutritional Deficiencies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;26;19(12):101.
3. Hammond N, Wang Y, Dimachkie MM, et al. Nutritional neuropathies. *Neurologic clinics*. 2013 May;31(2):477-489.
4. Kumar, N. Nutrients and neurology. *CONTINUUM: Life-long Learning in Neurology*. 2017; 23(3):822-861.
5. Mason ME, Jalagani H, Vinik AI. Metabolic complications of bariatric surgery: diagnosis and management issues. *Gastroenterology Clinics*. 2005;34(1): 25-33.
6. Stein J, Stier C, Raab H, et al. The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014 Sep;40(6):582-609.
7. Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, et al. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2021;1498(1):9-28.
8. Gwathmey KG, Grogan J. "Nutritional neuropathies." *Muscle & Nerve*. 2020; 62: 13-29.
9. Saperstein DB, Barohn RJ. Polyneuropathy caused by nutritional and vitamin deficiency. In: Dyck P, editor. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 2051-62.
10. Koike H, Iijima M, Mori K, et al. Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency is identical to beriberi neuropathy. *Nutrition*. 2004;20:961-966.
11. Koike H, Ito S, Morozumi S, et al. Rapidly developing weakness mimicking Guillain-Barré syndrome in beriberi neuropathy: two case reports. *Nutrition*. 2008; 24: 776-780.
12. Emre U, Erdal Y, Söylemez C, Karagöz Y, Mahmutoğlu AS. Wernicke's Encephalopathy: Similar and Different Aspects of the Three Cases. *Archives of Neuropsychiatry*. 2019;57(2):165-168.
13. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, et al. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: a review. *BioMed research international*. 2014;2014:503596.

14. Unsal MA, Kaya D. An Underestimated Diagnosis in Practice: Wernicke Encephalopathy in Two Patients With Cancer. *Journal of Neurological Sciences*. 2017;34:194–198.
15. Basoglu M, Yetimlar Y, Gurgor N, et al. Neurological complications of prolonged hunger strike. *European Journal of Neurology*. 2006;13:1089–1097.
16. Zuccoli G, Santa Cruz D, Bertolini M, et al. *American Journal of Neuroradiology*. 2009 ;30(1):171-6.
17. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology*. 2010;17(12): 1408–1418.
18. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, et al. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(4):974.
19. Fricker RA, Green EL, Jenkins SI, et al. The Influence of Nicotinamide on Health and Disease in the Central Nervous System. *International Journal of Tryptophan Research*. 2018;11:1178646918776658
20. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary Niacin and Risk of Incident Alzheimer's Disease and of Cognitive Decline. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004; 75: 1093–1099.
21. Verdin E. NAD+ in Aging, Metabolism, and Neurodegeneration. *Science*. 2015;350:1208–1213.
22. Kerr JS, Adriaanse BA, Greig NH. Mitophagy and Alzheimer's Disease: Cellular and Molecular Mechanisms. *Trends in neurosciences*. 2017;40: 151–166.
23. Liu D, Pitta M, Jiang H. Nicotinamide Forestalls Pathology and Cognitive Decline in Alzheimer Mice: Evidence for Improved Neuronal Bioenergetics and Autophagy Procession. *Neurobiology of aging*. 2013; 34:1564–1580.
24. Spinneker A, Sola R, Lemmen V, et al. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences-an overview. *Nutricion hospitalaria*. 2007;22:7-24.
25. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2020;26:5-13.
26. Pena IA, MacKenzie A, Van Karnebeek CDM. Current knowledge for pyridoxine-dependent epilepsy: a 2016 update. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2017;12:5–20.
27. Wendolowicz A, Stefanska E, Ostrowska L. Influence of selected dietary components on the functioning of the human nervous system. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2018;69:15-21
28. Hadtstein F, Vrolijk M. Vitamin B-6-Induced Neuropathy: Exploring the Mechanisms of Pyridoxine Toxicity. *Advances in Nutrition* . 2021;12:1911-1929.
29. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5:4760-4775.
30. Czeizel AE, Dudás I, Paput L, et al. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2011;58(4):263-271.
31. Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. *Handbook of clinical neurology*. 2014;120:927-943.
32. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *The lancet neurology*. 2006;5(11):949–960.
33. Koike H, Takahashi M, Ohyama K, et al. Clinicopathologic features of folate-deficiency neuropathy. *Neurology*. 2015;84:1026-1033.
34. Hannibal L, Kim J, Brasch NE, et al. Processing of alkylcobalamins in mammalian cells: A role for the MMACHC (cblC) gene product. *Molecular genetics and metabolism*. 2009; 97:260–266
35. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Frontiers in molecular biosciences*. 2016;3:27.
36. Saperstein DS, Wolfe GI, Gronseth GS, et al. Challenges in the identification of cobalamin-deficiency polyneuropathy. *Archives of neurology*. 2003; 60: 1296–1301.
37. Demir N, Koc A, Üstöl L, et al. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. *Journal of paediatrics and child health*. 2013; 49: 820–824.
38. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition reviews*. 2008; 66: 250–255.
39. Torsvik I, Ueland PM, Markestad T, et al. Cobalamin supplementation improves motor development and regurgitations in infants: results from a randomized intervention study. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 98: 1233–1240.
40. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 85: 193-200.
41. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, et al. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2013;39:458–484.
42. Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annual review of nutrition*. 2014;34:117–141.
43. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A. The interactive effect of improvement of vitamin D status and VDR FokI variants on oxidative stress in type 2 diabetic subjects: a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69: 216–222.
44. Soilu-Hänninen M, Laaksonen M, Laitinen I, et al. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79:152–157.

45. Thouvenot E, Orsini M, Daure's JP, et al. Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2015;22:564–569.
46. Mpandzou G, Aït Ben Haddou E, Regragui W, et al. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Revue neurologique*. 2016;172:109-122
47. Galli F, Azzi A, Birringer M, et al. Vitamin E: emerging aspects and new directions. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017;102:16-36.
48. Brigelius-Flohé R. Vitamin E: the shrew waiting to be tamed. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;46(5):543-554.
49. Hentati F, El-Euch G, Bouhlal Y, et al. Ataxia with vitamin E deficiency and abetalipoproteinemia. *Handbook of clinical neurology*. 2012;103:295-305.
50. Muller DPR. Vitamin E and neurological function. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2010;54(5):710-718.
51. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *The lancet neurology*. 2007;6:245–257.
52. Di Donato I, Bianchi S, Federico A. Ataxia with vitamin E deficiency: update of molecular diagnosis. *Neurological Sciences*. 2010;31:511-5.
53. Puri V, Chaudhry N, Tatke M, et al. Isolated vitamin E deficiency with demyelinating neuropathy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2005;32: 230-235.

BÖLÜM 10

İSTATİSTİKSEL BAKIŞ İLE VİTAMİNLER

Özlem ARIK¹
İbrahim ARIK²

GİRİŞ

Yaşam için temel öğelerden biri olan vitaminlerin eksikliklerine bağlı olarak çeşitli klinik semptomlar meydana gelir ve hastalıklar gelişir. Özellikle yaşlı bireylerde vitamin eksikliklerine sık rastlanmaktadır. Vitamin eksiklikleri tespit edilmiş ise ilk olarak doğal yollarla düzeltilmelidir. Hazır preparatların ise faydadan çok mortalite gibi zararı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (1). Vitaminler içerisinde A, D, E ve K vitaminleri yağda çözünüp vücutta depolanabilir iken; Folat, B ve C vitaminleri suda çözünüp fazla alındıklarında vücuttan atılırlar. Vitaminler günlük belli miktarlarda alınmadığı zaman eksiklik ya da yetersizlikleri sebebiyle farklı klinik problemler oluşmaktadır (2).

Yaşam boyu bireylerin sağlığının korunup geliştirilmesi, fiziksel aktivite alışkanlığı, sağlıklı beslenme, sigara içme alışkanlığının önlenmesi gibi sağlıklı yaşam şeklinin benimsenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması sağlıklı yaşam biçimini oluşturmaktadır (3,4). Kaliteli ve sağlıklı bir yaşam için A, C, D, E, K, B1, B2, B3, B6, B12 ve Folat gibi vitaminlerin günlük belli miktarlarda alınması gerekmektedir. Çoğunluğu güneş ışığından kar-

şılanan D vitamininin eksikliği ile kas-iskelet ağrısı, kas güçsüzlüğü, dengede bozulma, düşme, düşme sonucu kırıklar, kanser, diabetes mellitus, multiple skleroz, astım, alerji, enfeksiyon, depresyon gibi birçok hastalığın ilişkisi bulunmaktadır (5-7). Kan dolaşımındaki en aktif D vitamini şekli 1.25(OH)2D'dir. D vitamininin biyolojik olarak aktif olmayan hali ise 25(OH)D'dir. 25(OH)D'nin kan dolaşımındaki yarılanma ömrü ortalama olarak 14-21 gün olmasına rağmen, 1.25(OH)2D'nin kan dolaşımındaki yarılanma ömrü neredeyse 4 saat gibi kısa bir süredir.

Genel olarak serum 25(OH)D düzeyleri ve kategorileri Tablo 1'de gösterildiği gibidir (8-10).

Tablo 1. Serum 25(OH)D Düzeyleri

Serum 25(OH)D (ng/ml)	D Vitamini Durumları
≤10	Ciddi Eksiklik
10-20	Eksiklik
20-30	Hafif veya Orta Derecede Eksiklik
≥30	Yeterli
40-50	İdeal
>150	Toksisite

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD., ozlem.arik@ksbu.edu.tr

² Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, İİBF, İşletme Bölümü, Sayısal Yöntemler AD., ibrahim.arik@dpu.edu.tr

SONUÇ

Sağlıklı ve kaliteli bir yaşam için her bir vitamine insan vücudunun ihtiyacı vardır. Vitamin düzeylerinin olması gereken aralıkta olmasına dikkat edilmelidir ve beslenme şekli gözden geçirilmelidir. En önemlilerinden olan D vitamini eksikliği bulunan bireylerde, bütün sistemlerde çok farklı türlerde semptomlar görülebilmektedir. İlk sıralarda yer alan sonuçlardan biri de bireyin genel sağlık durumunun ve böylece yaşam kalitesinin etkilenmesidir (69). Örneğin osteoporotik hasta grubundaki hastaların sadece %18'inin D vitamini düzeyinin yeterli (>30 ng/ml) olduğu görülmüştür. D vitamininin kansere karşı olumlu sağlık etkilerini ve koruyucu olduğunu gösteren fazla sayıda çalışma vardır. Dolayısıyla D vitamini eksikliğine karşı önlemler almak gereklidir. Çocuklara D vitamini testi yaptırdıktan sonra eksiklik var ise uygun dozda D vitamini verilmelidir. Çünkü yüksek dozda D vitamini kullanıldığında da zehirlenme ihtimali vardır (27). Vitamin ve mineralleri daha çok hastalıklardan korunmak için kullanan yaşlı bireylerin oranı %32.3 çıkmıştır. En çok magnezyum, kalsiyum, çinko ve demir mineralleri ile C, D ve B12 vitaminlerini kullandıkları tespit edilmiştir (36). Covid-19 döneminde de önem açısından özellikle C ve D vitaminleri başta gelmektedir. Her gün orta düzeyde C vitamini desteği kullanımının hastalıktan koruduğu belirtilmiştir (70). D vitamini yetersizliğinin Covid-19 üzerine olumsuz etkileri olması ile birlikte yeterli düzeyde D vitamini enfeksiyonlar üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Enfeksiyon olasılığını azaltmak için koyulacak hedef, D vitamini seviyesi olan 25(OH)D konsantrasyonunun 40-60 ng/ml (100-150 nmol/l) arasında olmasıdır (68). En iyi bağışıklık sistemi sonuçları için en uygun ve doğru beslenme şekli tercih edilmelidir. Akdeniz diyeti de bunlardan biridir (70,71). Vitamin takviyelerinin de doğal yollar ile alınması da yan etki ve vitamin kompleksi gibi sorunları önleyecektir (2).

KAYNAKLAR

1. Thomas DR. Vitamins In Aging, Health, And Longevity. *Clinical Interventions in Aging*. 2006;1:81-91.
2. Cankurtaran M, Kızıllarslanoğlu MC. Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı Yönünden Vitaminlere Genel Bir Bakış. *Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni*. 2015; 2(7):1-15.
3. Strain JJ. Optimal Nutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999;58:395-396.
4. Yücecan S. Fonksiyonel Besinler ve Bilimsel Yaklaşımlar. 8. *Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, Kongre Kitabı 1, Dicle Üniversitesi Basımevi*. 2002;94-100.
5. Reginster JY. The High Prevalence Of Inadequate Serum Vitamin D Levels And Implications For Bone Health. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(49):579-585.
6. Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D In The Aging Musculoskeletal System: An Authentic Strength Preserving Hormone. *Molecular Aspects of Medicine*. 2005;26(3):203-219.
7. Devrimsel G, Türkyılmaz A, Kırbaz A. Premenopozal Kadınlarda D Vitamini Yetersizliğinin Yaşam Kalitesine Etkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2014;15(3):251-255.
8. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(15):1547-1556.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı, Şubat 2018. [Online]. <https://hsgm.saglik.gov.tr> [Accessed: 03.09.2021].
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi, 25.04.2011. [Online]. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11161/gebele-re-d-vitamini-destek-programi-rehberi.html> [Accessed: 03.09.2021].
11. Demir D, Dinçer H, Kудay H. COVID-19'da D Vitamininin ve Eczacının Rolü. *Journal of Medical Sciences*. 2021;2(4):20-37.
12. Kılıç E, Şanlıer N. Üç Kuşak Kadının Beslenme Alışkanlıklarının Karşılaştırılması. *Kastamonu Eğitim Dergisi*. 2007;15(1):31-44.
13. Türker A, Yüksel O. Beslenmede Vitaminlerin Önemi. *Beslenme ve Obezite*. 2020;7-32.
14. Group W. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL), in Quality of life assessment: international perspectives. *Springer*. 1994;41-57.
15. Zittermann A. Vitamin D In Preventive Medicine: Are We Ignoring The Evidence? *British Journal of Nutrition*. 2003;89(5):552-572.
16. Balcancı O. D Vitamin Düzeyinin Denge Ve Düşme Riski Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi*. 2019;1-102.
17. Carr JA, Gibson B, Robinson PG. Measuring Of Life Is Quality Of Life Determined By Expectations Or Experience. *BMJ*. 2001;322:1240-1243.
18. Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M et al. Psychometric Evaluation Of The SF-36 Health Survey In Medicare Managed Care. *Health Care Financing Review*. 2004;25(4):5-25.

19. Motsinger S, Lazovich D, MacLehose RF et al. Vitamin D Intake And Mental Health-Related Quality Of Life In Older Women: The Iowa Women's Health Study. *Maturitas*. 2012;71(3):267-273.
20. İnci K. D Vitamini Eksikliği Olan Kişilerde Tedavinin Lipid Parametreleri, İnsülin Direnci, Vücut Kompozisyon Ölçümleri, Kas Gücü, Yaşam Kalitesi Ve Depresyon Üzerine Etkisi. *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi*. 2014;1-75.
21. Küçük SC. 50 Yaş ve Üzeri Kadınlarda D Vitamini Ve Probiyotik Takviye Edilmiş Yoğurdun Günlük Tüketiminin Yaşam Kalitesi, Depresyon, Antropometrik Ölçümler Ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*. 2019;1-178.
22. Bischoff-Ferrari HA. Relevance Of Vitamin D In Muscle Health. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13:71-77.
23. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal Health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:141-160.
24. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014;20:71-74.
25. Namdar N, Arıkan İ. Alopesi Areata ve Vitiligo Hastalarında D Vitamini Düzeyinin Yaşam Kalitesi ile İlişkisi. *Türk Journal Osteoporosis*. 2019;25:35-39.
26. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, et al. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı. *Ankara Medical Journal*. 2014;14(4):162-171.
27. Başaran S, Güzel R, Benlidayı İ, et al. Osteoporozda Vitamin D Düzeyinin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. *Osteoporoz Dünyasından*. 2006;12(2):35-38.
28. Vural H. Fibromiyalji Sendromlu Ve Romatoid Artritli Hastalarda D Vitamini Düzeylerinin Yaşam Kalitesine Etkisinin Karşılaştırılması. *Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi*. 2019; 1-92.
29. Hepgüler S. Yaşlı Osteoporozunda D Vitamininin Rolü-Tanı Ve Tedavi. *Osteoporoz Dünyasından*. 2010; Özel Sayı.
30. Akpınar P, İçağasıoğlu A. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2012;18:13-18.
31. Akyol A, Bilgiç P, Ersoy G. Fiziksel Aktivite, Beslenme Ve Sağlıklı Yaşam. *T.C. Sağlık Bakanlığı*. 2008;729:3-24.
32. Memorial. Okul Başarısı için Çocuklara Vitamin Takviyesi Gerekli mi? [Online]. <https://www.memorial.com.tr/saglik-rehberi/okul-basarisi-icin-cocuklara-vitamin-takviyesi-gerekli-mi> [Accessed: 02.02.2022].
33. İbni Sina Hastanesi. Çocuklarda Görülen Vitamin Eksiklikleri. [Online]. <http://www.ibnisinahastanesi.com.tr/ibni-sina-sosyal/cocuklarda-gorulen-vitamin-eksiklikleri> [Accessed: 02.02.2022].
34. World Health Organization. Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995-2005: WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. *Geneva: World Health Organization*. 2009:68.
35. Yazıcı S, Çelik T, Seyrek K. Çocukluk Çağında Anemi Sıklığı. *İzmir Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2012;2:6-9.
36. Houston DK, Johnson MA, Nozza RJ, et al. Age-Related Hearing Loss, Vitamin B-12, And Folate In Elderly Women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69:564.
37. Çakıroğlu FP, Haklı G. Yaşlıların Kardiyovasküler Hastalıklara İlişkin Beslenme Bilgileri Ve Alışkanlıklarının İncelenmesi. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*. 2009;(2):89-104.
38. UpToDate. Vitamin Supplementation In Disease Prevention. [Online]. <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-supplementation-in-disease-prevention> [Accessed: 27.01.2022].
39. Akkan AG. Vitaminler. *Akılci İlaç Sempozyumu; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, 1999.
40. Park S, Johnson M, Fischer, JG. Vitamin And Mineral Supplements: Barriers And Challenges For Older Adults. *Journal of Nutrition for the Elderly*. 2008;27(3-4):297-317.
41. Kılıç N, Demir G, Çalıskan Ç. Kronik Hastalığı Olan Yaşlılarda Vitamin Ve Mineral Kullanım Özelliklerinin Belirlenmesi. *Elderly Issues Research Journal (Eirj)*. 2020;13(2), 123-130.
42. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington DC: *The National Academies Press*. 2006; 530-541.
43. Tufan A. Yaşlılıkta Vitamin ve Eser Elementlerin Akılcı Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics*. 2016;2(2):77-80.
44. Wesa KM, Segal NH, Cronin AM, et al. Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Survival in Advanced Colorectal Cancer: A Retrospective Analysis. *Nutrition and Cancer*. 2015;(67):424-430.
45. Holick MF. Vitamin D: A D-Lightful Health Perspective. *Nutrition Review*. 2008;(66):182-94.
46. Alptekin İM. Anti-Kanser Etkiler Işığında D Vitamini ve Kanser. *ACU Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;2:70-74.
47. Zhang L, Wang S, Che X, et al. Vitamin D And Lung Cancer Risk: A Comprehensive Review And Meta- Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36:299-305.
48. Grant WB, Holick MF. Benefits And Requirements Of Vitamin D For Optimalhealth: A Review. *Alternative Medicine Review*. 2005;10:94-111.
49. Sert H, Çetinkaya S, Aygün D. D Vitaminin Obezite, Diabetes Mellitus, Hipertansiyon ve Kanser İle İlişkisi. *Journal of Human Rhythm*. 2015;1(4):143-149.
50. Özkan B, Döneray HD. Vitamininin İskelet Sistemi Dışı Etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011;54:99-119.
51. Aksu BM, Sarıyer ET. Kolorektal Kanser ve D Vitamini. *Journal of Health Services and Education*. 2020;4(2):39-44.
52. Kaya A. Meme Kanseri Hastalarının Kemoterapi Sürecinde Beslenme Durumu, Bazı Biyokimyasal Parametreler Ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi*. 2019;1-129.
53. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *N Engl J Medicine*. 2007;(357):266-281.
54. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D Nutritional Policy Needs A Vision For The Future. *Exp Biol Med*. 2010;235(9):1034-1045.
55. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective Study Of Predictors Of Vitamin D Status And Cancer Incidence And Mortality In Men. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(7):451-459.
56. Tanyıldız HG, Yavuz G, Ünal E, et al. Tanı Anında Vitamin D Eksikliği Saptanan Kanser Hastalarının Vitamin D Düzeyleri ve Vitamin D Eksikliği Etiyolojilerinin Araştırılması.

- Van Tıp Dergisi*. 2019;26(1):24-28.
57. Iddir M, Brito A, Dingeo, G, et al. Strengthening The Immune System And Reducing Inflammation And Oxidative Stress Through Diet And Nutrition: Considerations During The COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):1562.
 58. Arslan E. Bazı Vitaminlerin Bağışıklık Sistemi ve Covid-19 Tedavisindeki Etkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2021;25:185-19.
 59. Carr AC, Rowe S. The Emerging Role Of Vitamin C İn The Prevention And Treatment Of COVID-19. *Nutrients*. 2020;12:3286.
 60. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, et al. Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19. *Drugs*. 2020;80(14):1383-1396.
 61. Lessan N, Saadane I, Alkaf B, et al. The Effects of Ramadan Fasting on Activity and Energy Expenditure. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018;107(1):54-61.
 62. Ünal O. Covid-19 Tedavisinde Vitamin C Ve Vitamin D. *Med JSDU*. 2021;(ozelsayi-1):97-100.
 63. Yurtdaş G, Çalık G, Yalçın T, et al. Covid-19 Pandemi Sürecinde Anne Sütü ile Beslenmenin Önemi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2020; 5(2): 153-158.
 64. Kumari P, Dembra S, Dembra P, et al. The Role Of Vitamin C As Adjuvant Therapy İn COVID-19. *Cureus*. 2020;12(11): e11779.
 65. Muslu M, Ersü D. Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2/COVID-19) Pandemisi Sırasında Beslenme Tedavisi ve Önemi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2020;48(1):73-82.
 66. Mattiuzzi C, Lippi G. Which Lessons We Learn From The 2019 Novel Coronavirus Outbreak. *Ann Transl Med*. 2020;8(3):48.
 67. Genç A, Sevim DG, Özen AT, et al. Vitamininin Çeşitli Hastalıklardaki Nadir Kullanım Alanları. *Ankara Tıp Üniversitesi Fakültesi Mecmuası*. 2015;68(2):55-60.
 68. Ekim M, Ekim H. Yaşlılarda Kısıtlama Döneminde D Vitamini Düzeyleri. *Euroasia Journal of Mathematics, Engineering, Natural & Medical Sciences International Indexed & Refereed*. 2020;7(11):64-71.
 69. Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, et al. Psychometric Evaluation Of The SF-36 Health Survey İn Medicare Managed Care. *Health Care Financ rev*. 2004;25(4):5-25.
 70. Özay HY, Mungan İ, Ercan GÇ, et al. Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Edilen Yaşlı Hastaların D-Vitami Düzeylerinin Prognoz Üzerine Etkisi. *J Contemp Med*. 2020;10(1):13-17.
 71. Yaşar R, Aytekin Ö. Covid-19 ve Beslenme Arasındaki İlişkiye Güncel Bir Bakış. *Akademik Gıda*. 2021;19(1):108-115.

BÖLÜM 11

KULAK BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI PRATIĞİNDE D VİTAMİNİ

Mümtaz Taner TORUN¹

GİRİŞ

D vitamini, yağda eriyen vitaminler arasında yer alan ve uygun biyolojik ortamlarda vücut tarafından sentezlenebilen hem hormon hem de hormon öncülleri olan bir çeşit steroldür. İnsan vücudunda sentezlenebilen tek vitamin olma özelliğini taşır ve ciltten endojen olarak üretilir. Ayrıca besinlerle bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvansal gıdalarda bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) olarak alınabilir. Güneşteki 290-320 nano metre dalga boyuna sahip ultraviyole (UV) B radyasyonu kutanöz dehidrokolesterolü previtamin D3'e dönüştürür. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunun sağlanmasıdır. Bu etkilerini D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D'nin yüksek afiniteli D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanması ile bu biyolojik etkilere aracılık edecek genlerin transkripsiyonlarını regüle ederek gerçekleştirir (1). Genom içinde geniş gen aralıklarının transkripsiyonunu değiştirebilen 2700'den fazla VDR ile büyük bir pleiotropiktir. İnsan katelidini olan hCAP-18 (LL-37), fa-

gositik- vakuollerde mikrobiyal öldürmeyi artırır, nötrofiller ve monositler için kimyasal-çekici (chemoattractant) olarak hareket eder ve D vitamini bağımlı bir mekanizmaya sahiptir (2). Kandaki D vitamini prohormon olan 25 (OH) D metabolitinin ölçümüyle belirlenir. 25(OH)D düzeyinin 30 ng/mL den yüksek olması "yeterlilik", 21 ile 29 ng/mL arasında olması "yetersizlik" ve 20 ng/mL den düşük olması "eksiklik" olarak kabul edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda D vitamininin T-helper 2 (Th2) hücrelerini uyarak anti-inflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF- β) artırdığı, Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN- γ ve TNF- α) üretimini azalttığı gösterilmiştir (3). D vitamini, çeşitli hücre tiplerinde hücresel çoğalma, farklılaşma, apoptoz ve anjiyogenez gibi temel düzenleyici mekanizmalarda yer alır. Solunum epiteli doğal bağışıklık sağlayan D vitamini tarafından düzenlenen genlerin ekspresyonunu artırmak için aktif olmayan D vitaminini aktif 1, 25 (OH) D3'e dönüştürebilir (4). Bu nedenle D vitamini anahtar bir immünomodülatör olup eksikliğinde orta kulak enfeksiyonu, retraksiyon cebi ve kolesteatoma insidansı art-

¹ Doç. Dr. Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları AD., mtorun@bandirma.edu.tr

hastalarda anlamlı olarak daha düşük D vitamini seviyeleri belirlemişler, bu nedenle DBE' li hastalarda gerekli tıbbi ve cerrahi işlemlere ek olarak D vitamini düzeylerinin kontrol edilmesi ve eksiklik durumunda replasman yapılmasının ileriki yaşlarda tekrarlayabilecek DBE insidansını azaltacağını bildirmişlerdir.

D vitamini eksikliği olan hastaların, D vitamini normal olan grupla kıyaslandığı bir çalışmada vokal trakt rahatsızlık puanları benzer olarak bulunmuş ancak bazı vokal trakt hastalık semptomlarının sıklığı ve şiddeti daha yüksek olarak saptanmıştır (70). Bunun nedeni laringofaringeal kompleks ile kas iskelet sistemi arasındaki yapı benzerliğine dayandırılabilir. Hindistan' da kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada da benzer olarak laringofaringeal reflü ile D vitamini arasında bir ilişki saptanamadığı bildirilmiştir (71). Ayrıca D vitamininin ses üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada da D vitamininin ses sağlığı ile ilişkisi saptanamamıştır (72).

Epistaksis çocukluk çağlarında daha sık olmakla birlikte erişkin yaşlarda da görülen travmatik nedenler, koagulopatiler, herediter hemorajik telanjektazi (HHT) gibi kalıtsal hastalıkların neden olabileceği bir durumdur. Sıklıkla nazal mukozanın anteriorundaki Kisselbach pleksusu bölgesinde görülür. D vitamini inflamasyon ve enfeksiyonda koruyucu ve tedavi edici rol oynayarak idiyopatik epistaksisli çocuklara fayda sağlayacağı, primer epistaksisli çocuklarda koruyucu ve destekleyici tedavi için optimal D vitamini düzeylerinin sağlanması önemli olabileceği bildirilmektedir (73). Farklı bir çalışmada ise HHT' de D vitamininin epistaksis sıklığı ve süresi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (74).

SONUÇ

D vitamininin immun sistem üzerindeki etkileri son yıllarda üzerinde durulan bir konudur. Birçok hastalıkların temelindeki bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde D vitamininin önemli katkılarının olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca apoptozun uyarılması ve anjiyogenez inhibisyonu gibi süreçler

üzerindeki etkisi sayesinde BBK' lerin yanı sıra vücuttaki diğer bazı kanser türlerinin tedavisi sırasında D vitamininden faydalanılmaktadır. Sinir sistemi üzerindeki akson koruma, rejenerasyon özellikleri ve nöromodülatör etkisi ile özellikle periferik sinir hastalıkları için ana tedaviye ek olarak D vitamini kullanımları artık gündemdedir. D vitamininin serum seviyesinin 30 ng/mL' nin üzerinde olması birçok hastalıkta yeterli seviyeyi ifade etse de bu seviyenin özellikle bazı D vitamini direnci olan otoimmün hastalıklarda ve COVID-19 tedavisinde çok daha yüksek olması gerektiği ifade edilmektedir. Kış aylarında ve güneş görme oranı daha az olan ülkelerde D vitamini seviyelerinin takibi ve eksikliğin tamamlanması; kulak burun ve boğaz hastalıkları yanında D vitamin ilişkili çeşitli hastalıkların önlenmesi, tekrarlaması ve hastalıkların daha hafif atlatılması açısından önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*; 2005;289(1): 8-28.
2. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J*; 2005;19(9): 1067-1077.
3. Gülerüz B, Hashimoto tiroiditi olan hastalarda D vitamini düzeyi, IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , TNF- α düzeyleri ve D vitamini reseptör gen polimorfizminin araştırılması. *Yüksek lisans tezi*, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014.
4. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol*; 2008;181(10): 7090-7099.
5. Taneja MK, Taneja V. Role of vitamin D in prevention of deafness. *Indian J Otolaryngol* 2012;18(2):55-57.
6. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*; 2008;87(4): 1080-1086.
7. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol*; 2009;158(1): 20-5.
8. Brookes GB. Vitamin D deficiency and deafness: 1984 update. *Am J Otol*; 1985;6(1): 102-107.
9. Meier JD, Enepekides DJ, Poirier B, et al. Treatment with 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 (vitamin D3) to inhibit carcinogenesis in the hamster buccal pouch model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 2007;133(11): 1149-1152.
10. Huang Z, Liu Y, Huang Z, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 alleviates salivary adenoid cystic carcinoma progression by suppressing GPX1 expression through the NF- κ B pat-

- hway. *Int J Oncol*; 2016;48(3): 1271-1279.
11. Shintani T, Rosli SNZ, Takatsu F, et al. Eldecalcitol (ED-71), an analog of 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3 as a potential anti-cancer agent for oral squamous cell carcinomas. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 2016;164: 79-84.
 12. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 2008;4(2): 80-90.
 13. Weber G, Heilborn JD, Chamorro Jimenez CI, et al. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol* 2005;124(5): 1080-1082.
 14. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*; 2002;112 Suppl 6A:4-12.
 15. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*; 2003;361(9351): 51-59.
 16. Li HB, Tai XH, Sang YH, et al. Association between vitamin D and development of otitis media: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*; 2016;95(40): e4739.
 17. Taneja MK, Taneja V. Vitamin D deficiency in E.N.T. Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;65(1): 57-60.
 18. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*; 2009;169(4): 384-390.
 19. Akcan FA, Dündar Y, Akcan HB, et al. Evaluation of nasal mucociliary clearance time in patients with Vitamin-D deficiency. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276(4):1075-1080.
 20. Yıldız İ, Ünüvar E, Zeybek Ü, et al. Çocuklarda Yineleyen Tonsillofarenjitte D Vitamininin Rolü. *Çocuk Dergisi* 2012;12(3): 132-138.
 21. Stagi S, Bertini F, Rigante D, et al. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervicaladenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; 2014;78(6): 964-968.
 22. Mahamid M, Agbaria K, Mahamid A, et al. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(3): 362-364.
 23. Toujani S, Kaabachi W, Mjid M, et al. Vitamin D deficiency and interleukin-17 relationship in severe obstructive sleep- apnea-hypopnea syndrome. *Ann Thorac Med*; 2017;12(2): 107-113.
 24. Fan GK, Wang H, Takenaka H. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*; 2007;127(5): 521-526.
 25. Li B, Wang M, Zhou L, et al. Association between serum vitamin D and chronic rhinosinusitis: A meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol*; 2021;87(2): 178-187.
 26. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*; 2012;50(1): 1-12.
 27. Ozkara S, Keles E, İlhan N, et al. The relationship between Th1/Th2 balance and 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3 in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2012;269(12): 2519-2524.
 28. Shahangian A, Schlosser RJ. Role of Vitamin D in Pathogenesis of Chronic Sinusitis with Nasal Polyposis. *Adv Otorhinolaryngol* 2016;79: 86-90.
 29. Mulligan JK, Bleier BS, O'Connell B, et al. Vitamin D3 correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clin Exp Immunol*; 2011;164(03): 312-320.
 30. Kagoya R, Kondo K, Kishimoto-Urata M, et al. A murine model of eosinophilic chronic rhinosinusitis using the topical application of a vitamin D3 analog. *Allergy*; 2021;76(5): 1432-1442.
 31. Tian HQ, Cheng L. The role of vitamin D in allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy* 2017;7(2): 65-73.
 32. Awan NU, Sohail SK, Naumeri F, et al. Association of Serum Vitamin D and Immunoglobulin E Levels With Severity of Allergic Rhinitis. *Cureus*; 2021;13(1): e12911.
 33. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*; 2020;12(11): 3361.
 34. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, et al. COVID-19 and high-dose Vitamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*; 2020;21(1): 1031.
 35. Taneja MK, Taneja V. Role of ENT surgeons in the national program for prevention and control of deafness. *Indian J Otolaryngol*; 2012;3(18): 119-121.
 36. Zou J, Minasyan A, Keisala T, et al. Progressive hearing loss in mice with a mutated vitamin D receptor gene. *Audiol Neurootol*; 2008;13(4): 219-230.
 37. De Chicchis AR, Park S, Marseli H, et al. Vitamin D and calcium deficiency initiated in pregnancy and maintained after weaning accelerate auditory dysfunction in the offspring in BALB/cMice. *Nutrition Research*; 2006;26(9): 486-491.
 38. Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, et al. Vitamin D as a neuroactive substance: Review. *Scientific World Journal*; 2006;26(6): 125-139.
 39. Brookes GB. Vitamin D deficiency--a new cause of cochlear deafness. *J Laryngol Otol*; 1983;97(5): 405-420.
 40. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang GH, et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam offspring study. *Int J Audiol*; 2011;50(5): 313-320.
 41. Torun MT, Kanmaz L, Yalçın Y, et al. Do body mass index and demographic data affect subjective tinnitus? *Int J Clin Exp Med*; 2016;9(5): 8610-8614.
 42. Ghazavi H, Kargoshaie AA, Jamshidi-Koohsari M. Investigation of vitamin D levels in patients with Sudden Sensory-Neural Hearing Loss and its effect on treatment. *Am J Otolaryngol*; 2020;41(2): 102327.
 43. Ikeda K, Kobayashi T, Itoh Z, et al. Evaluation of vitamin D metabolism in patients with bilateral sensorineural hearing loss. *Am J Otol*; 1989;10(1):11-13.
 44. Cammargo CA, Rifas-Shiman SL, Liuonjua AA, et al. Prospective study of maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of wheezing illnesses in children at age 2 years. *J Allergy Clin Immunol*; 2006;117: 721-722.
 45. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood

- wheezing. *Am J Clin Nutr*; 2007;85: 853-859.
46. Ross MD. Calcium ion uptake and exchange in otoconia. *Adv Otorhinolaryngol*; 1979;25: 26-33.
 47. Büki B, Jünger H, Zhang Y, et al. The Price of Immune Responses and the Role of Vitamin D in the Inner Ear. *Otol Neurotol*; 2019;40(6): 701-709.
 48. Yamanaka T, Shiota S, Sawai Y, et al. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope*; 2013;123(11): 2813-2816.
 49. Talaat HS, Abuhadied G, Talaat AS, et al. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2015;272: 2249-2253.
 50. Chen J, Zhang S, Cui K, et al. Risk factors for benign paroxysmal positional vertigo recurrence: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol*; 2021;268(11): 4117-4127.
 51. Bakhshaei M, Moradi S, Mohebi M, et al. Association between serum vitamin D level and Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 2022;166(1): 146-150.
 52. Büki B, Jünger H, Lundberg YW. Vitamin D supplementation may improve symptoms in Meniere's disease. *Med Hypotheses*; 2018;116: 44-46.
 53. Yıldırım YS, Apuhan T, Düzenli S, et al. Otosclerosis and vitamin D receptor gene polymorphism. *Am J Otolaryngol*; 2013;34(5): 454-457.
 54. Gedlicka C, Hager G, Weissenböck M, et al. 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ induces elevated expression of the cell cycle inhibitor p18 in a squamous cell carcinoma cell line of the head and neck. *J Oral Pathol Med*; 2006;35(8): 472-478.
 55. Yang S, Tsai C, Pan Y, et al. MART-10, a newly synthesized vitamin D analog, represses metastatic potential of head and neck squamous carcinoma cells. *Drug Des Devel Ther*; 2016;10: 1995-2002.
 56. Grimm M, Shokri B, Alexander D, et al. Is 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ receptor expression a potential Achilles' heel of CD44+ oral squamous cell carcinoma cells? *Target Oncol*; 2013;8(3): 189-201.
 57. Anand A, Singh S, Sonkar AA, et al. Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. *Contemp Oncol (Pozn)*; 2017;21(2): 145-151.
 58. Heidari Z, Nikbakht M, Mashhadi MA, et al. Vitamin D deficiency associated with differentiated thyroid carcinoma: A case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*; 2017;18(12): 3419-3422.
 59. Roskies M, Dolev Y, Caglar D, et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; 2012;41(3): 160-163.
 60. Stepien T, Krupinski R, Sopinski J, et al. Decreased 1-25 dihydroxyvitamin D₃ concentration in peripheral blood serum of patients with thyroid cancer. *Arch Med Res*; 2010;41(3): 190-194.
 61. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*; 2011;15(7): 1957-1997.
 62. Fu TY, Hou YY, Chu ST, et al. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase as prognostic markers in patients with buccal mucosal squamous cell carcinomas. *Head Neck*; 2011;33(11): 1606-1615.
 63. Wang L, Chen X, Cheng ZX, et al. Association of vitamin D receptor and its genetic polymorphisms with nasopharyngeal carcinoma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*; 2017;31(23): 1803-1806.
 64. Huang X, Cao Z, Zhang Z, et al. No association between Vitamin D receptor gene polymorphisms and nasopharyngeal carcinoma in a Chinese Han population. *Biosci Trends*; 2011;5(3): 99-103.
 65. Groves NJ, Burne THJ. The impact of vitamin D deficiency on neurogenesis in the adult brain. *Neural Regen Res*; 2017;12(3): 393-394.
 66. Montava M, Garcia S, Mancini J, et al. Vitamin D₃ potentiates myelination and recovery after facial nerve injury. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2015;272(10): 2815-2823.
 67. Şencan Z, Bayar Muluk N, Şahan MH. Smell regions in patients with vitamin D deficiency: An MRI evaluation. *J Neurol Surg B Skull Base*; 2021;82(5): 593-600.
 68. Shin YH, Ha EK, Kim JH, et al. Serum vitamin D level is associated with smell dysfunction independently of aeroallergen sensitization, nasal obstruction, and the presence of allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*; 2021;32(1): 116-123.
 69. Gozeler MS, Sakat MS, Kilic K, et al. Are vitamin D levels associated with risk of deep neck infection? *Ear Nose Throat J*; 2021;100(3):161-163.
 70. Hamdan AL, Fakhri G, Haddad G, et al. Effect of vitamin D deficiency on the laryngo-pharyngeal tract. *Am J Otolaryngol*; 2017;38(3): 333-336.
 71. Saini S, Pandey R, Singh N, et al. Prevalence and correlation of laryngopharyngeal reflux in females with vitamin D deficiency in a multi-specialty polyclinic in New Delhi, India. *J Arch Mil Med*; 2020;8(2): e109716.
 72. Hamdan AL, Ziade G, Saredidine D, et al. Effect of vitamin D deficiency on voice. *Am J Speech Lang Pathol*; 2017;26(3): 865-872.
 73. Almis H, Bucak IH, Caliskan MN, et al. Evaluation of vitamin D levels in children with primary epistaxis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; 2016;89: 97-101.
 74. Weber LM, McDonald J, Whitehead K. Vitamin D levels are associated with epistaxis severity and bleeding duration in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Biomark Med*; 2018;12(4): 365-371.

BÖLÜM 12

VİTAMİNLER VE CİLT SAĞLIĞI

Ayşe Nur DEĞER¹
Hakkı DEĞER²

GİRİŞ

Deri iç organlarımız için koruyucu bir örtüdür. Ayrıca vücudun sıvı dengesi için önemli olan deri mekanik zedelenmelere karşı da bariyer olarak fonksiyon görür. Skuamoz epitel hücreleri keratin üretirler. Epidermis içerisinde melanositler kahverenkli bir pigment olan melanin üretirler. Melanin güneş ışığındaki zararlı ultraviyole ışınlarına karşı koruyucudur. Epitel içerisinde Langerhans hücreleri dendritik hücreler olup antijenleri işleyerek lenfoid hücrelere bilgi aktarırlar(1).

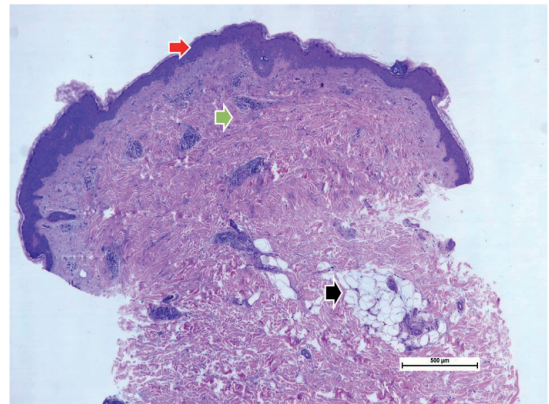
Sinir hücreleri ve aksonlar deri için zararlı faktörleri haber verirler. Epitel içinde yer alan merkel hücreleri derinin nöroendokrin fonksiyonundan sorumludur ve mekanoreseptör fonksiyonu üstlenirler. Ter bezleri vücut sıcaklığını dengede tutar. Kıl folikülleri kıl shaftını üretirler ve kök hücreleri barındırırlar. Dermal dentositler yara iyileşmesinin erken döneminde önemli olan faktörXIIIa üretiminden sorumludur(1).

Deriyi oluşturan hücreler arasında önemli bir denge vardır. Bu dengenin kaybı kırışıklıklar, saç dökülmesi gibi estetik problemlere yol açabilir

ama daha önemlisi büllöz hastalıklar, döküntülü cilt hastalıkları ve hatta neoplazilere yol açabilir(1).

Deri büyük bir organ olup total vücut ağırlığının 1/6'sını oluşturur. Deri vücudun maruz kalacağı ultraviyole ışınları, mikroorganizmalar, kimyasal ajanlar, ısı değişiklikleri, dehidratasyon gibi dış etkenlere karşı fiziksel ve kimyasal bir bariyer oluşturur(2).

Deri histomorfolojik olarak epidermis, dermis ve subkutan doku olmak üzere 3 ana tabakadan oluşur (3).



Figür 1. Derinin histomorfolojik yapısı -Epidermis kırmızı, dermis yeşil, subkutan doku siyah okla işaretlenmiştir H&E X4.

¹ Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Patoloji AD., aysenur.deger@ksbu.edu.tr

² Op. Dr., KSBÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD., ayhade@yahoo.com

(kolekalsiferol)' den sentezlenir. Aktif D vitamini sentezi için cildin güneş ışığındaki ultraviyole B (UVB) ile temas etmesi gerekir. D vitamininin aktif formu 1-25 dihidro vitamin D3 tür. D vitamini kemik, iskelet sistemi fonksiyonları ve kemik mineralizasyonunda görevlidir. Aynı zamanda immün sistem fonksiyonları için de önemlidir(6, 7).

Aktif D3 vitamini (1-25 D3) doğuştan gelen bağışıklık elemanı olan kathelisidin antimikrobiyal peptid (CAMP) seviyesini artırarak derinin antimikrobiyal savunmasını kuvvetlendirir. Aktif D vitamini deride keratinosit proliferasyonunu baskılar. D vitamini bu özelliği nedeni ile deride proliferasyon ile karakterize olan psöriyazis gibi bazı cilt hastalıklarının tedavisinde topikal olarak kullanılır. Kathelisidin antimikrobiyal peptid(CAMP) üretimi sayesinde D vitamini deride inflamasyonu baskılar, anjiogenezi düzenler, yara iyileşmesine katkıda bulunur (6).

E VİTAMİNİ VE CİLT SAĞLIĞI

E vitamini yağda eriyen vitaminler grubundadır. Biyolojik olarak aktif formu alfa tokoferoldür. Anti-oksidan özellikte, serbest radikallere karşı etkili bir vitamindir. Bu özelliği nedeni ile E vitamini ultraviyole radyasyon ile oluşan cilt hasarını azaltıcı ve engelleyici niteliğe sahiptir. Ultraviyole ile oluşan yaşlanma etkileri ve ciltde ultraviyole hasarı sonucu oluşan neoplaziler için engelleyici özelliği vardır. E vitamini metalloproteinaz1 (MMP-1) ekspresyonunu azaltarak deride kollajen yıkımını azaltır. E vitamini C vitamini ile birlikte topikal olarak kullanıldığında deride ultraviyole nedeni ile oluşan eritemi engeller(6).

Atopik dermatit, psöriyazis gibi inflamatuvar cilt lezyonlarında hastanın serumda E vitamini normal bireylerle karşılaştırıldığında azalmış görünmektedir. Bu bulguda E vitamininin ciltde inflamasyonu azaltıcı etkisini desteklemektedir(13).

E vitamini inflamatuvar prostoglandinler, proinflamatuvar sitokinler, siklooksijenaz-2 ve NADPH-oksidadaz oluşumunu baskılayarak ciltde inflamasyonu azaltır.İnflamatuvar dermatozlarda sistemik olarak verilen E vitamini desteği de faydalı olabilir(6).

Sonuç olarak cildimizde vücudumuzun önemli bir parçasıdır. Tüm beden sağlığı ile birlikte cilt sağ-

lığı için de yeterli ve dengeli beslenmeye ihtiyaç vardır. Cilt yaşlanmasının yavaşlatılması, ultraviyolenin zararlı etkilerinden korunmak, hatta ciltde gelişebilecek neoplazilere karşı korunmak için A,-C,E vitaminleri başta olmak üzere vitamin ve mineraller bakımından yeterli ve dengeli beslenmeye ihtiyaç vardır. Ayrıca vitaminler cildi yaşlanma etkilerinden korumak için ve bazı inflamatuvar dermatozların tedavisinde topikal ve sistemik olarak kullanılmaktadır(5, 6).

KAYNAKLAR

1. Aster Vinay, K Abbas,Aster Jon. *Robbins Basic Pathology*. editor: Elsevier Health Center; 2017.
2. Pérez-Sánchez A, Barrajón-Catalán E. Nutraceuticals for Skin Care: A Comprehensive Review of Human Clinical Studies. *Nutrients*, 2018;10(4) 403. doi: 10.3390/nu10040403.
3. Myers JL,Goldblum JR,Lamps LWat al. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 11th Edition ed. Myers JGLJ-MJ, editor: Elsevier; 2017. 2306 p.
4. Czajka A, Kania EM, Genovese L, Corbo A, Merone G, Luci C, et al. Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial effect on joint and general wellbeing. *Nutrition research* (New York, NY). 2018;57:97-108.
5. Michalak M, Pierzak M. Bioactive Compounds for Skin Health: A Review. *Nutrients*, 2021;13(1) doi: 10.3390/nu13010203.
6. Park K. Role of micronutrients in skin health and function. *Biomolecules & therapeutics*. 2015;23(3):207-217.
7. Ofoedu CE, Iwouno JO, Ofoedu EO, et al. Revisiting food-sourced vitamins for consumer diet and health needs: a perspective review, from vitamin classification, metabolic functions, absorption, utilization, to balancing nutritional requirements. *Peer J* 2021;9:e11940, doi: 10.7717/peerj.11940.
8. Harris TA, Gattu S, Propheter DC, et al. Resistin-like Molecule α Provides Vitamin-A-Dependent Antimicrobial Protection in the Skin. *Cell host & microbe*. 2019;25(6):777-788.e8.
9. Roche FC, Harris-Tryon TA. Illuminating the Role of Vitamin A in Skin Innate Immunity and the Skin Microbiome: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(2) doi: 10.3390/nu13020302.
10. Scott GM. Vitamin B complex as a deterrent to skin irritation. *British journal of cancer*. 1954;8(4):693-697.
11. Glaser EM, Livett BH. Effect of vitamin-B complex on healthy people in a warm climate. *British medical journal*. 1957;1(5031):1331-1332.
12. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients*. 2017;9(8). doi: 10.3390/nu9080866.
13. Liu X, Yang G, Luo M, et al. Serum vitamin E levels and chronic inflammatory skin diseases: A systematic review and *Meta-analysis*. 2021;16(12):e0261259.

BÖLÜM 13

PALYATİF BAKIM HASTALARINDA VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ

Adem DURMAZ¹

GİRİŞ

“Excess and deficiency are equally at fault”
(Eksiklik de fazlalık da eşit kusurdur) Konfüçyüs
(M.Ö. 551 ila 479)

Palyatif bakım üniteleri (PBÜ), yaşamı tehdit eden hastalıklara bağlı gelişebilecek fiziksel, psikolojik, sosyal veya ruhsal zorluklarla, hasta ve ailelerinin mücadele etmesinde ve daha iyi bir yaşam kalitesinin sağlanmasında rol üstlenir. Hekim, hemşire, paramedik, destek elemanı, diyetisyen, fizyoterapist, birinci basamak hekiminin de koordinasyonu ile verilen, gün geçtikçe önemi artan, multidisipliner profesyonel olarak yaklaşılması gereken bir alandır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son raporlarına göre, palyatif bakıma (PB) her yıl en az 40 milyon kişinin ihtiyacı olmaktadır ve bu kişilerin çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde yer almaktadır.

PB ihtiyacı olan hastaların maalesef ancak %14'ü PB hizmetini alabilmektedir. PBÜ'ye nüfusun yaşlanması, kronik ve dejeneratif hastalıkların

artması, bazı bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıkların görülme sıklığının artması gibi sebeplerle gitgide öneminin artacağı, ihtiyacın da buna paralel olarak artacağı öngörüsü yaygın olarak bugün kabul görmektedir. PBÜ'den hastaların zamanı geldiğinde, geç kalmadan yararlanması, rehabilite edici ve rahatlatıcı hizmetlerin sağlanması hem hastaneye gereksiz başvuruların önlenmesinde hem de etkin bir sağlık sistemi sunucularının kullanılmasında faydalıdır. Ayrıca hasta ile ailesinin de psikolojik olarak desteklenmesinde rolü büyüktür (1).

PALYATİF BAKIM HASTALARININ ÖZELLİKLERİ

DSÖ raporlarına göre PB'ye ihtiyaç duyan yetişkinlerin etyolojisi incelendiğinde, kardiyovasküler hastalıkların (%38,5) başı çektiği daha sonra kanser hastalıkları (%34), kronik solunum yolu hastalıkları (%10,3), AIDS (%5,7) ve diyabet (%4,6) gibi kronik hastalıkların yer aldığı bilinmektedir. Böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, romatoid artrit,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Aile Hekimliği AD., adem.durmaz@ksbu.edu.tr

eksikliklerinin yerine konulması tedavisi uygulanmaktadır. Bu tür hastalarda gereksiz yere verilen vitamin ve mineraller; primer hastalığın seyrinde değişikliklere, polifarmasi sebebiyle ilaç etkileşimlerine, gereksiz maliyetlere ve fonksiyonları sınırdan organlara ekstra bir yüke sebep olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık Örgütü. Palliative Care. 16.05.2022 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care> adresinden ulaşılmıştır.
2. Çınar K, Kaya Y, Enginyurt Ö, Palyatif Bakım Hastalarında Beslenme Durumunun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi, *Bozok Tıp Dergisi*, 2017;7(4):1-7
3. TÜİK. İstatistiklerle Yaşlılar. 29.05.2022 tarihinde <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Yasli-lar-2021-45636>, adresinden ulaşılmıştır.
4. Öngel K. Beslenme Bozukluklarına Genel Bakış, *Palyatif Bakım Semptom Yönetiminde Klinik Yaklaşım* içinde. İzmir: T. C. Sağlık Bakanlığı İzmir Sağlık Müdürlüğü Yayın No : 92015, 2015.p. 211-212.
5. Yazıcı Ö, Ünal D. Palyatif Bakım Hastalarında Beslenmenin Önemi. *Turkish Journal of Oncology*. 2020; 35(Supp 1): p.86-89. doi: 10.5505/tjo.2021.2659
6. Lehimçioğlu M. Palyatif Bakım Servisinde Yatan 65 Yaş Ve Üzeri Hastalarda Malnütrisyon Ve Yaşam Kalitesi İle Mortalite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Tez.2021
7. Ekinci O. Palyatif Bakımda Gastrointestinal Sistem Semptomlarının Yönetimi. Kahveci K, Döğer C. (eds.) *Palyatif Bakımın Temelleri* içinde. İlk baskı. 2019; s:255-267.
8. Thibault R, Makhoul AM, Kossovsky MP, et al. Healthcare-associated infections are associated with insufficient dietary intake: an observational cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123695. Published 2015 Apr 29. doi:10.1371/journal.pone.0123695
9. Brito PA, de Vasconcelos Generoso S, Correia MI. Prevalence of pressure ulcers in hospitals in Brazil and association with nutritional status--a multicenter, cross-sectional study. *Nutrition*. 2013;29(4):646-649. doi:10.1016/j.nut.2012.11.008
10. Banks M, Bauer J, Graves N, Ash S. Malnutrition and pressure ulcer risk in adults in Australian health care facilities. *Nutrition*. 2010;26(9):896-901. doi:10.1016/j.nut.2009.09.024
11. Allard JP, Keller H, Jeejeebhoy KN, et al. Malnutrition at Hospital Admission-Contributors and Effect on Length of Stay: A Prospective Cohort Study From the Canadian Malnutrition Task Force. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(4):487-497. doi:10.1177/0148607114567902
12. Kula Şahin S. Basınç Yarası ve Malnütrisyon. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 2020; 8 (3). p. 923-945 doi: 10.33715/inonusaglik.753479
13. Baracos VE, and Parsons HA, Metabolism and physiology. In: Del Fabbro E, Baracos VE, Demark Wahnefried W, Bowling T, Hopkinso J, and Bruera E, (eds.) *Nutrition and the cancer patient*. Oxford: Oxford University Press, 2010; 7-18.
14. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncology*. 2011;12(5):489-95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
15. Elmadfa I, Meyer AL. Body composition, changing physiological functions and nutrient requirements of the elderly. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2008;52(suppl 1):2-5. doi: 10.1159/000115339
16. Payne C. Dietetics and Nutrition in Palliative Care. In: MacLeod R, Van den Block L. (eds) *Textbook of Palliative Care*. Springer, Cham. 2018.p.1-8. doi.org/10.1007/978-3-319-31738-0_36-1).
17. Akkoyun H, Bayramoğlu M, Ekin S, Çelebi F. D Vitamini ve Metabolizma İçin Önemi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2014; 9(3): 213-219. doi.org/10.17094/avbd.05043
18. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, et al. Vitamin K: Double Bonds beyond Coagulation Insights into Differences between Vitamin K1 and K2 in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20(4):896. Published 2019 Feb 19. doi:10.3390/ijms20040896
19. Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. İnsan Sağlığında Etkisi Olan Bir Diyet Takviyesi Olarak K Vitamini: Yaşa Bağlı Hastalıklarda Güncel Kanıtlar. *Besimler*. 2020;12(1):138. doi:10.3390/nu12010138).
20. Fosmire GJ. Zinc toxicity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1990;51(2):225-227. doi:10.1093/ajcn/51.2.225
21. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones*. 2020;19(1):9-14. doi:10.1007/s42000-019-00125-5
22. TEMD. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020. 30.05.2022 tarihinde https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200625154506-2020tbl_kilavuz-86bf012d90.pdf adresinden ulaşılmıştır.
23. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER)-Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Yayınları, 30.05.2022 tarihinde <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/rehberler/2015-beslenme-rehberi.pdf> adresinden ulaşılmıştır.
24. U.S Department of Health & Human Services, National Institute on Aging, *Vitamins and Minerals for Older Adults*. 09.06.2022 tarihinde <https://www.nia.nih.gov/health/vitamins-and-minerals-older-adults> adresinden ulaşılmıştır.
25. U.S. Food and Drug Administration. Science and Our Food Supply Examining Dietary Supplements. 30.05.2022 tarihinde <https://www.fda.gov/media/152680/download> adresinden ulaşılmıştır.
26. Uzuner B, Eyigör C. Ağrı-Tamamlayıcı Tıp Teknikleri. *Palyatif Bakım Semptom Yönetiminde Klinik Yaklaşım* içinde. İzmir: T. C. Sağlık Bakanlığı İzmir Sağlık Müdürlüğü Yayın No : 92015, 2015.p. 94
27. Karaman E. Dermatolojik Semptomlar. *Palyatif Bakım Semptom Yönetiminde Klinik Yaklaşım* içinde. İzmir: T. C. Sağlık Bakanlığı İzmir Sağlık Müdürlüğü Yayın No : 92015, 2015.p.155-171

28. Taşar P.T. Hematolojik Semptomlar. *Palyatif Bakım Semp-tom Yönetiminde Klinik Yaklaşım* içinde. İzmir: T. C. Sağlık Bakanlığı İzmir Sağlık Müdürlüğü Yayın No : 92015, 2015.p.191-199
29. Asadollah S, Vahdat M, Yazdkhasti P, Nikravan N. The effect of magnesium sulphate on postoperative analgesia requirements in gynecological surgeries. *Turkish Society of Obstetrics and Gynecology*. 2015;12(1):34–7. doi: 10.4274/tjod.02439.
30. Haryalchi K, Abedinzade M, Khanaki K, et al. Whether preventive low dose magnesium sulphate infusion has an influence on postoperative pain perception and the level of serum beta-endorphin throughout the total abdominal hysterectomy. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2017;64(7):384–90. doi: 10.1016/j.redar.2016.11.009.
31. Ginder S, Oatman B, Pollack M. A prospective study of i.v. magnesium and i.v. prochlorperazine in the treatment of headaches. *Journal of Emergency Medicine* 2000;18(3):311–5. doi: 10.1016/s0736-4679(99)00220-6
32. Xu F, Arakelyan A, Spitzberg A, Green L, Cesar PH, Cse-re A, et al. Experiences of an outpatient infusion center with intravenous magnesium therapy for status migrainosus. *Clinical Neurology Neurosurgery*. 2019;178:31–35. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.01.007
33. Kim YH, Lee PB, Oh TK. Is magnesium sulfate effective for pain in chronic postherpetic neuralgia patients comparing with ketamine infusion therapy? *Journal of Clinical Anesthesia*. 2015;27(4):296–300. doi: 10.1016/j.jclina-ne.2015.02.006.
34. Urits I, Jung JW, Amgalan A, et al. Utilization of Magnesium for the Treatment of Chronic Pain. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2021;11(1):e112348. Published 2021 Feb 6. doi:10.5812/aapm.112348
35. Mochamat, Cuhls H, Marinova M, et al. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project. *Journal of Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):25-39. doi:10.1002/jcsm.12127
36. Martínez-Alonso M, Dusso A, Ariza G, Nabal M. Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in advanced cancer patients under palliative care: A cross-sectional study. *Palliative Medicine*. 2016;30(1):89-96. doi:10.1177/0269216315601954
37. Sevryugin O, Kasvis P, Vigano M, Vigano A. Taste and smell disturbances in cancer patients: a scoping review of available treatments. *Support Care Cancer*. 2021;29(1):49-66. doi:10.1007/s00520-020-05609-4
38. Revuelta Iniesta R, Gerasimidis K, Paciarotti I, McKenzie JM, et al. Micronutrient status influences clinical outcomes of paediatric cancer patients during treatment: A prospective cohort study. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):2923-2935. doi:10.1016/j.clnu.2021.03.020
39. Gasmi Benahmed A, Noor S, Menzel A, et al. Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Archives of Razi Institute*. 2021;76(5):1155-1163. Published 2021 Nov 30. doi:10.22092/ari.2021.356055.1767
40. Yeniçağ R, Rakıcıoğlu N. Yaşlılarda Bası Yaraları ve Beslenme Tedavisi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2019; 9(3): 387-397.
41. Little MO. Nutrition and skin ulcers. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2013; 16(1): 39-49. doi:10.1097/MCO.0b013e32835bc0a1

BÖLÜM 14

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA VİTAMİN KULLANIMI

Muzafer ŞENVELİ¹

GİRİŞ

Ülkemizde ve tüm dünyada ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak hastanelerin yoğun ünitelerinde (YBÜ) tedavi gören yaşlı hasta popülasyonunun oranı da artmıştır. Araştırmalara göre yoğun bakımda yatarak tedavi gören hastaların % 42-52'sini yaşlı hastalar oluşturmaktadır (1). YBÜ hastalarında çoklu organ yetmezlik sendromuna (ÇOYS) sıkça rastlanır. ÇOYS'lu hastaların başlıca ölüm nedeni enfeksiyon ve sepsistir. Organizmanın doku ve hücre metabolizmasında bozulmalar görülmektedir. YBÜ yatış nedenleri arasında kronik hastalıklarının nüksü, bilişsel bozukluk, düşme, inkontinans, vertigo, görme, işitme kayıpları, düşük vücut kitle indeksi gibi problemler oluşturmaktadır. YBÜ 'de yatan yaşlı hastalar oldukça kırılgan bir gruba oluşturmaktadır (2,3). Artmış enerji tüketimi, katabolizma, sepsis, artmış proinflatuar metabolik cevap klinikte sıkça rastlanan durumlardır. Ciddi YBÜ hastalarında malnütrisyon morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. YBÜ yatan hastaların beslenmesi önemli bir müdahaledir. Ancak hastadan hastaya sonuçlar

değişkenlik gösterir. Tıpkı aşırı beslenme gibi yetersiz beslenmede immün sistem, enfeksiyon gelişimi üzerine sorunlara yol açabilir (4).

Kritik hasta kavramı yaşamakta olduğu hastalık ya da travma sonucu yaşam fonksiyonları ileri derecede bozulan, bozulma riski taşıyan hastalar için kullanılır. Genel olarak miyokard infarktüsü, ritim bozukluğu, intoksikasyonlar, inme, beyin kanaması, ciddi travma, büyük cerrahi operasyon geçirenler, solunum sıkıntılı hastalar YBÜ'de yatırılarak yakından takip edilir. YBÜ yatan kritik hastaların beslenme konusunda özel ve karmaşık gereksinimleri vardır. Bu bağlamda kritik hasta beslenme desteğinin sağlanması dikkatli değerlendirme ve izlem gerektirir. Günlük diyetle vitaminler beslenmede esansiyel bir bileşen olarak düşünülür (5). Ancak vitaminler ile ilgili intravenöz uygulama dozlarına ilişkin standart yeterli veri bulunmamaktadır. Vitaminler suda eriyenler ve yağda eriyenler olmak üzere iki grupta incelenir.

Vit C (askorbik asit), Vit B1 (tiamin), Vit B2 (riboflavin), Vit B6 (piridoksin), Vit B3 (nikotinik asit), Vit B5 (pantotenik asit), Vit P (biotin), Vit B9 (folik

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi AD., msenveli@bandirma.edu.tr

bakıma yatış için bağımsız bir risk faktörü olarak düşünülmektedir (55).

SONUÇ

YBÜ yatan hastalarda vitamin kullanımı son derece önemlidir. Pek çok mekanizma ile açıklanan oksidatif stres yoğun bakım hastalarının neredeyse hepsinde sık rastlanan bir durumdur. Hayati öneme sahip olan vitaminlerin özellikle YBÜ'de yatan kırılğan hastalarda eksikliklerinin saptanıp replasman tedavisi ile yerine konması hekimlik pratiği için son derece önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Marik PE. Management of the critically ill geriatric patient. *CriCareMed*. 2006; 34: 176-82.
2. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *NutrRev*. 2008;66:182-94.
3. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes*. 2008;57:298-305.
4. Lange, K. W., Nakamura, Y. Lifestyle factors in the prevention of COVID-19. *Glob J Health Sci*, 2020; 4(4): 146-152. doi: 10.1016/j.glohsj.2020.11.002
5. Tokgöz ÖS, Öztürk Ş. Nöro-Yoğun Bakımda Beslenme Ve Sağlıkta Yaşam Kalitesi. *Selcuk Med J*. 2020;36(2): 168-172.
6. McClave SA, Martindale RG, Venek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33: 277-316.
7. Singer, P., Berger, M. M., Van den Berghe, G., Biolo, G., Calder, P., Forbes, A., & Pichard, C. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clinical Nutrition*, 2009; 28 (4), 387-400.
8. Selçuk H. Malnütrisyon ve Önemi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2012; 158-162.
9. Sobotka L., Allison S.P., Forbes A., Mejer R.F., Schneider S.M., Soeters P.B., Stanga Z., Gossum A.V. (Eds). 2021 Basic in Clinical Nutrition. Klinik Nutrisyon Temel Kavramlar. 5. Baskı. Çeviri Ed: Demirağ K., Galen Yayıncılık, Ankara.
10. Iddir, M., Brito, A., Dingeo, G., Fernandez Del Campo, S. S., Samouda, H., La Frano, M. R., Bohn, T. (2020). Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutr*, 12(6): 1562. doi:10.3390/nu12061562.
11. Khan, H. M. W., Parikh, N., Megala, S. M., Predeteanu, G. S. (2020). Unusual early recovery of a critical COVID-19 patient after administration of intravenous vitamin C. *Am J Case Rep*, 21: e925521-1. doi:10.12659/AJCR.925521
12. Boretti A, Banik, B. K. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutr*, 2020; 12: 100190. doi: 10.1016/j.phanu.2020.100190.
13. Jafari D, Esmaeilzadeh, A., Mohammadi Kordkhalili, M., Rezaei, N. (2019). Vitamin C and the immune system. *In Nutrition and Immunity* (pp. 81-102). Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-16073-9_5.
14. Lin Jincan, Li Hua, Wen Yan, Zhang Minwei. Adjuvant Administration of Vitamin C Improves Mortality of Patients with Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Journal of Internal Medicine* 2018;08(02):146-159.
15. Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1261-1270
16. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grosztreuer AV, Marik PE, Sherwin RL, Hou PC, Becker LB, Cocchi MN, Doshi P, Gong J, Sen A, Donnino MW. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care* 2018;22(1):283.
17. Wang Y, Lin H, Lin BW, Lin JD. Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2019;9(1):58.
18. Biancatelli RMLC, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol* 2020;11:1451.
19. Emilä H, Chalker E. Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19. *Infect Chem other* 2020;52:222-3.
20. Levy J, Turkish A. Protective nutrients. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 717-722.
21. Cerra FB. Nutrient modulation of inflammatory and immune function. *Am J Surg* 1991; 161: 230-234.
22. Lieberman MD, Shou J, Torres AS, et al. Effects of nutrient substrates on immune function. *Nutrition* 1990; 6: 88-91.
23. Semba RD. Vitamin A, immunity, and infection. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 489-499.
24. Ross AC. The relationship between immunocompetence and vitamin A status. In: Sommer A, West KP Jr (eds). Vitamin A Deficiency, Health, Survival, and Vision. New York: Oxford University Press, 1996: 251-273.
25. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, McCarthy CM, Bhan I, Camargo CA Jr. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality. *Crit Care Med* 2014; 42: 1365-71. [CrossRef]
26. Rech MA, Hunsaker T, Rodriguez J. Deficiency in 25-hydroxyvitamin D and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Crit Care* 2014; 23: 72-9. [CrossRef]
27. Turan A, Hesler BD, You J, Saager L, Grady M, Komatsu R, et al. The association of serum vitamin D concentration with serious complications after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2014; 119: 603-12. [CrossRef]
28. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, et al. Stron-

- gassociations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 782-793.
29. Gröber U, Reichrath J, Holick MF. Live longer with vitamin D? *Nutrients*. 2015;7:1871-1880.
 30. Jolliffe, D. A., Griffiths, C. J., Martineau, A. R. (2013). Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 136: 321-329. doi: 10.1016/j.jsb.2020.04.015.
 31. Aranow, C. Vitamin D and the immune system. *J Invest Med*, 2011; 59(6): 881-886. doi: 10.231/JIM.0b013e31821b8755
 32. Badawi A, Sayegh S, Sadoun E, Al-Thani M, Arora P, Hadad PS. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 297-303. [CrossRef]
 33. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3. [CrossRef] *Türk J Anaesth Reanim* 2015; 43: 269-73 272
 34. Deleskog A, Hilding A, Brismar K, Hamsten A, Efendic S, Östenson CG. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance. *Diabetologia* 2012; 55: 1668-78. [CrossRef]
 35. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
 36. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020;S1876- 0341(20)30531-1
 37. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 1031-5. [CrossRef]
 38. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 128-32. [CrossRef]
 39. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-13. [CrossRef]
 40. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24: 503-10. [CrossRef]
 41. Schomig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 1. Use of vitamin D metabolites. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 18-24. [CrossRef]
 42. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80. [CrossRef]
 43. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D(3) users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 179-84. [CrossRef]
 44. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA Jr, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115-25. [CrossRef]
 45. Wyncoll D, Beale R. Immunologically enhanced enteral nutrition: current status. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 128-132.
 46. Sorensen RU, Leiva LE, Kuvibidilla S. Malnutrition and the immune response. In: Suskind RM, LewinterSuskind L (eds). *Textbook of Pediatric Nutrition* (2nd ed). New York: Raven Press Ltd., 1993: 141-160.
 47. Özcan PE, Tuğrul S. Özel Durumlarda Beslenme. *Klinik Gelişim*. 2011; 24: 53-58
 48. Marino P. Nutrition and metabolism. In: Marino P, ed. *The ICU book*. 3rd ed. Philadelphia: 2007:866-936.
 49. Hemilä, H., Suonsyrjä, T. (2017). Vitamin C for preventing atrial fibrillation in high risk patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*, 17(1): 1-10. doi: 10.1186/s12872-017-0478-5.
 50. Kim WY, Jo EJ, Eom JS, Mok J, Kim MH, Kim KU, Park HK, Lee MK, Lee K. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for 167 Sepsis Hidrokortizon, Askorbik Asit, Tiamin Kombinasyonunun Kullanımı patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J Crit Care* 2018;47:211-218.
 51. Kim J, Arnaout L, Remick D. Hydrocortisone, Ascorbic acid and Thiamine (HAT) Therapy Decreases Oxidative Stress, Improves Cardiovascular Function and Improves Survival in Murine Sepsis. *Shock*. 2019 Jun 4. doi: 10.1097/SHK.0000000000001385.
 52. Türk Dahili Ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derneği Covid-19 Hastalığı Takip Önerileri
 53. Brown RD, Langshaw MR, Uhr EJ, Gibson JN, Joshua DE. The impact of mandatory fortification of flour with folic acid on the blood folate levels of an Australian population. *Med J Aust* 2011; 194: 65-7
 54. Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı Yönünden Vitaminlere Genel Bir Bakış. *Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni Cilt 2; Sayı 7; Temmuz 2015.*
 55. María José Medrano et al; The Association of Dietary Folate, B6, and B12 With Cardiovascular Mortality in Spain: An Ecological Analysis. *American Journal of Public Health*. 2000;90:1636-1638.

BÖLÜM 15

VİTAMİNLERİN ELEKTROSPİNNİNG YÖNTEMİ KULLANILARAK ENKAPSÜLLENMESİ

Merve DAĞCI TEKİN¹

GİRİŞ

Vitaminler, insan vücudu tarafından sentezlenemeyen bir grup mikro besin olarak tanımlanır (1). Vitaminler yağda çözünen (A, D, E ve K) ve suda çözünen (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12 ve C) olarak sınıflandırılır (2). Metabolik ve hücrel işlevleri düzenlemek, sağlığı, üremeyi, büyümeyi sağlamak ve hastalıkları önlemek için özel işlevleriyle insan yaşamında hayati rol oynamaktadırlar.

Vitamin eksikliği iskorbüt, beriberi, gece körlüğü gibi ciddi hastalıklara yol açabilmektedir (3). Toplam nüfus için optimal vitamin alımını sağlamak adına dünya çapında 60'tan fazla ülke temel gıdaları vitaminlerle takviye etmek için zenginleştirme planları uygulamaktadır (4,5). 2006 yılında, Çeşitli toplum kuruluşları mikro besin zenginleştirme kılavuzları yayınlamışlardır.

Vitaminler kimyasal olarak reaktif bileşiklerdir. Gıda işleme ve depolama sırasında birçok vitaminin stabilitesi ışık, sıcaklık, pH ve oksijen seviyeleri gibi kimyasal ve fiziksel faktörlerden etkilenir. Konserve ürünler gibi nihai ürünlerde

önemli besin kayıplarına yol açmaktadır (6). Bu kayıpları önlemek için gıda endüstrileri, üretim ve depolamada vitaminleri koruyabilecek yöntemler araştırmaktadırlar. Enkapsülasyon, biyoaktif maddeleri (vitaminler, enzimler, fenoller, moleküller ve hücreler) çevresel unsurlardan korumak için özel kaplamayla birleştiren modern bir teknolojidir (7-9). Kapsülleme işlemi, nano, mikro ve makro boyutlu kaplamalarda gazlar, sıvı damlacıklar veya küçük katı parçacık formunda gerçekleştirilebilmektedir. Enkapsülasyon son yıllarda birçok alanda tercih edilmekte ve oldukça sık araştırılan yöntemler arasında yer almaktadır.

ENKAPSÜLASYON

Enkapsülasyon, bir maddeyi başka bir maddenin içine hapsetmek ve böylece nanometre-milimetre çapında partiküller üretmek için geliştirilen bir yöntemdir (10). Kapsüllenecek madde; iç faz, çekirdek, dolgu, yük fazı veya aktif ajan olarak adlandırılırken, kapsülleyici madde membran, taşıyıcı malzeme, kaplama, kabuk, matris, dış faz veya duvar olarak adlandırılabilir (11,12).

¹ Öğr. Gör. Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, İleri Teknolojiler Merkezi, merve.dagci@dpu.edu.tr

lişilmamıştır ve tam olarak anlaşılmamıştır. Bu, geleneksel olarak stabil kabul edilen bazı vitaminlerin kapsüllenmesiyle ilgili araştırmaları engellemektedir. Vitaminin optimal kapsülleme verimini ve tutulmasını sağlamak için, kapsüllenecek vitaminlerin kimyasal ve fiziksel özelliklerine dayalı olarak uygun duvar malzemeleri ve yöntemlerinin seçilmesi esastır. Duvar malzemesi özellikleri ve işleme koşulları, kapsüllenmiş vitaminlerin morfolojisini, parçacık boyutunu ve nihai özelliklerini belirler. Vitamin çekirdeklerini gıda işleme elemanlarından da koruyabilen sindirilebilir duvar malzemeleri aramak, güçlendirilmiş vitaminlerle uzun raf ömrüne sahip gıda ürünleri yaratmak için kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- Ottaway, P. B. Stability of vitamins in food. In *The technology of vitamins in food* (pp. 90-113). Springer, Boston, MA; 1993.
- Melfi, M. T., Nardiello, D., Cicco, N., Candido, V., Centonze, D. Simultaneous determination of water-and fat-soluble vitamins, lycopene and beta-carotene in tomato samples and pharmaceutical formulations: Double injection single run by reverse-phase liquid chromatography with UV detection. *Journal of Food Composition and Analysis*; 2018;70, 9-17.
- McDowell, L. R. Vitamin nutrition of livestock animals: Overview from vitamin discovery to today. *Canadian journal of animal science*; 2006; 86(2), 171-179.
- Teleki, A., Hitzfeld, A., Eggersdorfer, M. 100 years of vitamins: The science of formulation is the key to functionality. *Kona powder and particle journal*; 2013; 30, 144-163.
- De Benoist, B., Dary, O., Hurrell, R. *Guidelines on food fortification with micronutrients* (Vol. 126). L. Allen (Ed.). Geneva: World Health Organization; 2006.
- Ottaway, P. B. Stability of vitamins during food processing and storage. In *Chemical deterioration and physical instability of food and beverages* (pp. 539-560). Woodhead Publishing; 2010.
- Dhakal, S. P., He, J. Microencapsulation of vitamins in food applications to prevent losses in processing and storage: A review. *Food Research International*; 2020; 137, 109326.
- Zehiroglu, C., Ozturk Sarikaya, S. B. The importance of antioxidants and place in today's scientific and technological studies. *Journal of food science and technology*; 2019; 56(11), 4757-4774.
- Quirós-Sauceda, A. E., Ayala-Zavala, J. F., Olivas, G. I., González-Aguilar, G. A. Edible coatings as encapsulating matrices for bioactive compounds: a review. *Journal of Food Science and Technology*; 2014; 51(9), 1674-1685.
- Zuidam, N. J., Shimon, E. Overview of microencapsulates for use in food products or processes and methods to make them. In *Encapsulation technologies for active food ingredients and food processing* (pp. 3-29). Springer, New York, NY; 2010.
- Fang, Z., Bhandari, B. Encapsulation of polyphenols—a review. *Trends in Food Science & Technology*; 2010; 21(10), 510-523.
- Wandrey, C., Bartkowiak, A., Harding, S. E. Materials for encapsulation. In *Encapsulation technologies for active food ingredients and food processing* (pp. 31-100). Springer, New York, NY; 2010.
- Gökmen, S., Palamutoğlu, R., Sariçoban, C. Gıda endüstrisinde enkapsülasyon uygulamaları. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2012; 7(1), 36-50.
- Desai, K. G. H., Jin Park, H. Recent developments in microencapsulation of food ingredients. *Drying technology*, 23(7); 2005; 1361-1394.
- Nedovic, V., Kalusevic, A., Manojlovic, V., Levic, S., Bugarski, B. An overview of encapsulation technologies for food applications. *Procedia Food Science*; 2011; 1, 1806-1815.
- Amit, S. K., Uddin, M., Rahman, R., Islam, S. M., Khan, M. S. A review on mechanisms and commercial aspects of food preservation and processing. *Agriculture & Food Security*; 2017; 6(1), 1-22.
- Yıldırım, A., Duran, M., Koç, M. Su aktivitesinin ve farklı kurutma sistemlerinin biyoaktif bileşenlerin stabiliteyi üzerine etkisi. *Gıda/The Journal of FOOD*; 2018; 43(3).
- Yılmaz, T. E vitamininin elektrodöndürme yöntemiyle enkapsülasyonu ve elektrodöndürmeyi etkileyen parametrelerin incelenmesi, nanoliflerin karakterizasyonu (Master's thesis, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü); 2015.
- Palamutoğlu, R., Sariçoban, C. Probiyotik Mikrororganizmaların Mikroenkapsülasyonu. *Akademik Gıda*; 2013; 11(1), 88-96.
- Drosou, C. G., Krokida, M. K., Biliaderis, C. G. Encapsulation of bioactive compounds through electrospinning/electrospraying and spray drying: A comparative assessment of food-related applications. *Drying technology*; 2017; 35(2), 139-162.
- Ghorani, B., & Tucker, N. Fundamentals of electrospinning as a novel delivery vehicle for bioactive compounds in food nanotechnology. *Food Hydrocolloids*; 2015; 51, 227-240.
- Sill, T. J., & Von Recum, H. A. Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials*; 2008; 29(13), 1989-2006.

BÖLÜM 16

K VİTAMİNİN KEMİK VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Rukiye ÇİFTÇİ¹

GİRİŞ

Pıhtılaşmadaki rolü ile iyi bilinen K vitamini kemik ve kardiyovasküler sistem üzerine sayısız faydası bulunmaktadır. K vitamini yağda eriyen bir vitamindir(1-7). Ana fonksiyonu karaciğer hücrelerinde ve karaciğer dışı hücrelerde fonksiyonel önemi olan proteinlere bağlı glutamat rezidülerinin gama-karboksiglutamata (Gla) çevrilmesidir. Proteinlerdeki Gla'nın bilinen en önemli etkisi kalsiyum iyonu bağlamasıdır. Bu bağlama, protein molekülündeki biyolojik farklılığı sağlamaktadır. Bu dönüşüm karaciğer hücrelerindeki endoplazmik retikulumda glutamat rezidüsünün gama-hidrojeni yerine karboksil grubu getirilmesi ile sağlanır. Bu reaksiyon gama- glutamil karboksilaz enzimi tarafından katalizlenir. K vitamini arteriyel damar duvarında kalsifikasyonu ve kemik mineralizasyonunu inhibe etmektedir. Bu yüzden kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinde önemli bir yeri vardır (8).

K vitamini ilk olarak kan koagülasyonunda elzem vitamin faktörü olarak keşfedilmesine rağmen son otuz yılda yapılan çalışmalarda kemik

metabolizmasında kofaktör olduğu belirlenmiştir (Şekil 1).

K vitamini nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) varlığında aktif formu olan hidrokinon formuna indirgenir. Bu hidrokinon ise, epoksit vitamin K'ya oksitlenir. İkinci reaksiyon, K vitaminin bağımlı proteinlerini aktive eden karboksilasyon reaksiyonuna bağlıdır. Sonuçta, epoksit vitamin K, epoksit redüktaz yardımı ile K vitaminine dönüşür. Epoksit redüktaz dithiol antikoagülanlar tarafından inhibe edilir ve bağımlıdır (1). Bu döngü esnasında ilk bulunan Gla protein protrombindir.

Koagülasyon proteinleri haricinde; akciğer, böbrek, kemik, kıkırdak ve başka dokularda da K vitaminine bağımlı proteinler izole edilmiştir (2, 4, 6, 8, 9). Bunlardan ikisi iyi bilinen matrix Gla protein (MGP) ve osteokalsindir. Osteokalsin, osteoblastlar ile kemiğin damarlarında sentezlenir.

Karaciğer dışında yapılan (Gla) proteinlerin sentezi; K vitamini eksikliğinde hepatik Gla'lı proteinlerin sentezinden daha duyarlı olmaktadır. K vitamini eksikliğinde osteokalsin düzeyinin düş-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD. rukiyciftci@bandirma.edu.tr

arter kalsifikasyonunu engellemektedir. Bu durum sonucunda K vitamininin MGP üzerinden kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltılabileceği bildirilmektedir (29, 32, 33). MGP işlev kaybının veya eksikliğinin ciddi vasküler kalsifikasyonlar oluşturduğu bildirilmiştir (34, 35). Belirli hastalıklarda vasküler kalsifikasyon daha sık olarak gözlenmektedir. Vasküler kalsifikasyonun en yaygın görüldüğü gruplardan biri kronik böbrek yetmezliğidir (KBY). Yüksek risk grubundaki bireylerde K vitamini alımı ile vasküler kalsifikasyonun azaltılabileceği bildirilmiştir (29).

D Vitamini ile Etkileşim

D vitamini, yağlı balık, süt ürünleri ve yumurta gibi gıdaların tüketilmesiyle elde edilebilen yağda çözünen bir vitamindir, ancak esas olarak güneş ışığına maruz kaldığında insan derisi tarafından sentezlenir. D vitamini, tam biyolojik aktivite için böbrek tarafından kalsitriol olarak da bilinen en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye metabolize edilir. K vitamininin kardiyovasküler sağlığına rolü esas olarak izolasyonda incelenmiştir; bununla birlikte, yeni görüşler, D vitamini ile birlikte K vitamininin sinerjik bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, K vitamininin biyokimyasal rolüne ilişkin mevcut anlayışımızla açıklanamaz, ancak D vitamininin MGP konsantrasyonlarını etkileyebileceğini düşündürür (36).

Protrombin

Protrombin moleküler ağırlığında, α_2 globulin yapısında bir plazma proteindir. Karaciğer'de sentezlenir. Plazma konsantrasyonu ~ 15 mg/dl'dir. Kolayca daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bunlardan biri moleküler ağırlığında olan trombin'dir. Sentezi için K vitaminine gereksinim vardır. K vitamini eksikliği ve bazı karaciğer hastalıklarında protrombin düzeyi, kanamaya neden olacak kadar düşebilir (37).

SONUÇ

Özellikle son yıllarda, K vitamininin kemik ve damar sağlığı için öneminin biyolojik olarak faydalı

olduğuna dair ikna edici veriler yayınlanmıştır. K vitamini tüketiminin faydaları, özellikle insan veya hayvan çalışmalarında kemik kaybının ortaya çıkmasında gösterilmiştir.

K2 vitamini arteriyel kalsiyum birikintilerinin azaltılmasına yardım eder. Ayrıca K vitamini, osteoblast farklılaşmasını artırarak, apoptozunu azaltarak ve osteoklast farklılaşmasını engelleyerek kemik emilimini azaltarak kemik oluşumunu destekler.

K1 vitamininin, K2 vitaminine kıyasla kemik kırıkları insidansında daha büyük bir etkiye sahip olduğu, ancak BMD ve kemik döngüsü üzerinde daha küçük bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu, muhtemelen bu vitaminlerin kemikteki etki mekanizmalarında farklılıklar olduğunu gösterir.

KAYNAKLAR

1. Additives JFWCoF, Meeting JFWCoFA, Organization WH. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants: Fifty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: World Health Organization; 2002.
2. Booth SL, Saltzman E. Vitamin K: Structure and function. eLS. 2001.
3. Heird W. Vitamin deficiencies and excesses. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB Nelson textbook of pediatrics 17th ed Philadelphia: Saunders. 2004:177-90.
4. Higdon J. An evidence-based approach to vitamins and minerals health benefits and intake recommendations: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2003.
5. Küçük BB. Fare Trombositlerinde Gas 6 (Growth Arrest Specific-6) varlığının araştırılması: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2011.
6. Langman M. Part 2 Fat soluble Vitamins: Vitamin K. Expert Group on Vitamins and Minerals Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. 2003:154-61.
7. Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. British journal of haematology. 1999;104(3):430-7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01104.x
8. Greer F. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. Acta Pædiatrica. 1999;88:95-103. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb01308.x>
9. Isarangura P, Mahasandana C, Chuansumrit A, Anchaisuksiri P. Acquired bleeding disorders: the impact of health problems in the developing world. Haemophilia. 2004;10:188-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.01008.x>
10. SO. K. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş, editor. Ankara 2002. 1480-4. p.

11. Schurgers L, Geleijnse J, Grobbee D, Pols H, Hofman A, Witteman J, et al. Nutritional intake of vitamins K1 (phylloquinone) and K2 (menaquinone) in the Netherlands. *Journal of nutritional & environmental medicine*. 1999;9(2):115-22. <https://doi.org/10.1080/13590849961717>
12. Shearer M. Vitamin K. *The Lancet*. 1995;345(8944):229-34.
13. Kohlmeier M, Salomon A, Saupe J, Shearer MJ. Transport of vitamin K to bone in humans. *The Journal of nutrition*. 1996;126(suppl_4):1192S-6S. https://doi.org/10.1093/jn/126.suppl_4.1192S
14. Usui Y, Tanimura H, Nishimura N, Kobayashi N, Okanoué T, Ozawa K. Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(5):846-52. <https://doi.org/10.1093/ajcn/51.5.846>
15. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(2):512-6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.2.512>
16. http://www.vitaspace.com/vitamin_k2.htm.
17. Orimo H, Shiraki M, Tomita A, Morii H, Fujita T, Ohata M. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of bone and mineral metabolism*. 1998;16(2):106-12.
18. Takeuchi Y, Suzawa M, Fukumoto S, Fujita T. Vitamin K2 inhibits adipogenesis, osteoclastogenesis, and ODF/RANK ligand expression in murine bone marrow cell cultures. *Bone*. 2000;27(6):769-76. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(00\)00396-3](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(00)00396-3) Get rights and content
19. Beulens JW, Bots ML, Atsma F, Bartelink M-LE, Prokop M, Geleijnse JM, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):489-93. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.010>
20. Ercan S. Steroid kaynaklı osteonekroza vitamin Knin etkisi.
21. Fried D, Seligsohn U, Gottlieb A, Raviv U. Late onset of hemorrhagic disease of the newborn. *Harefuah*. 1977;92(12):565-6.
22. Bouckaert J, Said A. Fracture healing by vitamin K. *Nature*. 1960;185(4716):849-.
23. Hart J, Shearer M, Klenerman L, Catterall A, Reeve J, Sambrook P, et al. Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K1 in osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;60(6):1268-9. <https://doi.org/10.1210/jcem-60-6-1268>
24. Bitensky L, Hart J, Catterall A, Hodges S, Pilkington M, Chayen J. Circulating vitamin K levels in patients with fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 1988;70(4):663-4. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.70B4.3403621>
25. Hodges S, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas P. Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *Journal of bone and mineral research*. 1993;8(10):1241-5. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650081012>
26. Cham BE, Smith JL, Colquhoun DM. What happens to vitamin K1 in serum after bone fracture? *Clinical chemistry*. 1999;45(12):2261-3. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.12.2261>
27. Braam L, Knapen M, Geusens P, Brouns F, Hamulyak K, Gerichhausen M, et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcified tissue international*. 2003;73(1):21-6. DOI: 10.1007/s00223-002-2084-4
28. Setia DN, Tjahjono HA. PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D3 TERHADAP KADAR OSTEOKALSIK, 25 (OH) D DAN DURASI SAKIT PADA DIABETES MELLITUS TIPE 1 PADA ANAK. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2019;6(2):96-105.
29. Shea MK, Holden RM. Vitamin K status and vascular calcification: evidence from observational and clinical studies. *Advances in nutrition*. 2012;3(2):158-65. <https://doi.org/10.3945/an.111.001644>
30. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Archives of internal medicine*. 2008;168(12):1333-9. doi:10.1001/archinte.168.12.1333
31. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *Jama*. 2010;303(16):1610-6. doi:10.1001/jama.2010.461
32. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(8):1357-68. doi:10.1017/S0007114513001013
33. Dalmeijer GW, Van Der Schouw YT, Booth SL, De Jong PA, Beulens JW. Phylloquinone concentrations and the risk of vascular calcification in healthy women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(7):1587-90. DOI 10.1007/s13668-017-0208-8
34. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thrombosis and haemostasis*. 2007;98(07):120-5. DOI: 10.1160/TH07-04-0266
35. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH, Kwaijtaal M, van Diest R, Appels A, et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix γ -carboxyglutamic acid (Gla) protein: Undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(8):1629-33. <https://doi.org/10.1161/01>
36. Fu X, Wang X-D, Mernitz H, Wallin R, Shea MK, Booth SL. 9-Cis retinoic acid reduces 1 α , 25-dihydroxycholecalciferol-induced renal calcification by altering vitamin K-dependent γ -carboxylation of matrix γ -carboxyglutamic acid protein in A/J male mice. *The Journal of nutrition*. 2008;138(12):2337-41. <https://doi.org/10.3945/jn.108.093724>
37. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1974;71(7):2730-3. <https://doi.org/10.1073/>

- pnas.71.7.2730
38. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, Van Der Meer IM, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *The Journal of nutrition*. 2004;134(11):3100-5. <https://doi.org/10.1093/jn/134.11.3100>
 39. Gast G-CM, de Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JW, Geleijnse JM, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(7):504-10. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.10.004>
 40. Erkkilä A, Booth S, Hu F, Jacques P, Manson J, Rexrode K, et al. Phylloquinone intake as a marker for coronary heart disease risk but not stroke in women. *European journal of clinical nutrition*. 2005;59(2):196-204. doi:10.1038/sj.ejcn.1602058
 41. Braam L, McKeown N, Jacques P, Lichtenstein A, Vermeer C, Wilson P, et al. Dietary phylloquinone intake as a potential marker for a heart-healthy dietary pattern in the Framingham Offspring cohort. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(9):1410-4. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.06.021>

BÖLÜM 17

İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDA VİTAMİNLERİN KORUYUCU ROLÜ

Saadet ÇELİKÖZLÜ¹

GİRİŞ

İskemi, trombolitik ve tromboembolik arter tıkanıklığı sonucu organlara giden kan akımında geçici veya kalıcı azalma sonucu oluşur. Organlara giden kan akımını tekrar sağlamak için trombolitik tedavi uygulanmaktadır. İskemik organlara tekrar kan akımını sağlayan reperfüzyon, doku ölümünü önlemek için hayati öneme sahiptir. Ancak reperfüzyonun kendisi, nötrofillerin ve trombositlerin aktivasyonu dahil olmak üzere, doku hasarı ile sonuçlanan bir dizi inflamatuvar yanıtı sebep olur (1). Özellikle nötrofil kaynaklı reaktif oksijen türlerinin oluşumu iskemi-reperfüzyon hasarını tetikler (2-3).

Hem hücresel hem de moleküler düzeyde gerçekleşen iskemi-reperfüzyon hasarının patogeneze katkıda bulunan çoklu ve etkileşimli mekanizmalar sonucunda, hücre ve dokudaki proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve DNA zarar görür. Bu hasar yeterince şiddetliyse nekroz yolu ile hücre ölümü veya apoptoz gerçekleşir (4) (Şekil 1).

İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ MEKANİZMALARI

Enerji Tükenmesi

Doku iskemisi sırasında ilk metabolik değişiklik ATP'nin (adenozin trifosfat), oksijen yokluğu nedeniyle sentezlenememesi sonucu enerjinin tükenmesidir. ATP, ADP (adenozin difosfat) ve AMP (adenozin monofosfat) yoluyla adenosine ve son olarak da hipoksantine parçalanır. Fizyolojik koşullar altında hipoksantin, NAD (nikotinamid adenin dinükleotit) tüketimi ile ksantin dehidrogenaz enzimi tarafından ksantine dönüştürülür. Fakat iskemik koşullar altında ksantin dehidrogenaz, reaktif oksijen türleri üretebilen ksantin oksidaza konformasyonel bir değişime uğrar (5). Ksantin oksidaz ksantini parçalar ve birçok reaktif oksijen türü üretilir. Bu konformasyonel değişiklik hücre içi Ca^{+2} artışı ile de desteklenir. Kalsiyum artışına bağlı olarak proteaz aktivitesi artar. Bu da ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza ve reaktif oksijen türlerine dönüşümünü teşvik eder (6).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Altıntaş Meslek Yüksek Okulu, saadet.celikozlu@dpu.edu.tr

ğü tespit edilmiştir (87-89). MDA, lipid peroksidasyonunun en hassas göstergelerinden biridir. Yağ asitleri, O₂ ve metalkatalizörler (Fe²⁺, Cu⁺) var olduğu sürece lipid peroksidasyonu yeni serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Bu nedenle reperfüzyon periyodu lipid peroksidasyonu için oldukça uygundur (90). lipid peroksidasyonu nedeniyle membran geçirgenliğinde bozulma, membrana bağlı Na⁺-K⁺-ATPaz enzim aktivitelerinde azalmaya neden olur. Sonuçta protein sentezi için hayati öneme sahip K⁺ ve Mg²⁺ konsantrasyonları değişir ve protein sentezi engellenir. Artmış lipid peroksidasyonu ayrıca proteolitik lizozomal enzimlerin ve mitokondriyal matriks enzimlerinin sitoplazmaya salınmasıyla da sonuçlanabilir. Bu da hücre içi proteoliz ve hücresel yıkıma yol açar. Bu koşullar altında SOD gibi antioksidan enzimleri içeren antioksidan savunma sistemi, nöronal hücrelerin reaktif oksijen türleri kaynaklı ölümüne karşı direncinde çok önemli bir role sahiptir. E vitamini, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonuna müdahale ederek reaktif oksijen türlerini süpürücü olarak iş görür (91).

Kan beyin bariyerinin yıkılmasının iskemik inmede hasara katkıda bulunan önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. İskemik inme koşulları altında bu bariyerin bozulması, serebral damarlar arasında artan paraselüler geçirgenliğe ve beyin ödeme yol açar (92). Ayrıca iskemi-reperfüzyondaki lökosit infiltrasyonu daha sonra inflamatuvar faktörlerin üretimine sebep olur, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırır ve daha yoğun hasara neden olur (93). E vitamini ön tedavisi ile beyin dokusunda lökosit infiltrasyonu azalır, lokomotif ve bilişsel kabiliyet korunur ve uzamsal bellek gelişir (88). Buna bağlı olarak E vitamininin iskemik dokuda nötrofil infiltrasyonunu engelleyerek kan-beyin bariyerini serebral iskemi-reperfüzyonun neden olduğu aşırı geçirgenlikten koruduğu, beyin antioksidan kapasitesini güçlendirerek iskemik ödem oluşumunu azalttığı söylenebilir.

E vitamininin reaktif oksijen türlerinin ve ardından gelen inflamatuvar kaskadın ve zararlı inflamatuvar gen ürünlerinin ekspresyonunu inaktive etme yeteneği ile iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesinde potansiyel bir ajan olduğu söylenebilir.

SONUÇ

Dokuda meydana gelen iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan reaktif oksijen türlerinin verdiği hasara karşı genel olarak 3 kademeli bir antioksidan savunma sistemi vardır;

1. Albumin, heptaglobulin, ferritin ve seruloplazmin gibi antioksidan proteinlerin plazma miktarları artar (94).
2. Hücre içinde bulunan antioksidan enzim (SOD, GPx, katalax) aktiviteleri artar (94).
3. Suda çözünen askorbik asit, ürik asit, bilirubin, glutatyon, çnko, selenyum gibi küçük molekülü antioksidanlar ile yağda çözünen β-karoten, ubiquinol-10 (koenzinQ10), likopen, E vitamini gibi küçük molekülü antioksidanlar bulunur.

Genel olarak baktığımızda vitaminler, antioksidan kapasiteleri sayesinde iskemi-reperfüzyon hasarına karşı önemli bir endojen mekanizma olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovascular Research*. 1996;32(4):743–751. doi:10.1016/S0008-6363(96)00073-9
2. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*. 2002;82:47–95. doi:10.1152/physrev.00018.2001
3. Kadambi A, Skalak TC. Role of leukocytes and tissue-derived oxidants in short-term skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology Heart Circulation Physiology*. 2000;278(2):H435–H443. doi:10.1152/ajpheart.2000.278.2.H435
4. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Ischemia/Reperfusion. *Comprehensive Physiology*. 2017;7(1):113–170. doi:10.1002/cphy.c160006.
5. Chambers DE, Parks DA, Petterson G, et al. Xantine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1985;17(2):145–152. Doi: 10.1016/S0022-2828(85)80017-1
6. Vanden Hoek TL, Becker LB, Shao Z, et al. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(29):18092–18098. doi:10.1074/jbc.273.29.18092
7. McCully JD, Wakiyama H, Hsieh YJ, et al. Differential contribution of necrosis and apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Heart and Circulatory Physiology*. 2004;286(5):1923–1935. doi:10.1152/ajpheart.00935.2003

8. Szabo G, Liaudet L, Hagl S, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase activation in the reperfused myocardium. *Cardiovascular research*. 2004;61(3):471-480. doi:10.1016/j.cardiores.2003.09.029
9. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovascular Research*. 2004;61(3):461-470. doi:10.1016/j.cardiores.2003.10.025
10. Granger DN. The role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 1988;255(6):1269-1275. doi:10.1152/ajpheart.1988.255.6.H1269
11. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, et al. **Reactive oxygen species, cell signaling and cell injury.** *Free Radical Biology and Medicine*. 2000;28:1456-1462. doi:10.1016/S0891-5849(00)00252-5
12. He Q, Zhou W, Xiong C, et al. Lycopene attenuates inflammation and apoptosis in post-myocardial infarction remodeling by inhibiting the nuclear factor- κ B signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2015;11(1):374-378. doi:10.3892/mmr.2014.2676.
13. Rex J, Lutz A, Faletti LE, et al. IL-1 β and TNF α differentially influence NF- κ B activity and FasL-induced apoptosis in primary murine hepatocytes during LPS-induced inflammation. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:1-15. doi:10.3389/fphys.2019.00117
14. Mentzer RM, Lasley RD, Jessel A, et al. Intracellular sodium hydrogen exchange inhibition and clinical myocardial protection. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;75(2):700-708. doi:10.1016/S0003-4975(02)04700-8
15. Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Annals of Vascular Surgery*. 2005;19(4):572-584. doi:10.1007/s10016-005-4616-7
16. Ferran C, Millan MT, Csizmadia V, et al. Inhibition of NF- κ B by pyrrolidine dithiocarbamate blocks endothelial cell activation. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 1995;214(1):212-223. doi:10.1006/bbrc.1995.2277
17. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *The Journal of Clinical Investigation*. 1995;96(1):60-88. doi:10.1172/JCI118074
18. Menger MD, Rucker M, Vollmar B. Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary "no-reflow". *Shock*. 1997;8(1):2-7.
19. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*. 1991;88(11):4651-4655. doi:10.1073/pnas.88.11.46
20. Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Nakamura M, et al. Nitric oxide and the vascular endothelium in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Annals of New York Academy of Sciences*. 1999;874(1):354-370. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb09251.x
21. Roumen RMH, Hendriks T, Ven-Jongekrijg J, et al. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Annals of Surgery*. 1993;218(6):769-776. doi:10.1097/0000658-199312000-00011
22. Matsumoto T, Ikeda K, Mukaida N, et al. Prevention of cerebral edema and infarct in cerebral reperfusion injury by an antibody to interleukin-8. *Laboratory Investigation*. 1997;77(2):119-125.
23. Arumugam TV, Shiels IA, Woodruff TM, et al. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. *Shock*. 2004;21(5):401-409. doi:10.1097/01.shk.0000121227.73012.86
24. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*. 2001;94:1133-1138. doi:10.1097/0000542-200106000-00030
25. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, et al. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacological Reviews*. 2001;53(1):135-159.
26. Ikeda K, Negishi H, Yamori Y. Antioxidant nutrients and hypoxia/ischemia brain injury in rodents. *Toxicology*. 2003;189(1-2):55-61. doi:10.1016/S0300-483X(03)00152-5
27. Maulik N, Engelman RM, Rousou JA, et al. Ischemic preconditioning reduces apoptosis by upregulating anti-death gene Bcl-2. *Circulation* 1999;100:369-375. doi:10.1161/circ.100.suppl_2.li-369
28. Bailey DM, Raman S, McEneny J, et al. Lewis Vitamin C prophylaxis promotes oxidative lipid damage during surgical ischemia-reperfusion. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006;40(4):591-600. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.09.024
29. Lassnigg A, Punz A, Barker R, et al. Influence of intravenous vitamin E supplementation in cardiac surgery on oxidative stress: a double-blinded, randomized, controlled study. *British Journal of Anaesthesia*. 2003;90(2):148-154. doi:10.1093/bja/aeg042
30. Hao J, Li WW, Du H, et al. Role of vitamin C in cardioprotection of ischemia/reperfusion injury by activation of mitochondrial KATP channel. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2006;64:548-557. doi:10.1248/cpb.c15-00693
31. De Sales KPF, Pinto BAS, Ribeiro NLX, et al. Effects of vitamin C on the prevention of ischemia-reperfusion brain injury: Experimental study in rats. *International Journal of Vascular Medicine*. 2019;article ID 4090549,7 pages. doi:10.1155/2019/4090549
32. Baltarali A, Ozcan V, Ferda B, et al. Ascorbic acid (vitamin C) and iloprost attenuate the lung injury caused by ischemia/reperfusion of the lower extremities of rats. *Annals of Vascular Surgery*. 2006;20(1):49-55. doi:10.1007/s10016-005-9284-0
33. Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, et al. Intra-arterial vitamin C prevents endothelial dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *Atherosclerosis*. 2008;197(12):383-391. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.011
34. Lehr HA, Frei B, Olofsson M. Protection from oxidized LDL induced leukocyte adhesion to microvascular

- and macrovascular endothelium in vivo by vitamin C but not by vitamin E. *Circulation*. 1995;91:1525-1532. doi:10.1161/01.CIR.91.5.1525
35. Song J, Park J, Kim JH, et al. Dehydroascorbic acid attenuates ischemic brain edema and neurotoxicity in cerebral ischemia: an in vivo study. *Experimental Neurobiology*. 2015;24(1):41–54. doi:10.5607/en.2015.24.1.41
 36. Chen X, Touyz RM, Park JB, et al. Antioxidant effects of vitamins C and E are associated with altered activation of vascular NADPH oxidase and superoxide dismutase in stroke-prone SHR. *Hypertension*. 2001;38(3):606–611. doi:10.1161/hy09t1.094005
 37. Zamani M, Soleimani M, Golab F, et al. NeuroProtective effects of adenosine receptor agonist coadministration with ascorbic acid on CA1 hippocampus in a mouse model of ischemia reperfusion injury. *Metabolic Brain Disease*. 2013;28(3):367–374. doi:10.1007/s11011-013-9408-0
 38. Iwata N, Okazaki M, Xuan M, et al. Orally administrated ascorbic acid suppresses neuronal damage and modifies expression of SVCT2 and GLUT1 in the brain of diabetic rats with cerebral ischemiareperfusion. *Nutrients*. 2014;6(4):1554–1577. doi:10.3390/nu6041554
 39. Miura S, Ishida-Nakajima W, Ishida A, et al. Ascorbic acid protects the newborn rat brain from hypoxic-ischemia. *Brain and Development*. 2009;31(4):307–317. doi:10.1016/j.braindev.2008.06.010
 40. Huang A, Vita JA, Venema RC, et al. Ascorbic acid enhances endothelial nitric-oxide synthase activity by increasing intracellular tetrahydrobiopterin. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(23):17399–17406. doi:10.1074/jbc.M002248200
 41. Choi BK, Kim JH, Jung JS, et al. Reduction of ischemia-induced cerebral injury by all-trans-retinoic acid. *Experimental Brain Research*. 2009;193:581-589. doi:10.1007/s00221-008-1660-x
 42. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357:1121-1135.
 43. Tao L, Huang K, Wang J, et al. Retinol palmitate protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via reducing oxidative stress and inhibiting apoptosis. *American Journal of Translational Research*. 2019;11(3):1510-1520.
 44. Jiang W, Guo M, Gong M, et al. Vitamin A bio-modulates apoptosis via the mitochondrial pathway after hypoxic-ischemic brain damage. *Molecular Brain*. 2018;11:14. doi:10.1186/s13041-018-0360-0
 45. Palgi A. Association between dietary changes and mortality rates: Israel 1949 to 1977; a trend-free regression model. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;34(8):1569-1583. doi:10.1093/ajcn/34.8.1569
 46. Jiang W, Yu Q, Gong M, et al. Vitamin A deficiency impairs postnatal cognitive function via inhibition of neuronal calcium excitability in hippocampus. *Journal of Neurochemistry*. 2012;121(6):932–943. doi:10.1111/j.1471-4159.2012.07697.x
 47. Kaplan S, Türk A. Effects of vitamin B12 on rat ovary with ischemia- reperfusion injury. *Biotechnic and Histochemistry*. doi:10.1080/10520295.2021.1961863
 48. Deniz E, Topcu A, Ozturk A, et al. The effects of vitamin B12 on the TLR-4/NF- κ B signaling pathway in ovarian ischemia-reperfusion injury-related inflammation. *International Immunopharmacology*. 2022;107:108676. doi:10.1016/j.intimp.2022.108676
 49. Lia F, Bahnsonb EM, Wildera J, et al. Oral high dose vitamin B12 decreases renal superoxide and post-ischemia/reperfusion injury in mice. *Redox Biology*. 2020;32:101504. https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101504
 50. Moreira ES, Brasch NE, Yun J. Vitamin B12 protects against superoxide-induced cell injury in human aortic endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011;51(4):876–883. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.034
 51. Caylak E, Aytekin M, Halifeoglu I. Antioxidant effects of methionine, α -lipoic acid, N-acetylcysteine and homocysteine on lead-induced oxidative stress to erythrocytes in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2008;60(4-5):289–294. doi:10.1016/j.etp.2007.11.004.
 52. Green R, Allen LH, Björke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17040. doi:10.1038/nrdp.2017.40.
 53. Rzepka Z, Respondek M, Rok J, et al. Vitamin B12 deficiency induces imbalance in melanocytes homeostasis-a cellular basis of hypocobalaminemia pigmentary manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(9):1-13. doi:10.3390/ijms19092845.
 54. Abdulkhaleq FM, Alhussainy TM, Badr MM, et al. Antioxidative stress effects of vitamins C, E, and B12, and their combination can protect the liver against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018;12:3525–3533. doi:10.2147/DDDT.S172487.
 55. Veber D, Mutti E, Tacchini L, et al. Indirect down-regulation of nuclear NF- κ B levels by cobalamin in the spinal cord and liver of the rat. *Journal of Neuroscience Research*. 2008;86(6):1380-1387. doi:10.1002/jnr.21599.
 56. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273:4135–4142. doi:10.1074/jbc.273.7.4135
 57. Oh E, Humphreys BD. Fibrotic changes mediating acute kidney injury to chronic kidney disease transition. *Nephron*. 2017;137:264–267. doi:10.1159/000474960
 58. Assalin HB, Rafacho BP, Dos Santos PP, et al. Impact of the length of vitamin D deficiency on cardiac remodeling. *Circulation Heart Failure*. 2013;6(4):809-816. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000298
 59. Bae S, Singh SS, Yu H, et al. Vitamin D signaling pathway plays an important role in the development of heart failure after myocardial infarction. *Journal of Applied Physiology*. 2013;114(8):979-987. doi:10.1152/japplphysiol.01506.2012
 60. Azak A, Huddam B, Haberal N, et al. Effect of novel vitamin D receptor activator paricalcitol on renal ischaemia/reperfusion injury in rats. *Annals of The Royal College of Surgeon of England*. 2013;95(7):489-494. doi:10.1308/003588413X13629960049117

61. Shih PK, Chen YC, Huang YC, et al. Pretreatment of vitamin D3 ameliorates lung and muscle injury induced by reperfusion of bilateral femoral vessels in a rat model. *Journal of Surgical Research*. 2011;171(1):323–328. doi:10.1016/j.jss.2010.03.008
62. Wang Y, Chiang YH, Su TP, et al. Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuropharmacology*. 2000; 39(5):873–880. doi:10.1016/S0028-3908(99)00255-5
63. Tokgoz VY, Sipahi M, Keskin O, et al. Protective effects of vitamin D on ischemia-reperfusion injury of the ovary in a rat model. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2018;21(6):593–599. doi:10.22038/IJ-BMS.2018.26914.6581
64. Seif AA, Abdelwahed DM. Vitamin D ameliorates hepatic ischemic/reperfusion injury in rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2014;70:659–666. doi:10.1007/s13105-014-0335-2
65. Qian X, Zhu M, Qian W, et al. Vitamin D attenuates myocardial ischemia–reperfusion injury by inhibiting inflammation via suppressing the RhoA/ROCK/NF- κ B pathway. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2019;66(5):850–857. doi:10.1002/bab.1797
66. Lee TI, Lee MH, Chen YC, et al. Vitamin D attenuates ischemia/reperfusion-induced cardiac injury by reducing mitochondrial fission and mitophagy. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:604700. doi:10.3389/fphar.2020.604700
67. Nunes KP, Rigsby CS, Webb RC. RhoA/Rho-kinase and vascular diseases: what is the link? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010;67:3823–3836. doi:10.1007/s00018-010-0460-1
68. Chen W, Chen S, Chen W, et al. Screening RhoA/ROCK inhibitors for the ability to prevent chronic rejection of mouse cardiac allografts. *Transplant Immunology*. 2018;50:15–25. doi:10.1016/j.trim.2018.06.002
69. Zeitelhofer M, Adzemovic MZ, Gomez-Cabrero D, et al. Functional genomics analysis of vitamin D effects on CD4+ T cells in vivo in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;14(9):1678–1687. doi:10.1073/pnas.16157 83114
70. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(9):584–596. doi:10.1038/nri30 45.
71. Gu L, Xiong X, Zhang H, et al. Distinctive effects of T cell subsets in neuronal injury induced by cocultured splenocytes in vitro and by in vivo stroke in mice. *Stroke*. 2012;43(7):1941–1946. doi:10.1161/STROKEA-HA.112.656611
72. Jain SK, Micinski D. Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;437(1),7–11. Doi:10.1016/j.bbrc.2013.06.004.
73. Dong J, Wong SL, Lau CW, et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. *European Heart Journal*. 2012;33(23):2980–2990. doi:10.1093/eurheartj/ehr45 9.
74. Bulger EM, Helton S, Clinton CM, et al. Enteral vitamin E supplementation inhibits the cytokine response to endotoxin. *Archives of Surgery* 1997;132(12):1337–1341. doi:10.1001/archsurg.1997.01430360083015
75. Nakamura YK, Omaye ST. Alpha-tocopherol modulates human umbilical vein endothelial cell expression of Cu/Zn superoxide dismutase and catalase and lipid peroxidation. *Nutrition Research*. 2008;28(10):671–680. doi:10.1016/j.nutres.2008.07.002.
76. Uemura M, Manabe H, Yoshida N, et al. Alpha-tocopherol prevents apoptosis of vascular endothelial cells via a mechanism exceeding that of mere antioxidation. *European Journal of Pharmacology*. 2002;456(1-3):29–37. doi:10.1016/S0014-2999(02)02639-0
77. Khastar H. Protective effects of vitamin E against liver damage caused by renal ischemia reperfusion. *Renal Failure*. 2015;37(3):494–496. doi:10.3109/0886022X.2015.1006084
78. Aktoz T, Aydogdu N, Alagol B, et al. Protective Effects of melatonin and vitamin E against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Renal Failure*. 2007;29:535–542. doi:10.1080/08860220701391738
79. Medling BD, Bueno R, Chambers C, et al. The effect of vitamin E succinate on ischemia reperfusion injury. *HAND*. 2010;5:60–64. doi:10.1007/s11552-009-9196-5
80. Brennan P, O'Neill LA. Inhibition of nuclear factor kappaB by direct modification in whole cells–mechanism of action of nordihydroguaiaritic acid, curcumin and thiol modifiers. *Biochemical Pharmacology*. 1998;55(7):965–73. doi:10.1016/S0006-2952(97)00535-2.
81. Suzuki YJ, Packer L. Inhibition of NF- κ B DNA binding activity by α -tocopheryl succinate. *Biochemistry and Molecular Biology International*. 1993;31(4):693–700.
82. Nakamura T, Goto M, Matsumoto A, et al. Inhibition of NF- κ B transcriptional activity by α -tocopheryl succinate. *Biofactors*. 1998;7:21–30. doi:10.1002/biof.5520070104
83. Wallerta M, Ziegler M, Wanga X, et al. α -Tocopherol preserves cardiac function by reducing oxidative stress and inflammation in ischemia/reperfusion injury. *Redox Biology*. 2019;26:101292. doi:10.1016/j.redox.2019.101292
84. Dianat M, Esmaeilzadeh M, Badavi M, et al. Protective Effects of Crocin on Ischemia-reperfusion Induced Oxidative Stress in Comparison With Vitamin E in Isolated Rat Hearts. *Jundishapur Journal of Nature Pharmaceutical Products*. 2014;9(2):e17187. doi:10.17795/jjnpp-17187
85. Naegelen I, Beaume N, Plançon S, et al. Regulation of neutrophil degranulation and cytokine secretion: a novel model approach based on linear fitting. *Journal of Immunology Research*. 2015;817038. doi:10.1155/2015/817038
86. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(6):1102–1111. doi:10.1161/01.ATV.0000163262.83456.6d.

87. Onem G, Aral E, Enli Y, et al. neuroprotective effects of L-carnitine and vitamin E alone or in combination against ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of Surgical Research*. 2006;131:124–130. doi:10.1016/j.jss.2005.12.017
88. Salehi C, Seiiedy M, Soraya H, et al. Pretreatment with bisoprolol and vitamin E alone or in combination provides neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2021;394:685–695. doi:10.1007/s00210-020-02007-9
89. Owoeye O, Mpetcha A, Malomo AO. The protective effect of *Carica papaya* and vitamin E on ischaemic-reperfusion insult of rat brain following bilateral occlusion of common carotid artery. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2019;48(2):139-140.
90. White BC, Grossman LI, Krause GS. Brain injury by global ischemia and reperfusion: A theoretical perspective on membrane damage and repair. *Neurology*. 1993;43(9):1656. doi:10.1212/WNL.43.9.1656
91. Islekel H, Islekel S, Guner G, et al. Evaluation of lipid peroxidation, cathepsin L and acid phosphatase activities in experimental brain ischemia-reperfusion. *Brain Research*. 1999;843(1-2):18-24. doi:10.1016/S0006-8993(99)01845-4
92. Petty M, Wettstein J. Elements of cerebral microvascular ischaemia. *Brain Research Reviews*. 2001;36(1):23–34. doi:10.1016/S0165-0173(01)00062-5
93. Wang S, Guo H, Wang X, et al. Pretreatment with Danhong injection protects the brain against ischemia-reperfusion injury. *Neural Regeneration Research*. 2014;9(15):1453-1459. doi:10.4103/1673-5374.139462
94. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radical Reserach*. 1999;31(4):261-272. doi:10.1080/10715769900300841

BÖLÜM 18

SPORCULARDA D VİTAMİNİNİN ETKİLERİ

Mihri Barış KARAVELİOĞLU¹

GİRİŞ

Beslenme, sporcular için antrenman ve müsabakalar için fiziksel performanslarını optimize etmenin yanı sıra vücuttaki dengeyi yeniden sağlamada önemli bir faktördür. Bu nedenle, beslenme ihtiyaçlarını karşılamak için çeşitli gıda ürünleri ve takviyeleri gereklidir. Yeterli beslenme, enerji ve vücudu inşa etmek için materyallerin yanı sıra metabolik süreçleri etkileyen ve düzenleyici işlevlere sahip biyoelementler ve vitaminler sağlar (31).

Sporcu bireyleri sedanter bireylerden ayıran en önemli özelliklerden birtanesi de beslenmeleridir. Sporcuların günlük tükettikleri kalori oranı sedanter bireylerden çok daha fazladır. Bunun yanında performanslarını arttırmak için sporcuların dengeli beslenmeleri şarttır.

Sporcuların enerji ihtiyaçlarını etkileyen bir çok unsur vardır bunlar; yaş, cinsiyet, bazal metabolizma, günlük fiziksel aktivite düzeyi ve branşına göre farklılık göstermektedir. Dolayısıyla tüm sporcuların beslenmelerine dikkat etmeleri gerekmektedir. Beslenmeyle sporcular, sağlıklarını

ve sportif performanslarını arttırmak, branşlarına özgü vücut yağ yüzdelerini ve kas kütlelerini istedik düzeyde tutmak, müsabaka ve antrenman sonrası toparlanmak, sıvı kaybını önlemek için yeterli enerji ve besin öğelerini tüketmelidirler. Yapılan spor branşlarında kullanılan enerji ihtiyaçlarına göre enerji ve besin ihtiyacı farklı olabileceği gibi aynı spor branşını yapan sporcuların enerji gereksinimleri birbirlerinden farklı olabilmektedir bu yüzden beslenme kişiye özel olmalıdır. Dengeli beslenmenin içerisinde vitaminlerin önemi çok önemlidir (29). Vitaminler 6 temel besin ögesinden biridir. Tüm besin öğeleri gibi uygun şekilde ve yeterice alınmaları gerekmektedir. Karbonhidratlar, yağlar ve proteinler gibi enerji kaynağı olma özellikleri yoktur ancak hayati önemleri vardır.

Organizmada çeşitli biyokimyasal işlemlerin katalizörlüğünü yaparlar. Fiziksel özelliklerine göre suda eriyen ve yağda eriyen vitaminler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bu ayrım işlevsel değil taşınma ve depolanma özelliklerine göre yapılmıştır. Vitamin eksikliği ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmekle birlikte yoklukları organiz-

¹ Doç. Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Rekreasyon Bölümü, mbaris.karavelioglu@dpu.edu.tr

çalışmasını sağlayan D vitamini, sporculara daha yüksek bir koşu hızı ve daha güçlü bir dayanıklılık kazandırır. Düzenli olarak D vitamini kullanan sporcular böbrek hastalıklarından, karaciğer rahatsızlıklarından ve çeşitli enfeksiyonlardan korunur ve bu sayede daha güçlü bir metabolizmaya kavuşur.

Antrenman ve spor müsabakalarında oluşan kas lifi deformasyonlarını kısa sürede onaran D vitamini, bu sayede sporcuların kas kütesinin artmasını sağlar ve fiziksel efora bağlı branşlarla ilgilenen sporcuların daha hacimli bir vücuda kavuşmasına yardımcı olur. D vitamini, vücuttaki stres oranının azalmasına yardımcı olur ve bu sayede sporcuların yoğun rekabet ve kazanma isteği sebebiyle yaşadığı stresi giderir. Böylece sporculara daha sağlıklı bir psikoloji sunan D vitamini, stresin yol açtığı sağlık dejenerasyonlarını da önler. Son derece yüksek bir etkiye sahip olan D vitamini, tüketilen gıdaların, vitaminlerin ve minerallerin daha iyi çözülmesine yardımcı olur ve alınan takviyelerin sporcu vücudunda daha yüksek bir etki oluşturmalarını kolaylaştırır.

Bağışıklık sistemini de güçlendiren D vitamini, sporcuların uzun süreli egzersizlerde oluşan açık pencere etkisine karşı direnci arttırmakla birlikte sağlık problemlerine ve bu problemlerden sonra toparlanma sürecini katkı sağlar (7,9,14,27).

SONUÇ

Son yıllarda sporcularda D vitamin durumunu araştıran çalışma sayısı artmıştır. Artan bu çalışmalar vücudumuzdaki hemen hemen tüm hücrelerde D vitamini reseptörleri, iskelet, sinir, bağışıklık, endokrin ve kardiyovasküler sistemlerin işlevi ve hormon üretimi üzerindeki etkileri de dahil olmak üzere bir çok önemli işlevi yerine getirdiğini ortaya koymuştur. Tüm bu etkilere bakıldığında bir sporcunun performansının yüksek olabilmesi için D vitamininin etkilendiği bu unsurların optimum seviyede olması gerekmektedir.

Yeterli düzeyde D vitamin alımı noktasında güneşe maruz kalma ve beslenme süreçlerine dikkat ederek D vitaminini yeterli düzeyde almak sportif performansın artmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Allison, Richard J., et al. "Severely vitamin D-deficient athletes present smaller hearts than sufficient athletes." *European journal of preventive cardiology* 22.4 (2015): 535-542.
2. Aydın, Canan Gönen. "Sporcularda D vitamininin etkileri." *Spor Hekimliği Dergisi* 49.3 (2014): 111-122.
3. Balcı, Cemile, ve Neşe Toktaş. "D Vitamin ve Atletik Performans." *Türkiye Klinikleri Journal of Sports Sciences* 12.1 (2020).
4. Bayraktar, B., ve M. Kurtoğlu. "Doping ve Futbolda Performans Artırma Yöntemleri." *Editörler: T. Atasü & İ. Yücesir, Sporda Performans ve Performans Artırma Yöntemleri. İstanbul* (2004).
5. Bescós García, R., and F. A. Rodríguez Guisado. "Bajos niveles de vitamina D en jugadores profesionales de baloncesto después del invierno: relación con la ingesta oral de vitamina D y calcio." *Nutrición Hospitalaria* 26.5 (2011): 945-951.
6. Chiang, C. M., Ismaeel, A., Griffis, R. B., & Weems, S. (2017). Effects of vitamin D supplementation on muscle strength in athletes: a systematic review. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 31(2), 566-574
7. Dahlquist, Dylan T., Brad P. Dieter, and Michael S. Koehle. "Plausible ergogenic effects of vitamin D on athletic performance and recovery." *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 12.1 (2015): 33.
8. Davey, Trish, et al. "Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of stress fracture during Royal Marine recruit training." *Osteoporosis International* 27.1 (2016): 171-179.
9. Decathlon "D vitamini ve Fiziksel Performans" Erişim:05.06.2022. <https://blog.decathlon.com.tr/2020/11/06/d-vitamini-ve-fiziksel-performans/06.06.2022>
10. de la Puente Yagüe, Mirian, et al. "Role of vitamin d in athletes and their performance: Current concepts and new trends." *Nutrients* 12.2 (2020): 579.
11. Demirel, Büşra, Ayşe Şimşek, And Musa Güneş. "Sporcularda D Vitamininin Fiziksel Performans Üzerindeki Etkileri." *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi* 3.1: 45-52.
12. Dzik, Katarzyna Patrycja, and Jan Jacek Kaczor. "Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state." *European journal of applied physiology* 119.4 (2019): 825-839.
13. Foo, Leng Huat, et al. "Low vitamin D status has an adverse influence on bone mass, bone turnover, and muscle strength in Chinese adolescent girls." *The Journal of nutrition* 139.5 (2009): 1002-1007.
14. Grieshaber, Jason A., et al. "Vitamin D insufficiency among professional basketball players: a relationship to fracture risk and athletic performance." *Orthopaedic journal of sports medicine* 6.5 (2018): 2325967118774329.
15. Grimaldi, Adam S., et al. "25 (OH) vitamin D is associated with greater muscle strength in healthy men and women." *Medicine and science in sports and exercise* 45.1 (2013): 157.
16. Gunton, Jenny E., and Christian M. Girgis. "Vitamin D and muscle." *Bone reports* 8 (2018): 163-167.

17. Halliday, Tanya M., et al. "Vitamin D status relative to diet, lifestyle, injury, and illness in college athletes." *Medicine and science in sports and exercise* 43.2 (2011): 335-343.
18. He, Cheng-Shiun, et al. "Influence of vitamin D status on respiratory infection incidence and immune function during 4 months of winter training in endurance sport athletes." (2013).
19. Houghton, Lisa A., and Reinhold Vieth. "The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement." *The American journal of clinical nutrition* 84.4 (2006): 694-697.
20. Janssen, Hennie CJP, Monique M. Samson, and Harald JJ Verhaar. "Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people." *The American journal of clinical nutrition* 75.4 (2002): 611-615.
21. Kıdır, Veysel. "D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri." *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 4.3 (2013): 398-404.
22. Książek, Anna, Aleksandra Zagrodna, and Małgorzata Słowińska-Lisowska. "Vitamin D, skeletal muscle function and athletic performance in athletes—A narrative review." *Nutrients* 11.8 (2019): 1800.
23. Książek, Anna, et al. "25 (OH) D Levels Relative to Muscle Strength and Maximum Oxygen Uptake in Athletes." *Journal of human kinetics* 50.1 (2016): 71-77.
24. Lappe, Joan, et al. "Calcium and vitamin D supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits." *Journal of Bone and Mineral Research* 23.5 (2008): 741-749.
25. McGreevy, Cora, and David Williams. "New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review." *Annals of internal medicine* 155.12 (2011): 820-826.
26. Moran, M. M. "Xu H, and Clapham DE." *TRP ion channels in the nervous system. Curr Opin Neurobiol* 14 (2004): 362-369.
27. Ogan, Dana, and Kelly Pritchett. "Vitamin D and the athlete: risks, recommendations, and benefits." *Nutrients* 5.6 (2013): 1856-1868.
28. Owens, Daniel J., et al. "Vitamin D supplementation does not improve human skeletal muscle contractile properties in insufficient young males." *European journal of applied physiology* 114.6 (2014): 1309-1320.
29. Özdemir, Günay. "Spor Dallarına Göre Beslenme." *Spor-metre beden eğitimi ve spor bilimleri dergisi* 8.1 (2010): 1-6.
30. Abouzid, Mohamed, Marta Karazniewicz-Lada, and Franciszek Glowka. "Genetic determinants of vitamin D-related disorders; focus on vitamin D receptor." *Current drug metabolism* 19.12 (2018): 1042-1052.
31. Stachowicz, Marta, and Anna Lebedzińska. "The role of vitamin D in health preservation and exertional capacity of athletes." *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* 70 (2016).
32. Williams, Kevin, et al. "Vitamin D3 supplementation and stress fractures in high-risk collegiate athletes—A pilot study." *Orthopedic Research and Reviews* 12 (2020): 9.
33. Yang, Seongseok, and Sang-Hoon Lhee. "Do young athletes need vitamin D supplement? vitamin D status and deficiency related factor on sports type (indoor vs. outdoor), age, sex, body mass index, seasonal variations in Korean young athletes." *The Korean Journal of Sports Medicine* 36.2 (2018): 71-76.

BÖLÜM 19

C VİTAMİNİ VE SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEMLE TAYİNİ

Merve DAĞCI TEKİN¹

GİRİŞ

C vitamini olarak bilinen askorbik asit, insan vücudu için gerekli olan antioksidan olarak kabul edilmektedir. C vitamini, insan plazmasındaki en önemli antioksidan olarak tanımlanmaktadır (1). Antioksidan özelliklerinin yanı sıra, C vitamini- nin enzimatik fonksiyonlar, amino asitlerin hidroksilasyonu ve enzimatik olmayan fonksiyonlar (demir emilimini artırma vb.) gibi başka önemli fonksiyonları da vardır (2). Bir antioksidan olarak C vitamini vücudun suda çözünen bölümlerinde, sitozol, plazma ve hücre dışı sıvı gibi alanlarda serbest radikallerle reaksiyona girerek, bunları etkisiz hale getirir (3). Ayrıca oksitlenmiş E vitamininin yeniden üretilmesinde rol almaktadır (4).

Sıradan insanın C vitamininin önemi hakkındaki artan farkındalığının sonucu olarak, küresel pazar C vitamini ile güçlendirilmiş gıdalarla dolup taşmaktadır. Bu vitaminin eksikliği, iskorbüt dahil birçok hastalığa yol açar. Bazı bileşiklerin bağışıklık sistemi, biyosentez ve metabolizmasına katılımının yanı sıra ara metabolizmaya katıldığı bilinmektedir. Ayrıca, in vivo olarak bir radikal sü-

pürücü olarak tanımlanmaktadır. Önemi göz önüne alındığında, bu vitamini içeren gıda ürünleri ve farmasötiklerin analizi önem kazanmaktadır. Literatürde, bu tür çeşitlendirilmiş ürünlerin analizi için farklı yöntemler ile ilgili çok sayıda kaynak bulunmaktadır, gün geçtikçe daha teknolojik daha kolay yöntemler geliştirilmektedir. Son zamanlarda çok sayıda spektrofotometrik yöntem bulunmakta ve bunların sayısı ve çeşidi hızla artmaktadır. Spektrofotometrik yöntemler haricinde titrimetri, voltametri, florometri, potansiyometri, kinetik bazlı kemilüminesans, akış enjeksiyon analizleri ve kromatografi gibi yöntemler de mevcuttur.

C VİTAMİNİ

C vitamini, güçlü bir indirgeyici ajan olan altı karbonlu bir keto-laktondur ve iyi bir antioksidan görevi görür (5). Dört OH grubu içermektedir. Bunlar lakton halkası karbonlarında iki enol OH grubu ve yan zincir C atomlarında iki OH grubudur (Şekil 1). Çok kolay oksitlenebilir ve dehidroaskorbik aside dönüşebilir. Dört hidroksil (OH) grubu, antioksidan özelliğinde önemli rol kazandırır (6).

¹ Öğr. Gör. Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, İleri Teknolojiler Merkezi merve.dagci@dpu.edu.tr

Luque-Perez ve ark. (24) akış enjeksiyon sistemi kullanılarak meşrubat ve birada askorbik asit tayini için fotokimyasal ve fotokimyasal olmayan iki spektrofotometrik yöntem önermişlerdir. Fotokimyasal olmayan yöntem, askorbik asit ve Fe(III) arasında gerçekleşen ve dehidroaskorbik asit ve Fe(II) veren redoks reaksiyonuna dayanmaktadır. Fe(II) 1,10-fenantrolin ile reaksiyona girerek kırmızımsı turuncu Fe(fen)₃ 2+ kompleksini (ferroin) oluşturmuştur. Fotokimyasal yöntem aynı temele sahiptir, ancak yine de redoks reaksiyonunu geliştirmek ve böylece analizde daha yüksek hassasiyetler elde etmek için görünür ışıyla ışınlamayı kullanmaktadır.

Safavi ve ark. (25) askorbik asit tayini için basit bir kinetik yöntem geliştirmiştir. Prosedür, toluidin mavisinin askorbik asit ile indirgenmesine dayanmaktadır. Reaksiyon hızı, askorbik asit ile indirgeme üzerine renksizleşmesinin bir sonucu olarak toluidin mavisinin absorbanısındaki azalmanın ölçülmesiyle kontrol edilmiştir. Yöntemin yüksek duyarlılığı ayrıca kavun, karpuz, maydanoz ve kişniş gibi bazı meyve ve sebzelerde düşük askorbik asit düzeylerinin belirlenmesi ile incelenmiştir.

KAYNAKLAR

- Angulo C, Maldonado R, Pulgar et al. Vitamin C and oxidative stress in the seminiferous epithelium. *Biological Research*. 2011; 44(2), 169-180.
- Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Diseases*. 2016; 22(6), 463-493.
- Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition Journal*. 2015; 15(1), 1-22.
- Niki E. Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol. *Annals of the new York Academy of Sciences*. 1987; 498, 186-199.
- Singh P, Singh NP, Yadav RA. Study of the optimized molecular structures and vibrational characteristics of neutral L-Ascorbic acid and its anion and cation using density functional theory. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2010; 2(5), 656-681.
- Yadav RA, Rani P, Kumar M, et al. Experimental IR and Raman spectra and quantum chemical studies of molecular structures, conformers and vibrational characteristics of L-ascorbic acid and its anion and cation. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2011; 84(1), 6-21.
- Arya SP, Mahajan M, Jain P. Spectrophotometric determination of vitamin C with iron (II)-4-(2-pyridylazo) resorcinol complex. *Analytica Chimica Acta*. 2001; 427(2), 245-251.
- Güçlü K, Sözen K, Tütem E, et al. Spectrophotometric determination of ascorbic acid using copper (II)-neocuproine reagent in beverages and pharmaceuticals. *Talanta*. 2005; 65(5), 1226-1232.
- zyürek M, Güçlü K, Bektaşoğlu B, et al. Spectrophotometric determination of ascorbic acid by the modified CUPRAC method with extractive separation of flavonoids-La (III) complexes. *Analytica chimica acta*. 2007; 588(1), 88-95.
- Tabata M, Morita H. Spectrophotometric determination of a nanomolar amount of ascorbic acid using its catalytic effect on copper (II) porphyrin formation. *Talanta*. 1997; 44(2), 151-157.
- Besada A. A facile and sensitive spectrophotometric determination of ascorbic acid. *Talanta*. 1987; 34(8), 731-732.
- Moeslinger T, Brunner M, Volf I, et al. Spectrophotometric determination of ascorbic acid and dehydroascorbic acid. *Clinical chemistry*. 1995; 41(8), 1177-1181.
- Abdelmageed OH, Khashaba PY, Askal HF, et al. Selective spectrophotometric determination of ascorbic acid in drugs and foods. *Talanta*. 1995; 42(4), 573-579.
- Selimović A, Salkić M, Selimović A. Direct spectrophotometric determination of L-ascorbic acid in pharmaceutical preparations using sodium oxalate as a stabilizer. *International Journal of Basic and Applied Sciences*. 2011; 11(2), 106-9.
- Bazel Y, Riabukhina T, Tirpák J. Spectrophotometric determination of ascorbic acid in foods with the use of vortex-assisted liquid-liquid microextraction. *Microchemical Journal*. 2018; 143, 160-165.
- Kleszczewski T, Kleszczewska E. Flow injection spectrophotometric determination of L-ascorbic acid in biological matters. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2002; 29(4), 755-759.
- Ensafi AA, Rezaei B, Movahedinia H. Kinetic-spectrophotometric determination of ascorbic acid by inhibition of the hydrochloric acid-bromate reaction. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2002; 58(12), 2589-2594.
- Burns DT, Chimpalee N, Chimpalee D, et al. Flow-injection spectrophotometric determination of ascorbic acid by reduction of vanadotungstophosphoric acid. *Analytica Chimica Acta*. 1991; 243, 187-190.
- Nejati-Yazdinejad, M. Indirect determination of ascorbic acid. *Food Science & Technology*. 2007; 42(12), 1402-1407.
- Jagasia PV, Divyadarshani B. Spectrophotometric determination of vitamin C in pharmaceutical preparations using ammonium metavanadate. *Asian Journal of Research in Chemistry*. 20017; 10(3), 341-344.
- Shrivastava K, Agrawal K, Patel DK. A spectrophotometric determination of ascorbic acid. *Journal of the Chinese Chemical Society*. 2005; 52(3), 503-506.
- Molina-Diaz A, Ortega-Carmona I, Pascual-Reguera MI. Indirect spectrophotometric determination of ascorbic acid with ferrozine by flow-injection analysis. *Talanta*. 1998; 47(3), 531-536.
- Shieh HH, Sweet TR. Spectrophotometric determination of ascorbic acid. *Analytical Biochemistry*. 1979; 96(1), 1-5.
- Luque-Perez E, Rios A, Valcarcel M. Flow injection spectrophotometric determination of ascorbic acid in soft drinks and beer. *Fresenius' Journal Of Analytical Chemistry*. 2000; 366(8), 857-862.
- Safavi A, Fotouhi L. Kinetic spectrophotometric determination of ascorbic acid by reduction of toluidine blue. *Talanta*. 1994; 41(8), 1225-1228.

BÖLÜM 20

GENLER VE VİTAMİNLER: KARŞILIKLI ETKİLEŞİMDE BİLİNERLER

Emre TAŞKIN¹

GİRİŞ

Vitaminlerin gen ekspresyonunu regüle edebileceği ve genlerin ekspresyonlarının da vitaminler tarafından regüle edilebilecekleri uzun süredir tahmin edilmektedir. Ancak hangi genlerin vitamin regülasyonunda etkili olduğu henüz tam olarak tanımlanabilmiş değildir. Ayrıca, 1990'lı yılların başından itibaren özellikle A, D, E vitamini ve β -karoten gibi parametrelerin hücre sinyalizasyonu, farklılaşması (diferensiyasyon) ve proliferasyonunda görevli olan onkogenlerin regülasyonunda rol alıp almadığı da ayrıca araştırılmaya başlanmıştı (1). Bu bölümde bazı vitaminlerle ilgili en çok çalışılmış olan genler ve bu çalışmaların sonuçları ile vitamin-gen ilişkisinde yeni ortaya çıkan yaklaşımlar incelenecektir.

Vitamin-Gen Etkileşiminde Yeni Orataya Çıkan Bir Kavram: Nutrigenetik

Bireylerin beslenmeye verdiği farklı tepkilerin genetik arka planlarının araştırılması oldukça yenidir ve nutrigenetik adı altında disipline edilmektedir.

Bireylerin gıda ürünleri tüketiminin farklı sonuçlarına karşı sahip oldukları genetik yatkınlıkların araştırılmasında anketler ve biyolojik örneklerin incelenmesi yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak, hangi genlerin ne kadar etkili olduklarının tanımlanmasında hastalıklarla ilgili genlerin araştırılmasında da kullanılan moleküler genetik yöntemler olan genom çapında ilişki çalışması (GWAS-Genome Wide Association Study) ve aday gen yöntemleri en çok kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemlerle yapılan çalışmalar sonucunda vitaminlerin metabolik yollarında görevli olan genlerdeki tek gen polimorfizmleri bulunmuştur (SNP-Single Nucleotide Polymorphism). Tek gen polimorfizmleri genlerin DNA dizilerindeki bireyler arasında olan ve toplumdaki sıklığı %1'in üzerinde olan nükleotit farklılıklarıdır. Bir örnek olarak E vitamini emilimi ve transportunda etkili olabilen *SCAR-B1* geni verilebilir (2). Başka bir örnek ise sıklıkla çalışılmış olan metilentetrahidrofolat redüktaz (*MTHFR*) geni varyantlarının (SNP ve mutasyonlar) B vitamini metabolizması üzerindeki etkileridir (1).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD., emretaskin@gmail.com

üzerindeki etkisi uzun dönemde araştırılmamıştır. Ülkemizde yapılan bir araştırmada kadınlarda menopoz sonrası dönemde D vitamini gıda katkısının kısa dönemde telomer uzunluğu ve D vitamini ile ilgili genlerin ekspresyonları üzerindeki etkisi plasebo kontrollü olarak araştırılmıştır (44). Araştırmacılar bu çalışma sonucunda D vitamininin telomer uzunluğu üzerindeki etkisinin çizgisel olmadığını, popülasyon yapısı, bölgesel ve mevsimsel değişikliklerin de D vitamininin telomer uzunluğu üzerindeki etkisinde katkısı olabileceğini belirtmişlerdir (44). Sonuç olarak bu araştırmada D Vitamini gıda katkısının ve mevsimsel değişikliklerin D Vitaminin telomer uzunluğunun üzerindeki etkisini değiştirebileceği belirtilmiştir (44).

A.B.D'nde 11 eyaletten dahil edilen 2261 adet katılımcıyla D vitamininin telomer uzunluğu üzerindeki etkisini incelemeyi hedefleyen başka bir araştırmada 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D) biomarkırlarının ve D vitamini ile ilgili 12 adet SNP'nin lökositlerdeki telomer uzunluğuna etkisi Nurses' Health Study isimli çalışma ile incelenmiştir (45). Çalışmanın sonuçlarına göre yüksek oranda 25(OH)D seviyesi ile daha uzun telomer boyunun pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (45). Ancak aynı çalışmada 1,25(OH)2D ve D vitamini geni ile ilgili 12 adet SNP'nin lökosit telomer uzunluğu ile ilişkili olmadığı da belirtilmiştir (45). Yine aynı çalışmanın sonuçlarına göre D vitamininin telomer uzunluğu üzerindeki etkisinin kalsiyum tüketim miktarına bağlı olabileceği de gösterilmiştir (45).

Tüm telomer çalışmalarının yöntemleri ve sonuçları incelendiğinde D vitamininin kronik hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu da göz önünde bulundurulduğunda D vitamininin hastalıklara karşı koruyucu etkisinin telomer boyunun kısaltmasını yavaşlattığı ve bu mekanizmanın da telomer boyunu hücre içi oksidatif hasara karşı bir savunma mekanizması olarak kullanıldığı şeklinde yorumlanabilir. Ancak D vitaminin hangi hastalıklara karşı ve etkinliğinin ne kadar olduğunun belirlenmesi için yolak analizleri de dahil ara çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Vitaminlerin hücre içi metabolizması ve hücre dışı transportu bilinen bazı genler tarafından regüle edilmektedir. Genlerdeki varyasyonların hastalıklarla olan ilişkilerinin araştırıldığı moleküler genetik yöntemlerin aynıları ve/veya benzerleri vitaminlerin genlerle olan etkileşimlerini ortaya çıkarmada da kullanılmaktadır. Vitaminlerle ilgili genlerdeki varyasyonların çoğunluğu hastalık yapıcı olmasa bile hastalıklara belirli oranlarda yatkınlık oluşturmaktadır. En çok çalışılan vitaminlerden D ve C vitaminleri metabolizmasına ait genler ve bu genlerdeki varyasyonların, Alzheimer, kanser, diyabet ve diğer metabolik hastalıkların yanı sıra telomer uzunluğu ve DNA'da abazik bölgelerin oluşum mekanizmalarında da etkili olabilmektedirler. Çalışmaların sonuçlarına bakıldığında vitaminlerin hücre içindeki en önemli etkisinin oksidatif stresi azaltmak olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Prasad KN, Edwards-Prasad J, Kumar S, et al. Vitamins regulate gene expression and induce differentiation and growth inhibition in cancer cells. Their relevance in cancer prevention. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1993;119(10): 1133–1140. doi:10.1001/archotol.1993.01880220087011
2. Borel P, Desmarchelier C. Genetic Variations Involved in Vitamin E Status. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12): E2094. doi:10.3390/ijms17122094
3. Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, et al. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;101(6): 1286–1294. doi:10.3945/ajcn.114.099994
4. Molloy AM. Genetic Aspects of Folate Metabolism. In: Stanger O (ed.) *Water Soluble Vitamins: Clinical Research and Future Application*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012. p. 105–130. doi:10.1007/978-94-007-2199-9_7
5. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *Journal of Medical Genetics*. 2003;40(8): 619–625. doi:10.1136/jmg.40.8.619
6. Hustad S, Midttun Ø, Schneede J, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T polymorphism as a modulator of a B vitamin network with major effects on homocysteine metabolism. *American Journal of Human Genetics*. 2007;80(5): 846–855. doi:10.1086/513520

7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. *EFSA Journal*. 2014;12(11): 3893. doi:10.2903/j.efsa.2014.3893
8. Thuesen BH, Husemoen LLN, Ovesen L, et al. Lifestyle and genetic determinants of folate and vitamin B12 levels in a general adult population. *The British Journal of Nutrition*. 2010;103(8): 1195–1204. doi:10.1017/S0007114509992947
9. Jolliffe DA, Walton RT, Griffiths CJ, et al. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016;164: 18–29. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.12.007
10. de Lima-Reis SR, Silva TA, Costa LSA, et al. Serum levels of vitamin A, selenium and better dietary total antioxidant capacity are related to lower oxidative DNA damage: a cross-sectional study of individuals at cardiovascular risk. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2022; 109070. doi:10.1016/j.jnutbio.2022.109070
11. Zarei M, Zarezadeh M, Hamed Kalajahi F, et al. The Relationship Between Vitamin D and Telomere/Telomerase: A Comprehensive Review. *The Journal of Frailty & Aging*. 2021;10(1): 2–9. doi:10.14283/jfa.2020.33
12. Galindo-Murillo R, Winkler L, Ma J, et al. Riboflavin Stabilizes Abasic, Oxidized G-Quadruplex Structures. *Biochemistry*. 2022;61(4): 265–275. doi:10.1021/acs.biochem.1c00598
13. Ji X, Mao J, Zhou S. Rs739837 Polymorphism in MiR-885-3p Binding Site Within 3'-Untranslated Region of Vitamin D Receptor is Associated with a Decreased Risk of Pressure Ulcers. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*. 2017;44(6): 2129–2137. doi:10.1159/000485952
14. Dong W, Tian C, Jiao Y, et al. Multiple genome analyses reveal key genes in Vitamin C and Vitamin D synthesis and transport pathways are shared. *Scientific Reports*. Nature Publishing Group; 2019;9(1): 16811. doi:10.1038/s41598-019-53074-9
15. Hoffer LJ, Robitaille L, Swinton N, et al. Appropriate vitamin D loading regimen for patients with advanced lung cancer. *Nutrition Journal*. 2016;15(1): 84. doi:10.1186/s12937-016-0203-8
16. Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S. Meta-analysis of vitamin D-binding protein and cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015;24(11): 1758–1765. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0262
17. O'Brien KM, Sandler DP, Kinyamu HK, et al. Single-Nucleotide Polymorphisms in Vitamin D-Related Genes May Modify Vitamin D-Breast Cancer Associations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2017;26(12): 1761–1771. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0250
18. Magro-Lopez E, Chamorro-Herrero I, Zambrano A. Effects of Hypocalcemic Vitamin D Analogs in the Expression of DNA Damage Induced in Minilungs from hES-Cs: Implications for Lung Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9): 4921. doi:10.3390/ijms23094921
19. Yang T, Wang H, Xiong Y, et al. Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function Through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2020;78(4): 1509–1518. doi:10.3233/JAD-200926
20. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(5): 1420–1425.
21. Shaghghi MA, Kloss O, Eck P. Genetic Variation in Human Vitamin C Transporter Genes in Common Complex Diseases. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*. 2016;7(2): 287–298. doi:10.3945/an.115.009225
22. Lee S-A. Gene-diet interaction on cancer risk in epidemiological studies. *Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Uihakhoe Chi*. 2009;42(6): 360–370. doi:10.3961/jpmph.2009.42.6.360
23. Rong Y, Mi X, Ni C, et al. Protective effect of vitamin C on DNA damage in surgery-induced cognitive dysfunction in APP/PS1 mice. *Neuroscience Letters*. 2022; 136740. doi:10.1016/j.neulet.2022.136740
24. Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, et al. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2017;9(7): E670. doi:10.3390/nu9070670
25. Li Y, Zhang W, Chang L, et al. Vitamin C alleviates aging defects in a stem cell model for Werner syndrome. *Protein & Cell*. 2016;7(7): 478–488. doi:10.1007/s13238-016-0278-1
26. Choudhry F, Howlett DR, Richardson JC, et al. Pro-oxidant diet enhances β/γ secretase-mediated APP processing in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiology of Aging*. 2012;33(5): 960–968. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.008
27. Granger M, Eck P. Dietary Vitamin C in Human Health. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2018;83: 281–310. doi:10.1016/bs.afnr.2017.11.006
28. Wang Y, Mackenzie B, Tsukaguchi H, et al. Human Vitamin C (l-Ascorbic Acid) Transporter SVCT1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000;267(2): 488–494. doi:10.1006/bbrc.1999.1929
29. Corpe CP, Tu H, Eck P, et al. Vitamin C transporter Slc23a1 links renal reabsorption, vitamin C tissue accumulation, and perinatal survival in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(4): 1069–1083. doi:10.1172/JCI39191
30. Kobylecki CJ, Afzal S, Davey Smith G, et al. Genetically high plasma vitamin C, intake of fruit and vegetables, and risk of ischemic heart disease and all-cause mortality: a Mendelian randomization study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;101(6): 1135–1143. doi:10.3945/ajcn.114.104497

31. Duell EJ, Lujan-Barroso L, Llivina C, et al. Vitamin C transporter gene (SLC23A1 and SLC23A2) polymorphisms, plasma vitamin C levels, and gastric cancer risk in the EPIC cohort. *Genes & Nutrition*. 2013;8(6): 549–560. doi:10.1007/s12263-013-0346-6
32. Skibola CF, Bracci PM, Halperin E, et al. Polymorphisms in the Estrogen Receptor 1 and Vitamin C and Matrix Metalloproteinase Gene Families Are Associated with Susceptibility to Lymphoma. *PLOS ONE*. Public Library of Science; 2008;3(7): e2816. doi:10.1371/journal.pone.0002816
33. Amir Shaghaghi M, Bernstein CN, Serrano León A, et al. Polymorphisms in the sodium-dependent ascorbate transporter gene SLC23A1 are associated with susceptibility to Crohn disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;99(2): 378–383. doi:10.3945/ajcn.113.068015
34. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell*. 2001;106(6): 661–673. doi:10.1016/s0092-8674(01)00492-5
35. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science (New York, N.Y.)*. 1983;221(4616): 1181–1183. doi:10.1126/science.6310748
36. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9556): 107–114. doi:10.1016/S0140-6736(07)60071-3
37. Wong KK, Cheng F, Mao D, et al. Vitamin D levels during pregnancy are associated with offspring telomere length: a longitudinal mother-child study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022; dgac320. doi:10.1210/clinem/dgac320
38. Chen W, Shi S, Jiang Y, et al. Association Between Riboflavin Intake and Telomere Length: A Cross-Sectional Study From National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9: 744397. doi:10.3389/fnut.2022.744397
39. Praveen G, Sivaprasad M, Reddy GB. Telomere length and vitamin B12. *Vitamins and Hormones*. 2022;119: 299–324. doi:10.1016/bs.vh.2022.01.014
40. Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(47): 17589–17594. doi:10.1073/pnas.0608757103
41. Zarei M, Najafi M, Movahedi E, et al. The predictive role of circulating telomerase and vitamin D for long-term survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery (CABG). *PloS One*. 2020;15(8): e0237477. doi:10.1371/journal.pone.0237477
42. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends in Molecular Medicine*. 2002;8(4): 174–179. doi:10.1016/s1471-4914(02)02294-3
43. Shin Y-A, Lee K-Y. Low estrogen levels and obesity are associated with shorter telomere lengths in pre- and postmenopausal women. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2016;12(3): 238–246. doi:10.12965/jer.1632584.292
44. Agirbasli D, Kalyoncu M, Muftuoglu M, et al. Leukocyte telomere length as a compensatory mechanism in vitamin D metabolism. *PLoS ONE*. 2022;17(2): e0264337. doi:10.1371/journal.pone.0264337
45. Liu JJ, Prescott J, Giovannucci E, et al. Plasma Vitamin D Biomarkers and Leukocyte Telomere Length. *American Journal of Epidemiology*. 2013;177(12): 1411–1417. doi:10.1093/aje/kws435

BÖLÜM 21

DEPRESYON VE VİTAMİNLER

İlkay BAŞAK¹

GİRİŞ

Vitaminler, insanlar da dahil olmak üzere tüm organizmaların metabolizmalarının düzgün çalışması için genellikle mikrogram ila miligram düzeylerindeki çok küçük miktarlarda gerekli olan temel mikro-besinlerdir. Bu temel mikro-besinler, tıpkı mineraller, esansiyel amino asitler ve esansiyel yağ asitleri gibi ya insan vücudunda ya hiç ya da yeterli miktarlarda sentezlenemezler; bu nedenle diyetle tamamlanmaları zorunludur(1).

Metabolik fonksiyonlarımız için gerekli olan on üç vitamin şunlardır: A vitamini (tüm-trans-retinol ve trans-beta-karotenler), tiamin (B1 vitamini), riboflavin (B2 vitamini), niasin (B3 vitamini), pantotenik asit (B5 vitamini), piridoksin (B6 vitamini), biotin (B7 vitamini), folik asit veya folat (B9 vitamini), kobalaminler (B12 vitamini), askorbik asit (C vitamini), kalsiferoller (vitamin D), tokoferoller ve tokotrienoller (E vitamini) ve kinonlar (K vitamini)dir(1).

Vitaminlerin çeşitli biyokimyasal işlevleri vardır. Öncelikli ve baskın rollerin gözden geçirecek olursak: A vitamini, hücrelerin ve dokuların geli-

şimi ve farklılaşmasında düzenleyicisi olarak işlev görür. B vitaminleri, bir çok enzimin kofaktörleri ve koenzimleri olarak metabolizmanın önemli öğeleridir. D vitamini, vücuttaki özellikle kemikler ama diğer bir çok organ ve sistem için mineral metabolizmasını düzenleyen hormon benzeri işlevler sağlar. Vitamin C ve E özellikle antioksidan olarak bilinirler ve vücuttaki serbest radikalleri nötralize ederek hücreleri oksidatif hasardan korurlar. Bütün bu esansiyel mikro-besinlerin özellikle eksiklikleri klinik açıdan önemli hastalıklara veya semptomlara neden olabilirler ancak yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) ve öncelikle vücutta birikme eğilimi olan A ve D vitamininin aşırı alımı da ciddi sıkıntılar yaratabilir(1).

Belirttiğimiz gibi vitaminler çoğunlukla yiyeceklerden elde edilmelidir, ancak kimileri direkt veya indirek olarak insan vücudunda belli oranlarda sentezlenebilir. Örneğin: bağırsak florasındaki mikro-organizmalar biotin ve K vitamini sentezi yapabilir, keza D vitamininin bir formu da, güneş ışığındaki UV ışığına maruz kaldıklarında deri hücrelerinde sentezlenir, yine metabolik süreçte

¹ Psikiatri Uzm. Dr., Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri AD., ilkaybasak@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Godswill, A. G., Somtochukwu, I. V., Ikechukwu, A. O., & Kate, E. C. (2020). Health benefits of micronutrients (vitamins and minerals) and their associated deficiency diseases: A systematic review. *International Journal of Food Sciences*, 3(1), 1-32.
- Jesulola, E., Micalos, P., & Baguley, I. J. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model-are we there yet?. *Behavioural brain research*, 341, 79-90.
- Nemeroff, C. B. (2020). The state of our understanding of the pathophysiology and optimal treatment of depression: glass half full or half empty?. *American Journal of Psychiatry*, 177(8), 671-685.
- Leonard, B. E. (2018). Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?. *Acta neuropsychiatrica*, 30(1), 1-16.
- Brigitta, B. (2022). Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*
- Mikkelsen, K., Stojanovska, L., & Apostolopoulos, V. (2016). The effects of vitamin B in depression. *Current medicinal chemistry*, 23(38), 4317-4337.
- America, A., & Milling, L. S. (2008). The efficacy of vitamins for reducing or preventing depression symptoms in healthy individuals: natural remedy or placebo?. *Journal of behavioral medicine*, 31(2), 157-167.
- Moore, K., Hughes, C. F., Hoey, L., Ward, M., Cunningham, C., Molloy, A. M., ... & McNulty, H. (2019). B-vitamins in relation to depression in older adults over 60 years of age: the Trinity Ulster Department of Agriculture (TUDA) Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(5), 551-557.
- Mahdavi, B., Hosseinzadeh, M., Salehi-Abargouei, A., Mirzaei, M., & Vafa, M. (2021). Dietary intake of B vitamins and their association with depression, anxiety, and stress symptoms: A cross-sectional, population-based survey. *Journal of Affective Disorders*, 288, 92-98.
- Wu, Y., Li, S., Wang, W., & Zhang, D. (2021). Associations of dietary B vitamins intakes with depression in adults. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*.
- Ford, A., Almeida, O. P., Flicker, L., Hirani, V., McCaul, K., Singh, U., & Van Bockxmeer, F. (2015). B-vitamins and Depression. *European Psychiatry*, 30(S1), 1-1.
- Kivelä, S. L., Pahlkala, K., & Eronen, A. (1989). Depression in the aged: Relation to folate and vitamins C and B₁₂. *Biological Psychiatry*.
- Ford, A. H., Flicker, L., Thomas, J., Norman, P., Jamrozik, K., & Almeida, O. P. (2008). Vitamins B12, B6, and folic acid for onset of depressive symptoms in older men: results from a 2-year placebo-controlled randomized trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 69(8), 22255.
- Markun, S., Gravestock, I., Jäger, L., Rosemann, T., Pichieri, G., & Burgstaller, J. M. (2021). Effects of vitamin B12 supplementation on cognitive function, depressive symptoms, and fatigue: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrients*, 13(3), 923.
- Sangle, P., Sandhu, O., Aftab, Z., Anthony, A. T., & Khan, S. (2020). Vitamin B12 supplementation: preventing onset and improving prognosis of depression. *Cureus*, 12(10).
- Young, L. M., Pipingas, A., White, D. J., Gauci, S., & Scholey, A. (2019). A systematic review and meta-analysis of B vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety, and stress: Effects on healthy and 'at-risk' individuals. *Nutrients*, 11(9), 2232.
- Manosso, L. M., Camargo, A., Dafre, A. L., & Rodrigues, A. L. S. (2020). Vitamin E for the management of major depressive disorder: possible role of the anti-inflammatory and antioxidant systems. *Nutritional Neuroscience*, 1-15.
- Manosso, L. M., Camargo, A., Dafre, A. L., & Rodrigues, A. L. S. (2020). Vitamin E for the management of major depressive disorder: possible role of the anti-inflammatory and antioxidant systems. *Nutritional Neuroscience*, 1-15.
- Lee, A. R. Y. B., Tariq, A., Lau, G., Tok, N. W. K., Tam, W. W. S., & Ho, C. S. H. (2022). Vitamin E, Alpha-Tocopherol, and Its Effects on Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 14(3), 656.
- Yılmaz, M., & Yılmaz, N. (2013). D Vitaminin beyindeki rolü ve ilişkili nörolojik hastalıklar. *J Clin Exp Invest www.jceonline.org Vol*, 4(3).
- Parker, G. B., Brotchie, H., & Graham, R. K. (2017). Vitamin D and depression. *Journal of affective disorders*, 208, 56-61.
- Alavi, N. M., Khademalhosseini, S., Vakili, Z., & Assarian, F. (2019). Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 38(5), 2065-2070.
- Casseb, G. A., Kaster, M. P., & Rodrigues, A. L. S. (2019). Potential role of vitamin D for the management of depression and anxiety. *CNS drugs*, 33(7), 619-637.
- Okereke, O. I., Reynolds, C. F., Mischoulon, D., Chang, G., Vyas, C. M., Cook, N. R., ... & Manson, J. E. (2020). Effect of long-term vitamin D3 supplementation vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: a randomized clinical trial. *Jama*, 324(5), 471-480.
- Föcker, M., Antel, J., Grasmann, C., Führer, D., Timmesfeld, N., Öztürk, D., ... & Libuda, L. (2018). Effect of an vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients—a randomized controlled trial: study protocol. *BMC psychiatry*, 18(1), 1-9.
- Zhang, Y., Ding, J., & Liang, J. (2022). Associations of Dietary Vitamin A and Beta-Carotene Intake With Depression. A Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in Nutrition*, 9.
- Wang, A., Luo, J., Zhang, T., & Zhang, D. (2021). Dietary Vitamin C and Vitamin C Derived from Vegetables Are Inversely Associated with the Risk of Depressive Symptoms among the General Population. *Antioxidants*, 10(12), 1984.
- Khayatzadeh, S. S., Omranzadeh, A., Miri-Moghaddam, M. M., Arekhi, S., Naseri, A., Ziaee, A., ... & Ghayour-Mobarhan, M. (2021). Dietary antioxidants and fibre intake and depressive symptoms in Iranian adolescent girls. *Public Health Nutrition*, 24(17), 5650-5656.
- Bolzetta, F., Veronese, N., Stubbs, B., Noale, M., Vaona, A., Demurtas, J., ... & Solmi, M. (2019). The relationship between dietary vitamin K and depressive symptoms in late adulthood: a cross-sectional analysis from a large cohort study. *Nutrients*, 11(4), 787.
- Khanna, P., Chattu, V. K., & Aeri, B. T. (2019). Nutritional aspects of depression in adolescents-a systematic review. *International Journal of Preventive Medicine*, 10.
- Murakami, K., & Sasaki, S. (2010). Dietary intake and depressive symptoms: a systematic review of observational studies. *Molecular nutrition & food research*, 54(4), 471-488.

BÖLÜM 22

MULTİPL SKLEROZ VE VİTAMİNLER

Ali DOĞAN¹

GİRİŞ

MS, sinir hücrelerinin hasarını içeren bir durum olup beyin ve omurilikte lezyonlar (plak oluşumu) ile karakterizedir. Bu lezyonlar, merkezi sinir sisteminde sinirleri koruyan, sinir uyarılarının verimli bir şekilde iletilmesini destekleyen ve sinir hücresinin aksonunu saran miyelin kılıfın tahribatı ile ilişkilidir, MS, bir otoimmün bozukluk olarak kabul edilir; (otoimmün bozukluklar, bağışıklık sistemi arızalandığında ve vücudun kendi doku ve organlarına saldırdığında ortaya çıkar.) MS insidansı ve prevalansı giderek artmakta ve hastalığın tıbbi, sosyal ve ekonomik yükü belirgin hale gelmektedir (1). Beyinde ve omurilikte ortaya çıkan sinir hasarı, kas zayıflığına, görme kaybına, uyuşma veya karıncalanmaya ve koordinasyon ve dengede zorluğa neden olabilmektedir. MS'nin kesin etiyo-lojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklandığı görülmektedir (2). D vitamini, "güneş ışığı vitamini" ve güneş ışığı, bireyin MS geliştirme riskine katkıda bulunduğu düşünülen diğer birçok çevresel faktör arasında yer alır; diğerleri

ise sigara, obezite ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonudur. D vitamini ve MS arasındaki etki-leşim, önemli araştırmaların konusu olmuştur. Bu bölümde, D vitamininin ve diğer vitaminlerin MS patofizyolojisindeki ve iyileşme sürecindeki rolleri tartışılacak ve vitamin eksikliği olan ve takviyesi yapılan MS hastalarındaki klinik sonuçlarla ilgili kanıtlar gözden geçirilecektir.

MS Patofizyolojisinde Vitaminlerin Etkisi

Bağışıklık sistemi, vücudu yabancı istilacılara karşı koruyan özel hücreler, organlar ve dokulardan oluşan karmaşık bir ağdır. Bağışıklık sisteminin temel sorumluluklarından biri, vücudu enfeksiyona neden olan mikrop ve organizmalardan korumaktır. Bağışıklık sistemi bunu etkili bir şekilde yapamadığında, vücut yanlışlıkla normal hücrelere saldıran otoantikorlar üretir. Otoantikorlardan olan düzenleyici T hücreleri daha sonra fırsatçı enfeksiyonları ve hastalıkları önleyemez. Bu başarısız bağışıklık sistemi yanıtına "otoimmün hastalık" denilmektedir. MS, sinir liflerini saran,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., alidogan@bandirma.edu.tr

tedavilerinde yararlı olabilir. MS'un potansiyel tedavisinde her bir vitaminin rolünü belirlemek için gelecekteki klinik deneyler gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Barnett MH, Parratt JDE, Pollard JD, et al. MS: is it one disease *The International MS Journal*. 2009; 16:57–65.
2. Anderson JM, Hampton DW, Patani R, et al. Abnormally phosphorylated tau is associated with neuronal and axonal loss in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Brain*. 2008; 131:1736–48.
3. Koch M, Mostert J, Heersema D, et al. Progression in multiple sclerosis: further evidence of an age dependent process. *Journal Of the Neurological Sciences*. 2007; 255:35–41.
4. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Research*, 2010; 20(10):1352–60.
5. Consortium IMMSG. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nature Genetics*. 2013; 45(11):1353–60.
6. Khosravi-Largani M, Pourvali-Talatappeh P, Roustae A.M., et al. A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis. *eNeurologicalsci*. 2018; 10:37–44. doi: 10.1016/j.jensci.2018.01.007.
7. M. Adamczyk-Sowa, S. Galiniak, E. Żyracka et al., Oxidative modification of blood serum proteins in multiple sclerosis after interferon beta and melatonin treatment, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017; vol. 2017, 8 pages.
8. M. Sadeghian, V. Mastrolia, A. Rezaei Haddad et al., Mitochondrial dysfunction is an important cause of neurological deficits in an inflammatory model of multiple sclerosis, *Scientific Reports*, 2016; vol. 6, no. 1.
9. D. J. Mahad, I. Ziabreva, G. Campbell et al., Mitochondrial changes within axons in multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 2009; vol. 132, no. 5, pp. 1161–1174
10. L. Haider, M. T. Fischer, J. M. Frischer et al., "Oxidative damage in multiple sclerosis lesions," *Brain: A Journal of Neurology*, 2011; vol. 134, no. 7, pp. 1914–1924,
11. I. Nikić, D. Merkler, C. Sorbara et al., A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nature Medicine*, 2011; vol. 17, no. 4, pp. 495–499,
12. A. Bitsch, J. Schuchardt, S. Bunkowski, T. et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000; 123, no. 6, pp. 1174–1183.
13. J. van Horsen, G. Schreibelt, J. Drexhage et al., Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression. *Free Radical Biology & Medicine*. 2008; vol. 45, no. 12, pp. 1729–1737.
14. A. A. Mossakowski, J. Pohlan, D. Bremer et al., Tracking CNS and systemic sources of oxidative stress during the course of chronic neuroinflammation. *Acta Neuropathologica*. 2015; vol. 130, no. 6, pp. 799–814.
15. L. Haider, Inflammation, iron, energy failure, and oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. vol. 2015, 10 pages, 2015.
16. V. H. Perry, J. A. R. Nicoll, and C. Holmes, Microglia in neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Neurology*. 2010; 6(4),193–201.
17. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, et al. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *Journal of Neuroimmunology*. 2008; 194:7–17.
18. Goldberg P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence: (A viewpoint) part 2. biochemical and genetic factors. *Journal of Environmental Studies*. 1974;6(2–3):121–9.
19. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxy-vitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296(23):2832–8.
20. Munger KL, Zhang S, O'reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60–5.
21. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(21):2140–5.
22. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, et al. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neuroimmunology*. 2018; 265:2893–905.
23. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2010;9(6):599–612.
24. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Qu J, et al. Vitamin D metabolites are associated with clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2011;82(2):189–95.
25. Smolders J, Menheere P, Kessels A et al. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2008;14(9):1220–4.
26. Martinelli V, Dalla Costa G, Colombo B, et al. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(2):147–55.
27. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*. 2014;71(3):306–14.
28. Embry AF, Snowdon LR, Vieth R. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2000;48(2):271–2.
29. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Annals of Neurology*. 2011;70(1):30–40.
30. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population-based study. *British Medical Journal*. 2005;330(7483):120.
31. Staples J, Ponsonby A-L, Lim L. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *British Medical Journal* 2010;340:c1640.

32. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & Molecular Immunology*. 2011;8(3):243–7.
33. Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, et al. Vitamin D status and response to vitamin D3 in obese vs. nonobese African American children. *Obesity*. 2008;16(1):90–5.
34. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, et al. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;86(3):645–51.
35. Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice G, Kremenutzky M, et al. A pilot study of oral calcitriol (1, 25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2005;76(9):1294–6.
36. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(15):7861–4.
37. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *Journal of Immunology*. 2005;175(6):4119–26.
38. Pedersen LB, Nashold FE, Spach KM, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting chemokine synthesis and monocyte trafficking. *Journal of Neuroscience Research*. 2007;85(11):2480–90.
39. Cocco E, Meloni A, Murru MR, et al. Vitamin D responsive elements within the HLA-DRB1 promoter region in Sardinian multiple sclerosis associated alleles. *PLoS ONE*. 2012;7(7): e41678.
40. Lu M, Taylor B, Körner H. Genomic effects of the vitamin D receptor: potentially the link between vitamin D, immune cells, and multiple sclerosis. *Frontiers Immunology*. 2018; 9:477.
41. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D3: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(4):543–59.
42. Disanto G, Sandve GK, Berlanga-Taylor AJ, et al. Vitamin D receptor binding, chromatin states and association with multiple sclerosis. *Human Molecular Genetics*. 2012;21(16):3575–86.
43. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Research*. 2010;20(10):1352–60.
44. Consortium IMMSG. 2 WTCCC. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214–9.
45. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, et al. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*. 2009;8(7):621–6.
46. Berlanga-Taylor AJ, Disanto G, Ebers GC, et al. Vitamin D–gene interactions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;311(1):32–6.
47. Huang J, Xie Z-F. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: a meta-analysis of case–control studies. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;313(1):79–85.
48. Rigby W, Waugh M, Graziano R. Regulation of human monocyte HLA-DR and CD4 antigen expression, and antigen presentation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Blood*. 1990;76(1):189–97.
49. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1* 1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genetics*. 2009;5(2):e1000369.
50. Nolan D, Castley A, Tschochner M, et al. Contributions of vitamin D response elements and HLA promoters to multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2012;79(6):538–46.
51. Niino M, Fukazawa T, Yabe I, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in multiple sclerosis and the association with HLA class II alleles. *Journal of the Neurological Sciences*. 2000;177(1):65–71.
52. Chao MJ, Barnardo MC, Lincoln MR, Ramagopalan SV, et al. HLA class I alleles tag HLA-DRB1* 1501 haplotypes for differential risk in multiple sclerosis susceptibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(35):13069–74.
53. Consortium IMMSG. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nature Genetics*. 2013;45(11):1353–60.
54. Cox MB, Ban M, Bowden NA, et al. Potential association of vitamin D receptor polymorphism Taq1 with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(1):16–22.
55. Orton S-M, Morris AP, Herrera BM, et al. Evidence for genetic regulation of vitamin D status in twins with multiple sclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;88(2):441–7.
56. Lin R, Taylor BV, Simpson S, et al. Novel modulating effects of PKC family genes on the relationship between serum vitamin D and relapse in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2014;85(4):399–404.
57. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ, et al. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 1998;13(11):1691–9.
58. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(4):531–41.
59. Ramagopalan SV, Dymant DA, Cader MZ, et al. Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2011;70(6):881–6.
60. Ebers G, Ramagopalan S, Dymant D, et al. Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2012;83(Suppl 2): A35.
61. Barizzone N, Pauwels I, Luciano B, et al. No evidence for a role of rare CYP27B1 functional variations in multiple sclerosis. *Annals Neurology*. 2013;73(3):433–7.
62. Reinthaler E, Machetanz G, Hotzy C, et al. No evidence for a role of rare CYP27B1 variants in Austrian multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013; <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513498130>.
63. Handel AE, Sandve GK, Disanto G, et al. Vitamin D receptor ChIP-seq in primary CD4+ cells: relationship to serum 25-hydroxyvitamin D levels and autoimmune disease. *BMC Medicine*. 2013;11(1):1–11.

64. Berge T, Leikfoss I, Brorson I, et al. The multiple sclerosis susceptibility genes TAGAP and IL2RA are regulated by vitamin D in CD4+ T cells. *Genes & Immunity*. 2016; 25(4):531–41.
65. Provvedini D, Tsoukas C, Deftos L, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*. 1983;221(4616):1181–3.
66. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2000;374(2):334–8.
67. Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D. modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2010;10(4):482–96.
68. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2008;4(2):80–90.
69. Saccone D, Asani F, Bornman L. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics, and epigenetics. *Genetics*. 2015;561(2):171–80.
70. von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, et al. Vitamin D Controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nature Immunology*. 2010;11(4):344–9.
71. Hayes CE, Hubler SL, Moore JR, et al. Vitamin D actions on CD4(+) T cells in autoimmune disease. *Frontier Immunology*. 2015; 6:100.
72. Hayes CE, Acheson ED. A unifying multiple sclerosis etiology linking virus infection, sunlight, and vitamin D, through viral interleukin-10. *Medical Hypotheses*. 2008;71(1):85–90.
73. Mayne CG, Spanier JA, Relland LM, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *European Journal of Immunology*. 2011;41(3):822–32.
74. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009; 3-3.
75. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2009;4(8): e6635.
76. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2008;4(8):404–12.
77. Tiosano D, Wildbaum G, Gepstein V, et al. The role of Vitamin D receptor in innate and adaptive immunity: A study in hereditary Vitamin D-resistant rickets patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):1685–93.
78. Satoh J-I, Tabunoki H. Molecular network of chromatin immunoprecipitation followed by deep sequencing-based vitamin D receptor target genes. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(8):1035–45.
79. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, et al. Tolllike receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–3.
80. Zwart SR, Mehta SK, Ploutz-Snyder R, et al. Response to vitamin D supplementation during Antarctic winter is related to BMI, and supplementation can mitigate Epstein–Barr virus reactivation. *The Journal of Nutrition*. 2011;141(4):692–7.
81. Lossius A, Vartdal F, Holmøy T. Vitamin D sensitive EBNA-1 specific T cells in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2011; 240:87–96.
82. Correale J, Gaitan M. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein–Barr virus infection. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2015;132(S199):46–55.
83. Ramien C, Pachnio A, Sisay S, et al. Hypovitaminosis-D and EBV: no interdependence between two MS risk factors in a healthy young UK autumn cohort. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(6):751–3.
84. Disanto G, Handel AE, Damoiseaux J, et al. Vitamin D supplementation and antibodies against the Epstein–Barr virus in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513494494>.
85. Salzer J, Nyström M, Hallmans G, et al. Epstein–Barr virus antibodies and vitamin D in prospective multiple sclerosis biobank samples. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(12):1587–91.
86. Disanto G, Meier U, Giovannoni G, et al. Vitamin D: a link between Epstein–Barr virus and multiple sclerosis development? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2011;11(9):1221–4.
87. Munger K, Ascherio A. Understanding the joint effects of EBV and vitamin D in MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(12):1554–5.
88. Holmøy T. Vitamin D status modulates the immune response to Epstein–Barr virus: Synergistic effect of risk factors in multiple sclerosis. *Medical Hypotheses*. 2008;70(1):66–9.
89. Martinez-Forero I, Garcia-Munoz R, Martinez-Pasamar S, et al. IL-10 suppressor activity and ex vivo Tr1 cell function are impaired in multiple sclerosis. *European Journal of Immunology*. 2008;38(2):576–86.
90. Özenci V, Kouwenhoven M, Huang YM, et al. Multiple sclerosis is associated with an imbalance between tumour necrosis factor- α (TNF- α)-and IL-10-secreting blood cells that is corrected by interferon-beta (IFN- β) treatment. *Clinical & Experimental Immunology*. 2000;120(1):147–53.
91. Vandenbark AA, Finn T, Barnes D, et al. Diminished frequency of interleukin-10-secreting, T-cell receptor peptide-reactive T cells in multiple sclerosis patients might allow expansion of activated memory T cells bearing the cognate BV gene. *Journal of Neuroscience Research*. 2001;66(2):171–6.
92. Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, et al. IL-10 signaling is essential for 1, 25-dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*. 2006;177(9):6030–7.
93. Bender DA. B vitamins in the nervous system. In: NN Osborne, eds. *Selected Topics from Neurochemistry*. 1985: 397–423.
94. Kennedy D. B vitamins and the brain: mechanisms, dose, and efficacy—a review. *Nutrients*. 2016; 8(2): 68.

95. Zempleni J, Suttie JW, Gregory JF III, Stover PJ. *Handbook of Vitamins*. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press; 2013.
96. Shideler C. Vitamin B6: an overview. *American Journal of Medical Technology*. 1983; 49(1): 17- 22.
97. Sechi G, Sechi E, Fois C, et al. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutrition Reviews*. 2016; 74(5): 281-300.
98. Geller M, Oliveira L, Nigri R, et al. *Vitamins and Minerals*. 2017.
99. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff-syndrome: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics*. 2012; 53(6): 507- 516.
100. Costantini A, Nappo A, Pala MI, et al. High dose thiamine improves fatigue in multiple sclerosis. *BMJ Case Reports*. 2013.doi:10.1136/bcr-2013-009144
101. Mikkelsen K, Stojanovska L, Tangalakis K, Bosevski M, Apostolopoulos V. Cognitive decline: a vitamin B perspective. *Maturitas*. 2016; 93: 108- 113.
102. Martin P. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Current Molecular Medicine*. 2001;1(2):197-207.
103. Johnson WD, Storts RW. Peripheral neuropathy associated with dietary riboflavin deficiency in the chicken, I: light microscopic study. *Veterinary Pathology*. 1988; 25(1):9-16.
104. Naghashpour M, Amani R, Sarkaki A, et al. Brain-derived neurotrophic and immunologic factors: beneficial effects of riboflavin on motor disability in murine model of multiple sclerosis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2016;19(4):439-448.
105. Naghashpour M, Majdinasab N, Shakerinejad G, et al. Riboflavin supplementation to patients with multiple sclerosis does not improve disability status nor is riboflavin supplementation correlated to homocysteine. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2013;83(5): 281-290
106. Graf J, Leussink V. I., Dehmel, T., et al. Infectious risk stratification in multiple sclerosis patients receiving immunotherapy. *Annals of clinical and translational neurology*. 2017; 4(12), 909-91
107. F. Sedel, D. Bernard, D. M. Mock et al. Targeting demyelination and virtual hypoxia with high-dose biotin as a treatment for progressive multiple sclerosis. *Neuropharmacology*. 2016; 110, 644–653.
108. F. Sedel, C. Papeix, A. B ellanger, et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2015; 4, 159–169.
109. A. Tourbah, C. L ebrun-F renay, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016; 22, 1719–1731.
110. Solomon LR. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood*. 2005;105(3):978-985
111. Reynolds EH, Linnell JC, Faludy JE. Multiple sclerosis associated with vitamin B12 deficiency. *Journal of Neuroimmunology*. 1991; 48:808–11.
112. Miller A, Korem M, Almog R, et al. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*.2005;93–7.
113. Wade DT, Young CA, Chaudhuri KR, et al. A Randomized placebo controlled exploratory study of vitamin B-12, lofepramine, and L-phenylalanine (the "Cari Loder regime") in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2002; 73:246–9.
114. Reynolds EH. Multiple sclerosis and vitamin B12 metabolism. *Journal of Neuroimmunology*. 1992:225–30.
115. Nijst TQ, Wevers RA, Schoonderwaldt HC, et al. Vitamin B12 and folate concentrations in serum and cerebrospinal fluid of neurological patients with special reference to multiple sclerosis and dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1990; 53:951–4.
116. Vrethem M, Mattsson E, Hebelka H, et al. Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B12 deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and fluid homocysteine and methylmalonic acid. *Multiple Sclerosis*.2003; 9:239–45.
117. Kira J, Tobimatsu S, Goto J. Vitamin B12 metabolism and massedose methyl vitamin B12 therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. *Internal Medicine*.1994; 33:82–6.
118. Besler H. T., Çomoğlu S. Ç., Okçu Z. İ., "Serum levels of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in multiple sclerosis," *Nutritional Neuroscience*. 2013;5(3),215–220.
119. Vladutiu A, Cringulescu N. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by vitamin A. *Experientia*. 1968;24(7):718-719.
120. Mohammadzadeh Honarvar N, Harirchian MH, Abdolahi M, et al. Retinyl palmitate supplementation modulates t-bet and interferon gamma gene expression in multiple sclerosis patients. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2016;59(3):360-365.
121. Raverdeau M., Breen C. J., A. Misiak, K. H. G. Mills. Retinoic acid suppresses IL-17 production and pathogenic activity of $\gamma\delta$ T cells in CNS autoimmunity. *Immunology and Cell Biology*. 2016; 94(8),763–773.
122. Bitarafan S, Saboor-Yaraghi A, Sahraian M-A, et al. Effect of vitamin A supplementation on fatigue and depression in multiple sclerosis patients: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Allergy Asthma Immunology*. 2016;15(1):13-19.
123. A. Carr and B. Frei. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB Journal*. 1999;13(9),1007–1024.
124. Y.-e. Guo, N. Suo, X. Cui, et al. Vitamin C promotes oligodendrocytes generation and remyelination. *Glia*. 2018; 66(7), 1302–1316.
125. Spitsin SV, Scott GS, Mikheeva T, et al. Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE. *Free Radical Biological Medicine*. 2002; 33(10):1363-1371.
126. Besler HT, Comoğlu S, Okçu Z. Serum levels of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in multiple sclerosis. *Nutritional Neuroscience*. 2002;5(3):215-220.
127. Burton, G.W. Vitamin E: Molecular and biological function. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1994; 53, 251–262.

128. Southam, E. Thomas, P.K. et al. Experimental vitamin e deficiency in rats: Morphological and functional evidence of abnormal axonal transport secondary to free radical damage. *Brain*. 1991; 114, 915–936.
129. Urano, S. Asai, Y. Makabe, S. et al. Oxidative injury of synapse and alteration of antioxidative defense systems in rats, and its prevention by vitamin. *European Journal of Biochemistry*. 1997; 245, 64–70.
130. Jiang, Q. Natural forms of vitamin E: Metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology & Medicine*. 2014, 72, 76–90.
131. Xue H, Ren H, Zhang L, et al. Alpha tocopherol ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through the regulation of Th1 cells. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2016;19(5):561-566.
132. Blanchard B, Heurtaux T, Garcia C, et al. Tocopherol derivative TFA-12 promotes myelin repair in experimental models of multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(28):11633-11642.
133. Goudarzvand M, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J, et al. Vitamins E and D3 attenuate demyelination and potentiate remyelination processes of hippocampal formation of rats following local injection of ethidium bromide. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2010;30(2):289-299
134. K. I. Løken-Amsrud, K. M. Myhr, S. J. Bakke et al., "Alpha-tocopherol and MRI outcomes in multiple sclerosis--association and prediction," *PLoS ONE*. 2013. 8(1),54-417.
135. Li J, Lin JC, Wang H, et al. Novel role of vitamin K in preventing oxidative injury to developing oligodendrocytes and neurons. *Journal of Neuroscience*. 2003;23(13):5816–26.
136. Li J, Wang H, Rosenberg PA. Vitamin K prevents oxidative cell death by inhibiting activation of 12-lipoxygenase in developing oligodendrocytes. *Journal of Neuroscience*. 2009;87(9):1997–2005.
137. Fusaro, M. Cianciolo, G. Brandi, et al. Vitamin K and Osteoporosis. *Nutrients*. 2020; 12, 3625.
138. Lasemi, R.; Kundi, M.; Moghadam, N.B. et al. Vitamin K2 in multiple sclerosis patients. *KlinWochenschr*. 2018; 130, 307–313.
139. Sakaue, M. Mori, N. Okazaki, M. et al. Vitamin K has the potential to protect neurons from methylmercury-induced cell death In Vitro. *Journal Neuroscience Research*. 2011; 89,1052–1058.
140. Popescu, D.C. Huang, H. Singhal, N.K. et al. Vitamin K enhances the production of brain sulfatides during remyelination. *PLoS ONE*. 2018; 13.
141. Goudarzi, S. Rivera, A. Butt, A.M. et al. Gas6 Promotes Oligodendrogenesis and Myelination in the Adult Central Nervous System and After Lysolecithin-Induced Demyelination. *ASN Neurology*. 2016; 8.
142. Moriya M, Nakatsuji Y, Okuno T, et al. Vitamin K2 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *Journal of Neuroimmunology*. 2005;170(1):11–20.

BÖLÜM 23

HEMŞİRELİK BAKIMI VE VİTAMİNLER

Lütfiye PARLAK¹

GİRİŞ

Vitaminler normal olarak büyümenin ve yaşamın sürdürülmesi için gereken organik öğelerdir. İnsanlar, vitaminleri kendi vücutlarında üretemedikleri için dışarıdan almak zorundadır. Sağlıklı kişilerde vücudumuz için gerekli olan vitaminler yalnızca diyetle beslenme ile karşılanabilmektedir. Vitaminler büyümeye yardımcı, bağışıklık sistemini güçlendirici, vücut direncini artırıcı etkilere sahiptir. Bununla birlikte, yapılan araştırmalar gebelik düşünen kadınlarda folik asit takviyelerine erken başlanması durumunda nöral tüp defektlerinin insidansını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermektedir (1,2). Özellikle gebelik, diyabet, kanser gibi hastalıklarda vitaminlerin takibinin düzenli olarak yapılması gerekir (Şekil 1).

Vitaminler mikro besin grubunda yer almaktadır. Yağda eriyenler ve suda eriyenler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Suda eriyen vitaminler B Vitamini ve çeşitleri ve C Vitaminleridir. Suda eriyen vitaminler vücutta depo edilmez ve fazlası idrarla dışarı atılır. Yağda eriyen A,D,E,K Vitaminleri ise vücuda fazla alındığında toksik etki oluşturur.

Bu nedenle A,D,E,K Vitaminlerinin kontrollü bir şekilde alınması gereklidir. (2, 3, 4, 5).



Şekil 1. Vitamin desteğinin gerekli görülebildiği durumlar

VİTAMİNLER

A Vitamini

A Vitamini açısından zengin gıdalar, karaciğer, zenginleştirilmiş kahvaltılık gevrekler ve süt ürünleridir (16). A Vitamini hücre farklılaşmasında, fotoreseptör pigmentin devamlılığında ve yara iyileşmesinde görev alır (17, 18, 19). Eksikliği, diyetle

¹ Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Simav Sağlık Hizmetleri MYO lutfiye.parlak@ksbu.edu.tr

izlemleri ülke genelinde aile hekimliğinin sorumluluğunda olmak üzere hemşireler tarafından Aile Sağlığı Merkezlerinde yürütülmektedir (69-71). 40-65 yaş aralığını kapsayan orta ileri erişkinlik dönemi, yaşlılık öncesi taramalarda kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, kanserler, obezite, diyabet gibi risk faktörleri taranmaktadır (69-71).

Malnutrisyon açısından ise hastanın hastaneye başvurusu ve kabulü sırasında hastanın yutkunma refleksinin olma durumu, beslenme durumu, beslenme konusunda kendisinin, varsa yakınlarının bilgi düzeyi, yaşlılık, engellilik, fakirlik, güçsüzlük gibi beslenmeyi etkileyebilecek faktörler, anoreksiya, kusma, diyare, kronik hastalıklarının olma durumu, oral beslenemiyorsa nazogastrik sonda, PEG (mideden tüple beslenme), parenteral beslenme gibi alternatifler konusunda bilgi düzeyi durumları hakkında bilgi sahibi olunmalıdır. Hastanın boyu, kilosu, beden kitle indeksi, cilt kalınlığı, vital bulguları, kas zayıflığı, genel görünüşü, cilt ve müköz membranları, bağırsak sesleri, mobilite ve laboratuvar çalışmaları değerlendirilerek kaydedilir (62).

Bariatrik cerrahi sonrası hastalar vitamin desteği alırlar. Ancak bu cerrahi işlem sonrasında oluşan komplikasyonlardan kemik mineral kaybına neden olan Vitamin D eksikliği ve Vitamin B12 eksikliğinde nöropati semptomları meydana gelmektedir (70). Hastalara vitamin takviyesinin önemi hakkında bilgi verilmelidir.

D Vitamini yetersizliğine bağlı olarak görülen rikets hastalığında çocuklar hipokalsemik nöbetler halinde hastaneye gelebilir. Bu şekilde gelen hastalara kalsiyum glukonat solüsyonu intravenöz yol ile verilirken çok dikkatli olunmalı, infüzyon akış hızı order ile doktor tarafından order edilerek ayarlanmalıdır. İntravenöz yol ile hızlı infüzyon vermek hastada kardiyak arrest gelişmesine yol açabilir. Laringeal spazm gelişme riski açısından hastanın yanında trakeostomi seti ile trakeostomi seti hazır bulundurulmalıdır. Vitamin D eksikliğine bağlı kas güçsüzlüğü görülen çocuklarda düşme riski açısından hemşire çevre güvenliğini sağlamalı, önlemler almalıdır. Çocukların güneş ışığında daha fazla vakit geçirmeleri için anneleri bilgilendirmelidir (67).

Profesyonel bir hemşireden günümüzde beklenen roller; koruyucu, eğitici, danışman, işbirlikçi, bakım verici, bakımın yöneticisi, tedavi edici, araştırmacı ve savunucu olarak gruplanabilmektedir (46).

KAYNAKLAR

1. Willett WC, Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, doctor?. *New England Journal Of Medicine*, 2001; 345(25): 1819-1824.
2. Karadağ A, Aştı T. *Hemşirelik esasları "Hemşirelik bilim ve sanatı"*. İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık, 2012; 901, Cilt II.
3. Pehlivan, A. *Sporla Beslenme*. (1. Baskı). İstanbul: Morpa Kültür Yayınları; 2006.
4. Güneş, Z. *Antrenör ve Sporcu El Kitabı Spor ve Beslenme*. (7. Baskı). Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2015.
5. Ayaz, A. *Yağlı Tohumların Beslenmemizdeki Yeri*, (2. Baskı). Sağlık Bakanlığı Yayın No: 727. Ankara; 2012.
6. Avşar A, Kaya S, Kaya B. Türkiye'de Folik Asit Perikonsepsiyonel Olarak Kullanılmalı mıdır?. *Ankara Medical Journal*, 2012; 12(4):188-194.
7. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The Lancet*, 1991; 338(8760):131-7
8. Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA*; 1996; 275:1893-6.
9. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA*; 1999; 281:1632-7. 11.
10. Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000; 92:266-9.
11. Rall LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutrition Reviews*, 1993;51:217.
12. Leklem, JE. Vitamin B6. Rucker RB, Ruttie JW, McCormick RC, Mahline LJ (eds.) *Handbook of vitamins*. New York: Marcel Dekker AG; 2001: p. 339-396.
13. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 2004; 80(6):1689.
14. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 2000;342:154-60.
15. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2000;356:1213-8.
16. Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Annals Of Internal Medicine*. 1998;129:770-8.
17. Glade, M. J. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American institute for cancer research/world cancer research fund, American institute for cancer research, 1997. *Nutrition*, 1999; 15, 523-526.

18. Saari JC. Retinoids in photosensitive systems. Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds.) *The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine*. New York: Raven Press; 1994. p.351.
19. Sommer A, West KP Jr. *Vitamin A Deficiency: Health, Survival, and Vision*. New York: Oxford University Press; 1996. p.130.
20. Lin P, Fintelman RE, Khalifa YM, et al. Ocular surface disease secondary to vitamin A deficiency in the developed world: it still exists. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 2011;129:798.
21. Melhus H, Michaëlsson K, Kindmark A, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Annals Of Internal Medicine*; 1998;129: 770. 6.
22. Feskanich D, Singh V, Willett WC, et al. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA*; 2002;287:47.
23. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA*; 1998;279:359-64.
24. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Annals Of Internal Medicine*; 1998;129:517-24. 28.
25. White E, Shannon JS, Patterson RE. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*; 1997;6:769-74.
26. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *The Lancet* 1992;340: 1124-7. 30.
27. Mark SD, Wang W, Fraumeni JF Jr, et al. Lowered risks of hypertension and cerebrovascular disease after vitamin/mineral supplementation: the Linxian Nutrition Intervention Trial. *American Journal Of Epidemiology*; 1996;143:658- 664.
28. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA*; 1999;281:1632-7.
29. Brigelius-Flohe R, Traber M. Vitamin E: function and metabolism. *The FASEB Journal*; 1999;13:1145-1155.
30. Brigelius-Flohe R, Kelly FJ, Salonen JT, et al. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *The American Journal Of Clinical Nutrition*; 2002;76:703-716.
31. Akşit, M.A. *Beslenmeye Giriş*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Yayınları No: 220;1991. p. 39-49.
32. Çakırcalı, E. *Hemşirelikte Temel İlke ve Uygulamalar*. (2. Baskı). İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası; 1998. p.149-154.
33. Monget AL, Galan P, Preziosi P, et al. Micronutrient status in elderly people. Geriatrie/min. vit. aux network. *Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*, 1996; 66:71.
34. Solomon, E.P. *İnsan Anatomisi ve Fizyolojisine Giriş*. (Lütfiye Bikem Süzen, Çev. Ed.), Antalya, Biriol Yayınları; 2003.
35. Vermeer C, Schurgers LJ. A comprehensive review of vitamin K and vitamin K antagonists. *Hematology/oncology clinics of North America*, 2000;14:339.
36. Iwamoto J, Sato Y. Menatetrenone for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2013;14:449.
37. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*, 2006;166:1256.
38. Yıldız D, Akbayrak, N. Nöral Tüp Defektleri Ve Önlemede Hemşirelik Yaklaşımları. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2007; 11(2): 102-111.
39. Budak N. Folik Asitin Kadın Ve Çocuk Sağlığında Önemi The importance of folic acid in woman and child health. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)*, 2002; 24(4):209-214.
40. Refsum H. Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. *British Journal of Nutrition*, 2001; 85(S2):109-113.
41. Williamson CS. Nutrition in pregnancy. *Nutrition Bulletin*, 2006; 31(1): 28-59.
42. Kabaran S, Ayaz A. Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri. *Türk Hijyen Ve Deneyisel Biyoloji Dergisi*, 2013; 70(2): 103-112.
43. Yeşiltepe M, Hatun Ş. Perinatal D vitamini yetersizliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011; 54: 87-98.
44. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, *Çocuk Gelişimi ve Eğitimi, Gebelik ve Emzilikte Beslenme*, Ankara, 2011. (08.04.2022 tarihinde http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Gebelik%20ve%20Emzik%20D%C3%B6neminde%20Beslenme.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
45. Özalper B. Gebelikte beslenme. *Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2014; 2(2): 270-278.
46. Akcan F, Özsoy SA, Ergül Ş. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan ebe ve hemşirelerin danışmanlık becerilerinin incelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2006; 9(4): 10-21.
47. Kang YS, Kim JH, Ahn EH, Yoo EG, Kim MK. Iron and vitamin D status in breastfed infants and their mothers. *Korean Journal Of Pediatrics*, 2015; 58(8): 283-7.
48. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, et al. Behavioral and developmental effects of preventing iron deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics*, 2003;112: 846-54.
49. Karadağ C, Selçuk A, Karadağ SD. Açıklanamayan Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Vitamin D Düzeyi. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi (IKSST)*, 2020; 12(1): 28-33.
50. Atay A, Barsal G, Kılıç S, et al. Akciğer Kanseri Hastalarında Serum Askorbik Asit Düzeyinin Araştırılması. *Presented at the XVI th National Congress of Chemistry and II nd Bioscience Days*. 23-27 Ekim 2000, İzmir, (2000). p. 27.
51. Ames BN, Gold LS. The causes and prevention of cancer: the role of environment. *Biotherapy*. 1998;11(2-3):205-20.
52. Li M, Chen P, Li J, et al. Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014;99(7): 2327-2336.
53. Yalçın GS. Yeni Tespit Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Pankreas Beta Hücre Rezervinin Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi* 2004, T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

54. Eroğlu Altinova A, Yetkin İ. Tip 1 Diabetes Mellitus'a yakınlıkta rolü olabilecek genetik faktörler. *Marmara Medical Journal*, 2011;24(2): 126-130.
55. Sert H, Çetinkaya S, Aygün D. D Vitaminin Obezite, Diabetes Mellitus, Hipertansiyon ve Kansere İlişkisi. *Journal of Human Rhythm*, 1(4): 143-149.
56. Steyn NP, Mann J, Bennett PH, et al. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutrition*, 2004;7(1A): 147-65.
57. Küçük H, Dilsiz G, Demircan N, et al. B12 vitamin düzeyi eksikliği olan hastalarla normal olan hastaların kardiyovasküler risk faktörleri açısından retrospektif olarak değerlendirmesi. *Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Medi Forum*, 2015.
58. Ekmekçi ÖB, Donma O, Aydemir A, et al. Hipertansif diyabetik bireylerin plazma anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesi ile plazma ve eritrosit çinko düzeyleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2002; 22
59. Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *International Urology And Nephrology*, 2008;40: 419-426.
60. Acıbadem Hastanesi Online Sayfası. Vücut kitle endeksi hesaplama. (13/03/2022 tarihinde <https://www.acibadem.com.tr/ilgi-alani/vucut-kitle-indeksi-hesaplama/#-genel-tanitim> adresinden ulaşılmıştır.)
61. Irmak Özden Y, Ertem Vehit H, Özden A. T. Comparative application of three non-parametric statistical tests in evaluating the levels of β carotene, vitamin a and vitamin e in breast cancer patients and in healthy individuals. *Cerrahpaşa J Med*, 2004; 35.
62. Dal Ü. Malnutrisyonu olan hastanın hemşirelik bakımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2007; 14.2: 74-81.
63. Manna P, Kalita J. Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: a review. *Nutrition*, 2016;32(7): 732-739.
64. Ziaei S, Faghihzadeh S, Sohrabvand F, A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of vitamin E in treatment of primary dysmenorrhoea, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2001;108: 1181.
65. Can HÖ, Menstrual siklus bozuklukları. Şirin A, Kavlak O (ed.) *Kadın Sağlığı* içinde. İstanbul: Bedray Yayıncılık; 2008. p. 148-172.
66. Atasü T, Şahmay S. Dismenore ve premenstruall sendrom, Jinekoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2001
67. Torun T, Çavuşoğlu H. D vitamini eksikliğine bağlı rikets ve hemşirelik bakımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2018; 5(2): 169-176.
68. Aygüncel G, Türkoğlu M, Dizbay M. Effects of vitamin d deficiency in medical intensive care unit patients. *Turkish Journal of Medical & Surgical Intensive Care Medicine/ Dahili ve Cerrahi Bilimler Yogun Bakim Dergisi*, 2012; 3.
69. Sağlık Bakanlığı. 15-49 Yaş Kadın İzlem Programı. (13/03/2022 tarihinde <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kadin-ve-ureme-sagligi-programlari/15-29-ya%C5%9F-kad%C4%B1n-izlem-program%C4%B1.html> adresinden ulaşılmıştır.)
70. Aydın E, Bulut H. Bariatrik cerrahide hemşirelik bakımı. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2014; 13(1): 77-82.
71. Gözüm S, Ilgaz A. Sağlık taramaları ve erken tanı. Erkin Ö, Kalkın A, Göl İ. (ed.) *Halk Sağlığı Hemşireliği* içinde. Antalya: Çukurova Nobel Tıp Kitabevi; 2021. p. 384-390.

BÖLÜM 24

İLAÇLARIN VİTAMİNLERLE ETKİLEŞMESİ

Mahmut ÖZDEMİR¹

GİRİŞ

Sağlık hizmetlerindeki ve teknolojiadaki gelişmeler sayesinde özellikle gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresinin artması nedeniyle toplumdaki yaşlı nüfus oranı yükselmiştir. Avrupa'da 2010 yılında %25 olan 65 yaş üstü nüfus, 2016'da %29,6'ya yükselmiştir (1). Ortalama yaşın artması, multimorbid ve çoklu ilaç kullanan hasta sayısının artmasına yol açmaktadır (2). Almanya'da 50 yaş üzerindeki değerlendirildiği bir kesitsel çalışma, osteoporozlu hastaların %95'inden fazlasında eşlik eden en az bir hastalık olduğunu göstermiştir (3). Çoklu hastalık, çoklu ilaç kullanımını gerektirir ve tedaviye eklenen her ilaç advers olay riskini daha da artırır (4).

İlaçların özellikle uzun süreli kullanımı vitamin ve mineral düzeylerini etkileyebildiği gibi, vitamin ve mineraller de ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyebilir. Reçeteli ve reçetesiz ilaçların uzun süreli kullanılmasına bağlı

olarak ortaya çıkan vitamin ve mineral eksiklikleri mevcut hastalığın tedavisini olumsuz yönde etkileyebilir ya da komplikasyonların çıkmasına yol açabilir. Bu olumsuz etkilerin mevcut hastalığa veya yaşlanma sürecinin kendisine atfedilmesi eksikliğin tanısının gecikmesine ve klinik tablonun daha da kötüleşmesine neden olabilir (5,6).

İlaçların vitamin ve minerallerle etkileşimleri kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, depresyon, astım ve KOAH gibi uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda ciddi sorunlara yol açabilir. Vitamin eksikliği prevalansı yaşlanma ile birlikte artmaktadır. Bu hastalıkların çoğunlukla ileri yaşlarda görülmesi, yaşlı popülasyonda ilaç-vitamin etkileşmelerinin klinik açıdan daha önemli hale gelmesine neden olabilir.

Vitaminlerle etkileşen çok sayıda ilaç vardır. Ancak, kitabın bu bölümünde yaygın olarak kullanılan ilaçların vitaminler üzerindeki etkileri tartışılacaktır.

¹ Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD. mahmutozdemir.farmakoloji@gmail.com

mide-barsak kanalında dehidroaskorbik asidin C vitaminine oranını artırdığı gösterilmiştir.

Bu bulgulara karşın, omeprazol ile C vitamini etkileşmesinin klinik yansımaları net değildir.

SONUÇ

Piyasada sürekli artan ilaç sayısı ve kullanım sıklığı göz önüne alındığında, hastaların sağlığına yönelik potansiyel vitamin/mineral eksikliği ya da fazlalığı riskini en aza indirmek için, hekimler ve eczacıların ilaçların vitamin/mineral etkileşmeleri konusunda dikkatli olmaları gereklidir. Özellikle yaşlı hastalar, çoklu ilaç kullananlar, kronik hastalığı olanlar ve ömür boyu ilaç kullanmak durumundaki hastalar ilaç etkileşmeleri yanında ilaç-vitamin ya da mineral ve bitkisel ürün takviyeleri konusunda yakından izlenmeli ve bilgilendirilmelidirler.

Vitamin ve mineral durumlarını olumsuz etkileyebilecek yaygın olarak reçete edilen ilaçların kullanımı her geçen gün artmaktadır (172). Uzun süreli ilaç kullanımı gerektiren durumların artan prevalansı ve yetersiz beslenme göz önüne alındığında, potansiyel halk sağlığı etkileri daha büyüktür. Yine dünyada olduğu gibi ülkemizde de multivitamin/mineral takviyesi kullanımının gittikçe artması etkileşmelerin klinik önemini artırabilir.

Yerimizin kısıtlı olması nedeniyle kitabımızın bu bölümünde yaygın olarak kullanılan ilaçların vitaminler üzerindeki etkilerini tartıştık. Bunların dışında minerallerle de etkileşmeler önemlidir. Ayrıca, vitamin/mineral takviyeleri yanında bitkisel ürünlerin de ilaçların farmakolojisi üzerinde etkileri olabilir.

Özetle, klinisyenlerin hastalarına ilaç reçete ederken, ilaç-ilac etkileşmeleri yanında, olası ilaç-mikro besin etkileşmeleri konusunda dikkatli olmalarında yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Economic and Financial Affairs. 2017. Underlying assumptions and projection methodologies. *Institutional paper 065. European Commission* November 2017
2. Hall M, Dondo TB, Yan AT, et al. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort. *PLoS Medicine*, 2018, 15 (3). Article e1002501. 10.1371/journal.pmed.1002501
3. Puth MT, Klaschik M, Schmid M, et al. Prevalence and comorbidity of osteoporosis-a cross-sectional analysis on 10,660 adults aged 50 years and older in Germany. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2018, 19(1):144.
4. Smithburger PL, Buckley MS, Culver MA, et al. A multicenter evaluation of off-Label Medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. *Critical Care Medicine*, 2015, 43(8):1612–21.
5. McCabe BJ. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2004, 7, 21–26.
6. Samaras D, Samaras N, Lang PO, et al. Effects of widely used drugs on micronutrients: A story rarely told. *Nutrition*, 2013, 29, 605–610.
7. Blahos J, Care AD, Sommerville BA. The effect of betamethasone on duodenal calcium absorption and 1,25-dihydroxy vitamin D3 production in the chick. *Horm. Metab. Res.* 1983, 15, 197–200.
8. Canalis E. Clinical review83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: Implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81, 3441–3447.
9. Kim M-H, Lee G-S, Jung E-M, et al. The negative effect of dexamethasone on calcium-processing gene expressions is associated with a glucocorticoid-induced calcium-absorbing disorder. *Life Sci.* 2009, 85, 146–152.
10. Kim M-H, Lee G-S, Jung E-M, et al. Dexamethasone differentially regulates renal and duodenal calcium-processing genes in calbindin-D9k and -D28k knockout mice. *Exp. Physiol.* 2009, 94, 138–151
11. Nielsen HK, Thomsen K, Eriksen EF, et al. The effects of high-dose glucocorticoid administration on serum bone gamma carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase and vitamin D metabolites in normal subjects. *Bone Miner.* 1988, 4, 105–113.
12. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, et al. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J. Bone Miner. Res.* 2005, 20, 464–470.
13. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: A Meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2002, 13, 777–787
14. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* 2015;1:e000014. doi:10.1136/rmdopen-2014-000014.
15. Hahn TJ, Halstead LR, Haddad JG. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients receiving chronic corticosteroid therapy. *J. Lab. Clin. Med.* 1977, 90, 399–404.148.
16. Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. Effects off short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981, 52, 111–115.
17. Homik J; Suarez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000, CD000952.

18. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016, 10, CD001347.
19. Sahud MA, Cohen J. Effect of aspirin ingestion on ascorbic-acid levels in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1971, 1, 937–938.
20. Basu TK. Vitamin C-aspirin interactions. *Int. J. Vitam. Nutr. Res. Suppl.* 1982, 23, 83–90.
21. Loh HS, Wilson CWM. The Interactions of Aspirin and Ascorbic Acid in Normal Men. *J. Clin. Pharmacol.* 1975, 15, 36–45.
22. Dammann H-G, Saleki M, Torz M, et al. Effects of buffered and plain acetylsalicylic acid formulations with and without ascorbic acid on gastric mucosa in healthy subjects. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004, 19, 367–374.
23. Konturek PC, Kania J, Hahn EG, et al. Ascorbic acid attenuates aspirin-induced gastric damage: Role of inducible nitric oxide synthase. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006, 57 (Suppl 5), 125–136.
24. Rieck J, Halkin H, Almog S, et al. Urinary loss of thiamine is increased by low doses of furosemide in healthy volunteers. *J. Lab. Clin. Med.* 1999, 134, 238–243.
25. Zenuk C, Healey J, Donnelly J, et al. Thiamine deficiency in congestive heart failure patients receiving long term furosemide therapy. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2003, 10, 184–188.
26. Seligmann H, Halkin H, Rauchfleisch S, et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: A pilot study. *Am. J. Med.* 1991, 91, 151–155.
27. Hanninen SA, Darling PB, Sole MJ, et al. The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardio.* 2006; 47:354-361.
28. McCabe-Sellers BJ, Sharkey JR, Browne BA. Diuretic medication therapy use and low thiamin intake in homebound older adults. *J. Nutr. Elder.* 2005, 24, 57–71.
29. Zangen A, Botzer D, Zanger R, Shainberg A. Furosemide and digoxin inhibit thiamine uptake in cardiac cells. *Eur J Pharmacol.* 1998; 361:151-155.
30. Prevalence of thiamine deficiency in patients on long-term diuretic therapy. *J Pract Cardiovasc Sci*, 2015;1:25-29.
31. Rocha RM, Silva GV, de Albuquerque DL, et al. Influence of spironolactone therapy on thiamine blood levels in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*, 2008; 90:324-328
32. Shimon I, Almog S, Vered Z, et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med*, 1995;98:485-490.
33. Schoenenberger AW, Schoenenberger-Berzius R, Aufdermaus C, et al. Thiamine supplementation in symptomatic heart failure: a randomized, double-blind, placebo controlled, cross-over pilot study. *Clin Res Cardiol*, 2012; 101:159- 164.
34. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Niaz AK, et al. Effects of thiamine on cardiac function in patients with systolic heart failure: Systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Ochsner J.* 2013, 15:495- 499
35. Lieberman FL, Bateman JR. Megaloblastic anemia possibly induced by triamterene in patients with alcoholic cirrhosis. Two case reports. *Ann. Intern. Med.* 1968, 68, 168–173.
36. Schalhorn A, Siegert W, Sauer H-J. Antifolate effect of triamterene on human leucocytes and on a human lymphoma cell line. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981, 20, 219–224)
37. Mason JB, Zimmerman J, Otradovec CL, et al. Chronic diuretic therapy with moderate doses of triamterene is not associated with folate deficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 1991, 117, 365–369.
38. Morrow LE, Grimsley EW. Long-term diuretic therapy in hypertensive patients: Effects on serum homocysteine, vitamin B6, vitamin B12, and red blood cell folate concentrations. *South. Med. J.* 1999, 92,866–870.)
39. Westphal S, Rading A, Luley C, et al. Antihypertensive treatment and homocysteine concentrations. *Metabolism*, 2003, 52, 261–263.
40. Morrow LE, Grimsley EW. Long-term diuretic therapy in hypertensive patients: Effects on serum homocysteine, vitamin B6, vitamin B12, and red blood cell folate concentrations. *South. Med. J.* 1999, 92,866–870.)
41. Westphal S, Rading A, Luley C, et al. Antihypertensive treatment and homocysteine concentrations. *Metabolism*, 2003, 52, 261–263.
42. Rejnmark L, Vestergaard P, Pedersen AR; et al. Dose-effect relations of loop- and thiazide-diuretics on calcium homeostasis: A randomized, double-blinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausal osteopenic women. *Eur. J. Clin. Investig.* 2003, 33, 41–50.
43. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, et al. Thiazide diuretics and fractures: Can meta-analysis help? *J. Bone Miner. Res.* 1995, 10, 106–111
44. Aung K, Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011, CD005185.
45. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde, L. Reduced fracture risk in users of thiazide diuretics. *Calcif. Tissue Int.* 2005, 76, 167–175.
46. Chandler PD, Scott JB, Drake BF, et al. Risk of hypercalcemia in blacks taking hydrochlorothiazide and vitamin D. *Am. J. Med.* 2014, 127, 772–778.
47. Miller C, Damm D. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J. Periodontol.* 1992, 63, 453–456.
48. Tejnani A, Mani A, Sodhi NK, et al. Incidence of amlodipine-induced gingival overgrowth in the rural population of Loni. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2014, 18,226–228.
49. Barclay S, Thomason JM, Idle JR, et al. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.* 1992, 19, 311–314.
50. Sanz M. Current use of calcium channel blockers (CCBs) is associated with an increased risk of gingival hyperplasia. *J. Evid.-Based Dent. Pract.* 2012, 12, 147–148.
51. Arya R, Gulati S, Kabra M, et al. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology*, 2011, 76, 1338–1343.
52. Prasad VN, Chawla HS, Goyal A, et al. Folic acid and phenytoin induced gingival overgrowth—Is there a preventive effect. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2004, 22, 82–91.

53. Brown R, Arany P. Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited: A unifying hypothesis. *Oral Dis.* 2015, 21, e51–e61.
54. Rydén M, Leanderson P, Kastbom K-O, et al. Effects of simvastatin on carotenoid status in plasma. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012, 22, 66–71.
55. Vasankari T, Ahotupa M, Viikari J, et al. Effect of 12-month statin therapy on antioxidant potential of LDL and serum antioxidant vitamin concentrations. *Ann. Med.* 2004, 36, 618–622.
56. Shin M-J, Chung N, Lee JH, et al. Effects of simvastatin on plasma antioxidant status and vitamins in hypercholesterolemic patients. *Int. J. Cardiol.* 2007, 118, 173–177.
57. Anagnostis P, Adamidou F, Slavakis A, et al. Comparative Effect of Atorvastatin and Rosuvastatin on 25-hydroxy-Vitamin D Levels in Non-diabetic Patients with Dyslipidaemia: A Prospective Randomized Open-label Pilot Study. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2014, 8, 55–60.
58. Ismail F, Corder CN, Epstein S, et al. Effects of pravastatin and cholestyramine on circulating levels of parathyroid hormone and vitamin D metabolites. *Clin. Ther.* 1990, 12, 427–430.
59. Montagnani M, Loré F, Di Cairano G, et al. Effects of pravastatin treatment on vitamin D metabolites. *Clin. Ther.* 1994, 16, 824–829.
60. Ott C, Raff U, Schneider MP, et al. 25-hydroxyvitamin D insufficiency is associated with impaired renal endothelial function and both are improved with rosuvastatin treatment. *Clin. Res. Cardiol.* 2013, 102, 299–304.
61. Sathyapalan T, Shepherd J, Arnett C, et al. Atorvastatin increases 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin. Chem.* 2010, 56, 1696–1700.
62. Pérez-Castrillón JL, Abad L, Vega G, et al. Effect of atorvastatin on bone mineral density in patients with acute coronary syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2008, 12, 83–88.
63. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl. Res. J. Lab. Clin. Med.* 2009, 153, 11–16.
64. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, et al. Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: A novel pleiotropic effect of statins? *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2009, 23, 295–299.
65. Ertugrul DT, Yavuz B, Cil H, et al. STATIN-D study: Comparison of the influences of rosuvastatin and fluvastatin treatment on the levels of 25 hydroxyvitamin D. *Cardiovasc. Ther.* 2011, 29, 146–152.
66. Glossmann, H.H.; Blumthaler, M. Does rosuvastatin increase serum levels of 25-hydroxy-vitamin D? *Dermato-Endocrinology* 2012, 4, 2–7.
67. Holick, M.F. The statin D-lemma. *Dermato-Endocrinology* 2012, 4, 10–11.
68. Grimnes G, Almasas B, Eggen AE, et al. Effect of smoking on the serum levels of 25-hydroxyvitamin D depends on the assay employed. *Eur. J. Endocrinol.* 2010, 163, 339–348.
69. Yavuz B, Ertugrul DT. Statins and vitamin D. *Dermato-Endocrinology*, 2012, 4, 8–9.
70. Cangemi R, Loffredo L, Carnevale R, et al. Statins enhance circulating vitamin E. *Int. J. Cardiol.* 2008, 123, 172–174.
71. Oranje WA, Sels JP, Rondas-Colbers GJ, et al. Effect of atorvastatin on LDL oxidation and antioxidants in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Clin. Chim. Acta.* 2001, 311, 91–94.
72. Human JA, Ubbink JB, Jerling JJ, et al. The effect of Simvastatin on the plasma antioxidant concentrations in patients with hypercholesterolaemia. *Clin. Chim. Acta.* 1997, 263, 67–77.
73. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, et al. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 287, 598–605.
74. Pepping J. Coenzyme Q10. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 1999, 56, 519–521.
75. Folkers K, Langsjoen P, Willis R, et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 8931–8934.
76. Watts GF, Castelluccio C, Rice-Evans C, et al. Plasma coenzyme Q (ubiquinone) concentrations in patients treated with simvastatin. *J. Clin. Pathol.* 1993, 46, 1055–1057.
77. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: A double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Pharmacol.* 1993, 33, 226–229.
78. Bargossi AM, Grossi G, Fiorella PL, et al. Exogenous CoQ10 supplementation prevents plasma ubiquinone reduction induced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol. Asp. Med.* 1994, 15, 187–193.
79. Mortensen SA, Leth A, Agner E, et al. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol. Asp. Med.* 1997, 18, 137–144.
80. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 57, 62–66.
81. Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: A randomized, controlled trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005, 78, 60–68.
82. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am. J. Cardiol.* 1996, 77, 851–854.
83. Asping M, Stride N, Sogaard D, et al. The effects of 2 weeks of statin treatment on mitochondrial respiratory capacity in middle-aged males: The LIFESTAT study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2017.
84. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch. Neurol.* 2005, 62, 1709–1712.
85. Sacconi S, Trevisson E, Salviati L, et al. Coenzyme Q10 is frequently reduced in muscle of patients with mitochondrial myopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2010, 20,

- 44–48.
86. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, et al. Coenzyme Q10 Supplementation Decreases Statin-Related Mild-to-Moderate Muscle Symptoms: A Randomized Clinical Study. *Med. Sci. Monit.* 2014, 20, 2183–2188.
 87. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, et al. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am. J. Cardiol.* 2007, 99, 1409–1412.
 88. Fedacko J, Pella D, Fedackova P, et al. Coenzyme Q(10) and selenium in statin-associated myopathy treatment. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2013, 91, 165–170.
 89. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, et al. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am. J. Cardiol.* 2007, 100, 1400–1403.
 90. Bookstaver DA, Burkhalter NA, Hatzigeorgiou C. Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. *Am. J. Cardiol.* 2012, 110, 526–529.
 91. Ayers JJ, Cook RA, Koenig EM, et al. Recent developments in the role of coenzyme Q10 for coronary heart disease: A systematic review. *Current Atherosclerosis Reports*, 2018, 20(6):29. doi:10.1007/s11883-018-0730-1.
 92. Hernandez-Camacho JD, Bernier M, Lopez-Lluch G, et al. Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9:44. doi:10.3389/fphys.2018.00044.
 93. Taylor BA. Does coenzyme Q10 supplementation mitigate Statin-Associated muscle symptoms? pharmacological and methodological considerations. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2018, 18(2): 75–82.
 94. Ting RZ-W, Szeto CC, Chan MH-M, et al. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch. Intern. Med.* 2006, 166, 1975–1979.
 95. Nervo M, Lubini A, Raimundo FV, et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: A cross-sectional study in Brazil. *Rev. Assoc. Médica Bras.* 2011, 57, 46–49130.
 96. Iftikhar R, Kamran SM, Qadir A, et al. Prevalence of Vitamin B12 deficiency in patients of type 2 diabetes mellitus on metformin: A case control study from Pakistan. *Pan Afr. Med. J.* 2013, 16.
 97. De Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, et al. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Neth. J. Med.* 2013, 71, 386–390.
 98. Ko S-H, Ko S-H, Ahn Y-B, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J. Korean Med. Sci.* 2014, 29, 965–972.
 99. Beulens JWJ, Hart HE, Kuijs R, et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol.* 2015, 52, 47–53.
 100. Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MFMC, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: A cross-sectional study. *Sao Paulo Med. J.* 2016, 134, 473–479.
 101. Liu Q, Li S, Quan H, et al. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One*, 2014 9(6):e100379. doi:10.1371/journal.pone.0100379.
 102. Pflipsen MC, Oh R, Saguil A, et al. The prevalence of vitamin B (12) deficiency in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *J. Am. Board Fam. Med.* 2009, 22, 528–534.
 103. Wile DJ, Toth C. Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care*, 2010, 33, 156–161.
 104. SparreHermann L, Nilsson B, Wettre S. Vitamin B12 status of patients treated with metformin: A cross-sectional cohort study. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2004, 4, 401–406.
 105. Pongchaidecha M, Srikusalanukul V, Chattananon A, et al. Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B12 and folic acid: A cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004, 87, 780–787.
 106. Sato YK, Ouchi Y, Funase K, et al. Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal*, 2013, 60(12):1275–80.
 107. Out MA, Kooy P, Leher CA, et al. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3year trial. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2018, 32(2):171–8.
 108. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug micronutrient interactions: A selection for clinical practice, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, 60:2, 257–275, DOI: 10.1080/10408398.2018.1522613
 109. Lecka-Czernik, B. Bone as a target of type 2 diabetes treatment. *Curr. Opin. Investig.* 2009, 10, 1085–1090.
 110. Lecka-Czernik, B. Bone Loss in Diabetes: Use of Antidiabetic Thiazolidinediones and Secondary Osteoporosis. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2010, 8, 178–184
 111. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, et al. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95, 592–600.
 112. Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, et al. A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, 2792–2798.
 113. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, et al. Effects of TZD Use and Discontinuation on Fracture Rates in ACCORD Bone Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015, 100, 4059–4066
 114. Rose DP. The influence of oestrogens on tryptophan metabolism in man. *Clin. Sci.* 1966, 31, 265–272.
 115. Luhby AL, Brin M, Gordon M, et al. Vitamin B6 metabolism in users of oral contraceptive agents. I. Abnormal urinary xanthurenic acid excretion and its correction by pyridoxine. *Am. J. Clin. Nutr.* 1971, 24, 684–693.
 116. Donald EA, Bossé TR. The vitamin B6 requirement in oral contraceptive users. II. Assessment by tryptophan metabolites, vitamin B6, and pyridoxal levels in urine. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979, 32, 1024–1032. 117: Price JM, Thornton MJ, Mueller LM. Tryptophan metabolism in women using steroid hormones for ovulation control. *Am. J. Clin. Nutr.* 1967, 20, 452–456.

118. Aly HE, Donald EA, Simpson MH. Oral contraceptives and vitamin B6 metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 1971; 24, 297–303.
119. Brown RR, Rose DP, Leklem JE, et al. Effects of oral contraceptives on tryptophan metabolism and vitamin B6 requirements in women. *Acta Vitaminol. Enzymol.* 1975; 29, 151–157.
120. Leklem JE, Brown RR, Rose DP, et al. Vitamin B6 requirements of women using oral contraceptives. *Am. J. Clin. Nutr.* 1975; 28, 535–541.
121. Lumeng L, Cleary RE, Li TK. Effect of oral contraceptives on the plasma concentration of pyridoxal phosphate. *Am. J. Clin. Nutr.* 1974; 27, 326–333.
122. Lussana F, Zighetti ML, Bucciarelli P, et al. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb. Res.* 2003; 112, 37–41.
123. Bossé TR, Donald EA. The vitamin B6 requirement in oral contraceptive users. I. Assessment by pyridoxal level and transferase activity in erythrocytes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979; 32, 1015–1023.
124. Salkeld RM, Knörr K, Körner WF. The effect of oral contraceptives on vitamin B6 status. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 1973; 49, 195–199.
125. Vir SC, Love AH. Effect of oral contraceptives on vitamin B6 nutriture of young women. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1980; 50, 29–34.
126. Leklem JE. Vitamin B-6 requirement and oral contraceptive use—A concern? *J. Nutr.* 1986; 116, 475–477.
127. Bermond P. Therapy of side effects of oral contraceptive agents with vitamin B6. *Acta Vitaminol. Enzymol.* 1982; 4, 45–54.
128. Villegas-Salas E, Ponce de León R, Juárez-Perez MA, et al. Effect of vitamin B6 on the side effects of a low-dose combined oral contraceptive. *Contraception*, 1997; 55, 245–248.
129. Gardyn J, Mittelman M, Zlotnik J, et al. Oral contraceptives can cause falsely low vitamin B(12) levels. *Acta Haematol.* 2000; 104, 22–24.
130. Prasad AS, Lei KY, Moghissi KS, et al. Effect of oral contraceptives on nutrients. III. Vitamins B6, B12, and folic acid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 125, 1063–1069.
131. Briggs M, Briggs M. Vitamin C requirements and oral contraceptives. *Nature*, 1972; 238, 277.
132. McLeroy VJ, Schendel HE. Influence of oral contraceptives on ascorbic acid concentrations in healthy, sexually mature women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1973; 26, 191–196.
133. Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, et al. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17, 1804–1813.
134. Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U, et al. Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40–48 years from the ELAN study in the province of Liege, Belgium. *Hum. Reprod.* 2007; 22, 2335–2343.
135. Zal F, Mostafavi-Pour Z, Amini F, et al. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception*, 2012; 86, 62–66.
136. Palan PR, Magnuson AT, Castillo M, et al. Effects of menstrual cycle and oral contraceptive use on serum levels of lipid-soluble antioxidants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194, e35–e38.
137. De Groote D; d'Hauterive SP, Pintiaux A, et al. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18–35 years old. *Contraception*, 2009; 80, 187–193.
138. Chen J, Kotani K. Oral Contraceptive Therapy Increases Oxidative Stress in Pre-Menopausal Women. *Int. J. Prev. Med.* 2012; 3, 893–896.
139. Kowalska K, Milnerowicz H. Pro/antioxidant status in young healthy women using oral contraceptives. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016; 43, 1–6.
140. Cauci S, Buligan C, Marangone M, et al. Oxidative Stress in Female Athletes Using Combined Oral Contraceptives. *Sports Med.* Open 2016; 2, 40.
141. De Vries F, Pouwels S, Bracke M, et al. Use of beta-2 agonists and risk of hip/femur fracture: A population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2007; 16, 612–619.
142. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax*, 2001; 56, 272–278.
143. Richey F, Bousquet J, Ehrlich GE, et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: A quantitative systematic review. *Osteoporos. Int.* 2003; 14, 179–190.
144. Jones A, Fay JK, Burr M, et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; CD003537.
145. Loke LK, Gilbert D, Thavarajah M, et al. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2015; 5, e008554.
146. van Orden-Luiten AC, Janse A, Dhonukshe-Rutten RA, et al. Vitamin D deficiency as adverse drug reaction? A cross-sectional study in Dutch geriatric outpatients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72(5):605–614.
147. Verhoeven V, Vanpuyenbroeck K, Lopez-Hartmann M, et al. Walk on the sunny side of life—epidemiology of hypovitaminosis D and mental health in elderly nursing home residents. *J Nutr Health Aging.* 2012; 16(4):417–420.
148. Rizzoli R, Cooper C, Reginster YJ, et al. Antidepressant medications and osteoporosis. *Bone*, 2012; 51, 606–613.
149. Eom C-S, Lee H-K, Ye S, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27, 1186–1195.
150. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2014; 6, 185–202.
151. Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT, et al. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur. Psychiatry*, 2012; 27, 156–169.
152. Parsons C, Johnston S, Mathie E, et al. Potentially inap-

- appropriate prescribing in older people with dementia in care homes: A retrospective analysis. *Drugs Aging*, 2012, 29(2):143–55.
153. Zhang X, Zhou S, Pan K, et al. Potentially inappropriate medications in hospitalized older patients: A cross-sectional study using the beers 2015 criteria versus the 2012 criteria. *Clinical Interventions in Aging*, 2017, 12:1697–703. doi:10.2147/CIA.S146009. eCollection 2017.
 154. Boucherie Q, Rouby F, Frankel D, et al. Proton pump inhibitors prescriptions in France: Main trends from 2006 to 2016 on French health insurance database. *Therapie*, 2018. pii: S0040-5957(18)30044-1. doi:10.1016/j.therap.2018.03.001.)
 155. Ito, T, and Jensen RT. 2010. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Current Gastroenterology Reports*, 2010, 12(6):448–57.
 156. Tang G, Serfaty-Lacrosniere C, Camilo ME, et al. Gastric acidity influences the blood response to a beta-carotene dose in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996, 64, 622–626.
 157. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J. Clin. Epidemiol.* 2004, 57, 422–428.
 158. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2008, 9, 162–167
 159. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999, 13, 1343–1346
 160. Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, et al. Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996, 10, 541–545.
 161. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*, 2013, 310(22):2435–42.
 162. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992, 40, 1197–1204.
 163. Sagar M, Janczewska I, Ljungdahl A, et al. Effect of CY-P2C19 polymorphism on serum levels of vitamin B12 in patients on long-term omeprazole treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999, 13, 453–458.
 164. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, et al. Influence of CY-P2C19 Pharmacogenetic Polymorphism on Proton Pump Inhibitor-based Therapies. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2005, 20, 153–167.
 165. Kittang E, Aadland E, Schjønby H. Effect of omeprazole on the secretion of intrinsic factor, gastric acid and pepsin in man. *Gut*, 1985, 26, 594–598.
 166. Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, et al. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J. Am. Coll. Nutr.* 1994, 13, 584–591.
 167. McColl KEL. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am. J. Gastroenterol.* 2009, 104 (Suppl. S2), S5–S9.
 168. Mowat C, Williams C, Gillen D, et al. Omeprazole, *Helicobacter pylori* status, and alterations in the intragastric milieu facilitating bacterial N-nitrosation. *Gastroenterology*, 2000, 119, 339–347.
 169. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, McColl K. *Helicobacter pylori* infection reduces systemic availability of dietary vitamin C. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001, 13, 233–237.
 170. Mowat C, Carswell A, Wirz A, et al. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology*, 1999, 116, 813–822.
 171. Henry EB, Carswell A, Wirz A, et al. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, 22, 539–545.
 172. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, et al. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs. 2011. *JAMA Intern. Med.* 2016, 176, 473–482.

BÖLÜM 25

TOPLUMSAL AÇIDAN VİTAMİNLERİN KULLANIM ALANLARI

Lütfiye PARLAK¹

GİRİŞ

Vitaminler, besinlerin doğal kaynakları içerisinde hücrelerin yenilenme aşamasında ve üretilen enerjiye katkı sağladığı sabit olan, vücudun belirli miktarda duyduğu ihtiyacı günlük olarak karşılayan, vücutta yeteri kadar bulunmadığı zaman ve doğal yollarla alınmadığında dışarıdan yardımcı olarak takviye edilmesi gereken düzenleyici maddelerdir (1).

Vitaminler yağda veya suda çözünebilir organik maddelerdir. Yağda çözünen vitaminlerin vücutta depolanabildiği, suda çözünen vitaminlerin ise depolanamadığı bilinmektedir (2).

Vitaminlerin birçoğu vücut tarafından üretilmez ve dış faktörlerden alınması gerekir. Vitaminlerin yetersizliği metabolizmada bozukluklar oluşturur ve organların yetersiz çalışmasına sebebiyet verir. Bu da akut ve kronik hastalıkları tetikleyerek ölümcül sonuçlara yol açabilir. Vücudumuzda belli tepkimeleri uyaran bu organik bileşenlerin sağlığınıza katkısı tartışmasızdır (3).

Vitaminlerin kullanımında sağlık açısından ya da besin alımı yönünden bir problem yok ise iyi bir beslenme planı ile birçok vitamin ihtiyacı karşılanılabilir. Doğal besinler içinde bulunan vitaminler büyüme ve çoğalma gibi sağlığın devamı için kullanılan organik bileşenlerdir (2). Vitamin eksikliğinden kaynaklanan hastalıkların ölümlere sebep olması toplumu doğrudan etkilemektedir. Toplumun sağlıklı olması bireylerin sağlıklı olmasından geçmektedir.

Dünyada teknolojinin getirdiği birçok gelişme tarım toplumundan sanayi toplumuna geçiş ile birlikte toplu beslenme sistemi kavramını ortaya çıkarmıştır. İnsanların otellerde, restoranlarda ve catering firmaları gibi toplu beslenme hizmeti veren kuruluşlardan hizmet almaları günlük hayatta yerini almıştır (4). Toplu beslenme hizmeti veren kuruluşların insanlara sağlıklı ve dengeli beslenmeyi sağlayacak gıdalar sunması gerekir. Günümüzde toplu beslenme genelde sanayi, kamu kuruluşları, spor tesisleri, yatılı okullar ve silahlı kuvvetler gibi yerlerde yapılmaktadır. Top-

¹ Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Simav Sağlık Hizmetleri MYO, lutfiye.parlak@ksbu.edu.tr

SONUÇ

Vitaminler gerekli tetkikler yapılarak doktor kontrolünde kullanılmalıdır. Vitaminler takviye edici gıda şeklinde alınabildiği gibi farmasötik şekillerine göre doktor reçetesi ile de alınabilmektedir. Bunların yanı sıra kozmetik sektöründe de vitaminler kullanılmaktadır.

Toplumlara doğru yönlendirmek ve bilgilendirmek vitaminlerin doğru ve etkin bir şekilde kullanılmasına katkı sağlayacaktır. D Vitamininin güneşten yararlanarak etkili olabileceğini bilen toplumlar, aynı zamanda C Vitaminini limon kolonyası vasıtasıyla alabileceğini düşünebilmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Gıda Takviyesi ve Beslenme Derneği. *Vitamin ve Mineraller*. (21/03/2022 tarihinde <https://gtbd.org.tr/vitamin-ve-mineraller/> adresinden ulaşılmıştır.)
2. Bingöl G. *Vitaminler ve enzimler*. Ankara: Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları; 1977.
3. Central Hospital. *Vitaminler hakkında bilmeniz gerekenler*. (22/03/2022 tarihinde <http://centralhospital.com/haberler/vitaminler-hakkinda-bilmeniz-gerekenler/> adresinden ulaşılmıştır.)
4. Sezgin AC, Özkaya FD. Toplu beslenme sistemlerine genel bir bakış. *Akademik Gıda*, 2014; 12(1): 124-128.
5. Sürücüoğlu MS. Eski Türklerde vakıf imaretlerinde toplu beslenme. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 1986; 15: 113-122.
6. Dorman V, Aslan S, Ceylan A, et al. Aynı fabrikadan yemek alan iki inşaat firması işçilerinde meydana gelen toplu besin zehirlenmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2010; 37(3): 248-253.
7. Ankara Üniversitesi, *Farmakoloji ile İlgili Temel Kavramlar*. (26/03/2022 tarihinde https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/2912/mod_resource/content/0/1.%20Hafta%20Farmakoloji%20ile%20ilgili%20temel%20kavramlar.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
8. Eczane, *A vitamini*. (16/03/2022 tarihinde <https://www.dermoeczanem.com/zade-vital-a-vitamini-30-yumusak-kapsul> adresinden ulaşılmıştır.)
9. İlaç Rehberi. *Dodex B12 vitamini*. (24/03/2022 tarihinde <https://www.ilactr.com/ilac/dodex.html> adresinden ulaşılmıştır.)
10. İlaç Rehberi. *Bemix B12 vitamini*. (08/04/2022 tarihinde <https://rehberilac.com/bemiks-5-ampul-2/> adresinden ulaşılmıştır.)
11. İlaç Rehberi. *Vitamin C*. (21/03/2022 tarihinde <https://ilaclar.net/turktipsan-vitamin-c-500-mg-im-iv-sc-ampul/i/nedir-ne-icin-kullanilir> adresinden ulaşılmıştır.)
12. Online Satış Mağazası. *Vitamin C*. (26/03/2022 tarihinde <https://www.turuncukasa.com/ocean-vitamin-c-1000-mg-30-tablet-50456> adresinden ulaşılmıştır.)
13. Online Satış Mağazası. *C vitamini içerikli multivitamin*. (26/03/2022 tarihinde <https://www.vitaminler.com/urun/supradyn-all-day-30-tablet-4397> adresinden ulaşılmıştır.)
14. Online Satış Mağazası. *E vitamini*. (25/03/2022 tarihinde <https://www.arisanbitki.com/urun/bitkisel-e-vitamini-krem> adresinden ulaşılmıştır.)
15. Online Satış Mağazası. *E vitamini*. (25/03/2022 tarihinde <https://www.gardrops.com/kadin/kozmetik/e-vitamini-ampul-5e4670be9c7d0> adresinden ulaşılmıştır.)
16. İlaç Rehberi. *K vitamini*. (26/03/2022 tarihinde <https://prospektus.co/ilac/konakion-mm-2-mg-0-2-ml-pediatric-ampul-5-adet/> adresinden ulaşılmıştır.)
17. Polak E, Stępień AE, Gol O, Tabarkiewicz J. Potential immunomodulatory effects from consumption of nutrients in whole foods and supplements on the frequency and course of infection: Preliminary results. *Nutrients*. 2021;13(4): 1157
18. Dymarska E, Grochowska A, Krauss H. Wpływ sposobu odżywiania na układ odpornościowy. Immunomodulacyjne działanie kwasów tłuszczowych, witamin, składników mineralnych oraz przeciwutleniaczy. *Now. Lek*. 2013;82:222–231.
19. Krzysik M, Biernat J, Grajeta H. The Influence of Nutrients on Immune System Functioning—Part I. Immunomodulatory Effects of Fatty Acids on the Human Body. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2007;16:123–133.
20. Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and proto-zoan infections. *Proc. Nutr. Soc*. 1999; 58:719–727. doi: 10.1017/S0029665199000944.
21. Całkosiński I, Rosińczuk-Tonderys J, Szopa M. Zastosoowanie wysokich dawek tokoferolu w prewencji i potencjalizacji działania dioksyn. *Postepy Hig. Med. Dosw*. 2011;65: 143–157. doi: 10.5604/17322693.935120.
22. Altınar A, Atalay H, Bilal T. Bir antioksidan olarak E vitamini. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017;6(3): 149-157.
23. Yılmaz G, Özbek N, Gürakan B. *Yenidoğanın Hemorajik Hastalığı 2000*. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. (06/04/2022 tarihinde <https://www.ttb.org.tr/STED/sted0100/st01004.html> adresinden ulaşılmıştır.)
24. Mery G. *İlaç kimyası ve endüstriyel uygulamaları* 04/03/2022 tarihinde http://web.hitit.edu.tr/dersnotlari/gokcemerey_24.02.2016_2N9Y.pdf adresinden alınmıştır.
25. Öz SG, Kılıçarslan A. Vitaminlerin yaşamımızdaki yeri nedir, ne olmalıdır? *İç Hastalıkları Dergisi*. 2012; 19: 139-143.
26. Online Satış Mağazası. *A vitaminli krem*. 06/04/2022 tarihinde <https://www.ciceksepeti.com/20-adet-ad-vitamini-krem-kalici-makyaj-ve-dovme-sonrasi-onarici-krem-kcm63618049> adresinden alınmıştır.
27. Online Satış Mağazası. *B Vitaminli Yüz Bakım Kremi*. 06/04/2022 tarihinde <https://www.hepsiburada.com/skin-lab-vitamin-creams-b-vitaminli-yuz-bakim-krem-pm-HB00000CI75V> adresinden alınmıştır.
28. Online Satış Mağazası. *B3 vitaminli serum*. (02/04/2022 tarihinde <https://www.trendyol.com/doa-kozmetik/hyaluronic-acid-vitamin-b3-serum-p-114805968> adresinden ulaşılmıştır.)
29. Online Satış Mağazası. *A vitaminli krem*. (01/04/2022 tarihinde <https://www.trendyol.com/viata/vitamin-a-krem-30ml-p-62354565> adresinden ulaşılmıştır.)

BÖLÜM 26

D VİTAMİNİNİN BAŞ AĞRISINDAKİ ROLÜ

İlker Deniz CİNGÖZ¹

GİRİŞ

Baş ağrısı, birçok nedene sahip yaygın bir semptomdur. Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasının (ICHD-3) üçüncü baskısına göre, primer baş ağrılarını (yani, tüm baş ağrılarının %90'ını oluşturan altta yatan bir nedeni olmayanlar) ve belirli bir etiolojiye atfedilebilen sekonder baş ağrılarını ayırt ediyoruz. (1). Primer baş ağrıları, 20 ila 40 yaşları arasında ortaya çıkan en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir.

Primer baş ağrılarının en yaygın türleri migren ve gerilim tipi baş ağrılarıdır (TTH). Migrenler tipik olarak 4 ila 72 saat arasında süren, eşlik eden bulantı, fonofobi, fotofobi ve bazen geçici nörolojik semptomlarla birlikte atımlı, tek taraflı, şiddetli baş ağrısı ile kendini gösterir (1,2). Bu arada gerilim tipi baş ağrıları başka semptomlar olmaksızın, çoğunlukla başın iki taraflı nabız atmayan "bant benzeri" basınçla kendini gösterir (1,2). Nadir de olsa bir başka primer baş ağrısı bozukluğu, günde sekiz defaya kadar 15 ila 180 dakika süren tekrarlayan ataklarla küme baş ağrısıdır. Küme tipi (KH) baş ağrıları tipik olarak göz çevresinde şiddetli

tek taraflı ağrı ile ilişkili tek taraflı yırtılma, pitoz veya diğer kraniyal otonomik semptomlar ve ayrıca huzursuzluk ve ajitasyon ile karakterizedir (3). Trigeminal nevralji (TN) de primer baş ağrısı olarak sınıflandırılır. TN, trigeminal sinir bölgesinde şiddetli, kısa, elektrik çarpması benzeri baş ağrısı atakları ile karakterize kronik bir nöropatik ağrı bozukluğudur (4,5). Diğer çok nadir görülen primer baş ağrısı türleri arasında primer öksürük baş ağrısı, paroksizmal hemikrania ve hemikrania continua, hipnik baş ağrısı, konjonktival enjeksiyon ve yırtılma ile kısa süreli tek taraflı nevraljiform baş ağrısı (SUNCT), primer bıçaklayıcı baş ağrısı, primer gök gürültüsü baş ağrısı, cinsel aktivite ile ilişkili primer baş ağrısı, primer eforla baş ağrısı ve yeni günlük kalıcı baş ağrısı bulunur (1).

Küresel Hastalık, Yaralanma ve Risk Faktörleri çalışmalarından elde edilen verilere göre, baş ağrısı dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorununu haline geldi. 2016 yılında, yaklaşık üç milyar kişiye baş ağrısı bozukluğu teşhisi kondu: 1.89 milyar gerilim tipi ve 1.04 milyar migren. Küresel yaşa göre standardize edilmiş prevalans gerilim tipi için %26.1 ve migren için %14,4 idi (2). Diğer

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD., i.d.cingoz@hotmail.com

Ayrıca bugüne kadar D vitamini takviyesinin güvenli bir tedavi şekli olarak görüldüğünü de belirtmekte fayda vardır. Gerçekten de, yüksek D vitamini dozlarında bile (10.000 IU/gün'e kadar), hiçbir önemli advers olay bildirilmemiştir.

SONUÇLAR

Baş ağrısı hastalarının büyük bir kısmı D vitamini eksikliğinden muzdariptir. Bu hastaların sağlıklı insanlardan daha düşük D vitamini seviyelerine sahip olduğunu gösteren bazı kanıtlar da vardır. Bugüne kadar bildirilen en güçlü bağlantı, serum D vitamini seviyeleri ile migren baş ağrıları arasındadır; Bu vitamin ve diğer baş ağrısı türleri arasında bağlantı kurmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. D vitamini ile baş ağrısı sıklığı arasında bir bağlantı olmasına rağmen, diğer baş ağrısı özellikleri ile bağlantısını değerlendirmek için daha büyük bir çalışma yapılmalıdır. Mevcut literatür incelememize dayanarak, tüm baş ağrısı hastalarına D vitamini takviyesi önermek için yeterli kanıt yoktur, ancak seçilmiş hastalarda, özellikle migrenlilerde, özellikle D vitamini eksikliği olanlarda baş ağrısı sıklığını azaltmak faydalı olabilir. Ancak bu hastalarda kullanılacak optimal D vitamini dozunun belirlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018, 38, 1–211.
- Collaborators, G.H. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018, 17, 954–976.
- Wei DY, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. Ann. Indian Acad. Neurol. 2018, 21, S3–S8.
- Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. BMJ Clin. Evid. 2014, 348, g474.
- Tölle T, Dukes E, Sadosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: Results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. Pain Pract. 2006, 6, 153–160. Nutrients 2020, 12, 243 15 of 17
- Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K et al. Epidemiology of headache in Europe. Eur. J. Neurol. 2006, 13, 333–345.
- Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambru G, et al. Quality of life in primary headache disorders: A review. Cephalalgia 2016, 36, 67–91.
- Nattagh-Eshtivani E, Sani MA, Dahri M, et al. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review. Biomed. Pharmacother. 2018, 102, 317–325.
- Martin VT, Vij B. Diet and Headache: Part 2. Headache 2016, 56, 1553–1562.
- Orr SL. The Evidence for the Role of Nutraceuticals in the Management of Pediatric Migraine: A Review. Curr. Pain Headache Rep. 2018, 22, 37.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2017, 18, 153–165.
- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: A systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014, 2, 76–89.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J. Am. Coll. Cardiol. 2008, 52, 1949–1956.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011, 96, 1911–1930.
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. J. Chem. Neuroanat. 2005, 29, 21–30.
- Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, et al. Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. Mini Rev. Med. Chem. 2015, 15, 953–963.
- Razzaque MS. Magnesium: Are We Consuming Enough? Nutrients 2018, 10, 1863.
- Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. J. Am. Osteopath. Assoc. 2018, 118, 181–189.
- Marti KR, Reid DM. Is there role for vitamin D in the treatment of chronic pain? Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2017, 9, 131–135.
- Hewison M. Vitamin D and immune function: An overview. Proc. Nutr. Soc. 2012, 71, 50–61.
- Holick M.F. Vitamin D and brain health: The need for vitamin D supplementation and sensible sun exposure. J. Intern. Med. 2015, 277, 90–93.
- Prakash SK, M Belani, P Susvirkar Ahuja. S. Interrelationships between chronic tension-type headache, musculoskeletal pain, and vitamin D deficiency: Is osteomalacia responsible for both headache and musculoskeletal pain? Ann. Indian Acad. Neurol. 2013, 16, 650–658.
- Karras S, Rapti E, Matsoukas S, et al. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay? Nutrients 2016, 8, 343.
- Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, et al. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. Pain 2014, 155, 2591–2598.
- Yang Y, Zhang HL, Wu J. Is headache related with vitamin D insufficiency? J. Headache Pain 2010, 11, 369, author reply 371.

26. Carlberg C, Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018, 175, 12–17.
27. LeBlanc ES, Perrin N, Johnson JD, et al. Over-the-counter and compounded vitamin D: Is potency what we expect? *JAMA Intern. Med.* 2013, 173, 585–586.
28. Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu. Rev. Nutr.* 2014, 34, 117–141.
29. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, et al. The association between vitamin D concentration and pain: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2018, 21, 2022–2037.
30. Kenis-Coskun O, Giray E, Gunduz OH, et al. The effect of Vitamin D replacement on spinal inhibitory pathways in women with chronic widespread pain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019, 105488. *Nutrients* 2020, 12, 243 16 of 17
31. Straube S, Derry S, Straube C, et al. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015.
32. Gaikwad M, Vanlint S, Mittinity M, et al. Does vitamin D supplementation alleviate chronic nonspecific musculoskeletal pain? A systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2017, 36, 1201–1208.
33. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011, 7, 337–345.
34. Liu X, Nelson A, Wang X, et al. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014, 50, 40–50.
35. Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in Pain Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2170.
36. Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. *Lupus* 2015, 24, 483–489.
37. Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, et al. The prevalence of headache may be related with the latitude: A possible role of Vitamin D insufficiency? *J. Headache Pain* 2010, 11, 301–307.
38. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurol. Clin.* 2019, 37, 651–671.
39. Levy D, Burstein R, Kainz V, et al. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain* 2007, 130, 166–176.
40. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J. Neurosci.* 2015, 35, 6619–6629.
41. Mottaghi T, Askari G, Khorvash F, et al. Effect of Vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients. *J. Res. Med. Sci.* 2015, 20, 477–482.
42. Mottaghi T, Khorvash F, Askari G, et al. The relationship between serum levels of vitamin D and migraine. *J. Res. Med. Sci.* 2013, 18, S66–S70.
43. Prakash S, Shah ND. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: Casual or causal association? *Headache* 2009, 49, 1214–1222.
44. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients* 2018, 10, 730.
45. Garcion E, Sindji L, Nataf S, et al. Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D3 leads to early effects within the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2003, 105, 438–448.
46. Messlinger K, Lennerz JK, Eberhardt M, et al. CGRP and NO in the trigeminal system: Mechanisms and role in headache generation. *Headache* 2012, 52, 1411–1427.
47. Motaghi M, Haghjooy Javanmard S, Haghdoost F, et al. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and migraine without aura in an Iranian population. *Biomed. Res. Int.* 2013, 2013, 351942.
48. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, et al. Increased pericranial tenderness, decreased pressure pain threshold, and headache clinical parameters in chronic tension-type headache patients. *Clin. J. Pain* 2007, 23, 346–352.
49. Sohn JH, Chu MK, Park KY, et al. Vitamin D deficiency in patients with cluster headache: A preliminary study. *J. Headache Pain* 2018, 19, 54.
50. Gallelli L, Michniewicz A, Cione E, et al. 25-Hydroxy Vitamin D Detection Using Different Analytic Methods in Patients with Migraine. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 895.
51. Patel U, Kodumuri N, Malik P, et al. Hypocalcemia and Vitamin D Deficiency amongst Migraine Patients: A Nationwide Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)* 2019, 55, 407.
52. Kılıç B, Kılıç M. Evaluation of Vitamin D Levels and Response to Therapy of Childhood Migraine. *Medicina (Kaunas)* 2019, 55, 321. *Nutrients* 2020, 12, 243 17 of 17
53. Hancı F, Kabakus N, Türey S, et al. The role of obesity and vitamin D deficiency in primary headaches in childhood. *Acta Neurol. Belg.* 2019.
54. Hussein M, Fathy W, Elkareem RMA. The potential role of serum vitamin D level in migraine headache: A case-control study. *Journal of Pain Research* 2019, 12, 2529.
55. Togha M, Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, et al. Serum Vitamin D Status in a Group of Migraine Patients Compared With Healthy Controls: A Case-Control Study. *Headache* 2018, 58, 1530–1540.
56. Song TJ, Chu MK, Sohn JH, et al. Effect of Vitamin D Deficiency on the Frequency of Headaches in Migraine. *J. Clin. Neurol.* 2018, 14, 366–373.
57. Donmez A, Orun E, Sonmez FM. Vitamin D status in children with headache: A case-control study. *Clin. Nutr. ESPEN* 2018, 23, 222–227.
58. Rapisarda L, Mazza MR, Tosto F, et al. Relationship between severity of migraine and vitamin D deficiency: A case-control study. *Neurol. Sci.* 2018, 39, 167–168.
59. Farajzadeh A, Bathaie SZ, Arabkheradmand J, et al. Different Pain States of Trigeminal Neuralgia Make Significant Changes in the Plasma Proteome and Some Biochemical Parameters: A Preliminary Cohort Study. *J. Mol. Neurosci.* 2018, 66, 524–534.
60. Prakash S, Rathore C, Makwana P, et al. Vitamin D Deficiency in Patients With Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *Headache* 2017, 57, 1096–1108.
61. Virtanen JK, Giniatullin R, Mäntyselkä P, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with higher risk of frequent headache in middle-aged and older men. *Sci. Rep.* 2017, 7, 39697.

62. Tozzi E, Boncristiano A, Antenucci A, et al. P013. 25(OH)D Level and headache in children sample. *J. Headache Pain* 2015, 16, A84.
63. Iannacchero R, Costa A, Squillace A, et al. P060. Vitamin D deficiency in episodic migraine, chronic migraine and medication-overuse headache patients. *J. Headache Pain* 2015, 16, A184.
64. Buettner C, Burstein R. Association of statin use and risk for severe headache or migraine by serum vitamin D status: A cross-sectional population-based study. *Cephalalgia* 2015, 35, 757–766.
65. Celikbilek A, Gocmen AY, Zararsiz G, et al. Serum levels of vitamin D, vitamin D-binding protein and vitamin D receptor in migraine patients from central Anatolia region. *Int. J. Clin. Pract.* 2014, 68, 1272–1277.
66. Zandifar A, Masjedi SS, Banihashemi M, et al. Vitamin D status in migraine patients: A case-control study. *Bio-med. Res. Int.* 2014, 2014, 514782.
67. Kjaergaard M, Eggen, AE, Mathiesen EB, et al. Association between headache and serum 25-hydroxyvitamin D: The Tromsø Study: Tromsø 6. *Headache* 2012, 52, 1499–1505.
68. Gazerani P, Fuglsang R, Pedersen JG, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019, 35, 715–723.
69. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann. Neurol.* 2015, 78, 970–981.
70. Yilmaz R, Salli A, Cingoz HT, et al. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016, 19, 1255–1262.
71. Batcheller PA. Survey of Cluster Headache (CH) Sufferers Using Vitamin D3 as a CH Preventative (P1. 256); AAN Enterprises: Bengaluru, India, 2014.
72. Cayir A, Turan MI, Tan H. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2014, 47, 349–354.

BÖLÜM 27

D VİTAMİNİNİN BEL AĞRISINDAKİ ROLÜ

İsmail KAYA¹

GİRİŞ

Bel ağrısı (BA), belirgin bir üretkenlik kaybına yol açan belirsiz patofizyolojisi olan gençlerin en yaygın ve pahalı rahatsızlıklarından biridir. Bunların %90'ı altı ila sekiz haftalık tedaviden sonra düzelir ve takip eden iki yıl içinde %60'ı tekrarlanır (1,2). Omurganın dinamik stabilizatörleri, çeşitli değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri nedeniyle akut ve kronik zorlanmaya yatkındır (1,3). Hipovitamin D (hipo.D) dünya çapında yaygın olmasına rağmen, çok az çalışma, yaşa bağlı dejeneratif değişiklikler ve komorbid durumlarla ilgili çalışma sınırlamaları olan BA hastalarında prevalansını bildirmiştir. Nedensel bir ilişki kurmak ve uygun bir değerlendirme önermek için ileri çalışmalar, tedavi protokolü önerilmektedir (4-9).

D vitamini (vit.D) tüm kas-iskelet sistemi için kanıtlanmış bir anabolik hormon olmasına rağmen, hipo.D hala BA için açıkça tahmin edilen, önlenebilir ve düzeltilebilir bir etiyolojik faktördür (6,9). Çalışmamızda D vitamini ile bel ağrısı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

D VİTAMİNİ METABOLİZMASI VE İŞLEVLERİ

D vitamini eksikliği, dünya çapında çocukların ve yetişkinlerin yaklaşık %30-80'ini etkileyen, ortaya çıkan küresel bir sağlık sorunudur (10,11). Eksiklik, çoğunlukla yetersiz güneş ışığına maruz kalma gibi çeşitli faktörler nedeniyle ortaya çıkabilir. Diğer risk faktörleri arasında yaşlılık, koyu pigmentli cilt, enlem, kış mevsimi, giyim, güneş kremi, hava kirliliği, sigara, eve bağlı olma, obezite, emilim bozukluğu, böbrek veya karaciğer hastalığı ve ilaçlar (antikonvülsanlar, glukokortikoidler, insan immün yetmezlik virüsü ilaçları ve antirejeksiyon dahil) bulunur (10-12). Çeşitli minerallerin, özellikle kalsiyumun, aynı zamanda fosfor ve magnezyumun emilimi için dolaşımdaki yeterli D vitamini seviyeleri zorunludur (13).

D vitamininin iki formu vardır: D2 ve D3. Birincisi, maya sterolünün, ergosterolün ultraviyole (UV) ışınlanması ile elde edilirken, D3 vitamini, UV radyasyonuna maruz kaldıktan sonra derideki 7-dehidrokolesterolden üretilir (13). D vitamini

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD., dr.ikaya85@gmail.com

(54). Nano şurup olsa da alt grup daha iyi sonuçlara sahipti, BMI ile negatif korelasyon derindi. Bu, diğer iki formülasyona kıyasla obezlerde vit.D'nin vücut yağına etkili bir şekilde taşınmasına bağlanabilir. Ağrı süresi BMI derecesi ile anlamlı olarak ilişkili değildi.

100 ng/ml serum vit.D'lik bir üst sınır, toksisite için güvenli bir sınır olarak kabul edildi ve 300 ng/ml'nin gerçekten toksik olduğu kanıtlandı. Hiperkalseminin, kronik granülomatöz hastalıkları olan hastalarda 150-200 ng/ml sınırlanmasından sonra meydana geldiği bildirildi (4,36). Pulse-D tedavisi ile tedavinin kesilmesini gerektiren herhangi bir advers reaksiyon görülmedi. Bu, yüksek doz vit.D takviyesiyle ilgili mevcut literatürle fikir birliği içindeydi (56,57).

Bu çalışmadan gereklilik ve formülasyona dayalı doz yanıt ilişkisi bilindiğinde, belirli bir özne için toplam doz ve dozlama modeli, vit.D toksisitesi olmaksızın optimum sonuçlar için özel olarak yapılabilir.

Goswami ve ark. sekiz hafta boyunca haftada 60.000 IU ile tedavinin bir yıllık kesilmesinden sonra vit.D'nin suboptimal seviyelere düştüğünü göstermiştir.

Einarsdottir K ve diğerleri, 6,00,000 IU vit.D'nin tek enjeksiyonundan on iki ay sonra başlangıç noktasının hemen üzerine bir düşüş bildirdi (58). 6,00,000 IU vit.D'lik tek oral mega dozunun üç ay içinde azaldığı bildirildi (59). Çalışmamızda vit.D fazla mesaisindeki azalma, literatürde bildirilen haftalık oral ve tek intramüsküler dozlama ile karşılaştırılabilir düzeydeydi. Bu bulgu, sık vit.D uygulaması ve bakım protokolüne duyulan ihtiyaç hakkında bir fikir vermektedir.

Nano şurup formundaki 60,000 IU vit.D'nin beş ardışık dozu ile takviye de vit.D'de ve ağrıyı engelleyen fonksiyonel sakatlıkta önemli iyileşme göstermiştir. Beş doz nano şurup ile tedaviden sonra vit.D'deki fark, üç formülasyonun on dozu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı olmasına rağmen, fonksiyonel sakatlık ve ağrıdaki fark önemsizdi. Nabız-D tedavisinin kullanışlılığının yanı sıra, bu

bulgular doz yanıt ilişkisine dair bir fikir vermektedir. Bu bağlamda daha büyük kohortlu daha ileri randomize çalışmalar yardımcı olacaktır.

SONUÇ

Hipovitamin D, bilinen diğer nedenlere ek olarak mLBA için potansiyel bir nedensel faktör olabilir. Doğru değerlendirme ve ek pulse-D tedavisi, herhangi bir yan etki olmaksızın serum vit.D seviyesinde önemli bir iyileşme, ağrının etkili bir şekilde giderilmesi ve önemli fonksiyonel iyileşme ile bel ağrısının kısır döngüsünü etkili bir şekilde kırabilir.

Nano şurup formülasyonu ile elde edilen sonuçlar, diğerlerine kıyasla önemli ölçüde daha iyiydi. Bu sonuçlar ışığında, vit.D'nin uygulama sıklığı ve formülasyona dayalı dozaj ayarlamaları, mLBA'lı hastaların yönetiminde önem kazanacaktır. Nüksü önlemek için dokuz ayda on doz pulse-D tedavisi ile düzenli takviye veya rapel düzeltme düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Deyo RA, Cherkin D, Conrad D, et al. Cost, controversy, crisis: low back pain and the health of the public. *Annu Rev Public Health*. 1991;12(1):141e156.
2. Epidemiology and natural history of spondylogenic backache. In: Wong David A, Transfeldt Ensor, eds. *Macnab's Backache*. fourth ed. Philadelphia Lippincot Williams and Wilkins; 2007:92e94.
3. Cho KH, Beom JW, Lee TS, et al. Trunk muscles strength as a risk factor for nonspecific low back pain: a pilot study. *Annals of rehabilitation medicine*. 2014;38(2):234e240.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911e1930.
5. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22(4):477e501.
6. Ghai B, Bansal D, Kapil G, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Indian chronic low back patients. *Pain Physician*. 2015;18(5):E853eE862.
7. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and pain: vitamin D and its role in the Aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities. *Pain Res Treat*. 2015;2015:904967.
8. Ghai B, Bansal D, Kanukula R, et al. Vitamin D supplementation in patients with chronic low back pain: an open label, single Arm clinical trial. *Pain Physician*. 2017;20(1):E99eE105.

9. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine*. 2003;28(2):177e179.
10. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2017, 18, 153–165.
11. Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: A systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014, 2, 76–89.
12. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008, 52, 1949–1956.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011, 96, 1911–1930.
14. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat*. 2005, 29, 21–30.
15. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, et al. Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. *Mini Rev. Med. Chem*. 2015, 15, 953–963.
16. Razaque MS. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients* 2018, 10, 1863.
17. Uwitonze AM, Razaque M.S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J. Am. Osteopath. Assoc*. 2018, 118, 181–189.
18. Martin KR, Reid DM. Is there role for vitamin D in the treatment of chronic pain? *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2017, 9, 131–135.
19. Hewison M. Vitamin D and immune function: An overview. *Proc. Nutr. Soc*. 2012, 71, 50–61.
20. Holick MF. Vitamin D and brain health: The need for vitamin D supplementation and sensible sun exposure. *J. Intern. Med*. 2015, 277, 90–93.
21. Prakash S, Kumar M, Belani P, et al. Interrelationships between chronic tension-type headache, musculoskeletal pain, and vitamin D deficiency: Is osteomalacia responsible for both headache and musculoskeletal pain? *Ann. Indian Acad. Neurol*. 2013, 16, 650–658.
22. Karras S, Rapti E, Matsoukas S, et al. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay? *Nutrients* 2016, 8, 343.
23. Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, et al. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. *Pain* 2014, 155, 2591–2598.
24. Yang Y, Zhang HL, Wu J. Is headache related with vitamin D insufficiency? *J. Headache Pain* 2010, 11, 369, author reply 371.
25. Carlberg C, Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2018, 175, 12–17.
26. LeBlanc ES, Perrin N, Johnson JD, et al. Over-the-counter and compounded vitamin D: Is potency what we expect? *JAMA Intern. Med*. 2013, 173, 585–586.
27. Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu. Rev. Nutr*. 2014, 34, 117–141.
28. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, et al. The association between vitamin D concentration and pain: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018, 21, 2022–2037.
29. Kenis-Coskun O, Giray E, Gunduz OH, et al. The effect of Vitamin D replacement on spinal inhibitory pathways in women with chronic widespread pain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2019, 105488.
30. Hudson-Cook N, Tomes-Nicholson K, Breen A. A revised Oswestry disability questionnaire. In: Roland MO, Jenner JR, eds. *Back Pain: New Approaches to Rehabilitation and Education*. New York, NY: Manchester University Press; 1989:187e204.
31. Merskey H. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 1986;3:216e221.
32. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1151e1154.
33. Johansen JV, Manniche C, Kjaer P. Vitamin D levels appear to be normal in Danish patients attending secondary care for low back pain and a weak positive correlation between serum level Vitamin D and Modic changes was demonstrated: a cross-sectional cohort study of consecutive patients with non-specific low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:78.
34. Malhotra N, Mithal A, Gupta S, et al. Effect of vitamin D supplementation on bone health parameters of healthy young Indian women. *Arch Osteoporos*. 2009;4(1-2):47e53.
35. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1153e1158.
36. Rkain H, Bouaddi I, Ibrahim A, et al. Relationship between vitamin D deficiency and chronic low back pain in postmenopausal women. *Curr Rheumatol Rev*. 2013;9(1):63e67.
37. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, et al. Vitamin D: daily vs. Monthly use in children and elderly-what is going on? *Nutrients*. 2017;24(7):9.
38. McClements DJ, Decker EA, Weiss J. Emulsion-based delivery systems for lipophilic bioactive components. *J Food Sci*. 2007;72(8):R109eR124.
39. Kiani A, Fathi M, Ghasemi SM. Production of novel vitamin D3 loaded lipid nanocapsules for milk fortification. *Int J Food Prop*. 2017;20(11):2466e2476.
40. Goswami R, Gupta N, Ray D, et al. Pattern of 25-hydroxy vitamin D response at short (2 month) and long (1 year) interval after 8 weeks of oral supplementation with cholecalciferol in Asian Indians with chronic hypovitaminosis D. *Br J Nutr*. 2008;100(3):526e529.
41. Papaioannou A, Kennedy CC, Giangregorio L, et al. A randomized controlled trial of vitamin D dosing strategies after acute hip fracture: no advantage of loading doses over daily supplementation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;(12): 135.
42. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxyl cholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204e210.

43. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93: 3430e3435.
44. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, et al. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int.* 2008;19:663e671.
45. Kearns MD, Alvarez JA, Tangpricha V. Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in adult populations: a systematic review. *Endocr Pract.* 2014;20(4):341e351.
46. Mondal K, Seth A, Marwaha RK, et al. A Randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600 000IU Vitamin D in treatment of nutritional rickets. *J Trop Pediatr.* 2014;60(3): 203e210.
47. Khan AH, Rohra DK, Saghir SA, et al. Response of a single 'mega intramuscular dose' of vitamin D on serum 25OHD and parathyroid hormone levels. *J Coll Phys Surg.* 2012;22(4):207e212.
48. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394e415.
49. Cipriani C, Romagnoli E, Scillitani A, et al. Effect of a single oral dose of 600,000 IU of cholecalciferol on serum calcitropic hormones in young subjects with vitamin D deficiency: a prospective intervention study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4771e4777.
50. Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: a preferred method. *J Pediatr.* 1994;125(3):487e490.
51. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *Jama.* 2010;303(18):1815e1822.
52. Kuchay MS, Jevalikar GS, Mithal A, et al. Efficacy and safety of a single monthly dose of cholecalciferol in healthy school children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):413e416.
53. Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, et al. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2014;53(2):367e374.
54. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, et al. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditionse. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1738e1742.
55. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142e1152.
56. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2): 582Se586S.
57. Vieth R. Vitamin D and cancer mini-symposium: the risk of additional vitamin D. *Ann Epidemiol.* 2009;19(7):441e445.
58. Einarsdottir K, Preen DB, Clay TD, et al. Effect of a single 'megadose' intramuscular vitamin D (600,000 IU) injection on vitamin D concentrations and bone mineral density following biliopancreatic diversion surgery. *Obes Surg.* 2010;20(6):732e737.
59. Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, et al. Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2709e2715.

BÖLÜM 28

EGZERSİZ UYGULAMALARINDA D VİTAMİNİNİN ETKİLERİ

İsmail BACAK¹
Serkan BUDAK²

GİRİŞ

Başta kas ve kemik dokusu olmak üzere birçok dokuda görevi olan D vitamini, vücudumuzda büyük önemi olan bir vitamindir (1). D vitamini, Kemik Mineral Yoğunluğunun (BMD) düzenleyicisidir, bağırsakta fosfat ve kalsiyum emilimini artırır ve doğrudan kemik hücrelerine etki eder (2). D vitamininin BMD ve kırık riski üzerine etkileri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (3). Kalça kırığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda tipik olarak düşük serum D vitamini (≤ 30.0 nmol/L) (4) saptanmıştır. D vitamini ve kalsiyum takviyesinin kalça ve omurgadaki kemik kaybını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (5). Normal koşullarda kemik sağlığı için 20 ng/ml/gün düzeyinde D vitamini takviyesi yeterli olsa da, sporcu bireylerde immünojenik sistemi desteklemek ve egzersizle birlikte ortaya çıkan inflamasyonu azaltmak için 32-40 ng/ml gibi daha yüksek düzeylere ihtiyaç duyulabileceği söylenmiştir (6).

Bağışıklık sistemi, hormon regülasyonu, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyon gibi kemik dokusunun haricindeki mekanizmalarda D vita-

mininin etkilerinin anlaşılması, fiziksel ve atletik performansta D vitamininin de etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (7). Ayrıca bazı çalışmalarda D vitamini alımının, insülin gibi büyüme faktörünü (insulin like growth factor; IGF) etkileyerek genel sağlık profili, kas potansiyeli ve egzersiz performansında olumlu etkiler oluşturabileceği söylenmektedir (8).

Araştırmalarda D vitamini ve fiziksel performans bağlantısını açıklamak için farklı mekanizmalar öne sürülmüştür (9). D vitamini, kas dokusundaki 25(OH)D reseptörüne bağlanır ve hem genomik hemde genomik olmayan etkilerle tip II kas liflerini etkileyerek kas dokusunda (9) fonksiyonel rol alır. 25(OH)D seviyelerinin yüksek olmasının kas proteini sentezi ve ATP konsantrasyonunun yükselmesi ile bağlantılı olduğu söylenmektedir. Ve daha yüksek seviyede D vitamininin kas proteini dejenerasyonunu önlediği ve egzersizle birlikte meydana gelen kas ağrılarını azalttığı söylenmektedir. 25(OH)D seviyelerinin yükselmesi ile birlikte özellikle yoğun egzersiz sırasında artış gösteren TNF alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar

¹ Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ismail.bacak@ksbu.edu.tr

² Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, serkan.budak@ksbu.edu.tr

bahsedilir ve hatta fark edilmez (57). Hollis ve ark. (58) çalışmalarında, kandaki minimum 25(OH)D seviyesinin >80 nmol (32 ng/mL) olması gerektiği önermektedirler. Bu değer hem sporcu olmayanlar hem de sporcular için önemli bir konsantrasyon seviyesini belirtmektedir (58).

Yaptığımız literatür araştırmasına göre D vitamini, sinir sistemi ve kas kasılmasındaki etkisinin doğrudan ya da dolaylı olarak sporcu performansını etkilediği söylenmektedir. Optimal D vitamini düzeylerinin kas gevşemesi, kas yaralanması, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü ve düşme gibi problemleri azaltabileceğinden, sporcularda D vitamini takviyesinin, fiziksel performansı artırmak için faydalı olabileceği düşünülmektedir (59).

SONUÇ

D vitamininin egzersiz performansı üzerindeki etkileri birçok çalışma ile bilim dünyasını heyecanlandırmaktadır. Ancak literatür incelendiğinde D vitamininin egzersiz performansı üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösteren araştırmalar da mevcuttur. İncelenen çalışmalarda kesin bir optimal doza ulaşılabilmiş değildir. Ancak sporcuların 32 ng/mL'nin, hatta 40 ng/mL'nin üzerinde serum 25(OH)D3 seviyesine sahip olmasının fardalı olabileceği öneri olarak sunulmaktadır (60).

Yaşlı bireylerde D vitamini takviyesi ile elde edilen olumlu etkiler, fiziksel performansla D vitamini ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (48). Araştırmalar, D vitamini eksikliğinin, fiziksel performans üzerine etkileri konusundaki bilgilerin günümüzde hala eksik olduğunu bildirmektedir. Yapılan çalışmalarda hem düşük kardiyovasküler fitness düzeyinin hem de düşük serum D vitamini seviyelerinin, kardiyovasküler sebepler başta olmak üzere genel mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak düşük D vitamininin sağlıklı yetişkinlerde kardiyovasküler fitness seviyesi ile ilişkili olup olmadığı konusu henüz netlik kazanmamıştır (61).

Birçok araştırmacı tarafından, sporcularda D vitamini takviyesinin kas fonksiyonu ve fiziksel per-

formans verilerini geliştirdiği bulunsa da, aynı şekilde birçok çalışmada anlamlı bir korelasyon elde edilememiştir. D vitamini konsantrasyonunun inceleneceği çalışmalarla bu tutarsızlıkların çözülmesine katkı sağlanabilir (62).

KAYNAKLAR

1. Sercan, C., et al., Sporcu sağlığı ve atletik performansta D vitamini ve reseptörünün önemi. *J Clinical Experimental Health Sciences*, 2015. 5(4): p. 259-264.
2. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
3. Brincat M, Gambin J, Brincat M, et al. The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas* 2015;80:329-32.
4. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999;281:1505-11.
5. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *The Lancet* 2007;370:657-66.
6. Larson-Meyer, D.E. and K.S. Willis, Vitamin D and athletes. *J Current Sports Medicine Reports*, 2010. 9(4): p. 220-226.
7. Aydın, C. Sporcularda D Vitamininin Etkileri. *Spor Hekimliği Dergisi*, 2014; 49(3): 111-22.
8. Darr, RL., Savage, KJ., Baker, M., Wilding, GE., Raswalsky, A., Rideout, T., et al. Vitamin D supplementation affects the IGF system in men after acute exercise. *Growth Horm IGF Res*, 2016; 30: 45-51.
9. Hamilton, B., Vitamin d and athletic performance: the potential role of muscle. *Asian J Sports Med*, 2011. 2(4): p. 211-9. 47
10. Ucay, O., et al., Vitamin D deficiency related to physical capacity during cardiac rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med*, 2017. 60(1): p. 2-5.
11. Bulthuis, Y., et al., Arm crank ergometer is reliable and valid for measuring aerobic capacity during submaximal exercise. *J Strength Cond Res*, 2010. 24(10): p. 2809-15.
12. Vanga, S.R., et al., Role of vitamin D in cardiovascular health. *J The American journal of cardiology*, 2010. 106(6): p. 798-805.
13. Wacker, M. and M.F. Holick, Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013. 5(1): p. 111-48.
14. Gupta, A. and P.D. Thompson, The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *J Atherosclerosis*, 2011. 215(1): p. 23-29.
15. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-92.
16. Al-Shoha, A., et al., Osteomalacia with bone marrow fibrosis due to severe vitamin D deficiency after a gastrointestinal bypass operation for severe obesity. *J Endocrine Practice*, 2009. 15(6): p. 528-533.

17. Grimby, G. and B. Saltin, The ageing muscle. *Clin Physiol*, 1983. 3(3): p. 209- 18.
18. Bischoff-Ferrari, H.A., Relevance of vitamin D in muscle health. *J Reviews in Endocrine Metabolic Disorders*, 2012. 13(1): p. 71-77. 41
19. Vazquez, G., A.R. De Bolland, and R. Bolland, Stimulation of Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channels as a potential mechanism involved in non-genomic 1, 25 (OH) 2-vitamin D₃-induced Ca²⁺ entry in skeletal muscle cells. *J Biochemical Biophysical Research Communications*, 1997. 239(2): p. 562-565.
20. Ceglia, L., et al., Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *Journal of Molecular Histology*, 2010. 41(2-3): p. 137-142.
21. Geusens, P., et al., Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly nonobese women. *J Bone Miner Res*, 1997. 12(12): p. 2082-8.
22. Pfeifer, M., B. Begerow, and H.W. Minne, Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*, 2002. 13(3): p. 187-94.
23. Halliday, T.M., Peterson, N.J., Thomas, J.J., Kleppinger, K., Hollis, B.W., Larson-Meyer, D.E. Vitamin D status relative to diet, lifestyle, injury, and illness in college athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 2011; 43: 335-43.
24. Kraemer, W.J., Fleck, S.J., Evans, W.J. Strength and power training: physiological mechanisms of adaptation (Review). *Exerc Sport Sci Rev*, 1996; 24: 363-97.
25. Girgis, C.M.; Clifton-Bligh, R.J.; Turner, N.; Lynn Lau, S.; Gunton, J.E. Effects of vitamin D in skeletal muscle: Falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clin. Endocrinol*. 2014, 80, 169–181. [CrossRef]
26. Owens, D.J.; Allison, R.; Close, G.L. Vitamin D and the athlete: Current perspectives and new challenges. *Sports Med*. 2018, 48 (Suppl. 1), 3–16. [CrossRef]
27. Koundourakis, N.E.; Avgoustinaki, P.D.; Malliaraki, N.; Margioris, A.N. Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. *Hormones* 2016, 15, 471–488. [CrossRef]
28. Sinha, A.; Hollingsworth, K.G.; Ball, S.; Cheetham, T. Improving the Vitamin D status of Vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013, 98, E509–E513. [CrossRef]
29. Hoseini, R., Damirchi, A., Babaei, P. Vitamin D increases PPAR γ expression and promotes beneficial effects of physical activity in metabolic syndrome. *Nutrition*, 2017; 36: 54-59.
30. Botta, M., Audano, M., Sahebkar, A., et al. PPAR agonists and metabolic syndrome: an established role? *Int J of Mol Sci*, 2018; 19: 1197.
31. Antinozzi, C.; Corinaldesia, C.; Giordanob, C.; Pisanob, A.; Cerbellib, B.; Migliaccioc, S.; Di Luigia, L.; Stefanantonio, K.; Vannellid, G.B.; Minisola, S.; et al. Potential role for the VDR agonist elocalcitol in metabolic control: Evidences in human skeletal muscle cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2017, 167, 169–181. [CrossRef] [PubMed]
32. Michał Wiciński et al. Impact of Vitamin D on Physical Efficiency and Exercise Performance—A Review, *Nutrients* 2019, 11, 2826; doi:10.3390/nu11112826
33. Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, et al. A randomized study on the effect of vitamin D₃ supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1927–E1935.
34. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:703–11.
35. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, et al. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and metaanalysis. *Osteoporos Int* 2011;22:859–71.
36. Agergaard J, Trøstrup J, Uth J, et al. Does vitamin-D intake during resistance training improve the skeletal muscle hypertrophic and strength response in young and elderly men? – a randomized controlled trial. *Nutr Metab* 2015;12:1–14.
37. Stewart VH, Saunders DH, Greig CA. Responsiveness of muscle size and strength to physical training in very elderly people: a systematic review. *Scand J Med Sci Sports* 2014;24:e1–e10.
38. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, et al. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and metaanalysis. *Osteoporos Int* 2011;22:859–71.
39. Grady D, Halloran B, Cummings S, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and muscle strength in the elderly: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1111–7.
40. Okuno J, Tomura S, Fukasaku T, et al. Examination of effects of alfacalcidol vitamin D supplement and renal function on improvement in the physical fitness of pre-frail elderly persons attending a nursing care prevention class. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2011;48:691–8.
41. Owens, D.J.; Allison, R.; Close, G.L. Vitamin D and the athlete: Current perspectives and new challenges. *Sports Med*. 2018, 48 (Suppl. 1), 3–16. [CrossRef]
42. Antoniak AE, Greig CA. The effect of combined resistance exercise training and vitamin D₃ supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e014619. doi:10.1136/bmjopen-2016-014619
43. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for Sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43:748–59
44. Ke, C.Y., Yang, F.L., Wu, W.T., Chung, C.H., Lee, R.P., Yang, W.T., Subeq, Y.M., Liao, K.W. Vitamin D₃ reduces tissue damage and oxidative stress caused by exhaustive exercise. *Int J Med Sci*, 2016; 13(2): 147-53.
45. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766–72.
46. Robinson S, Cooper C, Aihie Sayer A. Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. *J Aging Res* 2012;2012:1–6.

47. Madden, R.F.; Shearer, J.; Legg, D.; Parnell, J.A. Evaluation of dietary supplement use in wheelchair rugby athletes. *Nutrients* 2018, 10, 1958. [CrossRef] [PubMed]
48. Cannell, J.J.; Hollis, B.W.; Sorenson, M.B.; Taft, T.N.; Anderson, J.J. Athletic performance and Vitamin, D. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2009, 41, 1102–1110. [CrossRef]
49. Campbell, P.M.F. and T.J. Allain, Muscle strength and vitamin D in older people. *J Gerontology*, 2006. 52(6): p. 335–338.
50. Ward, K.A., et al., Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. *J The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2009. 94(2): p. 559–563.
51. Hamilton, B., Vitamin D and human skeletal muscle. *J Scandinavian Journal of Medicine Science In Sports*, 2010. 20(2): p. 182–190.
52. Ogan, D. and K. Pritchett, Vitamin D and the athlete: risks, recommendations, and benefits. *J Nutrients*, 2013. 5(6): p. 1856–1868
53. Close, G.L.; Russell, J.; Copley, J.N.; Owens, D.J.; Wilson, G.; Gregson, W.; Fraser, W.D.; Morton, J.P. Assessment of vitamin D concentration in nonsupplemented professional athletes and healthy adults during the winter months in the UK: Implications for skeletal muscle function. *J. Sports Sci.* 2013, 31, 344–353. [CrossRef]
54. Księżańek, A.; Dziubek, W.; Pietraszewska, J.; Słowińska-Lisowska, M. Relationship between 25(OH)D levels and athletic performance in elite Polish judoists. *Biol. Sport* 2018, 35, 191–196.
55. Koundourakis, N.E.; Androulakis, N.E.; Malliaraki, N.; Margioris, A.N. Vitamin D and exercise performance in professional soccer players. *PLoS ONE* 2014, 9, e101659. [CrossRef]
56. Fairbairn, K.A.; Ceelen, I.J.M.; Skeaff, C.M.; Cameron, C.M.; Perry, T.L. Vitamin D3 supplementation does not improve sprint performance in professional rugby players: A randomised, placebo-controlled double blind intervention study. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2018, 28, 1–9. [CrossRef] [PubMed]
57. Close, G.L.; Hamilton, D.L.; Philp, A.; Burke, L.L.; Morton, J.P. New strategies in sport nutrition to increase exercise performance. *Free Radic. Biol. Med.* 2016, 98, 144–158. [CrossRef]
58. Hollis, B.W.; Wagner, C.L.; Drezner, M.K.; Binkley, N.C. Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: An important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007, 103, 631–634. [CrossRef]
59. Chatterjee, S., Mondal, S., Borman, A.S., Konar, A. Vitamin D, optimal health and athletic performance: a review study. *Int J Nutr Food Sci*, 2014, 3: 526–33.
60. Larson-Meyer, D.E., Willis, K.S. Vitamin D and athletes (Review). *Curr Sports Med Rep*, 2010; 9: 220–6.
61. Ardestani, A., et al., Relation of vitamin D level to maximal oxygen uptake in adults. *Am J Cardiol*, 2011. 107(8): p. 1246–9.
62. Moran, D.S.; McClung, J.P.; Kohen, T.; Lieberman, H.R. Vitamin D and physical performance. *Sports Med.* 2013, 43, 601–611. [CrossRef] [PubMed]

BÖLÜM 29

EPİGENETİK MEKANİZMALAR VE B KOMPLEKS VİTAMİNLERİ

Uğur GÜNŞEN¹

GİRİŞ

Beslenme; büyüme, gelişme, sağlığı koruma ve geliştirme ve yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla vücudun gereksinimi olan besin öğelerinin alınıp vücutta kullanılmasıdır. Bireyin kendi özelliklerine göre gereksinim duyduğu enerjiyi ve besin öğelerini alması ise yeterli ve dengeli beslenme olarak tanımlanmaktadır (1). Bireylerin ve toplumun sağlıklı yaşayabilmesi ve ekonomik yönden güçlü olması, toplumu oluşturan bireylerin sağlıklı olmalarına bağlıdır. Sağlığın temeli ise yeterli ve dengeli beslenmedir. Yeterli ve dengeli beslenme sağlıklı beslenme olarak da tanımlanmaktadır (2). İnsanın kaliteli ve sağlıklı bir yaşam sürmesi için çevresel faktörlerin en önemlilerinden birisi olan beslenmenin de doğru bir şekilde yapılandırılması gereklidir (3).

Günümüz beslenme bilimi, bireylerin sağlık durumlarını diyet ile düzeltmeyi ve böylece toplum düzeyinde sağlığı geliştirmeyi ve hastalıkların önlenmesini amaçlamaktadır. Yaklaşık 220 yıllık beslenme bilimi tarihinde ilk yaşanan gelişme “kimyasal devrim” olarak adlandırılan besinlerin

kimyasal yapısının aydınlatılması olmuş, bunu “beslenmenin altın dönemi” izlemiştir. Şu an yaşanan dönem ise “genomik revolüsyon” olarak nitelendirilebilmektedir (4).

Tarih boyunca, üzerine çeşitli anlamlar yüklenen beslenme, 18. yüzyıla kadar ampirik düzeyde kalmıştır. Besinlerin içerikleri ve metabolik etkileri üzerine yapılan çalışmalar, 19. yüzyılın sonlarında önemli bir ivme kazanarak yayın sayısında artışlar görülmüş, 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra ise beslenmenin sağlık ve hastalıklar üzerindeki etkisi tüm boyutlarıyla ortaya konulmaya başlanmıştır. Bugün hastalıkların pek çoğunda tıbbi tedavinin başarılı olabilmesi için hastanın beslenme düzeyinde değişiklikler yapılması ve kişiye özel diyet planı düzenlenmesi gerekmektedir (5).

İnsanların sağlıklı yaşayabilmesi, vücudunun büyümesi, gelişebilmesi, yenilebilmesi ve çalışabilmesi için yeterli ve dengeli bir şekilde beslenebilmesine bağlıdır. Vücut için gereken besin öğelerinin zamanında ve yeterli miktarlarda alınmadığı durumlarda hastalıklara karşı direnç azalmakta ve tedavileri zorlaşarak uzun sürmektedir

¹ Prof. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ugunsen@bandirma.edu.tr

neilmekte ve bu durum özellikle büyüme ve gelişmenin kritik dönemlerinde önem taşımaktadır.

Gen ekspresyonu, genlerin aktif ya da susturulmuş konumunun belirlenmesini sağlamaktadır. Tek karbon ünitelerinin sağlanmasındaki değişimler, DNA metilasyonu aracılığı ile gen ekspresyonunu etkilemektedir. Maternal dönemde gerçekleşen DNA metilasyonları, gen ekspresyonunda bireylerin tüm yaşamını etkileyecek kalıcı değişikliklere neden olmaktadır. Hücresel döngü, çoğalma süreci ile başlayarak tüm hücre fonksiyonları için olumsuz sonuçlar taşıyan farklılaşma sürecine doğru değişebilmektedir. Bu yüzden besin ögesi alımının düzenlenmesi bireysel ve toplumsal düzeyde epigenetik modifikasyon süreçlerini etkileyebilmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet ve kanser gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların esas nedeni olan beslenme, sağlığın geliştirilmesi sürecinde anahtar rollere sahiptir. Diyetle alınan suda çözünen B kompleks vitaminlerinden özellikle B₂, B₆, B₉ ve B₁₂ vitaminlerinin DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmalarda önemli rollere sahip olmaları nedeniyle bireyselleştirilmiş beslenme planlarında göz önünde bulundurulması ve ayrıca gastrointestinal sistem florasının geliştirilmesinin obezite başta olmak üzere birçok bulaşıcı olmayan kronik seyirli hastalıklardan korunmada ve tedavilerinde başarının sağlanması açısından destekleyici nitelikte olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Baysal A. *Beslenme*. Ankara: 9. Baskı. Hatiboğlu Yayınevi; 2002.
2. Pekcan G. *Beslenme Durumunun Saptanması*. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 726. ISBN: 978-975-590-242-5; 2012.
3. Akın G. Geleneksel Mutfak Kültürünün Beslenme Açısından Önemi. *Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2014;5(3): 32-43.
4. Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2004;5: 71-118.
5. Kutluay M, Merdol T. *Beslenme ve Diyetetik: Tarihçe, Temel Beslenme ve Diyetetik*, (ed: Kutluay Merdol, T). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015.
6. Ceyhan Sezgin, A. Meyve, sebze ve sağlığımız. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*. 2014; 2/2: 46-51.
7. Biesalski HK. Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1372: 53-64.
8. Santamaria P, Elia A, Serio F, Todaro E. A survey of nitrate and oxalate content in retail fresh vegetables. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 1999;79: 1882-1888.
9. Kmiecik W, Lisiewska, Z, Slupski J. Effects of freezing and storing of frozen products on the content of nitrates, nitrites, and oxalates in dill (*Anethum graveolens* L.). *Food Chemistry*. 2004;86(1): 105-111.
10. Jaworska G. Nitrates, nitrites, and oxalates in products of spinach and New Zealand spinach: Effect of technological measures and storage time on the level of nitrates, nitrites, and oxalates in frozen and canned products of spinach and New Zealand spinach. *Food Chemistry*. 2005;93(3): 395-401.
11. Müftüoğlu O. *Yaşasın hayat viva la vita!* Ankara: 1. Baskı, Doğan Kitapçılık; 2003.
12. Cortes-Theulaz I, den Dunnen JT, Ferre P, et al. Nutrigenomics: the impact of biomics technology on nutrition research. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2005;49: 355-365.
13. Holwerda S, De Laat W. Chromatin loops, gene positioning, and gene expression. *Frontiers in Genetics*. 2012;3: 217.
14. Kauwell GPA. Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. *Nutrition in Clinical Practice*. 2005;20: 75-87.
15. Willis L. Nutrients—individualized nutrition. *Experience Life Magazine*. 2002; September/October.
16. Burton H, Stewart A. Nutrigenomics: Report of a workshop hosted by the nuffield trust and organized by the public health genetics unit on 5 February 2004. London. *The Nuffield Trust*. 2005;1-26.
17. Bock C, Lengauer T. Computational epigenetics. **BIOINFORMATICS**. 2008;24(1): 1-10. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm546>
18. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends in Neuroscience*. 2005;28(9): 456-463.
19. Casadesu J, Low D. Epigenetic gene regulation in the bacterial world. *Microbiology and Molecular Biology*. 2006;70(3): 830-56.
20. Pickersgill M, Niewöhner J, Müller R, Martin P, Cunningham-Burley S. Mapping the new molecular landscape: Social dimensions of epigenetics. *New Genetics and Society*. 2013;32(4): 429-447.
21. Sweatt D. Experience-Dependent Epigenetic Modifications in the Central Nervous System. *Biological Psychiatry*. 2009;65(3): 191-197.
22. Waddington CH. The epigenotype. *International Journal of Epidemiology*. 2012; 41(1):10-3.
23. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*. 2007;128: 693-705.
24. Metivier R, Gallais R, Tiffocche C et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature*. 2008;452: 45-50.

25. Siegmund KD, Connor CM, Campan M et al. DNA methylation in the human cerebral cortex is dynamically regulated throughout the life span and involves differentiated neurons. *PLoS One*. 2007;2: 895.
26. Bloomfield M, Hanson C. Beyond the gene: epigenetic science in twenty-first century culture. *Textual Practice*. 2015;29(3): 405-413.
27. Kang J, Daines JR, Warren AN, Cowan ML. (2019). Epigenetics for the 21st-century biology student. *Journal of Microbiology and Biology Education*. 2019;20:20-3-56. <https://doi.org/10.1128/jmbe.v20i3.1687>
28. Haggarty P. *Epigenetics*. In "Modern Nutrition in Health and Disease"(eds) Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. 11th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 534-9, 2006.
29. Schones DE, Zhao K. Genome-wide approaches to studying chromatin modifications. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9: 179-91.
30. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;8(5): 355-67.
31. Güngör ÖF, Ünal N. Epigenetik ve genomik baskılanma. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 2015; 55(2): 73-81.
32. Herman JG, Baylin SB. Mechanisms of Disease: Gene Silencing in Cancer in Association with Promoter Hypermethylation. *New England Journal of Medicine*. 2003;349: 2042-2054. <https://doi.org/10.1056/NEJMra023075>.
33. Sasaki H, Matsui Y. Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and beyond. *Nat Rev Genet*. 2008;9: 129-40.
34. Sawan C, Vaissie're T, Murr R, Herceg Z. Epigenetic drivers and genetic passengers on the road to cancer. *Mutation Research*. 2008;642: 1-13.
35. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Europharmacology*. 2014;76: 259-268. doi: 10.1016/j.neuropharm.
36. Kutluay Merdol T. DNA metilasyonu ve beslenme. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2018;46(2): 103-106.
37. Bond DM, Finnegan EJ. Passing the message on: inheritance of epigenetic traits. *Trends in Plant Science*. 2007;12(5): 211-216.
38. Waterland RA: *Nutritional Epigenetics*. In *Present Knowledge in Nutrition*. (eds) Erdman Jr, JW.
39. Cummings MR and Klug WS. *Genetik*. Ankara: 6. Baskı, Palme Yayın; 2002.
40. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nature Reviews Genetics*. 2007;8: 286-298.
41. Das PM, Singal R. DNA methylation and cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22: 4632-4642. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.07.151>
42. Ellis L, Atadja PW, Johnstone RW. Epigenetics in cancer: targeting chromatin modifications. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2009;8(6): 1409-1420.
43. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature Reviews Genetics*. 2002;3: 415-428.
44. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*. 2012;150(1): 12-27.
45. Chen QW, Zhu XY, Li YY, Meng ZQ. Epigenetic regulation and cancer (review). *Oncology Reports*. 2014;31(2): 523-32.
46. Renthal W, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms in drug addiction. *Trends in Molecular Medicine*. 2008;14: 341-350.
47. İzmirli M. Epigenetik Mekanizmalar ve Kansere Tedavisinde Epigenetik Yaklaşımlar. *Van Tıp Dergisi*. 2013;20(1): 48-51.
48. Tollefsbol T. *Handbook of Epigenetics*. London, UK: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2011.
49. Mottamal M, Zheng S, Huang TL, Wang G. Histone deacetylase inhibitors in clinical studies as templates for new anticancer agents. *Molecules*. 2015;20(3): 3898-941.
50. Takahashi K. Influence of bacteria on epigenetic gene control. *Cell Molecular Life Science*. 2014;71(6): 1045-1054.
51. Lachner M, Jenuwein T. The many faces of histone lysine methylation. *Current Opinion in Cell Biology*. 2002;14(3): 286-298.
52. Huang T, Alvarez A, Hu B, Cheng SY. Noncoding RNAs in cancer and cancer stem cells. *Chinese Journal of Cancer*. 2013;32(11): 582-593.
53. Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Human Molecular Genetics*. 2006;15(1): 17-29.
54. Li PF, Chen SC, Xia T, Jiang XM, Shao YF, Xiao BX, et al. Non-coding RNAs and gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(18): 5411-5419.
55. Zhang H, Chen Z, Wang X, Huang Z, He Z, Chen Y. Long non-coding RNA: a new player in cancer. *Journal Hematology and Oncology*. 2013;6: 37.
56. Kusenda B, Mraz M, Mayer J, Pospisilova S. MicroRNA biogenesis, functionality and cancer relevance. *Biomedical Papers of Medical Faculty of University Palacky, Olomouc Czechoslovakia Republic*. 2006;150(2): 205-215.
57. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Research*. 2009;19(1): 92-105.
58. Chuang JC, Jones PA. Epigenetics and microRNAs. *Pediatric Research*. 2007;61(5-2): 24-29.
59. Li G, Zhang H, Wan X, Yang X, Zhu C, Wang A, ve ark. Long noncoding RNA plays a key role in metastasis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Biomed Research International*. 2014: 780521.
60. Koban BU, Tuzcular ZV, Gönenç I, Işıtmangil G. Beslenme, diğer çevresel faktörler ve mikrobiyotanın obezite epigenetiğine etkileri. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2017;8(4): 2148-550X. doi: 10.15511/tjtfp.17.00497.
61. German JB, Roberts MA, Watkins SM. (2003). Personal metabolomics as a next generation nutritional assessment. *Journal of Nutrition*. 2003;133(12): 4260-6.
62. Fenech M, El-Sohehy A, Cahill L, et al. Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. 2011;4: 69-89.
63. Vidal AC, Benjamin Neelon SE, Liu Y, et al. Maternal stress, preterm birth, and DNA methylation at imprint regulatory sequences in humans. *Genetics and Epigenetics*. 2014;6: 37-44.

64. Finer S, Mathews C, Lowe R, et al. Maternal gestational diabetes is associated with genome-wide DNA methylation variation in placenta and cord blood of exposed offspring. *Human Molecular Genetics*. 2015;24(11):3021-9.
65. King K, Murphy S, Hoyo C. Epigenetic regulation of Newborns' imprinted genes related to gestational growth: patterning by parental race/ethnicity and maternal socioeconomic status. *Journal of Epidemiologic Community Health*. 2015;69(7): 639-647.
66. Lyon P, Strippoli V, Fang B and Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism. *Implications in Human Health and Disease Nutrients*. 2020;12: 2867.
67. Yiğit A, Güneş FE. Epigenetik ve tek karbon metabolizması: Folat ve B₁₂ vitamininin rolü. *Türkiye Klinikleri*. 2018;3(3): 95-101.
68. Hamamcıoğlu AC, Karabaş, EG. Yaşlanmada Beyin Sağlığı ve B Vitamini. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*. 2021;5(3): 331-336.
69. Friso S, Udali S, De Santis D, Choi SW. One carbon metabolism and epigenetics. *Molecular Aspects of Medicine*. 2017;54: 28-36.
70. Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism. *Implications in Human Health and Disease Nutrients*. 2020;12: 2867.
71. Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *Journal of Nutrition Biochemistry*. 2012;23(8): 853-859.
72. Kalhan SC. One carbon metabolism in pregnancy: impact on maternal, fetal and neonatal health. *Molecular and Cell Endocrinology*. 2016;435: 48-60.
73. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Reviews Genetics*. 2012;13(2):97-109.
74. McKay JA, Mathers JC. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiologica*. 2011;202(2):103-118.
75. Lee YL, Xu X, Wallenstein S, Chen J. Gene expression profiles of the one-carbon metabolism pathway. *Journal of Genetics and Genomics*. 2009;36(5): 277-82.
76. Gerald F, Combs Jr, James P, McClung. *In The Vitamins; Chapter: Riboflavin*; Fifth Edition: 2017.
77. Petteys BJ, Frank EL. Rapid determination of vitamin B₂ (riboflavin) in plasma by HPLC. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(1-2): 38-43.
78. Brezo T, Stojanovi Z, Suturovi Z, Kravi S, Kos J, Durovic A. Simple, Rapid and Selective Chronopotentiometric Method for the Determination of Riboflavin in Pharmaceutical Preparations Using a Glassy Carbon Electrode. *Acta Chimica*. 2015;62: 923-931.
79. Powers HJ. Riboflavin (vitamin B₂) and health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;77(6): 1352-1360.
80. Saedisomeolia A, Ashoori M. Riboflavin in Human Health: A Review of Current Evidences. *New Research and Developments of Water-Soluble Vitamins*. 2018; 57-81.
81. Palm D, Klein HW, Schinzel R, Buehner M, Helmreich EJM. The Role of Pyridoxal 5'-Phosphate in Glycogen Phosphorylase Catalysis. *Biochemistry*. 1990;29: 1099-1107.
82. Bender DA. *Nutritional Biochemistry of the Vitamins*. Second Edition, Cambridge University Press; 2003.
83. Lee JHQ, Yue Y, Ganguly R, Webster RD. Electrochemical Study of Pyridoxine (Vitamin B₆) in Acetonitrile. *ChemElectroChem*. 2014;1: 1-10.
84. Mooney S, Leuendorf JE, Hendrickson C, Hellman H. Vitamin B₆: A long known compound of surprising complexity. *Molecules*. 2009;14: 329-51.
85. Rall LC, Meydani SN. Vitamin B₆ and immune competence. *Nutrition Reviews*. 1993;51: 217-25.
86. Oka T. Modulation of gene expression by vitamin B₆. *Nutrition Research Review*. 2001;14: 257-266.
87. Toney MD. Reaction specificity in pyridoxal phosphate enzymes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2005;433: 279-287.
88. Clayton P. B₆-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2006;29: 317-26.
89. Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Mitochondrial function and toxicity: Role of B vitamins on the one-carbon transfer pathways. *Chemico-Biological Interactions*. 2006;163: 113-132.
90. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Vitamin B₆ intake, alcohol consumption and colorectal cancer: A longitudinal population-based cohort of women. *Gastroenterology*. 2005;128: 1830-37.
91. Bilski P, Li MY, Ehrenshaft M, Daub ME, Chignell CF. Vitamin B₆ (pyridoxine) and its derivatives are efficient singlet oxygen quenchers and potential fungal antioxidants. *Photochemistry and Photobiology*. 2000;71: 129-134.
92. Vozian PA, Hudson BG. Pyridoxamine as a multifunctional pharmaceutical: Targeting pathogenic glycation and oxidative damage. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2005;62: 1671-81.
93. Endo N, Nishiyama K, Okabe M, Matsumoto M, Kanouchi H, Oka T. Vitamin B₆ suppresses apoptosis of NM-1 bovine endothelial cells induced by homocysteine and copper. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007;1770: 571-77.
94. Choi EY, Cho YO. Effect of vitamin B₆ deficiency on oxidative status in rats with exercise induced-oxidative stress. *Nutrition Research and Practice*. 2009;3: 208-211.
95. Pfeiffer CM, Rogers LM, Bailey LB, Gregory JF. Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a dual-label stable-isotope protocol. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;66: 1388-1397.
96. Matherly LH, Goldman DI. Membrane transport of folates. *Vitamins and Hormones*. 2003;66: 403-456. doi: 10.1016/s0083-6729(03)01012-4.
97. Stralsjö L. *Evaluation of a RPBA method to study the effects of cultivar, ripeness, storage and processing- folates in berries*. Sweden University Agriculture Science; Uppsala: 2003.
98. Indrawati R, Verlinde P, Ottoy F, Van Loey A, Hendrickx M. Implications of βmercaptoethanol in relation to folate stability and to determination kinetics during processing: a case study on [6S]-5-methyltetrahydrofolic acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004;52: 8247-8254.

99. Shenkin A, Baines M, Path FRC, Fell GS, Lyon TDG. *Vitamins and trace elements*. In Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE editors. Fourth edition: P1075-1164. Missouri Elsevier Saunders: 2006.
100. Sipahi H. Folat düzeylerinin mikrobiyolojik yöntemle saptanması, klinik ve toksikolojik açıdan değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara; 2006.
101. Quinlivan EP, Hanson AD, Gregory JF. The analysis of folate and its metabolic precursors in biological samples. *Analytical Biochemistry*. 2006;348: 163-184.
102. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate Production by Lactic Acid Bacteria. *Nutrients*. 2011;3: 118-134.
103. Şenes M. Migren ve gerilim tipi baş ağrısında vitamin B₆, vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliğinin önemi. T.C. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı. Doktora Tezi. 2013.
104. Shenkin A, Roberts B.N. *Vitamins, trace elements and nutritional assessment*. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Seventh ed. p. 473-5, St Louis: Elsevier; 2014.
105. Luccock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2000;71: 121-38.
106. Selhub J. Folate, vitamin B₁₂, vitamin B₆ and one carbon metabolism. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2002;6: 39-42.
107. Altınışık M. *Vitaminler*. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ders notları. 1-37.1998-1999.
108. Keser N, Pazarbaşı A, Özpak N. (2014). Metilentetrahidrofolat Redüktaz Aktivitesi ve Folat Metabolizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2014;23(2): 237-256
109. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357: 135-142.
110. Masi LN, Serdan TD, Levada-Pires AC, Hatanaka E, Silveira LD, Cury-Boaventura MF, et al. Regulation of gene expression by exercise-related micrornas. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(6): 2381-2397.
111. Monagle PT, Tauro GP. Infantile megablastosis secondary to maternal vitamin B₁₂ deficiency. *Clinical Laboratory Haematology*. 1997;19: 23-25.
112. Wadia RS, Bandishti S, Kharche M. B₁₂ and folate deficiency: incidence and clinical features. *Neurology India*. 2000;48: 302-304.
113. Banerjee R, Ragsdale SW. The many faces of vitamin B₁₂: catalysis by cobalamin dependent enzymes. *Annual Review of Biochemistry*. 2003;72: 209-247.
114. Davis RE. Clinical chemistry of vitamin B₁₂. *Advances in Clinical Chemistry*. 1985;24: 163-216.
115. Swain R. An update of vitamin B₁₂ metabolism and deficiency states. *Journal of Family Practice*. 1995;41: 595-600.
116. Hall CA. The transport of vitamin B₁₂ from food to use within the cells. *Journal of Laboratory Clinical Medicine*. 1979;94: 811-816.
117. Fairbanks VF, Klee G. *Biochemical aspects of hematology*. In: Burtis C, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry. 1974-2072. Pennsylvania WB Saunders Co: 1994.
118. Aslan FG, Altındış M. İnsan mikrobiyom projesi, mikrobiyotanın geleceği ve kişiye özel tıp uygulamaları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2017;1: 1-6.
119. Tekeli İ. İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklar ve Mikrobiyota. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2017;1: 109-114.
120. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717): 1915-1920.
121. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1): 65-80.
122. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464: 59-65.
123. Özdemir, A, Demirel ZB. Beslenme ve Mikrobiyota ilişkisi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2017;1: 25-33.
124. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends in Genetics*. 2013;29(1): 51-8.
125. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME journal*. 2011;5(2): 220-30.
126. Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2): 511-21.
127. Mariat D, Firmesse O, Levenez F et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology*. 2009;9(1): 123.
128. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*. 2007;5(7): 177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.
129. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut microbes*. 2012;3(3): 203-20. doi: 10.4161/gmic.20169.
130. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environmental Microbiology*. 2011;13(12): 3088-3102. Epub 2011/09/13. doi:10.1111/j.1462-2920.2011.02574.x.
131. Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. Part C, Embryo Today : Reviews. *Birth defects research*. 2015;105(4): 265-77. Epub 2015/12/15. doi: 10.1002/bdrc.21117.
132. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2): 511-21. Epub 2006/08/03. doi: 10.1542/peds.2005-2824.
133. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015;26(1): 26050.
134. Çelebi G, Uygun A. İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenteroloji*. 2013;17(2): 148-57.

135. Totan B, Yıldiran H, Ayyıldız F. Bağırsak Mikrobiyotası Vücut Ağırlığını Etkiler Mi? *Selçuk Tıp Dergisi*. 2019;35(3): 210-216.
136. Duncan SH, Lobley G, Holtrop G et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity (Lond)*. 2008;32(11): 1720-1724.
137. Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Current Opinion Gastroenterology*. 2010;26(1): 5-11.
138. Koren O, Spor A, Felin J et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1): 4592-4598.
139. Nadal I, Santacruz A, Marcos A et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *International Journal of Obesity (London)*. 2009;33(7): 758-67.
140. Hill M. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European Journal of Cancer Prevention*. 1997;6(2): 43-45.
141. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*. 2017;1-24.
142. Vidal AC, Benjamin Neelon SE, Liu Y, et al. Maternal stress, preterm birth, and DNA methylation at imprint regulatory sequences in humans. *Genetics and Epigenetics*. 2014;6: 37-44.
143. Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W et al. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clinical Epigenetics*. 2015;16(7):112.
144. Hullar MA, Fu BC. Diet, the gut microbiome, and epigenetics. *Cancer Journal*. 2014;20(3): 170-5.
145. Kumar H, Lund R, Laiho A, Lundelin K, Ley RE, Isolauri E, et al. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. *MBio*. 2015; 5.
146. Canani RB, Costanzo MD, Leone L. (2012). The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clinical Epigenetics*. 2012;4(1): 4.
147. Walker AW, Duncan SH, Leitch EC, Child MW, Flint HJ. pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Applied Environmental Microbiology*. 2005;71(7): 3692-3700.
148. Eser BE, Yazgan ÜE, Gürses SA, Aydın M. Diabetes mellitus ve epigenetik mekanizmalar. *Dicle Tıp Dergisi*. 2016;43(2): 375-382.
149. Seisenberger S, Andrews S, Krueger F, et al. The dynamics of genome-wide DNA methylation reprogramming in mouse primordial germ cells. *Molecular Cell*. 2012;48: 849-862.
150. Ünal S. *Mikrobiyota, Epigenetik Düzenleme ve Nörogelişim*. Ünal S, editör. Mikrobiyota ve Psikiyatrik Hastalıklar. Ankara: 1. Baskı. Türkiye Klinikleri:14-18. 2020.
151. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *The New England Journal of Medicine*. 1976;295: 349-353.
152. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, et al. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70: 811-816.
153. Ding GL, Huang HF. Role for tet in hyperglycemia-induced demethylation: a novel mechanism of diabetic metabolic memory. *Diabetes*. 2014;63: 2906-2908.
154. Ong TP, Ozanne SE. Developmental programming of type 2 diabetes: early nutrition and epigenetic mechanisms. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2015;18: 354-360.

BÖLÜM 30

MİDE KANSERİ VE A VİTAMİNİ

Hakan EROĞLU ¹
Ali DURAN ²

MİDE KANSERİ

Giriş

Mide kanseri, dünyada kanserler arasında en sık görülen dördüncü kanser olması ve kanser kaynaklı ölümlerde ikinci sırada olması sebebiyle önemli bir sağlık sorunudur. Her yıl 1 milyona yakın yeni vaka tanımlanmaktadır.(1) Mide kanseri anatomik olarak iki grupta incelenebilir: gerçek gastrik adenokarsinomlar (non-kardia adenokarsinomlar) ve gastro-özofageal bileşke adenokarsinomları (kardiagastrik kanser).(2) İnsidans ve mortalitedeki düşüşe, hastalığın epidemiyolojisi, patolojisi, moleküler mekanizmaları, tedavi seçenekleri ve stratejilerindeki gelişmelere rağmen mide kanserinin sağlık sistemi üzerindeki yükü devam etmektedir.(3)

Mide kanseri Asya, Güney Amerika, Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde hala ağırlığını hissettirirken, Kuzey Amerika ve çoğu Batı Avrupa ülkelerinde eski sıklığını yitirmiş görünmektedir. İnsidans hızında ABD gibi ülkelerde azalma görünmekte ve Fransa'da orta yaşlı mide kanseri

hastalarının mortalite hızında daha fazla azalma beklenmektedir. Bunun nedeni olarak da Helikobakter Piloni enfeksiyonu uzun dönemli düşük ve stabil prevalansı gösterilmektedir.(4) Tersine olarak gastro-özofageal kanserlerin insidansında ise hızlı bir yükselme söz konusudur.(5)

Etiyoloji

Helikobakter Piloni enfeksiyonu sporadik distal gastrik kanserin en sık sebebi olarak görünmektedir.(6) Ayrıca mide kanseri gelişiminde bozulmuş hücre proliferasyonu, apoptozis ve tümör supresör genlerde meydana gelebilecek bazı epigenetik modifikasyonlar enflamasyon ile indüklenmiş onkogeneze ile sonuçlanabilir.(7)

Patojen ilişkili mide kanserinin bir sebebi de Epstein-Barr virüsüdür. Lenfoid stromaya sahip gastrik kanserlerde malign hücrelerin %80'inde virüs görülürken, normal hücrelerde görülmemektedir. Fakat karsinogenezdeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.(8,9)

Gastrik kanserlerin yaklaşık %10'u ailesel yapıda görülmektedir.(10) Gerçek herediter yapıdaki

¹ Op. Dr., Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi AD., eroğlu.hakan@yandex.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi AD., g.cerrahad@gmail.com

aside okside edilir. Örnek olarak insan mide kanseri hücre dizileri MGC80-3, BGC-823 ve SGC-7901'in büyümesini belirgin olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.(33) Aynı zamanda β -karoten ve α -karoten gibi provitamin A karoteoidleri antioksidan özelliklerinden dolayı mide kanserinden korunmada görev alıyor olabileceği raporlanmıştır.(34)

Yapılan çalışmalar A vitamini alımı, retinol alımı ve kan retinol düzeyleri ile mide kanseri ilişkisi hakkında farklı sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalarda yüksek A vitamini ve retinol alımının gastrik kanser riskini azaltacağı sonucuna varırken(35–40), bazı çalışmalarda ise anlamlı ilişki kurulamamıştır. (41–47)

Yapılan çalışmalar çalışmaları kapsayan meta-analiz çalışmalarında ise A vitamini alımı, retinol alımı ve kan retinol düzeyleri ile gastrik kanser arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.(22) A vitamini ve retinol dışında A vitamininin farklı yiyeceklerden elde edilen β -karoten ve α -karotenin de (provitamin A deriveleri) gastrik kansere karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır.(34)

Asyalı toplumlarda yapılan çalışmalarda A vitamini ile gastrik kanser arasında anlamlı bağlantı bulunmazken, Batı dünyasındaki çalışmalarda belirgin ilişki saptanmıştır. Bunun bir sebebinin bölgesel olarak H. Piloni enfeksiyonunun bölgesel prevalansı arasındaki farklılığı olduğu düşünülmüştür. (48) H. Piloni mide pH değerini değiştirmekte ve A vitamini biyoyararlanımını azaltmakta ve A vitaminini alımını etkilemektedir.(49)

A vitamini, provitamin A bileşikleri (β -karoten, α -karoten ve diğerleri) ve retinoidlerin (retinol, retinal ve retinoik asit) gastrik karsinogeneze birden fazla yoldan etki ettiği gösterilmiştir. Karotenler antioksidan faktör olarak DNA'nın oksidatif hasardan koruması(50,51) da dahil olmak üzere apoptozis indüksiyonu(52) ve immün cevaptaki görevleri(53) gibi birden çok mekanizma ile fonksiyon göstermektedir. Diğer yandan dokuda geri dönüşümsüz olarak retinoik aside okside olan retinol, hücre içinde bir sinyal molekülü olarak hücre büyümesi, çoğalması ve diferansiyonunda belirli gö-

rev almaktadır(54). Retinoidler başlıca iki nükleer reseptör üzerinden fonksiyon göstermektedirler: retinoik asit reseptörleri (RARs) ve retinoid x reseptörleri (RXRs). Bu reseptörler gen transkripsiyonunda ligand-aktif transkripsiyon faktörleri olarak önemli role sahiptir.(54,55) Önceki çalışmalarda RARs ve RXRs'nin gastrik kanser hücrelerinde hücre büyümesi ve çoğalmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir.(54,56,57)

Bu bilgiler ışığında yapılan değerlendirmede, yapılan çalışmaların A vitamini ve retinolün gastrik kanser üzerinde koruyucu olduğu görülmüştür. Fakat moleküler düzeydeki mekanizmaların anlaşılması için daha çok çalışma gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
2. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015 Dec;64(12):1881–8.
3. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet (London, England)*. 2016 Nov;388(10060):2654–64.
4. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer*. 2014 May;50(7):1330–44.
5. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2010 Jun;19(6):1468–70.
6. Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, Kuester D, Wex T, Malfetheriner P. H. pylori infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2010 Nov;55(11):3124–31.
7. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett*. 2014 Apr;345(2):196–202.
8. Wu MS, Shun CT, Wu CC, Hsu TY, Lin MT, Chang MC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. *Gastroenterology*. 2000 Jun;118(6):1031–8.
9. Wang HH, Wu MS, Shun CT, Wang HP, Lin CC, Lin JT. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathological features and high prevalence of Epstein-Barr virus infection. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(26):1214–9.
10. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology,

- and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):e60-70.
11. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ.* 2007 Aug;16(4):312-27.
12. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008 Sep;19(7):689-701.
13. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan H-W, Jia G-Q, Bai H-L, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2009 Nov;45(16):2867-73.
14. Altini C, Niccoli Asabella A, Di Palo A, Fanelli M, Ferrari C, Moschetta M, et al. 18F-FDG PET/CT role in staging of gastric carcinomas: comparison with conventional contrast enhancement computed tomography. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(20):e864.
15. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi57-63.
16. Van Cutsem E, Dico M, Geva R, Arber N, Bang Y, Benson A, et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. Vol. 22 Suppl 5, *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology. England; 2011. p. v1-9.
17. Lutz MP, Zalcberg JR, Ducreux M, Ajani JA, Allum W, Aust D, et al. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer - differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Nov;48(16):2941-53.
18. Moehler M, Baltin CTH, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc.* 2015 Jul;18(3):550-63.
19. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 May;11(5):439-49.
20. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2010 Mar;(3):CD004064.
21. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1997 Feb;8(2):163-8.
22. Wu Y, Ye Y, Shi Y, Li P, Xu J, Chen K, et al. Association between vitamin A, retinol intake and blood retinol level and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Clin Nutr.* 2015 Aug;34(4):620-6.
23. Ross AC. Vitamin A. In: Milner JA, Romagnolo DF, editors. *Bioactive Compounds and Cancer* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010. p. 335-56. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-60761-627-6_16
24. Wolbach SB, Howe PR. TISSUE CHANGES FOLLOWING DEPRIVATION OF FAT-SOLUBLE A VITAMIN. *J Exp Med.* 1925 Nov;42(6):753-77.
25. Wong YC, Buck RC. An electron microscopic study of metaplasia of the rat tracheal epithelium in vitamin A deficiency. *Lab Invest.* 1971 Jan;24(1):55-66.
26. Dowling JE, Wald G. THE BIOLOGICAL FUNCTION OF VITAMIN A ACID. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1960 May;46(5):587-608.
27. Strickland S, Mahdavi V. The induction of differentiation in teratocarcinoma stem cells by retinoic acid. *Cell.* 1978 Oct;15(2):393-403.
28. Breitman TR, Collins SJ, Keene BR. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood.* 1981 Jun;57(6):1000-4.
29. Giguere V, Ong ES, Segui P, Evans RM. Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature.* 1987 Dec;330(6149):624-9.
30. Petkovich M, Brand NJ, Krust A, Chambon P. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature.* 1987 Dec;330(6147):444-50.
31. Correa P, Fontham E, Pickle LW, Chen V, Lin YP, Haenszel W. Dietary determinants of gastric cancer in south Louisiana inhabitants. *J Natl Cancer Inst.* 1985 Oct;75(4):645-54.
32. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Sep;85(18):1483-92.
33. Liu S, Wu Q, Chen ZM, Su WJ. The effect pathway of retinoic acid through regulation of retinoic acid receptor alpha in gastric cancer cells. *World J Gastroenterol.* 2001 Oct;7(5):662-6.
34. Li P, Zhang H, Chen J, Shi Y, Cai J, Yang J, et al. Association between dietary antioxidant vitamins intake/ blood level and risk of gastric cancer. *Int J cancer.* 2014 Sep;135(6):1444-53.
35. Nomura AMY, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Goodman MT, Stemmermann GN. Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States). *Cancer Causes Control.* 2003 Aug;14(6):547-58.
36. Lissowska J, Gail MH, Pee D, Groves FD, Sobin LH, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Diet and stomach cancer risk in Warsaw, Poland. *Nutr Cancer.* 2004;48(2):149-59.
37. Nouraie M, Pietinen P, Kamangar F, Dawsey SM, Abnet CC, Albanes D, et al. Fruits, vegetables, and antioxidants and risk of gastric cancer among male smokers. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol.* 2005 Sep;14(9):2087-92.

38. De Stefani E, Boffetta P, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A, et al. Dietary carotenoids and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Eur J cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ.* 2000 Oct;9(5):329–34.
39. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol.* 2001 Oct;10(10):1055–62.
40. Li D, Gao X, Xing W. [Use of nutrient density in etiologic studies on stomach cancer]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 1995 Nov;29(6):339–41.
41. Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: an Italian case-control study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2009 Jan;20(1):160–5.
42. Palli D, Russo A, Decarli A. Dietary patterns, nutrient intake and gastric cancer in a high-risk area of Italy. *Cancer Causes Control.* 2001 Feb;12(2):163–72.
43. Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control.* 1993 Mar;4(2):123–32.
44. Miyazaki M, Doi Y, Ikeda F, Ninomiya T, Hata J, Uchida K, et al. Dietary vitamin A intake and incidence of gastric cancer in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Gastric cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc.* 2012 Apr;15(2):162–9.
45. Persson C, Sasazuki S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Miura T, et al. Plasma levels of carotenoids, retinol and tocopherol and the risk of gastric cancer in Japan: a nested case-control study. *Carcinogenesis.* 2008 May;29(5):1042–8.
46. Yuan J-M, Ross RK, Gao Y-T, Qu Y-H, Chu X-D, Yu MC. Pre-diagnostic levels of serum micronutrients in relation to risk of gastric cancer in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol.* 2004 Nov;13(11 Pt 1):1772–80.
47. Zheng W, Sellers TA, Doyle TJ, Kushi LH, Potter JD, Folsom AR. Retinol, antioxidant vitamins, and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1995 Nov;142(9):955–60.
48. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2011 Sep;20(3):299–304.
49. Vitale G, Barbaro F, Ianiro G, Cesario V, Gasbarrini G, Franceschi F, et al. Nutritional aspects of Helicobacter pylori infection. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2011 Dec;57(4):369–77.
50. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc.* 2004;7(1):9–16.
51. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control.* 1991 Nov;2(6):427–42.
52. Müller K, Carpenter KLH, Challis IR, Skepper JN, Arends MJ. Carotenoids induce apoptosis in the T-lymphoblast cell line Jurkat E6.1. *Free Radic Res.* 2002 Jul;36(7):791–802.
53. Chew BP, Park JS. Carotenoid action on the immune response. *J Nutr.* 2004 Jan;134(1):257S–261S.
54. Lin X-F, Zhao B-X, Chen H-Z, Ye X-F, Yang C-Y, Zhou H-Y, et al. RXRalpha acts as a carrier for TR3 nuclear export in a 9-cis retinoic acid-dependent manner in gastric cancer cells. *J Cell Sci.* 2004 Nov;117(Pt 23):5609–21.
55. Clarke N, Germain P, Altucci L, Gronemeyer H. Retinoids: potential in cancer prevention and therapy. *Expert Rev Mol Med.* 2004 Nov;6(25):1–23.
56. Xu R-C, Zhou Y-H, Hu W-L. [Inducement effect of 9-cis retinoic acid on cell cycle arrest and apoptosis of gastric carcinoma cell line MGC803 and its mechanism]. *Ai Zheng.* 2006 Dec;25(12):1483–7.
57. Ye X feng, Wu Q, Liu S, Lin X feng, Zhang B, Wu J fa, et al. Distinct role and functional mode of TR3 and RARalpha in mediating ATRA-induced signalling pathway in breast and gastric cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004 Jan;36(1):98–113.

BÖLÜM 31

VİTAMİN E VE NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Huri BULUT¹

GİRİŞ

Vitamin E eksikliği birçok nörolojik hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Artan kanıtlar, özellikle oksidatif stresin nörolojik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (1). Süperoksit anyonları, hidroksiradikaller ve hidrojen peroksit içeren reaktif oksijen türleri (ROS), normal ve anormal hücresel reaksiyonların bir sonucu olarak üretilir (2). ROS'un, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA oksidasyonu şeklinde üç ana mekanizma yoluyla hücre hasarına neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hücreler, oluşan ROS ve oksidatif stresle başa çıkmak için çeşitli savunma ve onarım mekanizmaları geliştirmiştir. Antioksidanlar, ilk savunma hattını temsil etmekte olup bu savunma hattında süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler ile E ve C vitaminleri gibi küçük moleküller yer alır. E vitamininin santral sinir sistemindeki (SSS) rolü tam olarak aydınlatılamamıştır ancak çeşitli nörolojik hastalıklarda (Parkinson, Alzheimer vb.) peroksit ve serbest oksijen radikallerinin

etkilerini nötralize ederek hücre zarlarını oksidatif hasardan koruduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca vitamin E antioksidan özelliklerine ek olarak, spesifik enzimleri ve böylece sinyal ileti mekanizmalarını düzenleyebilen, nöron koruyucu olabilen bir anti-inflamatuvar ajan olarak da görev yapabilmektedir (3).

E VİTAMİNİ YAPISI VE KAYNAKLARI

E Vitamini, gıdalarda bulunan dört tokoferol (α -, β -, γ - ve δ -tokoferoller) ve dört tokotrienol (α -, β -, γ - ve δ tokotrienoller) için ortak bir terimdir. Bu formlar birbirlerine dönüştürülemezler ve sadece α -tokoferol insan E vitamini gereksinimini karşılar (4). Tokoferollerin bir kromanol halkası ve bir fitil kuyruğu varken, tokotrienollerin bir kromanol halkası ve doymamış kuyruğu bulunur. Kromanol yapısı üzerindeki metil gruplarının sayısı ve konumu bakımından farklılıklara göre α -, β -, γ - ve δ -izomer formlar vardır. Tokoferoller ve tokotrienollerin yapıları şekil 1'de gösterilmiştir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstinye Üniversitesi. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD., huri.bulut@istinye.edu.tr

ya da α -TTP'nin bu süreçteki tam rol(ler)i gibi bazı kritik sorular cevapsızdır. Benzer şekilde, nörolojik hastalıklara eşlik eden E vitamininin durumları ve terapötik kullanımı hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte şiddetli eksiklik nadir olduğundan, E vitamini seviyeleri rutin olarak ölçülmez ve hafif eksikliklerin sonuçları dikkate alınmaz. Gelecekteki multidisipliner çalışmaların bu sorunları ele alması, yeni anlayışlara yol açması ve karşılığında halk sağlığına fayda sağlaması umulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Knight JA. Reactive oxygen species and the neurodegenerative disorders. *Annals of Clinical & Laboratory Science*;1997; 27(1):11-25.
2. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*;1993; 262(5134): 689-695. doi: 10.1126/science.790190
3. Martin A, Janigian D, Shukitt-Hale B, et al. Effect of vitamin E intake on levels of vitamins E and C in the central nervous system and peripheral tissues: implications for health recommendations. *Brain research*;1999; 845(1): 50-59. doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01923-X
4. Traber MG. Vitamin E regulatory mechanisms. *Annu. Rev. Nutr.*;2007;27, 347–362.
5. Neophytou C M, Constantinou A I. Drug delivery innovations for enhancing the anticancer potential of vitamin E isoforms and their derivatives. *BioMed Res. Int.*; 2015; 584862. doi.org/10.1155/2015/584862
6. Sookwong P, Nakagawa K, Yamaguchi Y, et al. Tocotrienol distribution in foods: estimation of daily tocotrienol intake of Japanese population. *J. Agric. Food Chem.*;2010; (58): 3350–3355. doi.org/10.1021/jf903663k
7. Schmolz L, Birringer M, Lorkowski S, et al. Complexity of vitamin E metabolism. *World J. Biol. Chem.* 2016; (7): 14–43. doi: 10.4331/wjbc.v7.i1.14
8. Traber MG, Kayden HJ. Preferential incorporation of α -tocopherol vs gamma-tocopherol in human lipoproteins. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; (49): 517–526.
9. Traber MG, Ramakrishnan R, Kayden HJ. Human plasma vitamin E kinetics demonstrate rapid recycling of plasma RRR- α -tocopherol. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*;1994;(91): 10005–10008. doi.org/10.1073/pnas.91.21.10005
10. Kono N, Arai H. Intracellular transport of fat-soluble vitamins A and E. *Traffic*; 2015;(16): 19–34. doi.org/10.1111/tra.12231
11. Hosomi A, Arita M, Sato Y, et al. Affinity for α -tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs. *FEBS Lett.*; 1997;(409): 105–108. doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00499-7
12. Sontag T J., Parker R S. Cytochrome P450 omega-hydroxylase pathway of tocopherol catabolism. Novel mechanism of regulation of vitamin E status. *J. Biol. Chem.* 2002;(277):25290–25296. doi.org/10.1074/jbc.M201466200
13. Clement M, Dinh L, Bourre JM. Uptake of dietary RRR- α - and RRR-gamma-tocopherol by nervous tissues, liver and muscle in vitamin-E-deficient rats. *Biochim. Biophys. Acta*; 1995;(1256):175–80. doi.org/10.1016/0005-2760(95)00019-9
14. Dror DK, Allen LH. Vitamin E deficiency in developing countries. *Food and nutrition bulletin*;2011;32(2):124-143. doi.org/10.1177/156482651103200206
15. Khadangi F, Azzi A. Vitamin E—the next 100 years. *IUBMB life*;2019; 71(4): 411-415. doi.org/10.1002/iub.1990
16. Gomez-Pomar E, Hatfield E, Garlitz K, et al. Vitamin E in the Preterm Infant: A Forgotten Cause of Hemolytic Anemia. *Am J Perinatol.*; 2018;35(3):305-310. doi.org/10.1055/s-0037-1607283
17. Southam E, Thomas PK, King RH, et al. Experimental vitamin E deficiency in rats. Morphological and functional evidence of abnormal axonal transport secondary to free radical damage. *Brain*; 1994;114(2):915–36. doi.org/10.1093/brain/114.2.915
18. Goss-Sampson MA, Kriss A, Muller DP. A longitudinal study of somatosensory, brainstem auditory and peripheral sensory-motor conduction during vitamin E deficiency in the rat. *J. Neurol. Sci.*;1990;(100):79–84. doi.org/10.1016/0022-510X(90)90016-G
19. Yokota T, Igarashi K, Uchiyama T, et al. Delayed-onset ataxia in mice lacking α -tocopherol transfer protein: model for neuronal degeneration caused by chronic oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*;2001; (98):15185–90. doi.org/10.1073/pnas.26145609
20. Gohil K, Schock BC, Chakraborty AA, et al. Gene expression profile of oxidant stress and neurodegeneration in transgenic mice deficient in α -tocopherol transfer protein. *Free Radic. Biol. Med.*;2003;(35):1343–54. doi.org/10.1016/S08915849(03)00509-4
21. Hyland S, Muller D, Hayton S, et al. Cortical gene expression in the vitamin E-deficient rat: possible mechanisms for the electrophysiological abnormalities of visual and neural function. *Ann. Nutr. Metab.*;2006;(50):433–41. doi.org/10.1159/000094635
22. Pillai SR, Traber MG, Kayden HJ, et al. Concomitant brainstem axonal dystrophy and necrotizing myopathy in vitamin E-deficient rats. *J. Neurol. Sci.*;1994;(123):64–73. doi.org/10.1016/0022-510X(94)90205-4
23. Gohil K, Vasu VT, Cross CE. Dietary α -tocopherol and neuromuscular health: Search for optimal dose and molecular mechanisms continues! *Mol. Nutr. Food Res.*; 2010;(54):693–709. doi.org/10.1002/mnfr.200900575
24. Finosh GT, Jayabalan M. Reactive oxygen species—control and management using amphiphilic biosynthetic hydrogels for cardiac applications. *Adv. Biosci. Biotechnol.*;2013;(4): 1134–1146. doi:10.4236/abb.2013.412150
25. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ. J.*; 2012;(5): 9–19.
26. Fraga C G, Oteiza P I, Galleano, M. Plant bioactives and redox signaling: (–)-Epicatechin as a paradigm. *Mol. Aspects Med.*;2018; (61): 31–40. doi.org/10.1016/j.mam.2018.01.007

27. Kozarski M, Klaus A, Jakovljevic D, et al. Antioxidants of edible mushrooms. *Molecules*;2015; (20),19489–19525. doi.org/10.3390/molecules201019489
28. Poitelon Y, Kopec AM, Belin S. Myelin fat facts: an overview of lipids and fatty acid metabolism. *Cells*;2020;(9): 812. doi.org/10.3390/cells9040812
29. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci.*;2006; (7): 207–219.
30. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.*;2017; 14: 450–464. doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014
31. Grimm M, Mett J, Hartmann T. The impact of vitamin E and other fat-soluble vitamins on Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.*;2016; (17): 1785. doi.org/10.3390/ijms17111785
32. Ricciarelli R, Argellati F, Pronzato MA, et al. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol Aspects Med.*;2007; (28): 591–606. doi.org/10.1016/j.mam.2007.01.004
33. Salminen A, Ojala J, Kauppinen A, et al. Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid- β oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. *Prog Neurobiol.*;2009; (87): 181–194. doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.01.001
34. Cassidy L, Fernandez F, Johnson JB et al. Oxidative stress in alzheimer's disease: A review on emergent natural polyphenolic therapeutics. *Complement Ther Med.*;2020; (49): 102294.
35. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*;2018; (9): 17181–17198.
36. Aggarwal BB, Sundaram C, Prasad S, et al. Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochem. Pharmacol.*;2010; (80):1613–1631. doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.043
37. Maniam S, Mohamed N, Shuid AN, et al. Palm tocotrienol exerted better antioxidant activities in bone than α -Tocopherol. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*; 2008; (103):55–60. doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00241.x
38. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Rad. Biol. Med.*;2007; (43): 4–15. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.024
39. Zingg JM. Vitamin E: A role in signal transduction. *Annu. Rev. Nutr.*;2015; (35): 135–173. doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034347
40. Reiter E, Jiang Q, Christen S. Anti-inflammatory properties of α - and γ -tocopherol. *Mol. Asp. Med.*; 2007;28, 668–691. doi.org/10.1016/j.mam.2007.01.003
41. Lee CY, Man-Fan Wan J. Vitamin E Supplementation Improves Cell-Mediated Immunity and Oxidative Stress of Asian Men and Women. *J. Nutr.*; 2000;130, 2932–2937. doi.org/10.1093/jn/130.12.2932
42. De la Fuente M, Hernanz A, Guayerbas N, et al. Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radic. Res.*; 2008;42, 272–280. doi.org/10.1080/10715760801898838
43. Montano Velazquez BB, Jauregui-Renaud K, Banuelos Arias Adel C, et al. Vitamin E effects on nasal symptoms and serum specific IgE levels in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*; 2006;96, 45–50. doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61039-3
44. Wolvers DA, van Herpen-Broekmans WM, Logman MH, et al. Effect of a mixture of micronutrients, but not of bovine colostrum concentrate, on immune function parameters in healthy volunteers: A randomized placebo-controlled study. *Nutr. J.*; 2006;5, 28–35.
45. Hemila H, Kaprio J. Modification of the effect of vitamin E supplementation on the mortality of male smokers by age and dietary vitamin C. *Am. J. Epidemiol.*; 2009;169, 946–953. doi.org/10.1093/aje/kwn413
46. Hemila H, Kaprio J. Vitamin E may affect the life expectancy of men, depending on dietary vitamin C intake and smoking. *Age Ageing*; 2011;40, 215–220. doi.org/10.1093/ageing/afq178
47. Jiang Z, Yin X, Jiang Q. Natural forms of vitamin E and 13-carboxychromanol, a long-chain vitamin E metabolite, inhibit leukotriene generation from stimulated neutrophils by blocking calcium influx and suppressing 5-lipoxygenase activity, respectively. *J. Immunol.*;2011;186, 1173–1179. doi.org/10.4049/jimmunol.1002342
48. Tasinato A, Boscoboinik D, Bartoli GM, et al. d- α -Tocopherol Inhibition of Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation Occurs at Physiological Correlates with Protein Kinase C Inhibition and Is Independent of Its Antioxidant properties. *Proc. Natl. Acad. Sci.*;1995;92, 12190–12194. doi.org/10.1073/pnas.92.26.1219
49. Muller DPR, Lloyd JK, Wolff OH. Vitamin E and neurological function. *Lancet*; 1983;1:225–8. doi.org/10.1002/mnfr.200900460
50. Selkoe DJ. Defining molecular targets to prevent Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2005;62, 192–195. doi:10.1001/archneur.62.2.192
51. Tanzi RE, Bertram L. New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron*; 2001; 32, 181–184. doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00476-7
52. Yatin SM, Aksenov M, Butterfield DA. The antioxidant vitamin E modulates amyloid beta-peptide-induced creatine kinase activity inhibition and increased protein oxidation: implications for the free radical hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.*; 1999; 24, 427–435.
53. Butterfield DA, Castegna A, Drake J, et al. Vitamin E and neurodegenerative disorders associated with oxidative stress. *Nutr. Neurosci.*; 2002; 5, 229–239. doi.org/10.1080/10284150290028954
54. Yokota T, Toshiaki S, Takanari G, et al. Friedreich-like ataxia with retinitis pigmentosa caused by the His101Gln mutation of the alpha-tocopherol transfer protein gene. *Ann. Neurol.*;1997;41, 826–832. doi.org/10.1002/ana.410410621
55. Garcia-Alloza M, Dodwell SA, Meyer-Luehmann M, et al. Plaque-derived oxidative stress mediates distorted neurite trajectories in the Alzheimer mouse model. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65, 1082–1089. doi.org/10.1097/01.jnen.0000240468.12543.af
56. Rota C, Rimbach G, Minihane AM, et al. Dietary vitamin E modulates differential gene expression in the rat hippocampus: potential implication for its neuroprotective properties. *Nutr. Neurosci.*;2005; 8, 21–29. doi.org/10.1080/10284150400027123
57. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch. Neurol.*;2002; 59, 1125–1132. doi:10.1001/archneur.59.7.1125
58. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *Jama*;2002; 287, 3223–3229. doi:10.1001/jama.287.24.3223

59. Bhimani R. Understanding the burden on caregivers of people with Parkinson's: A scoping review of the literature. *Rehab Res Pract.*; 2014; 718527. doi.org/10.1155/2014/718527
60. Pretzer-Aboff I, Galik E, Resnick B. Parkinson's disease: barriers and facilitators to optimizing function. *Rehabil Nurs.*; 2009; 34: 54–60. doi.org/10.1002/j.2048-7940.2009.tb00249.x
61. Coupland KG, Mellick GD, Silburn PA, et al. DNA methylation of the MAPT gene in Parkinson's disease cohorts and modulation by vitamin E in vitro. *Mov Disord.*; 2014; 29: 1606–1614. doi.org/10.1002/mds.25784
62. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins: vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann NY Acad Sci.*; 1992; 669: 7–20.
63. İçer M, Arslan N, Karadağ G. Effects of vitamin E on neurodegenerative diseases: An update. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*; 2021; 81.
64. Scheider W, Hershey L, Vena J, et al. Dietary antioxidants and other dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *Mov Disord.*; 1997; 12: 190–196. doi.org/10.1002/mds.870120209
65. Miyake Y, Fukushima W, Tanaka K, et al. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Eur J Neurol.*; 2011; 18: 106–113. doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03088.x
66. Hughes KC, Gao X, Kim IY, et al. Intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.*; 2016; 31: 1909–1914. doi.org/10.1002/mds.26819
67. Yang F, Wolk A, Håkansson N, et al. Dietary antioxidants and risk of Parkinson's disease in two population-based cohorts. *Mov Disord.*; 2017; 32: 1631–1636. doi.org/10.1002/mds.27120
68. Voko Z, Hollander M, Hofman A, et al. Dietary antioxidants and the risk of ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Neurology*; 2003; 61: 1273–1275. doi.org/10.1212/01.WNL.0000090458.67821.A3
69. Del Rio D, Agnoli C, Pellegrini N, et al. Total antioxidant capacity of the diet is associated with lower risk of ischemic stroke in a large Italian cohort. *J Nutr.*; 2010; 141: 118–123. doi.org/10.3945/jn.110.125120
70. Uesugi S, Ishihara J, Iso H, et al. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of stroke: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Clin Nutr.*; 2017; 71: 1179–1185.
71. Cheng P, Wang L, Ning S, et al. Vitamin E intake and risk of stroke: a meta-analysis. *Br J Nutr.*; 2018; 120: 1181–1188. doi.org/10.1017/S0007114518002647
72. Leppälä JM, Virtamo J, Fogelholm R, et al. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*; 1999; 30: 2535–2540. doi.org/10.1161/01.STR.30.12.2535
73. Miyamoto K, Shiozaki M, Shibata M, et al. Very-high-dose α-tocopherol supplementation increases blood pressure and causes possible adverse central nervous system effects in stroke prone spontaneously hypertensive rats. *J Neurosci Res.*; 2009; 87: 556–566. doi.org/10.1002/jnr.21851
74. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2018. *Mayo Clin Proc.*; 2018; 93: 1617–1628. doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.007
75. Gunnarsson LG, Bodin L. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analysis. *Int Environ Res Public Health*; 2018; 15: 2371. doi.org/10.3390/ijerph15112371
76. Patel BP, Hamadeh MJ. Nutritional and exercise-based interventions in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Nutr.*; 2009; 28: 604–617. doi.org/10.1016/j.clnu.2009.06.002
77. Sienko DG, Davis JP, Taylor JA, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study following detection of a cluster in a small Wisconsin community. *Arch Neurol.*; 1990; 47: 38–41. doi:10.1001/archneur.1990.00530010046017
78. Felmus MT, Patten BM, Swanke L. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*; 1976; 26: 167–167. doi.org/10.1212/WNL.26.2.167
79. Pierce-Ruhland R, Patten B. Repeat study of antecedent events in motor neuron disease. *Ann Clin Res.*; 1981; 13: 102–107.
80. Longnecker M, Kamel F, Umbach D, et al. Dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*; 2000; 19: 210–216. doi.org/10.1159/000026258
81. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.*; 2005; 57: 104–110. doi.org/10.1002/ana.20316
82. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2007; 78: 367–371. doi.org/10.1136/jnnp.2005.083378
83. Asl RS, Shariatmadari F, Sharafi M, et al. Dietary fish oil supplemented with vitamin E improves quality indicators of rooster cold-stored semen through reducing lipid peroxidation. *Cryobiology*; 2018; (84): 15–19. doi.org/10.1016/j.cryobiol.2018.08.008
84. Pedersen WA, Fu W, Keller JN, et al. Protein modification by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in the spinal cords of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Neurol.*; 1998; 44: 819–824. doi.org/10.1002/ana.410440518
85. Gurney ME, Cutting FB, Zhai P, et al. Benefit of vitamin E, riluzole, and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.*; 1996; 39: 147–157. doi.org/10.1002/ana.410390203
86. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.*; 2005; 57: 104–110. doi.org/10.1002/ana.20316
87. Galbussera A, Tremolizzo L, Brighina L, et al. Vitamin E intake and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients: a follow-up case series study. *Neurol Sci.*; 2006; 27: 190–193. doi.org/10.1007/s10072-006-0668-x
88. Freedman MD, Kuncl RW, Weinstein SJ, et al. Vitamin E serum levels and controlled supplementation and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.*; 2013; 14: 246–251. doi.org/10.3109/21678421.2012.745570
89. Iwasaki Y, Ikeda K, Kinoshita M. Vitamin A and E levels are normal in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.*; 1995; 132: 193–194. doi.org/10.1016/0022-510X(95)00145-R
90. De Bustos F, Jimenez-Jimenez F, Molina J, et al. Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neural Transm.*; 1998; 105: 703–708. doi.org/10.1007/s007020050089

BÖLÜM 32

OTOİMMÜN HASTALIKLARDA ÇİNKO VE D VİTAMİNİ

Nural PASTACI ÖZSOBACI¹

GİRİŞ

Sağlıklı bir yaşam, canlıyı bakteriler, virüsler ve mantarlar gibi çeşitli patojenlere karşı koruyan ve birbirinden farklı göreve sahip immün sistem hücrelerinin koordine çalışmasıyla sağlanmaktadır (1,2,3). İmmün sistem hücrelerinin çeşitli etkenlerden dolayı işleyişlerinde meydana gelen farklılaşmalar sonucunda kendi antijenlerine karşı toleransının bozulması ile otoimmün hastalıklar oluşmaktadır. Otoimmün hastalıkların insidansı son yıllarda artış göstermektedir ve artış farklı bilim dallarının otoimmün hastalıkları araştırmasına yönlendirmiştir (4,5,6,7). Çevresel faktörlerin immün sistemi etkilediği ve otoimmün hastalıkları tetiklediği bilinmektedir. Çinko ve D vitamini immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirmede kilit rol oynamaktadır. Otoimmün hastalıkların moleküler mekanizmasının araştırılmasında da çinko ve D vitamini üzerine yapılan çalışmalar önem taşımaktadır (8,9).

İMMÜNİTE

İmmün sistem, canlıyı enfeksiyonlara karşı koruyan, bakterileri, virüsleri, mantarları, parazitler ve hatta tümör hücrelerini tanıyarak yok eden hücre, doku ve moleküllerden oluşan savunma mekanizmasıdır. İnsan vücudunun yabancı maddelere karşı korunmasında pek çok farklı mekanizma vardır ve bu mekanizmaların birlikte hareket etmesi immün yanıtı oluşturur. İmmün yanıtın oluşmasında uyarıcı, vücuda giren veya vücut ile temasta olan yabancı bir patojen olabileceği gibi vücutta gelişen anormal hücreler de olabilmektedir (1,2,3).

Canlının etkileşimde bulunduğu çevresel ortamda bulunan mikroorganizmaların bağışıklık sistemi tarafından tanınması antijen adı verilen moleküller aracılığıyla gerçekleşmektedir. Antijenlere yanıt olarak üretilen ve antijen ile birleşme özelliğine sahip yapılara antikor veya immünoglobulin denilmektedir. İmmünoglobülin molekülleri IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olmak üzere 5 farklı tiptedir (1,2).

¹ Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik AD., n.pastaciozsobaci@iuc.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Elias K, Siegel R, O'shea J. Molecular and Cellular Basis of Immunity and Immunological Diseases. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH (ed.) *Primer on the Rheumatic Diseases* içinde. New York, NY: Springer; 2008. P94-108
2. Songu M. , Katılmış H. Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *Journal of Medical Updates*. 2012; 2(1): 31-42.
3. Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S. Molecular and Cellular Immunology (6.bs.). (2007). Philadelphia: Saunders Elsevier
4. Sekkin M. Normal, Oto-İmmün Hastalıklı ve Vasküler Hastalıklı Annelerin Bebeklerinin Göbek Kordonu Dokularındaki Bağışıklık Sistemi Hücrelerinin Dağılımının İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi 2010
5. Goodnow, C., Sprent, J., de St Groth, B. et al. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature*. 2005;435, 590–597. <https://doi.org/10.1038/nature03724>
6. Rose NR. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. *American Journal Of Epidemiology*. 2016 Mar 1;183(5):403-6. doi: 10.1093/aje/kwv292.
7. Adams Waldorf, K.M., Nelson, J.L. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunological Investigations*. 2008; 37 (5), 631-644.
8. Mattoso-Barbosa, A. M. , Sathler-Avelar, R. , Coelho-dos-Reis, J. A. , et al. Physiology and Pathology of Infectious Diseases: The Autoimmune Hypothesis of Chagas Disease. In: Rezaei, N. (ed). *Physiology and Pathology of Immunology* [Internet]. London: 2017. IntechOpen
9. Wessels I, Rink L. Micronutrients in autoimmune diseases: possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2020 Mar; 77:108240. doi:10.1016/j.jnutbio.
10. Clarke K, Chintanaboina J. Allergic and Immunologic Perspectives of Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2019 Oct; 57(2):179-193. doi:10.1007/s12016-018-8690-3.
11. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*. 2017 Nov 25; 9(12):1286. doi: 10.3390/nu9121286.
12. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *The Journal Of Infectious Diseases*. 2000 Sep;182 Suppl 1:S62-8. doi: 10.1086/315916.
13. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Journal of Molecular Medicine* 2008 May-Jun;14(5-6):353-7. doi: 10.2119/2008-00033.
14. Sanna A, Firinu D, Zavattari P, et al. Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Jan 11;10(1):68. doi: 10.3390/nu10010068.
15. Pawlitzki M, Uebelhör J, Sweeney-Reed CM, et al. Lower Serum Zinc Levels in Patients with Multiple Sclerosis Compared to Healthy Controls. *Nutrients*. 2018 Jul 26;10(8):967. doi: 10.3390/nu10080967.
16. Wessels I, Cousins RJ. Zinc dyshomeostasis during polymicrobial sepsis in mice involves zinc transporter Zip14 and can be overcome by zinc supplementation. *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2015 Nov 1; 309(9):G768-78. doi: 10.1152/ajpgi.00179.
17. Nishi Y, Kawate R, Usui T. Zinc metabolism in thyroid disease. *Postgraduate Medical Journal* 1980 Dec;56(662):833-7. doi: 10.1136/pgmj.56.662.833.
18. Ertek S, Cicero AF, Caglar O, et al. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens)*. 2010 Jul-Sep; 9(3):263-8. doi: 10.14310/horm.2002.1276.
19. Kruis W, Phuong Nguyen G. Iron Deficiency, Zinc, Magnesium, Vitamin Deficiencies in Crohn's Disease: Substitute or Not? *Dig Dis*. 2016; 34(1-2): 105-11. doi: 10.1159/000443012.
20. Zuliani, Cristinaa | Preto, Silvaa | Andretta, Elenab | Baroni, Lucianac Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*. 2010; vol. 3, no. 2, pp. 115-119,
21. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*. 2017 Jan 20; 7:697. doi:10.3389/fimmu.2016.00697.
22. Wessels I, Fleischer D, Rink L, Uciechowski P. Changes in chromatin structure and methylation of the human interleukin-1beta gene during monopoiesis. *Immunology*. 2010 Jul; 130(3):410-7. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03243
23. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2012 Dec; 31(12):1733-9. doi: 10.1007/s10067-012-2080-7.
24. Tao C, Simpson S Jr, van der Mei I et al. MSBase Study Group. Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2016 Dec; 87(12):1343-1349. doi: 10.1136/jnnp-2016-314013.
25. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 2008 Aug; 51(8):1391-8. doi: 10.1007/s00125-008-1061-5.
26. Szilagyi A, Leighton H, Burstein B et al. Latitude, sunshine, and human lactase phenotype distributions may contribute to geographic patterns of modern disease: the inflammatory bowel disease model. *The Journal of Clinical Epidemiology*. 2014 May 27; 6:183-98. doi:10.2147/CLEP.S59838.
27. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2013 Apr; 84(4):427-32. doi:10.1136/jnnp-2012-303934.
28. Sahebari M, Nabavi N, Salehi M. Correlation between serum 25(OH)D values and lupus disease activity: an original article and a systematic review with meta-analysis focusing on serum VitD confounders. *Lupus*. 2014 Oct; 23(11):1164-77. doi: 10.1177/0961203314540966.
29. Duan S, Lv Z, Fan X et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience Letters* 2014 Jun 6; 570:108-13. doi:10.1016/j.neulet.2014.04.021.
30. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Con-

- tribution of VDR polymorphisms to type 1 diabetes susceptibility: Systematic review of case-control studies and meta-analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2014 Sep; 143:240-9. doi:10.1016/j.jsbmb.2014.03.011.
31. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports*. 2011 Aug; 38(6):3643-51. doi:10.1007/s11033-010-0477-4.
 32. Lu M, Taylor BV, Körner H. Genomic Effects of the Vitamin D Receptor: Potentially the Link between Vitamin D, Immune Cells, and Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2018 Mar 12; 9:477. doi: 10.3389/fimmu.2018.00477.
 33. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood* 2008; 93:512-51. doi: 10.1136/adc.2007.128579.

BÖLÜM 33

B VİTAMİNLERİ VE BEYİN

Nuriye KURBETLİ¹

GİRİŞ

Beslenme, insan beyninin anne karnında, erken bebeklik döneminde ve sonraki yaşamı boyunca yapısal ve işlevsel gelişimini temel düzeyde destekler. Genetik ve çevresel faktörler beyin gelişimine katkıda bulunsun da besinler, yapısal bileşenlerde ve metabolik yollarda rol oynadıkları için önem arz ederler. Örneğin, gelişimin kritik dönemlerinde bir diyet eksikliğinin beyinde kalıcı değişikliklere yol açabileceği bilinmektedir (1).

B vitaminleri, çok sayıda hücre metabolik yol için önemli kofaktörler olarak hizmet eden, suda çözünen temel besinlerdir. Aynı zamanda beyin sağlığının korunmasında önemli rollere sahiptirler. Yeterli B vitamini alımı, tüm hücrelerin sağlıklı büyümesi ve nükleik asit sentezi için genel bir gerekliliktir. B grubu vitaminleri, herhangi bir kimyasal yapısal benzerlik temelinde değil, suda çözünürlükleri ve birbiriyle ilişkili hücre metabolik işlevleri açısından kendi aralarında gruplandırılır (2).

Kökenleri açısından, B vitaminleri tipik olarak bitkiler tarafından sentezlenir ve bitki klorop-

lastlarında, mitokondride ve sitozolde sentezleri bitkinin gereksinimlerine göre dikkatlice düzenlenir (3). Bitkide, kendilerini tüketen hayvanlarda oynayacakları rollerle örneğin geviş getiren hayvanların ön bağırsağında gerçekleşen sentezler, aynı hücre metabolik işlevleri yerine getirirler. B vitamini eksikliğinde, ilgili vitaminin az miktarlarda uygulanması, ikincil doku hasarının etkileri devam etse de, genellikle eksiklik semptomlarının hızlı bir şekilde çözülmesine neden olur (4).

Diyetten B vitaminlerinin alınmasının ötesinde, bağırsak mikrobiyotası potansiyel bir B vitamini kaynağı olarak kabul edilmektedir (Şekil 1). Diyet ve mikrobiyal B vitaminleri arasındaki pozitif ilişki, diyetteki B vitaminlerinin en belirgin şekilde ince bağırsakta emilirken, bakteri kaynaklı B vitaminlerinin çoğunluğunun kalın bağırsakta üretilip emilmesidir (5).

B grubu vitaminleri, anahtar metabolik süreçler için kofaktör rolündedir veya gerekli birer öncü durumundadırlar. B vitaminleri, çok çeşitli katabolik ve anabolik enzimatik reaksiyonlarda koenzim

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik AD., nkurbetli@bandirma.edu.tr

Beyindeki dağılımı, hücrenel alım mekanizmaları belirler. Tüm B vitaminleri günde % 8 ila % 100 aralığında yüksek devirlere sahipken, seviyeleri beyinde bulunan homeostatik mekanizmalar tarafından düzenlenir (45). Bu da beyindeki konsantrasyonların yüksek tutulmasını sağlar.

Doğal olarak, B vitaminleri grup olarak ve biyoreysel olarak diğer vitaminler, mineraller ve mikro besinlerle karmaşık bir şekilde uyum içinde çalışır. Araştırmaların yalnızca küçük bir vitamin alt grubunun kronik etkilerine odaklanmak yerine, tüm B vitaminlerinin akut ve kronik uygulamasının beyin işlevi için potansiyel yararlarını aydınlatmaya yönlendirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- Rodionov DA, Arzamasov AA, Khoroshkin MS, Iablokov SN, Leyn SA, Peterson SN, et al. Micronutrient requirements and sharing capabilities of the human gut microbiome. *Frontiers in microbiology*. 2019;10:1316. doi: 10.3389/fmicb.2019.01316.
- Sharma V, Rodionov DA, Leyn SA, Tran D, Iablokov SN, Ding H, et al. B-vitamin sharing promotes stability of gut microbial communities. *Frontiers in microbiology*. 2019;10:1485. doi: 10.3389/fmicb.2019.01485.
- Smith AG, Croft MT, Moulin M, Webb ME. Plants need their vitamins too. *Current opinion in plant biology*. 2007;10(3):266-75.
- Kennedy DO. Plants and the human brain: *Oxford University Press*; 2014. doi: 10.1016/j.pbi.2007.04.009.
- Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B vitamins and their role in immune regulation and cancer. *Nutrients*. 2020;12(11):3380. doi: 10.3390/nu12113380.
- Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68. doi: 10.3390/nu8020068.
- Frank R, Leeper F, Luisi B. Structure, mechanism and catalytic duality of thiamine-dependent enzymes. *Cellular and molecular life sciences*. 2007;64(7):892-905. doi: 10.1007/s00018-007-6423-5.
- Applegate EA, Grivetti LE. Search for the competitive edge: a history of dietary fads and supplements. *The Journal of Nutrition*. 1997;127(5):869S-73S. doi: 10.1093/jn/127.5.869S.
- Porter K, Hoey L, Hughes CF, Ward M, McNulty H. Causes, consequences and public health implications of low B-vitamin status in ageing. *Nutrients*. 2016;8(11):725. doi: 10.3390/nu8110725.
- Peters E. The biochemical lesion in vitamin B1 deficiency. Application of modern biochemical analysis in its diagnosis. *Lancet*. 1936;230:1161-5.
- Bettendorff L. Thiamine in excitable tissues: reflections on a non-cofactor role. *Metabolic brain disease*. 1994;9(3):183-209. doi: 10.1007/BF01991194.
- McCandless DW. Neurological Sequelae from Jaundice. *Kernicterus: Springer*; 2011. p. 219-26.
- Page MG, Ankoma-Sey V, Coulson WF, Benders DA. Brain glutamate and γ -aminobutyrate (GABA) metabolism in thiamin-deficient rats. *British journal of nutrition*. 1989;62(2):245-53. doi: 10.1079/bjn19890027.
- Plaitakis A, Hwang EC, Woert MH, Szilagyi PI, Berl S. Effect of thiamin deficiency on brain neurotransmitter systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1982. doi: 10.1111/j.1749-6632.
- Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Wiley Online Library*; 2018. Report No.: 0077-8923. doi: 10.1111/nyas.13919.
- Sambon M, Wins P, Bettendorff L. Neuroprotective effects of thiamine and precursors with higher bioavailability: focus on benfotiamine and dibenzoylthiamine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5418. doi: 10.3390/ijms22115418.
- Chandrakumar A, Bhardwaj A, W't Jong G. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2019;30(2):153-62. doi: 10.1515/jbcpp-2018-0075.
- Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamine (e) and its derivatives. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2006;3(1):49-59. doi: 10.1093/ecam/nek009.
- Starling-Soares B, Carrera-Bastos P, Bettendorff L. Role of the synthetic B1 vitamin sulbutiamine on Health. *Journal of nutrition and metabolism*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/9349063.
- Tapias V, Jainuddin S, Ahuja M, Stack C, Elipenahli C, Vignisse J, et al. Benfotiamine treatment activates the Nrf2/ARE pathway and is neuroprotective in a transgenic mouse model of tauopathy. *Human molecular genetics*. 2018;27(16):2874-92. doi: 10.1093/hmg/ddy201.
- Gibson GE, Luchsinger JA, Cirio R, Chen H, Franchino-Elder J, Hirsch JA, et al. Benfotiamine and cognitive decline in Alzheimer's disease: results of a randomized placebo-controlled phase IIa clinical trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;78(3):989-1010. doi: 10.3233/JAD-200896.
- Gibson GE, Hirsch JA, Fonzeetti P, Jordan BD, Cirio RT, Elder J. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1367(1):21-30. doi: 10.1111/nyas.13031.
- Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(6):1352-60. doi: 10.1093/ajcn/77.6.1352.
- Sambon M, Gorlova A, Demelenne A, Alhama-Riba J, Coumans B, Lakaye B, et al. Dibenzoylthiamine has powerful antioxidant and anti-inflammatory properties in cultured cells and in mouse models of stress and neurodegeneration. *Biomedicines*. 2020;8(9):361. doi: 10.3390/biomedicines8090361.
- Jortner B, Cherry J, Lidsky T, Manetto C, Shell L. Peripheral neuropathy of dietary riboflavin deficiency in chickens. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1987;46(5):544-55. doi: 10.1097/00005072-198709000-00004.

26. Johnson W, Storts R. Peripheral neuropathy associated with dietary riboflavin deficiency in the chicken I. Light microscopic study. *Veterinary Pathology*. 1988;25(1):9-16. doi: 10.1177/030098588802500102.
27. Bell I, Morrow F, Read M, Berkes S, Perrone G. Low thyroxine levels in female psychiatric inpatients with riboflavin deficiency: implications for folate-dependent methylation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1992;85(5):360-3. doi: 10.1111/j.1600-0447.
28. Clasen JL, Heath AK, Scelo G, Muller DC. Components of one-carbon metabolism and renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European journal of nutrition*. 2020;59(8):3801-13. doi: 10.1007/s00394-020-02211-6.
29. Lohani M, Dhasmana A, Haque S, Dar SA, Jawed A, Wahid M, et al. Niacin deficiency modulates genes involved in cancer: Are smokers at higher risk? *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(1):232-42. doi: 10.1002/jcb.27324.
30. Choi HJ, Jang S-Y, Hwang ES. High-dose nicotinamide suppresses ROS generation and augments population expansion during CD8+ T cell activation. *Molecules and cells*. 2015;38(10):918. doi: 10.14348/molcells.2015.0168.
31. Zempleni J, Suttie JW, Gregory III JF, Stover PJ. *Handbook of vitamins*: CRC Press; 2013.
32. Sabui S, Kapadia R, Ghosal A, Schneider M, Lambrecht NW, Said HM. Biotin and pantothenic acid oversupplementation to conditional SLC5A6 KO mice prevents the development of intestinal mucosal abnormalities and growth defects. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2018;315(1):C73-C9. doi: 10.1152/ajpcell.00319.
33. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2020;26(1):5-13. doi: 10.1111/cns.13207.
34. Krause K-H, Bonjour J-P, Berlit P, Kochen W. Biotin status of epileptics. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1985;297-313. doi: 10.1111/j.1749-6632.
35. Via M. The malnutrition of obesity: micronutrient deficiencies that promote diabetes. *International Scholarly Research Notices*. 2012;2012. doi: 10.5402/2012/103472.
36. Kuroishi T. Regulation of immunological and inflammatory functions by biotin. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2015;93(12):1091-6. doi: 10.1139/cjpp-2014-0460.
37. Fernandez-Mejia C. Pharmacological effects of biotin. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2005;16(7):424-7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.03.018.
38. Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB. Pantothenic acid deficiency in man. *The Journal of clinical investigation*. 1958;37(11):1642-57. doi: 10.1172/JCI103756.
39. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):149-60. doi: 10.1056/NEJMc1113996.
40. Miller AL. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases.(Homocysteine & Cognitive). *Alternative Medicine Review*. 2003;8(1):7-20.
41. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugasworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: A 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2018;9(1):32-40.
42. HAMAMCIOGLU A, KARABAŞ E. Yaşlanmada Beyin Sağlığı ve B Vitaminleri. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*. 2021;5(3):331-6.
43. Collaboration HS. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. *Jama*. 2002;288(16):2015-2. doi: 10.1001/jama.288.16.2015.
44. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2008;105(40):680. doi: 10.3238/arztebl.2008.0680.
45. Spector R, Johanson CE. Vitamin transport and homeostasis in mammalian brain: focus on Vitamins B and E. *Journal of neurochemistry*. 2007;103(2):425-38. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04773.x.

BÖLÜM 34

KADIN VE ERKEK İNFERTİLİTESİNDE VİTAMİNLERİN ROLÜ

Pelin TOROS¹

GİRİŞ

İnfertilite tüm dünyayı etkileyen önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. İnfertil çiftlerin sayısı, anksiyete, depresyon, sağlıksız beslenme, sigara ve alkol alışkanlığı, ilaç kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi birçok faktöre bağlı olarak gün geçtikçe artmaktadır. İnfertilite düzenli cinsel ilişki ve korunma olmaksızın 12 ay içerisinde spontan olarak gebelik gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır (1,2).

İnfertilitenin tedavisinde Üremeye Yardımcı Teknikler (ÜYT) gibi klasik tıpın yanında tamamlayıcı/alternatif tıptan da yararlanılmaktadır. Vitaminlerinde dahil olduğu antioksidan özellikle mikro besin öğelerinin (A, B12, C, E vitaminleri, folik asit, çinko, selenyum gibi) infertilitedeki rolünü belirlemek için çalışmalar yürütülmektedir. İnfertil çiftlerde belirli dozlarda vitamin takviyesinin diğer infertilite tedavileriyle birlikte selektif olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (2,3).

İNFERTİLİTENİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Sağlıklı çiftlerde gebe kalma süresi ortalama 8 aylık düzenli cinsel ilişkiden sonra gerçekleşirken, infertilite bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel aktiviteden sonra gebelik oluşmaması ile karakterizedir. Günümüzde doğurganlık hızının azalması, kadınların gebelik yaşının artması, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Dünya çapında çiftlerin yaklaşık %8-12'sine infertilite tanısı konmuştur ve çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Batı dünyasında her yedi çiftten biri, gelişmekte olan ülkelere ise her dört çiftten birinin infertil olduğu ve özellikle Güney Asya ve Afrika'nın bazı bölgelerinde, Orta ve Doğu Avrupa'da infertilite oranlarının %30'lara ulaşabildiği bildirilmiştir. İnfertilite tek başına kadın faktörüne, erkek faktörüne ya da erkek ve kadın faktörlerinin kombinasyonuna veya açıklanamayan infertiliteye bağlı olabilmektedir (4,5)

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD., ptoros@bandirma.edu.tr

arttırdığı ve IVF sonuçlarını pozitif olarak anlamlı etkilediği gösterilmiştir (15).

VİTAMİN E

E Vitamini (tokoferol) yağda çözünen organik bir bileşiktir ve genellikle hücre zarlarında bulunur. Vitamin E'nin günlük 800 mg üstü dozu toksik etkiye sebep olabilmektedir. Bu vitamin güçlü antioksidan özelliklere sahiptir ve serbest hidroksil ve süperoksit radikallerinin oluşturduğu lipid peroksidasyonunu engeller. Spermin hücre zarını reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu (ROS) zararlı etkilerden korur.

İn vitro çalışmalarla, hamsterlarda E vitamini kullanımının spermin hareketliliğini ve spermin oosite penetrasyonunu arttırdığı kanıtlanmıştır. E vitaminin oral yoldan alınımıyla, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondealdehit (MDA) seviyesinin azalmasıyla sperm hareketliliği üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Bunun yanısıra süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin güçlenmesini sağlamaktadır.

E vitamini eksikliğin sancılar ve hamsterlarda seminifer tübül dejenerasyonuna ve azalan germ hücre sayısına neden olduğu görülmüştür.

E vitamini desteği tek başına ya da başka vitaminlerle birlikte de uygulanmaktadır. C vitaminiyle kombine şekilde uygulandığında, DNA fragmantasyonunu azaltmış ve spermin zona pellisudaya bağlanmasını kolaylaştırmıştır. Selenyumun sperm hareketliliği için gerekli olduğu bilinmektedir. Selenyum eksikliğinde, seminifer tübül atrofsi, anormal spermatogenez, olgunlaşmamış sperm ve testis hacminde azalma gibi fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır. E vitamini, selenyum ile birlikte verildiğinde sperm motilitesi üzerinde güçlü etkiye sahip olduğu bulunmuştur (25).

IVF siklus raporlarında, düşük fertilizasyon oranı ve yüksek malondialdehit düzeyi olan normospermik 15 erkeğe 3 ay süreyle E vitamini (200 mg/ gün) tedavisi verilmiştir. Siklus başına düşen fertilizasyon oranının %19,3'den %29,1'e yükseldiği, malondialdehit düzeylerinin ise azaldığı görülmüştür (3).

SONUÇ

İnfertilite vakalarının önlenmesinde ve tedavisinde mikro besin öğelerinin takviyesi büyük önem taşımaktadır. Antioksidan özellikteki mikro besin öğeleri (A, C, E vitaminleri, koenzim Q10, karnitin, çinko ve selenyum) DNA hasarını önleyerek hem kadın hem erkek üreme sistemi üzerine etkilidir. Mikro besin destek takviyesi infertilitenin yanında spontan gebelik oluşumu içinde gereklidir.

Yapılan bazı çalışmalarda mikro besin öğelerinin kullanım dozlarının farklılık gösterdiği ve güvenilir veriler için büyük klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Vücutta depolanabilen mikro suplemanların gelişigüzel kullanılmaması ve kombine şekilde kullanım risklerinin aydınlatılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Emokpae MA, Brown SI. Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification. *Reproduction Fertility*. 2021;2(1): R13-R26. doi:10.1530/RAF-20-0046
2. Kaçağan C, Canat L. Erkek infertilitesinde tamamlayıcı tıp uygulamaları: Kanıt düzeyi nedir?. *Androloji Bülteni*. 2021; 23(3): 206-213. doi: 10.24898/tandro.2021.10327
3. Can O, Canat L. Complementary medicine in the treatment of male infertility and erectile dysfunction: Molecular effect mechanisms and clinical outcomes. *About Bulletin*. 2020;22(1): 43-51. doi: 10.24898/tandro.2020.93798
4. Starc A, Trampuš M, Pavan Jukić D, Rotim C, Jukić T, Polona Mivšek A. Infertility And Sexual Dysfunctions: A Systematic Literature Review. *Acta Clinica Croatica*. 2019;58(3):508-515. doi:10.20471/acc.2019.58.03.15
5. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018; 62:2-10. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
6. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1144-1147. doi:10.1093/humrep/deh870
7. Abebe MS, Afework M, Abaynew Y. Primary and secondary infertility in Africa: systematic review with meta-analysis. *Fertil Res and Pract*. 2020; 6:20.doi:10.1186/s40738-020-00090-3
8. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(6):591-602. doi:10.1016/j.rbmo.2012.02.021
9. *American Society for Reproductive Medicine*. Quick facts about infertility. 2012.
10. Jose-Miller AB, Boyden JW, Frey KA. Infertility. *Am Fam Physician*. 2007;75(6):849-856.

11. *American Society for Reproductive Medicine*. Medications for inducing ovulation: A guide for patients. 2014.
12. Diamond, M. P., Legro, R. S., Coutifaris, C., Alvero, R., Robinson, R. D., Casson, P., et al. Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained infertility. *New England Journal of Medicine*, 2015;373(13), 1230–1240.
13. *American Pregnancy Association*. Ectopic Pregnancy. 2015
14. *American Society for Reproductive Medicine*. Assisted reproductive technologies: A guide for patients. 2015
15. Akder, RN & Yabancı Ayhan, N. İnfertilite ve Mikro Besin Ögeleri. *Aydın Sağlık Dergisi*. 2021;7 (1), 1-13.
16. Özcan H, Beji NK. İnfertilitede tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2016; 32(1), 36-44.
17. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients*. 2011;3(4):385-428. doi: 10.3390/nu3040385.
18. Kalampokas, T., Shetty, A., & Maheswari, A. Vitamin A Deficiency and Female Fertility Problems: A Case Report and Mini Review of the Literature. *Journal of Women's Health Care*. 2014. doi: 10.4172/2167-0420.1000210
19. Hogarth CA, Griswold MD. The key role of vitamin A in spermatogenesis. *J Clin Invest*. 2010;120(4):956-62. doi: 10.1172/JCI41303.
20. Çayan S, Özdemir A, Orhan İ, Altay B, Kadioğlu A. Oksidatif stresin fertilitiye etkisi ve infertil erkeklerde anti-oksidan tedavinin yeri (Derleme). *Androloji Bülteni*. 2015; 17(61): 118-124.
21. Folic Acid. *J Midwifery Womens Health*. 2016; 61(6):797-798. doi: 10.1111/jmwh.12584.
22. Avşar Y, Taş E, Akçay G. B-12 Vitamini ve İnfertilite. *Ankara Medical Journal*. 2014; 13(2): 82-84.
23. Arab A, Hadi A, Moosavian SP, Askari G, Nasirian M. The association between serum vitamin D, fertility and semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;71:101-109. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.09.025.
24. Özörnek H, Karatekelioğlu E. Vitamin D ve infertilite ilişkisi. İnfertil Kadınlarda D Vitamininin Değerlendirilmesi. 1. Baskı. *Ankara: Türkiye Klinikleri*. 2020:5-10.
25. Zubair, M. Effects of dietary vitamin E on male reproductive system. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2017;6: 145- 150.

BÖLÜM 35

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE PALYATİF BAKIM

Serkan BUDAK ¹
İsmail BACAK ²

GİRİŞ

Palyatif bakımda temel hedef, hastalıkların tedavisi değil, semptom düzeylerini düşürmek, hastaların ve bakım vericilerinin yaşam kalitelerini yükseltmek ve bakım vericilerin bakım yüklerini düşürmektir. Bunun için hastaların yaşadıkları semptomlara odaklanılması gerekmektedir. Palyatif bakım hastalarında başta ağrı olmak üzere enfeksiyon, depresyon gibi birçok semptom görülebilmektedir. Bu semptomları giderebilmede D vitamini düzeyi oldukça önemlidir (1,2). Bu çalışmanın amacı, palyatif bakım hastaları için D vitamini düzeylerinin öneminin ortaya konulmasıdır.

D VİTAMİNİ

Güneşten alınan vitamin olarak bilinen D vitamini, üç adet sağlam steroid halkasından oluşmaktadır. D vitamini yani kalsiferol, hayvansal besinlerden gelen 7-dehidrokolesterol D3, ve bitkisel besinlerden oluşan ergosterol D2'nin toplamını ifade etmektedir. Ayrıca, ultraviyole ışınlarının etkisi sayesinde metabolizmada etkin hale gelmektedir. Bunun yanında, üç hedef organ olan

böbrek, kemik ve ince bağırsaklar yoluyla fosfor ve kalsiyum iyonlarının metabolizmasını düzenlemektedir (3,4).

D vitamininin aktif hale gelebilmesi için, genomik yollar yani genlerin etkileşmesi ve ya genomik olmayan yolların oluşması gerekmektedir. Genomik yola bakacak olursak; steroid ya da tiroid hormonu reseptörlerinin süper ailesinden spesifik bir sitozolik / nükleer D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanması ile aktifleştirilmektedir. Genomik olmayan yoldaysa, varsayılan membran vitamin D reseptörünün (mVDR) yardımıyla aktive edilmektedir. Bu süreçte, D vitamini, hızlı etkiler gösterebilmektedir. VDR geni insanlarda 12q12-q14 kromozomunda bulunmaktadır (4,5).

Dehidrokolesterol adıyla da bilinen bu vitaminin güneş ışığının olduğu bir ortamda deri içerisinde previtamin D'ye dönüştüğü bilinmektedir. Previtaminler, sıcaklığa bağlı olarak izomerizasyona uğramaktadırlar. Daha sonrasında sitokrom P450 2R1 ile majör dolaşım formu olan 25-hidroksivitamin D'ye (25OHD) dönüşüm sağlayarak karaciğere taşınmaktadırlar. Bunun sonucunda,

¹ Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, serkan.budak@ksbu.edu.tr

² Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ismail.bacak@ksbu.edu.tr

hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları ve kardiyovasküler sistem hastalıkları olarak sıralanabilir. Bu hastalıklara sahip olan bireylerin, çalışmamızda şimdiye kadar verdiğimiz araştırmaların sonuçlarına göre D vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur. D vitamini düzeylerinin düşük olmasının, hastaların ağrı seviyelerini, psikiyatrik durumlarını, immün sistemlerini ve fiziksel aktivitelerini kötü yönde etkilediği görülmektedir (4,7,8).

SONUÇ

Dünyada ve ülkemizde yaşlı nüfusu giderek artmakta olup bu durum palyatif bakım hizmeti alan hasta sayısının da artmasına sebep olacaktır. Palyatif bakım hastalarının mutlak suretle D vitamini düzeylerinin takip edilmesi önem arz etmektedir. Ancak, palyatif bakım hastaları sadece hastane ortamında değil, ev ortamlarında ve bakım evlerinde de hizmet alabilmektedirler. Bu hastaların D vitamini düzeylerinin takibi, hastanede yapıldığı kadar mümkün olmamaktadır. Bu konuda, evde sağlık hizmetlerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple, evde sağlık ekiplerinin düzenli aralıklar ile hasta takiplerini yapmaları gerekmektedir. Bunun için de bu hizmeti verecek olan personel sayısı yeterli düzeyde olmalıdır.

D vitamini düzeylerinin kontrolü, özellikle palyatif bakım hizmeti alan ve kronik hastalıkları bulunan yaşlı bireylerimiz için oldukça önemlidir. Çalışmamızda verdiğimiz bilgiler ışığında, D vitamini düzeylerinin palyatif bakım alan hastaları nasıl etkilediği görülmektedir. Bu sebeple, bu hastalarımızın D vitamini seviyeleri, düzenli olarak kontrol edilmeli ve eksiklik olması durumunda gerekli D vitamini takviyesi sağlanmalıdır.

Sonuç olarak, palyatif bakımın temel hedefleri, hastaların semptom yüklerinin hafifletilmesi, hastaların ve bakım vericilerinin yaşam kalitelerinin yükseltilmesi ile bakım vericilerin bakım yüklerinin azaltılmasıdır. D vitamini düzeylerinin takibi ve eksikliklerin giderilmesiyle palyatif bakımın temel hedeflerinin gerçekleştirilmesine katkı sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Black A, McGlinchey T, Gambles M, et al. The 'lived experience' of palliative care patients in one acute hospital setting—a qualitative study. *BMC palliative care*. 2018; 17(1): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0345-x>
2. Perpiñá-Galvañ J, Orts-Beneito N, Fernández-Alcántara M, et al. Level of burden and health-related quality of life in caregivers of palliative care patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019; 16(23): 4806. <https://doi.org/10.3390/ijerph16234806>
3. Shah I, Akhtar MK, Hisaindee S, et al. Clinical diagnostic tools for vitamin D assessment. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018; 180: 105-17. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.10.003>
4. Erbay E, Mersin S, İbrahimoglu Ö. D Vitamini ve vücut sistemleri üzerine etkisi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*. 2019; 6(3): 201-206.
5. Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes and Metabolism*. 2005; 31: 318-25. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70200-8](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70200-8)
6. Vitamin Council-Testing for vitamin D. (15.06.2022 tarihinde <https://www.vitaminCouncil.org/about-vitamin-d/testing-for-vitamin-d/> adresinden ulaşılmıştır.)
7. Björkhem-Bergman L, Bergman P. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2016; 6: 287-291. doi:10.1136/bmjspcare-2015-000921
8. Helde Frankling M, Klasson C, Sandberg C, et al. 'Palliative-D'—Vitamin D Supplementation to Palliative Cancer Patients: A Double Blind, Randomized Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Cancers*. 2021; 13(15): 3707. <https://doi.org/10.3390/cancers13153707>
9. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, et al. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol*. 2014; 5: 151. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00151>
10. Martineau AR, Nhamoye-bonde S, Oni T, et al. Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 19013-17. <https://doi.org/10.1073/pnas.1111825108>
11. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, et al. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2013; 8: e65835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065835>
12. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012; 130: e561-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3029>
13. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open*. 2012; 2. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001663>
14. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, et al. Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized and placebo-controlled trial. *BMC Res Notes*. 2015; 8: 391. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1378-3>

15. Bruns H, Büttner M, Fabri M, et al. Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma. *Sci Transl Med.* 2015; 7: 282ra47. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa3230>
16. Der T, Bailey BA, Youssef D, et al. Vitamin d and prostate cancer survival in veterans. *Mil Med.* 2014; 179: 81–4. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-12-00540>
17. Shi L, Nechuta S, Gao YT, et al. Correlates of 25-hydroxyvitamin D among Chinese breast cancer patients. *PLoS ONE.* 2014; 9: e86467. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086467>
18. Spedding S, Vanlint S, Morris H, et al. Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin d level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients.* 2013; 5: 5127–39. <https://doi.org/10.3390/nu5125127>
19. Naesgaard PA, León de la Fuente RA, Nilsen ST, et al. Vitamin d predicts all-cause and cardiac mortality in females with suspected acute coronary syndrome: a comparison with brain natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein. *Cardiol Res Pract.* 2013; 2013: 398034. <https://doi.org/10.1155/2013/398034>
20. Rohrmann S, Braun J, Bopp M, et al. Inverse association between circulating vitamin D and mortality—dependent on sex and cause of death? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23: 960–6. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.05.005>
21. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (1): CD007470. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3>
22. Bergman P, Sperner S, Höijer J, et al. Low vitamin d levels are associated with higher opioid dose in palliative cancer patients—results from an observational study in Sweden. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0128223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128223>
23. Spedding S, Vanlint S, Morris H, et al. Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin d level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients.* 2013; 5: 5127–39. <https://doi.org/10.3390/nu5125127>
24. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 757–67. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2952>
25. Ovesjö ML, Skilving I, Bergman P, et al. Low vitamin D levels and genetic polymorphism in the vitamin D receptor are associated with increased risk of statin-induced myopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016; 118(3): 214–18. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12482>
26. Whitehurst JL, Reid CM. Vitamin D deficiency as a cause of chronic pain in the palliative medicine clinic: two case reports. *Palliat Med.* 2014; 28: 87–9. <https://doi.org/10.1177%2F0269216313511142>
27. Kuru P, Akyuz G, Yagci I, et al. Hypovitaminosis D in widespread pain: its effect on pain perception, quality of life and nerve conduction studies. *Rheumatol Int.* 2015; 35: 315–22. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3099-7>
28. Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT. Vitamin D insufficiency is associated with reduced parasympathetic nerve fiber function in type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2015; 21: 174–81. <https://doi.org/10.4158/EP14332.OR>
29. Chabas JF, Stephan D, Marqueste T, et al. Cholecalciferol (vitamin D3) improves myelination and recovery after nerve injury. *PLoS ONE.* 2013; 8: e65034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065034>
30. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, DeBoer IH, Chertow GM. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *J Intern Med.* 2010; 268(2): 171–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02248.x>
31. Zhou J, Huang P, Liu P, Hao Q, Chen S, Dong B, et al. Association of vitamin D deficiency and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2016; 94: 70–6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.003>
32. Artaza-Artabe I, Sáez-López P, Sánchez-Hernández N, et al. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas.* 2016; 93: 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.009>
33. Watson M, Campbell R, Vallath N, et al. The essential, holistic guide to palliative care. *Oxford Handbook of Palliative Care.* ABD: Oxford University Press; 2019.
34. Balducci L. Geriatric oncology, spirituality, and palliative care. *Journal of pain and symptom management.* 2019; 57(1): 171–175. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.05.009>
35. Lam DY, Scherer JS, Brown M, et al. A conceptual framework of palliative care across the continuum of advanced kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2019; 14(4): 635–641. <https://doi.org/10.2215/CJN.09330818>
36. Nguyen V, Steiner J, Krieger E, et al. Trends in Palliative Care Use in Patients With Adult Congenital Heart Disease at the End-Of-Life. *Circulation.* 2019; 140(Suppl_1): A14215–A14215.
37. Chan KY, Chan ML. Enhanced psychosocial support as important component of neuro-palliative service. *Annals of palliative medicine.* 2018; 7(3): 355–358. doi: 10.21037 / apm.2017.08.19
38. Hofmeister M, Memedovich A, Dowsett LE, et al. Palliative care in the home: a scoping review of study quality, primary outcomes, and thematic component analysis. *BMC palliative care.* 2018; 17(1): 41. <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0299-z>
39. Verberne LM, Kars MC, Schepers SA, et al. Barriers and facilitators to the implementation of a paediatric palliative care team. *BMC Palliative Care.* 2018; 17(1): 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0274-8>
40. Swami M, Case AA. Effective palliative care: what is involved?. *Oncology.* 2018; 32(4): 180–184.
41. Gündoğdu H. Evde nutrisyon desteği. *İç Hastalıkları Dergisi.* 2010; 17(4): 257–267.
42. Shatnawei A, Bharadwaj S, Konrad D, et al. Home parental care. *Diet Nutr Crit Care.* 2015; 1791–1804.
43. Villar-Taibo R, Martínez-Olmos MA, Bellido-Guerrero D, et al. Burden assessment in caregivers of patients with home artificial nutrition: a need and a challenge. *European journal of clinical nutrition.* 2017; 71(2): 192–197. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.239>

BÖLÜM 36

NÖROLOJİK HASTALIKLARDA VİTAMİN VE ESER ELEMENTLERİN ETKİSİ

Dilek DÜZGÜN ERGÜN¹

GİRİŞ

Organizmada sinir sistemi ile ilgili hastalıklar nörolojik hastalıklar olarak tanımlanır. Nörolojik hastalıklar vücuttaki diğer sistemleri de etkileyerek fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Demans, alzheimer, epilepsi, multiple skleroz, parkinson hastalığı, baş ağrısı bozuklukları, nöro-enfeksiyonlar, malnutrisyonla ilgili nörolojik bozukluklar, inme, travmatik beyin yaralanmaları nörolojik hastalıklar olarak sınıflandırılır (1–3). Demans bilinçte bozulma olmaksızın, bilişsel fonksiyonların deliryum dışında bir nedenle süregelen, ilerleyici ve genellikle geri dönüşümsüz bozulması olarak tanımlanır. Demans hastalarında hafıza, yargılama, hesaplama, planlama ve organize davranışlar gibi yürütücü işlevlerde bozulma, duyu kontrolü ve çevreye olan ilginin azalması gibi klinik tablolar görülmektedir. Demans hastalarının yaklaşık %50-70'ini oluşturan alzheimer bellek kaybı, konuşma, karar verme işlevlerinde, dikkat, oryantasyon ve kişilik bozukluklarının ortaya çıktığı, ilerleyici ve ölümcül bir hastalık olarak tanımlanır (2, 4). Yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsü gibi faktörler alzheimer

mer risk faktörleri arasında belirtilmesine rağmen; hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıklar, düşük eğitim ve sosyoekonomik seviye, metal toksitesine maruz kalma, inflamasyon, oksidatif stres, beslenme yetersizliği, homosistein seviyesinin artması ve B12 vitamini eksikliğinin de alzheimer gelişiminde ve ilerlemesinde etkisi olabileceği rapor edilmiştir (1, 5, 6).

Organizmada çeşitli vitaminlerin eksikliği ya da birikiminde sinir sistemi fonksiyonunun etkilendiği ve bu durumun alzheimer ve parkinson başta olmak üzere nörolojik hastalıklar ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir. Yapılan pek çok çalışmada beslenme ve antioksidan bakımından zengin diyetin demans, alzheimer, parkinson, travmatik beyin hasarı, epilepsi, multipl skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (7, 8). Diyet ile alınan besin öğeleri arasında protein, yağ ve karbonhidratlar makrobesin; vitamin, elektrolit ve eser elementler mikrobesin olarak nitelendirilmektedir. Mikrobesinler arasında yer alan vitamin ve eser element metabolizmasındaki bozukluklar sonucu nörodejeneratif hastalıkların gelişiminin arttığı, bu

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD., dilekergun@aydin.edu.tr

nin nörolojik hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (14, 36, 70).

Mikrobesin seviyesi ve nörolojik hastalıklar yakından ilişkili olduğu için bu mikrobesinlerin homeostazındaki değişikliklerin takip edilmesi hastalıkta erken tanıyı sağlamak ve hastalığın seyrinin takibi açısından faydalı olabilecektir.

KAYNAKLAR

- Morley JE, Farr SA, Nguyen AD. Alzheimer Disease. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(4):591-601. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.006.
- Bendlin BB, Carlsson CM, Gleason CE, et al. Midlife predictors of Alzheimer's disease. *Maturitas*. 2010;65(2):131-137. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.12.014
- Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundry M, et al. Vitamin B12 metabolism in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1992;49(6):649-652. doi:10.1001/archneur.1992.00530300089014.
- Daviglius ML, Plassman BL, Pirzada A, et al. Risk factors and preventive interventions for alzheimer disease: State of the science. *Arch Neurol*. 2011;68(9):1185-1190. doi: 10.1001/archneurol.2011.100.
- Ulep MG, Saraon SK, McLea S. Alzheimer Disease. *J Nurse Pract*. 2018;14:129-135. doi: 10.1016/j.nurpra.2017.10.014.
- Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*. 2004;10:10-18. doi: 10.1038/nm1066.
- Refsum H, Smith AD. Low vitamin B-12 status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):959-961. doi: 10.1136/jnnp.74.7.959.
- Miller A, Korem M, Almog R, et al. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005;233(1-2):93-97. doi: 10.1016/j.jns.2005.03.009.
- Aliev G, Ashraf GM, Kaminsky YG SI, et al. Implication of the nutritional and non-nutritional factors in the context of preservation of cognitive performance in patients with dementia/depression and alzheimer diseases. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2013;28(7):660-70.
- Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, et al. Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2010;22(2):483-92. doi: 10.3233/JAD-2010-100897.
- Stafstrom CE, Rho JM. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front Pharmacol*. 2012;3:59. doi: 10.3389/fphar.2012.00059
- Baylink D, Stauffer M, Wergedal J, et al. Formation, mineralization, and resorption of bone in vitamin D-deficient rats. *J Clin Invest*. 1970;49(6):1122-1134. doi: 10.1172/JCI106328
- Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*. 2005;135(11):2739-2748. doi: 10.1093/jn/135.11.2739s.
- Nawaz A, Khattak NN, Khan MS, et al. Deficiency of vitamin B12 and its relation with neurological disorders: a critical review. *J Basic Appl Zool*. 2020;81(10):1-9. doi: 10.1186/s41936-020-00148-0.
- Kumar SS, Chouhan RS, Thakur MS. Trends in analysis of vitamin B12. *Anal Biochem*. 2010;398(2):139-149. doi: 10.1016/j.ab.2009.06.041
- Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin b12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(40):680-685. doi: 10.3238/arztebl.2008.0680.
- Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin B12-underestimated neurological significance. *Nutrients*. 2013;5(12):5031-5045. doi: 10.3390/nu5125031
- Obeid R, Fedosov SN, Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(7):1364-1372. doi: 10.1002/mnfr.201500019.
- Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003;67(5):979-986. doi: 10.29309/tpmj/2018.25.05.321.
- Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(1):5-13. doi: 10.1111/cns.13207.
- Adamo AM. Nutritional factors and aging in demyelinating diseases. *Genes Nutr*. 2014;9(1):360-369. doi: 10.1007/s12263-013-0360-8.
- Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:915-926. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7.
- Briani C, Torre CD, Citton V, et al. Cobalamin deficiency: Clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013;5(11):4521-4539. doi: 10.3390/nu5114521.
- Lauer AA, Grimm HS, Apel B, et al. Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease. *Biomolecules*. 2022;14;12(1):129. doi: 10.3390/biom12010129.
- Mattila P, Valaja J, Rossow L, et al. Effect of vitamin D2- and D3-enriched diets on egg vitamin D content, production, and bird condition during an entire production period. *Poult Sci*. 2004;83(3):433-440. doi: 10.1093/ps/83.3.433.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
- Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5387-5391. doi: 10.1210/jc.2004-0360.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2005;289(1):8-28. doi: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
- Hoenderop JGJ, Chon H, Gkika D, et al. Regulation of gene expression by dietary Ca²⁺ in kidneys of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int*. 2004;65(2):531-539. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00402.x.

30. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: A case-control study. *Lancet*. 2000; 19;355(9204):618-621. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02301-6.
31. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin d status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):115-124. doi: 10.2340/00015555-0980.
32. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses*. 2001;56(3):367-371. doi: 10.1054/mehy.2000.1226
33. Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CEA, et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: Nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 2012;201(5):360-368. doi: 10.1192/bjp.bp.111.104349.
34. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A. D Vitamini, kalsiyum & mineral metabolizması, d vitaminin iskelet dışı etkileri ve kronik böbrek yetmezliğinde nütrisyonel d vitamini kullanımı. *Ankara Med J*. 2014;14(4): 162-171. doi: 10.17098/amj.19812.
35. Annweiler C. Vitamin D-mentia: Is vitamin d optional or essential for preventing late-life cognitive decline? *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(10):2155-2157. doi: 10.1111/jgs.15056.
36. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, et al. Vitamin D and ageing: Neurological issues. *Neuropsychobiology*. 2010;62(3):139-150. doi: 10.1159/000318570.
37. Deibel MA, Ehmann WD, Markesbery WR. Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: Possible relation to oxidative stress. *J Neurol Sci*. 1996;143(1-2):137-142. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00203-1.
38. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20(1):3-18. doi: 10.1016/j.jtemb.2006.01.006.
39. Dobrowolska J, Dehnhardt M, Matusch A, et al. Quantitative imaging of zinc, copper and lead in three distinct regions of the human brain by laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry. *Talanta*. 2008;15;74(4):717-723. doi: 10.1016/j.talanta.2007.06.051.
40. Huang X, Moir RD, Tanzi RE, et al. Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1012:153-163. doi: 10.1196/annals.1306.012.
41. Perry G, Cash AD, Srinivas R, et al. Metals and oxidative homeostasis in Alzheimer's disease. *Drug Dev Res*. 2013;62(5):540-555. doi: 10.1002/ddr.10099.
42. Núñez MT, Urrutia P, Mena N, et al. Iron toxicity in neurodegeneration. *BioMetals*. 2012;25(4):761-776. doi: 10.1007/s10534-012-9523-0.
43. Zecca L, Youdim MBH, Riederer P, et al. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(11):863-873. doi: 10.1038/nrn1537.
44. Kruer MC, Boddaert N, Schneider A, et al. Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Neuroradiol*. 2012;33(3):407-414. doi: 10.3174/ajnr.A2677.
45. Andrews NC. Iron homeostasis: Insights from genetics and animal models. *Nat Rev Genet*. 2000;1(3):208-217. doi: 10.1038/35042073.
46. Meng X, Zhang X, Liu M, et al. Fenton reaction-based nanomedicine in cancer chemodynamic and synergistic therapy. *Appl Mater Today*. 2020;100864:1-21. doi: 10.1016/j.apmt.2020.100864.
47. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: Iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 2011;64(4):287-296. doi: 10.1136/jcp.2010.086991.
48. Berg D, Youdim MBH. Role of iron in neurodegenerative disorders. *Top Magn Reson Imaging*. 2006;17(1):5-17. doi: 10.1097/01.rmr.0000245461.90406.ad.
49. Marchan R, Cadenas C, Bolt HM. Zinc as a multipurpose trace element. *Arch Toxicol*. 2006;80(1):1-9. doi: 10.1007/s00204-012-0843-1.
50. Chasapis CT, Spiliopoulou CA, Loutsidou AC, et al. Zinc and human health: An update. *Arch Toxicol*. 2012;86(4):521-534. doi: 10.1007/s00204-011-0775-1.
51. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):11-24. doi: 10.1007/s10787-017-0309-4.
52. Guler I, Himmetoglu O, Turp A, et al. Zinc and homocysteine levels in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Biol Trace Elem Res*. 2014;158(3):297-304. doi: 10.1007/s12011-014-9941-7.
53. Prasad DKV, Shaheen U, Satyanarayana U, et al. Association of serum trace elements and minerals with genetic generalized epilepsy and idiopathic intractable epilepsy. *Neurochem Res*. 2014;39(12):2370-2376. doi: 10.1007/s11064-014-1439-3.
54. Donma MM, Donma O. Çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen depresyonda eser elementler ve fiziksel aktivite. *Turkish J Med Sci*. 2010;14(40):101-110. doi: 10.3906/sag-0811-33
55. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomed Pharmacother*. 2003;57(9):386-398. doi: 10.1016/S0753-3322(03)00012-X
56. Manto M. Abnormal copper homeostasis: Mechanisms and roles in neurodegeneration. *Toxics*. 2014;2:327-345. doi: 10.3390/toxics2020327.
57. Ala A. Wilson's disease. *Medicine*. 2015;43:661-663. doi: 10.1016/j.mpmed.2019.09.001.
58. Linder MC, Hazeigh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am. J. Clin. Nutr*. 1996;63(5):797-811. doi: 10.1093/ajcn/63.5.797.
59. Freedman JH, Ciriolo MR, Peisach J. The role of glutathione in copper metabolism and toxicity. *J Biol Chem*. 1989;264(10):5598-5605. doi: 10.1016/s0021-9258(18)83589-x
60. Steinebach OM, Wolterbeek HT. Role of cytosolic copper, metallothionein and glutathione in copper toxicity in rat hepatoma tissue culture cells. *Toxicology*. 1994;92(1-3):75-90. doi: 10.1016/0300-483X(94)90168-6.

61. Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson disease: Pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis.* 2011;31(3):245-259 doi: 10.1055/s-0031-1286056.
62. Larin D, Mekios C, Das K, et al. Characterization of the interaction between the Wilson and Menkes disease proteins and the cytoplasmic copper chaperone, HAH1p. *J Biol Chem.* 1999;274(40):28497-28504 doi: 10.1074/jbc.274.40.28497
63. Horn Campbell C, Brown R, Linder MC. Circulating ceruloplasmin is an important source of copper for normal and malignant animal cells. *BBA-Gen Subj.* 1981;678(1):27-38. doi: 10.1016/0304-4165(81)90044-1
64. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian copper transporter Ctr1 in copper homeostasis and embryonic development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(12):6842-6847. doi: 10.1073/pnas.111058698
65. Kuo YM, Zhou B, Cosco D, et al. The copper transporter CTR1 provides an essential function in mammalian embryonic development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(12):6836-6841. doi: 10.1073/pnas.111057298
66. Linder MC, Wooten L, Cerveza P, et al. Copper transport. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5):965-971. doi: 10.1093/ajcn/67.5.965S.
67. Amaravadi R, Glerum DM, Tzagoloff A. Isolation of a cDNA encoding the human homolog of COX17, a yeast gene essential for mitochondrial copper recruitment. *Hum Genet.* 1997;99(3):329-333. doi: 10.1007/s004390050367
68. Moira Glerum D, Shtanko A, Tzagoloff A. Characterization of COX17, a yeast gene involved in copper metabolism and assembly of cytochrome oxidase. *J Biol Chem.* 1996;14;271(24):14504-14509. doi: 10.1074/jbc.271.24.14504
69. Forget P, Echeverria G, Giglioli S, et al. Biomarkers in immunonutrition programme, is there still a need for new ones? A brief review. *Ecancermedicalscience.* 2015;9:546. doi: 10.3332/ecancer.2015.546.
70. Pfeiffer RF. Wilson's disease. *Continuum (Minneap Minn).* 2016;22(4 Movement Disorders):1246-1261. doi: 10.1055/s-2007-971173.

BÖLÜM 37

D VİTAMİNİ VE KEMİK

Tuğrul ERGÜN¹

GİRİŞ

Kas iskelet sisteminin sağlıklı ve sürdürülebilir şekilde işlev görmesi için vücudumuzun temel ihtiyaçlarından biri de D vitamini. Sanayi devrimi ile birlikte kırsaldan şehir hayatına geçişin artması beraberinde gelişim geriliği, kemiklerde kısıklık ve iskelet deformiteleriyle seyreden bir hastalık olan raşitizmin insidansında artışa yol açmıştır. Bu durum o döneme ait bilim insanlarının da ilgisini çekmiş olup, raşitizmin tanı ve tedavisi yoğun ilgi görmüştür. Raşitizm ile güneş ışınlarının ilişkisi ilk olarak 1822 yılında bildirilmiştir. Güneş ışınlarından mahrum kalan bölgelerde yaşayan çocuklarda raşitizm sıklığının artması bilim insanlarının dikkatini çekmiştir. Bu nedenle raşitik çocukların tedavisinde sistematik olarak güneş banyosu yapılması önerilmiş ve rutin tedavide de kullanılmıştır.(1) İlerleyen yıllarda raşitizmin tedavisi için besin replasmanı yapılması gündeme gelmiş ve yüksek oranda başarı elde edilmiştir. 1827'de Bretonneau, akut raşitizmlili 15 aylık bir çocuğu morina karaciğeri yağı ile beslenmesini sağlayarak tedavi etmiştir. Hastalığın bu şekilde besin takviyesi

tedavisine hızlı yanıt vermesi döneminde epey dikkat çekmiştir. İlerleyen yıllarda farklı türde su memelilerinin karaciğerlerinden elde edilen çeşitli mama ve gıdalar raşitizm ve osteomalazi tedavisinde aktif olarak kullanılmaya başlanmıştır.(2) Başlangıçta balık karaciğeriindeki iyileştirici etkenin A vitamini olduğu düşünülmekteydi. Bununla birlikte Mc Collum ve arkadaşları bu etkenin A vitamininden farklı bir etken olduğunu bildirmişlerdir. Sonraki çalışmalarda bu etken D vitamini olarak adlandırılmıştır.(1) İlerleyen dönemde bilimsel çalışmaların artması ve bilgi birikiminin katlanarak artması sonucu D vitamin eksikliğinin çocuklarda rikets erişkinlerde osteomalazi oluşturduğu ve bu hastalıkların güneş ışınları alma ve besin takviyesi ile tedavi edilebileceği anlaşılmıştır. 1970'lerde D vitamini üzerinden yapılan yeni araştırmalar, D vitamininin vitaminden öte bir hormon olduğunu ortaya koymuştur.(3) Son 40 yılda yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda D vitaminin sadece kemik hastalıkları değil kanser, romatizmal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, nörolojik hastalıklar, kalp hastalıklarında da aktif rol aldığı ortaya çıkmıştır.

¹ Uzm. Dr., İstinye Üniversitesi Bahçeşehir Liv Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, drergun14@gmail.com

D Vitamini Tedavi Stratejileri

D vitamini ihtiyacının karşılanması en ekonomik ve en etkili yöntemi yeterli miktarda güneş ışığının alınması ile sağlanabilir. Yapılan çalışmalarda, yaz aylarında tüm vücudun güneş ışığına maruz kalınmasının 10.000 IU D vitamini ile eşdeğer olduğu hesaplanmıştır. Güneşli bir yaz gününde açık tenli bireylerde kol ve bacaklara 5 ila 10 dakikada elde edilebilen UVB maruziyeti 3.000 IU D vitamini ile eşdeğer olduğu hesaplanmıştır(41) Bununla birlikte, güneş ışığı maruziyeti sonrası gelişen cilt kanseri ve/veya cilt hastalıkları ilişkin endişeler, bu yaklaşımları sınırlamıştır. Ancak oral D vitamini takviyesinden yararlanamayan veya oral D vitamini almak istemeyenler bireyler için geçerli bir seçenek olmaya devam etmektedir.

Oral olarak alınan her 100 IU D vitamini takviyesi ile kan 25OHD düzeylerinin 0,5 ila 1 ng/mL kadar arttığını göstermiştir (46) Obez bireyler veya emilim bozukluğu olanlar için (bariatrik cerrahi sonrası dahil) çok daha yüksek D vitamini takviyesi almaları gerekmektedir. D vitamininden zenginleştirilmemiş yiyecekler, deniz somon balığı ve morina karaciğeri yağı gibi özellikli besinler dışında diğer besinler çok az D vitamini içerir. Süt ve süt ürünleri ortalama olarak 100 IU(porsiyon için) içerir. Yüksek doz D vitamini toksisite geliştirmektedir. Çeşitli çalışmalarda günde 10.000 IU'dan daha düşük dozlarda D vitamini takviyesine bağlı toksisite gözlenmemiştir (41)

SONUÇ

D vitamininin kemik üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkilerini anlamak karmaşıktır. İskelet sistemi oluşumunda kemik doku ve kırıldak doku oluşumu ve korunmasına katkıda bulunan hücreler(osteosit,osteoblast,kondrosit vb) hem VDR hem de CYP27B1'e sahiptir. Böylece hem dolaşımdaki 25OHD'ye hem de kan dolaşımında aktif formu olan 1,25(OH)2D'ye doğrudan yanıt verirler. Ancak bu hücreler, kemik oluşumu için gerekli elementler olan kalsiyum ve fosfatın kan seviyelerine de duyarlıdır.

Kemik sağlığını korumak ve sürdürmek için optimal D vitamini seviyesinin tanımlanması hala tartışma konusudur. Ancak 30 ng/mL civarında bir 25OHD düzeyine ulaşmak hem güvenli hem de etkilidir. Bunun yanında güneş ışınlarından da yararlanmak faydalı olacaktır. Optimal Serum 25-OHD seviyesi olup olmadığını belirlemek için ek araştırmalar gerekli olacaktır..

İstlenen kan D vitamin düzeylerine ulaşmak için gereken D vitamini takviyesi miktarı, yaşadıkları yere (enlem), yılın zamanına, korunmasız güneşe maruz kalma miktarına, ten rengine, vücut kitle indeksine, ne yediklerine ve emilime bağlı olarak bireyler arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterecektir. Bu nedenle tedaviyi planlanırken kişinin demografik ve sosyal özellikleri göz önünde bulundurularak planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Heaney RP. Vitamin D--the iceberg nutrient. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006 ;6(4):334-335.
2. Mayer J. Armand. Trousseau and the arrow of time. *Nutr Rev.* 1957;15(11):321-323. doi: 10.1111/j.1753-4887.1957.tb00424.x.
3. Holick MF. McCollum Award Lecture. Vitamin D--New Horizons For The 21st Century. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(4):619-630. doi: 10.1093/ajcn/60.4.619.
4. Liu T, Wang E, Li Q, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in Chinese children with upper limb fractures. *Genes Dis.* 2019;7(3):408-413. doi: 10.1016/j.gendis.2019.05.005.
5. Øyen J, Apalset EM, Gjesdal CG, et al. Vitamin D inadequacy is associated with low-energy distal radius fractures: A case-control study. *Bone.* 2011;48(5), 1140-1145. Doi: 10.1016/J.Bone.2011.01.021
6. Ergün T., Cansever M. Comparison of 25-OH vitamin D levels between children with upper and those with lower extremity fractures: A prospective case-control study. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2022;56(2),76-80. Doi: 10.5152/j.aott.2022.21018
7. Jang WY, Chung MS, Baek GH, et al. Vitamin D levels in post-menopausal Korean women with a distal radius fracture. *Injury.* 2012;43(2):237-41. doi:10.1016/j.injury.2011.10.020.
8. Thompson RM, Dean DM, Goldberg S, et al. Vitamin D Insufficiency and Fracture Risk in Urban Children. *J Pediatr Orthop.* 2017;37(6),368-373. Doi: 10.1097/BPO.0000000000000697
9. Al-Daghri NM, Aljohani N, Rahman S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status among Saudi children with and without a history of fracture. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(10):1125-30. doi: 10.1007/s40618-016-0496-7.

10. James JR, Massey PA, Hollister AM, et al. Prevalence of hypovitaminosis D among children with upper extremity fractures. *J Pediatr Orthop*. 2013;33(2):159-62. doi: 10.1097/BPO.0b013e3182770bf7.
11. Uysal, Fusun Guler; BASARAN, Sibel. Knee osteoarthritis/diz osteoartriti. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2009, 1-8.
12. Alkan G. D vitamini eksikliğinin diz osteoartriti üzerine etkisi/The effect of vitamin d insufficiency on knee osteoarthritis. *J. Firat Med*.2014.:72.
13. Gümüş Atalay S, Atalay R, Alkan BM, et al. Vitamin D Deficiency in Adults with Musculoskeletal Pain. *Türk Osteoporoz Derg*. 2015;21(3),101–104.
14. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop*. 2011;35(11):1627–1631. Doi: 10.1007/s00264-010-1186-2
15. Kaymaz S, KAYMAZ T, Aykan S. The Association Between Serum Vitamin D Level and Knee Function, Muscle Strength, Quality of Life in Patients with Knee Osteoarthritis. *Fiz Tip Ve Rehabil Bilim Derg*. 2018;21(1),57–63.
16. Datta HK, Ng WF, Walker JA, et al. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*. 2008;61(5),577–587. Doi: 10.1136/jcp.2007.048868
17. Anderson PH, Lam NN, Turner AG, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in bone. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136,190–194. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.08.008
18. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92(1),4–8. Doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016
19. Aspray TJ, Chadwick T, Francis RM, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in older people to optimize bone health. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109(1),207–217. Doi: 10.1093/ajcn/nqy280.
20. Damasiewicz MJ, Kerr PG, Polkinghorne KR. Vitamin D therapy in chronic kidney disease: back to the future? *Clin Nephrol*. 2015;84(2):65-74. doi: 10.5414/CN108519.
21. Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, et al.. Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1 α -hydroxylase expression and activity in human bone cells. *FASEB J*. 2006;20(13):2417-9. doi: 10.1096/fj.06-6374fe.
22. Bikle DD, Gee E, Halloran B, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest*. 1984;74(6):1966-1971. doi: 10.1172/JCI111617.
23. Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, et al. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 Nov;61(5):969-75. doi: 10.1210/jcem-61-5-969.
24. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):146-515. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61647-5.
25. Bikle DD. Vitamin D and Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(2):151–159. Doi: 10.1007/s11914-012-0098-z
26. DeLuca HF. Chapter One - Vitamin D: Historical Overview. In: Litwack G, editor. *Vitamins & Hormones* [Internet]. Academic Press; 2016 [cited 2022 Feb 23]. p. 1–20. (Vitamin D Hormone; vol. 100). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672915000655>
27. Christakos S, Li S, DeLa Cruz J, et al. Vitamin D and Bone. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;262,47–63. Doi: 10.1007/164_2019_338
28. Topaloğlu U, Ketani MA, Saruhan BG. Kemik Doku ve Kemikleşme Çeşitleri. *Dicle Üniversitesi Vet Fakültesi Derg*. 2017;10(1),62–71.
29. Boyan Bd, Schwartz Z, Carnes David L, et al.. The Effects of Vitamin D Metabolites on the Plasma and Matrix Vesicle Membranes of Growth and Resting Cartilage Cells in Vitro*. *Endocrinology*. 1988;122(6):2851–2860. Doi: 10.1210/endo-122-6-2851
30. Suda T, Takahashi N, Abe E. Role of vitamin D in bone resorption. *J Cell Biochem*. 1992 ;49(1):53-58. doi: 10.1002/jcb.240490110.
31. Kogawa M, Anderson PH, Findlay DM, et al. The metabolism of 25-(OH)vitamin D3 by osteoclasts and their precursors regulates the differentiation of osteoclasts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1):277–280. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.048
32. Kogawa M, Findlay DM, Anderson PH, et al.. Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption. *Endocrinology*. 2010;151(10):4613-4625. doi: 10.1210/en.2010-0334.
33. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption—A hypothesis. *Calcif Tissue Int*. 1981;33(1),349–351. Doi: 10.1007/BF02409454
34. Aydın T. Awareness of Osteoporosis in Orthopaedic Surgeons. *Türk J Osteoporos*. 2020;26(2):63–69. Doi:10.4274/tod.galenos.2019.52533
35. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10),2359–2381. Doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
36. Talay Çalış H, Tomruk Sütbeyaz S, Sunkak S, et al. Parkinson Hastalarında D Vitamini Düzeyinin Osteoporotik Kırıklar ve Postür Bozukluğu ile İlişkilendirilmesi. *Türk Osteoporoz Derg*. 2017;23(1):16–20. Doi: 10.4274/tod.54227
37. GULER, Tuba, et al. Semptomatik diz osteoartrisinde vitamin D düzeyi: Klinik ve radyolojik parametrelerle ilişkisi. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 2014, 3.2: 5-10.
38. Mabey T, Honsawek S. Role of Vitamin D in Osteoarthritis: Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives. *Int J Endocrinol*. 2015. doi: 10.1155/2015/383918.
39. Anderson PH, Atkins GJ, Turner AG, et al. Vitamin D metabolism within bone cells: effects on bone structure and strength. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;347(1-2):42-47. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.024.
40. McCollum EV, Simmonds N, Kinney M, et al.. Studies on experimental rickets. XVII. The effects of diets deficient in calcium and in fat-soluble A in modifying the histological structure of the bones. *Am J Epidemiol*. 1995 ;141(4):280-296; doi: 10.1093/aje/141.4.280.
41. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999 ;69(5),842-856. doi: 10.1093/ajcn/69.5.842.

42. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):551-561. doi: 10.1001/archinternmed.2008.600.
43. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* ;2(12):789. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789
44. Lawley R, Syrop IP, Fredericson M. Vitamin D for Improved Bone Health and Prevention of Stress Fractures: A Review of the Literature. *Curr Sports Med Rep.* 2020;19(6):202–208. Doi: 10.1249/JSR.0000000000000718
45. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293(18):2257-2264. doi: 10.1001/jama.293.18.2257.
46. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al.. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204-210. Doi: 10.1093/ajcn/77.1.204

BÖLÜM 38

VİTAMİNLER, İMMÜN SİSTEM VE MİKROORGANİZMALAR

Merih ŞİMŞEK¹

GİRİŞ

Bağışıklık sistemi, vücudu tehdit eden herhangi bir mikroorganizmaya karşı koruyan bir mekanizmadır. Bağışıklık sistemi deyince akla özel olarak dizayn edilmiş organlar, dokular ve hücreler gelmelidir. Dalak, peyer plakları, timus, lenf nodları, lenf damarları, kemik iliği, kan hücreleri ve daha birçok yapı immün sistemi oluşturmaktadır. Özellikle kemik iliğinde yapılan beyaz kan hücreleri lenf damarları yolu ile kan dolaşımına katılmaktadır. Kan dolaşımına katılan en önemli kan hücreleri; bazofiller, monositler, plazma hücreleri, eozinofiller ve nötrofillerdir. İnsanlar arasındaki immün sistem farklılıklarını, sigara kullanımı, alkol tüketimi, yaş, cinsiyet, spor, stres, obezite ve beslenme gibi faktörler belirlemektedir. Bağışıklık sisteminin doğru düzenlenmesi dolayısı ile enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi, beslenmenin optimizasyonu ile mümkündür. Böylece, bağışıklık sistemi ile beslenme arasında büyük bir ilişki olduğu söylenebilmektedir. Vücudu oluşturan hücre ve dokuların, dışarıdan gelen patojen mikroorganizmalara ya da vücutta hali hazırda bulunan

fırsatçı mikroorganizmalara karşı savunma sistemini harekete geçirebilmesi için, makro ve mikro düzeydeki besin maddelerine ihtiyaç duyulur. Bu besinlerden mikro olarak sınıflandırabileceğimiz grup, vitamin ve minerallerdir. Vitamin ve mineraller bağışıklık sisteminin çalışma mekanizmasında ve fonksiyonlarını sürdürmesinde önemli bir role sahiptir. Etkin bir immün cevap oluşabilmesi için vitamin ve mineral içeren besin maddelerinin uygun miktarlarda vücuda girmesi gereklidir. Vücuda giren toksinlere karşı sağlıklı bir immün cevap sonucu serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi yan ürünler ortaya çıkmaktadır. ROS, bağışıklık sisteminin inhibasyonuna neden olabilir. Vitaminler, bu zararlı maddelere karşı metabolizmayı koruyan antioksidan maddeler olarak görev yapmaktadırlar. Tek bir vitamin bile, vücudun savunma sisteminin fonksiyonel olarak devamı için gereklidir. Bu vitaminler yağda (A,D,E,K) ve suda (C Vitamini, folik asit, B6, B12, riboflavin) çözünen vitaminlerdir. Eksik olan besin maddesinin veya maddelerinin, özellikle antioksidan maddeler olarak görev yapan vitaminlerin besleme düzenine ilave edilmesi ile immün sistem

¹ Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., smerih16@gmail.com

aktivitesinin, nötrofillere ait fagositozun ve lenfosit proliferasyonunun oldukça arttığı bildirilmiştir. Ayrıca T hücre aracılı immünitede antikor üretimini de artırdığı belirlenmiştir (56,57,58,59,60,61).

SONUÇ

Vücudun doğal savunma mekanizması olan bağışıklık sisteminin herhangi bir nedenle zarar görmesi durumunda mutlaka dışarıdan bir besin takviyesine ihtiyaç duyulmaktadır. Sağlıklı çalışan bağışıklık sistemi, bir bireyin birçok hastalığa yakalanmasına engel olmaktadır. Aynı zamanda hastalık ile birlikte ortaya çıkan semptomlar daha hafif görülmekte ve iyileşme süresinin kısalmasını sağlamaktadır. Özellikle enfeksiyon hastalıkları ve bağışıklık sistemi arasındaki bu dengenin devamı için beslenme çok büyük bir role sahiptir. İnsanların günlük hayatını idame ettirmek için tükettikleri besinler içinde bol miktarda vitamin bulunmaktadır. Vitaminler, yeterli ve dengeli tüketilmesi gerekmektedir. Özellikle bağışıklık sisteminde etkin rol oynayan A, B, C, D, E vitaminleri açısından zengin besinlerin tüketimi oldukça önemlidir. Bu besinler bağışıklık sisteminde bulunan IL ve TNF gibi faktörlerin üretimini azaltabileceği gibi oksidatif stresin neden olduğu hücresel tahribata karşı da koruma sağlayacaktır. Enfeksiyon sırasında patojen mikroorganizmalara karşı oluşan bağışık yanıtta artan ROS düzeyi antioksidan seviyesini düşürebilmektedir. Vitaminlerin bağışıklık sistemine bu etkilerin dışında da nice katkıları bulunmaktadır.

Vitaminler, bağışıklık sistemi ve birçok mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyon hastalıkları arasındaki ilişkiyi daha geniş kapsamda irdeleyebilmek için bu konuda yapılacak yeni araştırmalara ve literatüre yapılacak yeni katkılara ihtiyaç duyulmaktadır. Bütün bunlar ile birlikte, konunun uzmanları insanların immün sistemini geliştirecek yeni beslenme stratejileri geliştirmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alpert PT. The Role of Vitamins and Minerals on the Immune System. *Home Health Care Management & Practice*. 2017; 29(3): 199-202.
2. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, et al. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*. 2020; 12(4):1181.
3. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr*. 2002; 2: 165-177.
4. Linus Pauling Institute Oregon State University, Nutrition and The Immune System. 2020. [Accessed date: 02.07.2022]; Available: <https://lpi.oregonstate.edu/sites/lpi.oregonstate.edu/files/lpi-immunity-infographic.pdf>
5. Wu D, Lewis ED, Pae M, et al. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Frontiers in Immunology*. 2019; 9: 3160.
6. Greenberg S. History of immunology. In: Paul WE, ed. *Fundamental Immunology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2013; 22-46.
7. Koçak T, Şanlıer N. Mikrobesein Öğeleri ve Mikrobiyota Etkileşimi. *GÜSBİD*. 2017; 6(4): 290-302.
8. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30:16-34.
9. Male D, Brostoff J, Roth DB, et al. *İmmunoloji*. Ed: Turgut İmir, 7. Baskı, palme yayıncılık, Ankara. 2008.
10. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Temel İmmunoloji, çeviri: yıldız Camcıoğlu, Günnur deniz. İmmün sistemin işlevleri ve bozuklukları, Doğal bağışıklık, Enfeksiyonlara Karşı Erken Savunma Sistemi. 4. baskı, güneş tıp kitapevi, Ankara. 2015; 23-50.
11. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. *The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
12. Çetin, F. Bağışıklık Sistemi Desteklerinin Besin-İlaç Etkileşimi. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2020; 2(1): 14-19.
13. Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA). Bağışıklık, beslenme ve yaşam tarzı raporu. 2020; 1-68.
14. Ergün C. Antioksidan Vitaminler ve Bağışıklık Sistemi. *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik Dergisi*. 2001; 2(2): 56-61.
15. Veldhoen, M. and C. Ferreira, Influence of nutrient-derived metabolites on lymphocyte immunity. *Nat Med*. 2015; 21(7): 709-718.
16. Ayaz A. Vitaminlerin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri. A,E,C ve B Grubu Vitaminlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri. Bağışıklık, Beslenme ve Yaşam Tarzı Raporu, Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. ed. Kazım Şahin. TÜBA Raporları No: 42, Ankara. 2020.
17. Huang Z, Liu Y, Qi G, et al. Role of Vitamin A in the Immune System. *Journal of Clinical Medicine*. 2018; 7: 1-16.
18. Eberl G. A is for immunity. *Nature*. 2014; 508: 47-48.
19. Semba RD. Vitamin A as "anti-infective" therapy. *J Nutr*. 1999; 129(4): 783-791.

20. Hall JA, et al., The role of retinoic acid in tolerance and immunity. *Immunity*. 2011; 35(1): 13-22.
21. Van de Pavert SA, Olivier BJ, Goverse G, et al. Chemokine CXCL13 is essential for lymph node initiation and is induced by retinoic acid and neuronal stimulation. *Nat Immunol*. 2009; 10(11): 1193-1199.
22. Ayaz A. A Vitamini ve A Vitamini Aktivitesi Taşıyan Moleküllerin İmmün Sistem ve Enfeksiyonlarla Olan Etkileşimi. *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik Dergisi*. 2016; 2(2): 62-66.
23. Harbige LS. Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease. *Nutr Health*. 1996; 10(4): 285-312.
24. Gombart AF, Pierre A, Maggini S, et al. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020; 12(1): 236.
25. Karacabey K, Ozdemir N. The Effect of Nutritional Elements on the Immune System. *J Obes Wt Loss Ther*. 2012; 2(9): 152.
26. Greiner T. Vitamins and minerals for women: recent programs and intervention trials. *Nutr Res Pract*. 2011; 5(1): 3-10.
27. Maggini S, Pierre A, Calder CC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018; 10(10):1531.
28. Chandra RK, Sudhakaran L. Regulation of immune responses by vitamin B6. *Ann N Y Acad Sci*. 1990; 585: 404-423.
29. Rall LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev*. 1993; 51(8): 217-225.
30. Mikkelsen K, Stojanovska L, Prakash M, et al. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas*. 2017; 96: 58-71.
31. Tamura J, Kubota K, Murakami H, et al. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol*. 1999; 116(1): 28-32.
32. Mikkelsen K, Apostolopoulos V. B Vitamins and Ageing, in *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science*, J.R. Harris and V.I. Korolchuk, Editors. Springer Singapore: Singapore. 2018; 451-470.
33. Meydani SN, Ribaya-Mercado JD, Russell RM, et al., Vitamin B – 6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte proliferation in elderly adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1991; 53(5): 1275-1280.
34. Shakoob H, Feehan J, Mikkelsen K, et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*. 2021; 144:108-111.
35. Ragan I, Hartson L, Pidcoke H, et al. Pathogen reduction of SARS-CoV-2 virus in plasma and whole blood using riboflavin and UV light. *PloS one*. 2020; 15(5): e0233947-e0233947.
36. Erkurt MA, Aydoğdu İ, Dikilitaş M, et al. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Med Princ Pract*. 2008; 17(2): 131-135.
37. Mikkelsen K, Apostolopoulos V. Vitamin B1, B2, B3, B5, and B6 and the Immune System, in *Nutrition and Immunity*. Mahmoudi M. Editor. Springer, Cham. 2019; 115-125.
38. Zhang M, Jativa DF. Vitamin C supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine*. 2018; 6: 1-12.
39. Gholizadeh M, Saeedy SAG, Abdi A, et al. Vitamin C reduces interleukin-6 plasma concentration: a systematic review and metaanalysis
40. of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition Open Science*. Available
41. online 02. 07. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.09.003>
42. Bruno RS, Leonard SW, Atkinson J, et al. Faster plasma vitamin E disappearance in smokers is normalized by vitamin C supplementation.
43. *Free Radic Biol Med*. 2006; 40(4): 689-697.
44. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017; 9(11): 1211.
45. Hemilä H. Vitamin C and Infections. *Nutrients*. 2017; 9(4): 339.
46. O'Brien MA, Jackson MW. Vitamin D and the immune system: Beyond rickets. *The Veterinary Journal*. 2012; 194: 27-33.
47. Shirvania SS, Nouric M, Sakhiniad E, et al. The molecular and clinical evidence of vitamin D signaling as a modulator of the immune system: Role in Behçet's disease. *Immunology Letters*. 2019; 210: 10-19.
48. Christakos S, Li S, De La Cruz J, et al. New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment. *Metab Clin Exp*. 2019; 98: 112–20.
49. Bivona G, Agnello L, Ciacchio M. Communication:Vitamin D and Immunomodulation: Is it time to change the reference values? *Ann Clin Lab Sci*. 2017; 47(4): 508-510.
50. Bivona G, Agnello L, Bellia C, et al. Non-Skeletal Activities of Vitamin D: From Physiology to Brain Pathology. *Medicina*. 2019; 55: 341.
51. Lang PO, Aspinall R. Vitamin D status and the host resistance to infections: What it is currently understood. *Clin Thera*. 2017; 39: 930-945.
52. Daniel S, Daniel N, Bengt-Olof N. Vitamin D3 modulates the innate immune response through regulation of the hCAP-18/LL-37 gene expression and cytokine production. *Inflamm Res*. 2016; 65(1): 25-32.
53. Taylor CL, Semplos CT, Davis CD, et al. Vitamin d. Moving forward to address emerging science. *Nutrients* 2017; 9: 1308.
54. Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr OpinPharmacol*. 2010; 10: 482-96.
55. Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol*. 2019. doi:org/10.1016/j.bcp. 2019.07.024
56. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 2018; 10: 1656.

57. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55: 96–108.
58. Koivisto O, Hanel A, Carlberg C. Key Vitamin D target genes with functions in the immune system. *Nutrients*. 2020; 12: 1140.
59. Güngör EÖ, Yıldız N, Çetin SÖ. İmmun Sistemi Destekleyen Bazı Mikronutrientler: COVID-19'a Yönelik Bir Derleme. *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020; 1: 53-56.
60. Loft S, Cooke MS, Rozalski R, et al. Antioxidant vitamins and cancer risk: is oxidative damage to DNA a relevant biomarker? *European Journal of Nutrition*. 2008; 47(2): 19-28.
61. De la Fuente M, Hernanz A, Guayerbas N, et al. Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radical Research*. 2008; 42(3): 272-280.
62. Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, et al. Vitamin E Supplementation and In Vivo Immune Response in Healthy Elderly Subjects: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1997; 277(17): 1380-1386.
63. Pekmezci D. Vitamin E and immunity. *Vitam Horm*. 2011; 86: 179-215.
64. Azzi A. Many tocopherols, one vitamin E. *Molecular Aspects of Medicine*. 2018; 61: 92-103.

BÖLÜM 39

AMELİYAT SONRASI HEMŞİRELİK BAKIMINDA VİTAMİN DESTEĞİNİN ÖNEMİ

Nuriye DEĞİRMEN¹
Sibel ERKAL İLHAN²
Nevin KANAN³

GİRİŞ

Ameliyat süreci, hastanın günlük yaşam aktivitelerinde değişiklik yaşanmasına neden olan önemli bir faktördür. Ameliyat geçiren hastalarda tüm günlük yaşam aktiviteleri olumsuz etkilenmekte ve çalışması kesintiye uğramaktadır. Bu aktivitelerin tekrar kazanılması zaman almakta ve bakım ile ilgili bazı düzenlemeleri gerektirmektedir. Ameliyat süreci ile birlikte günlük yaşam aktivitelerinden biri olan beslenme de değişikliğe uğramaktadır. Beslenme içeriği, sıklığı ve yolu değişmektedir. Hastanın alması gereken besin miktarı azalmakta, alması gereken günlük kalori, besin türleri ameliyatın özelliklerine göre farklılaşmaktadır.

Uygulanan ameliyat türü de hastanın beslenme fonksiyonunda değişiklikler yapılmasını zorunlu hale getirmektedir. Sindirim sistemine uygulanan cerrahi girişimlerde, besinlerin sindirimi ve emilimi süreci bozulabilmektedir. Sindirim sistemi dışındaki ameliyatlarda ise beslenme fonksiyonunda farklı beslenme şekilleri uygulanmaktadır.

Cerrahi süreçte beslenme durumu, hastanın iyileşme sürecini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Bazı hastalıklar hastanın enerji dengesini olumsuz etkilemekte, ağızdan beslenmeyi güçleştirmekte, kanser gibi hastalıklarda aşırı kilo kaybına neden olmaktadır. Kilo kaybının yanı sıra fazla kilo olan hastalarda ameliyat sürecinde olumsuz durumlar da yaşanmaktadır. Özellikle kronik hastalığı olan ve cerrahi girişim geçirecek hastalarda beslenme, hastanın tedavinin desteklenmesi, komplikasyonların önlenmesi, hastalık yükünün hafifletilmesi açısından önemlidir(1).

Ameliyat sürecinde cerrahi stres, bireylerde çeşitli nedenlerle metabolik dengesizlikler ortaya çıkarmaktadır. Aynı zamanda ameliyatlarda bireylerde, beslenme ve vitamin yetersizliği ile zarar görmelerine, yara iyileşmesinde bozulmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle ameliyat sonrası dönemde yeterli ve dengeli beslenme ile vitamin desteği önemli hale gelmektedir (2).

¹ Dr. Öğr.Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, nuriye.degirmen@ksbu.edu.tr

² Prof. Dr., Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, sibelilhan@halic.edu.tr

³ Prof. Dr., Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, nevkanan@yahoo.com

bozulma gibi sorunlar oluşabilmektedir. Bu süreçlerin yönetiminde hemşireler, birey ve ailesinin yaşam şekli değişimlerine ve uyumuna destek olmalı, uyumsuzluklarını engellemeli ve baş etme becerilerinin geliştirilmesini sağlamalıdır (3-22-25).

Ameliyat Sonrası Vitamin Desteğiyle Bağlantılı Olarak Hemşirelik Bakımı Önerileri

- Bireylere hemşireler tarafından vitamin desteğinin ve doğal vitamin besin kaynaklarının önemi, fazla, eksik alım riskleri ve etkin miktarda alımının yararları konusunda bilgilendirme yapılmalıdır (25).
- Beslenme hakkında bilgiler yazılı ve sözel açıklamalar şeklinde yapılır.
- Bakım programı bireyin yaşam stiline ve gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır.
- Mümkünse, her gün kullanılacak vitamin doz miktarı düşürülüp tedaviler basite indirgenebileceği bireye açıklanmalıdır.
- Bilgiler ve bakım planı bireyin eşi ya da yakınlarına da anlatılmalıdır.
- Bireylerin evlerinde kendi bakımlarının nasıl yapacakları, hatırlatıcı metotlar ve davranış stratejileri anlatılmalıdır.
- Vitaminlerin fazla ve yetersiz kullanımı sonuçları, yan etkileri öğretilmelidir ve gereken durumda doz ya da tiplerinin değişimine hazır bulunulması konusunda farkındalık oluşturulmalıdır.
- Bireylere hemşire prosedürüne bağlı kalmaları hususunda iletişim içerisinde olmaları bildirilmeli ve sorun yaşadıklarında bilgilendirilmeleri sağlanmalıdır.
- Güvenli destek sistemleri ve bireyin ekonomik açıdan zorlamayacağı bakım fırsatları oluşturulmalıdır (3-4-22).

SONUÇ

Günümüz sağlık hizmeti alanı karmaşık ve çok boyutlu hale gelmiştir. Bakımda hemşireler ameliyat sonrası bakım uygulamaları konusunda bilinçli olmalı, vitamin desteği konusunda bilgilendirilmeli,

etik anlayışları ile güçlendirilmelidirler. Hasta beklentileri, mesleki değerleri ve güven çerçevesi içerisinde kanıta dayalı bilimsel bilgiyi kullanarak, genel kabul gören mesleki talimatlara uyarak, güncel bakım kılavuzlarını kullanarak hastaya yardım ile yaklaşımda bulunmaları önerilir. Bakım sunumunda hasta için en iyi ve yararlı olan uygulamaları tercih etmeleri önerilmektedir (26). Toplumun ise vitamin desteği, yeterli, dengeli beslenme konusunda bilinçlendirilmesi, eğitilmesi, farkındalık oluşturulması, kaliteli bakımın planlanıp, uygulanması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Manisalı, E. Yetişkin bireylerde rutin dışı değerlendirilen antropometrik ölçümlerin kronik hastalıklar ve beslenme ilişkisinin değerlendirilmesi. Biruni Üniversitesi, SBE, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Yüksek lisans programı, Danışman : Çelik F. İstanbul, 2019.
2. Çakır, G. Gürsoy, A. Gönül, A. Ameliyat öncesi distresin ameliyat sonrası döneme etkileri. 9. Ulusal Türk ve Ameliyathane Hemşireliği Kongresi, Poster Bildiri, Muğla, 12-15 Kasım 2015.
3. Çelebi, D. Yılmaz, E. Cerrahi hastalarda enteral ve parenteral beslenmede kanıta dayalı uygulamalar ve hemşirelik bakımı, *IGUSABDER*, 2019; (7):714-731.
4. Çilingir, D. Candaş, B. Cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme protokolü ve hemşirenin rolü, *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017;20(2):137-143.
5. Dumlu, EG. Bozkurt, B., Tokaç, M. Kiyak, G. Özkardeş, AB. Yalçın, S. Kılıç, M. Cerrahi hastalarda malnütrisyon ve beslenme desteği, *Ankara Medical Journal*, 2013;13 (1):33-39.
6. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Ankara, (2012), *Hemşirelik, Ameliyathane ve Ameliyat Sonrası Hemşirelik Bakımı*, 20-06-2022 tarihinde http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul.adresinden_ulaşılabilir.
7. Batar, N. Alphan, ME. Sleeve gastrektomi sonrası ilk altı ayda besin öğeleri alımının bazı biyokimyasal parametrelere etkisi, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2019;21(3):223-232.
8. Gonçalves, LB. Jesus, NMT. Gonçalves, MB. Dias, LCG. Jesus Deiró, TCB. Preoperative Nutritional Status and Clinical Complications in the Postoperative Period of Cardiac Surgeries, *Braz J Cardiovasc Surg*, 2016;31 (5): 371-380.
9. Bayır, H. Tekelioğlu, ÜY. Koçoğlu, H. Akkaya, A. Demirhan, A. Bilgi, M. Erdem, K. Dağlar, B. Yıldız, İ. Açık kalp cerrahisinde malnütrisyon oranları ve ilişkili risk faktörlerinin araştırılması, *GKDA Derg*, 2014; 20(4):209-214.
10. Sauer, AC. Goates, S. Malone, A. Mogensen, KM. Gewirtz, G. Sulz I. Moick, S. Laviano, A. Hiesmayr, M. Prevalence of Malnutrition Risk and the Impact of Nutrition Risk on Hospital Outcomes: Results From nutritionDay in the U.S. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2019; 0 (0): 1-9.

11. Narendra, K. Kiss, N. Margerison, C. Johnston, B. Chapman, B. Impact of nutritional status/risk and post-operative nutritional management on clinical outcomes in patients undergoing gastrointestinal surgery: a prospective observational study, *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 2020; 33 : 587–597.
12. Bayraktaroğlu, E. Bariyatrik cerrahi sonrası uzun dönemde beslenme durumlarının beslenme kalitesine etkisi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Danışman: Erdem N.Z. İstanbul, 2020:1-84.
13. TTP Farmakoloji (2022), *Vitaminler ve tedavideki yerleri*, 20-06- 2022 tarihinde <https://sistem.nevsehir.edu.tr/bizdosyalar/> adresinden ulaşılmıştır.
14. Alıç N. Samur G. Bariyatrik cerrahi sonrası malnütrisyonun değerlendirilmesi ve tedavisinde güncel yaklaşımlar, *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2022; 7(1): 112-124.
15. Bal, BS. Finelli, FC. Shope, TR. Koch TR. Nutritional deficiencies After bariatric surgery, *Nature Reviews Endocrinology*, 2012; 8: 544-556.
16. Snyder-Marlow, G. Taylor, D. Lenhard, MJ. Nutrition care for patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy for weight loss. *J Acad Nutr Diet*. 2010;110(4):600-7.
17. Aslan, A. Kirdemir, V. Atay, T. Baykal, Y.B. Aytekin, Ö. Aydoğan F.C. Diz osteoartritli hastalarda artroskopik debridman sonrası eklem içi hyaluronik asitle birlikte peroral E vitamini tedavisinin etkinliği: prospektif, randomize, kontrollü çalışma, *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.*, 2012;58:199-203.
18. Yıldırım, F. Ünal, M. Karabacak, H. Ergül, Z. Majör abdominal cerrahi geçirmiş kritik hastada hiperlaktateminin nadir bir nedeni: tiamin eksikliği, *Yoğun Bakım Derg*, 2017; 8: 54-6.
19. Bilinmez, KD. Koç, ZÖ. Açık kalp ameliyatı sonrası C vitamini desteğinin bazı kan parametreleri üzerine etkisi, *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2022; 5(1):31-39.
20. Kutluay Köklü, AH. Uğar Çankal, DA. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler içerisinde beslenmenin yeri the role of nutrition in factors affecting wound healing, *Atatürk Üniv. Dış Hek. Fak. Derg.* 2013; 7 :135-141.
21. Williams, J. R. (2006) *Dünya Tabipler Birliği Tıp Etiği El Kitabı*, Çeviren: Civaner, M. World Medical Association, Gözden geçirilmiş 3. Baskı.
22. Eyi, S. Kanan, N. Akyolcu N. Ameliyat sırası dönemde kaliteli hemşirelik bakımına ulaşmada hemşirenin rolü. *F.N. Hem. Derg*, 2017; 25(2): 126-138.
23. Akbayrak, N. Erkal İlhan, S. Ançel, G. Akbayrak, SG. (2007) *Hemşirelik Bakım Planları Kitabı*, Alter yayıncılık, 1. Baskı.
24. Akpınar, N. B. Ceran, M. A. Kronik hastalıklar ve rehabilitasyon hemşireliği. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2019; 3(2): 140-152.
25. Özdemir, Ü. Taşcı S. Kronik hastalıklarda psikososyal sorunlar ve bakım. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2013;1 (1):57-72.
26. Erol, F.S. Özveren, M.F. Yılmaz, N. Topsakal, C. K vitamini eksikliğine bağlı infantil akut spontan subdural hematom: olgu sunumu, *Erciyes Tıp Dergisi*, 2000; 22 (2): 98-101.

BÖLÜM 40

COVID-19 HASTALIĞI TEDAVİSİNDE VİTAMİNLERİN ROLÜ

Said ALTİKAT¹

GİRİŞ

Aralık 2019 da Dünyada daha önce de gördüğümüz Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV) benzeri bir hastalık ortaya çıktı. SARS-CoV-2 olarak bildiğimiz yeni etken hastalığı olan COVID-19 çıkış yeri olan Çin'den Avrupa'ya oradan da tüm Dünyaya hızla yayıldı. Daha önce de buna benzer Orta Doğu Solunum Sendromu Korumavirüsü denilen MERS-CoV ve H1N1 influenza A gibi benzer viral pandemiler, gerek tanıda gerekse tedavi ve çeşitli tıbbi stratejiler için sağlık alanında bizlere önemli bir deneyim kazandırmıştı. Fakat diğer hiçbirisi bunun kadar küresel çapta tıbbi, sosyolojik, psikolojik ve ekonomik bir yıkıma neden olmamıştı.(1) SARS-CoV benzeri RNA virüsleri, yıkıcı yayılmacılık ve mutasyonlar hız bakımından diğerlerinden farklı olduğu zaten bilinen bir gerçektir.(2) COVID-19 salgını, çeşitli tedavi stratejilerine rağmen pandemi döneminde iki yıla yakın hız kesmeden yoluna devam etmiştir. Pandeminin ilk zamanlarında aşının bulunmadığındaki belirsizlikler, küresel olarak tedarikindeki eksiklikler, kişisel uygulamalarındaki paradokslar

ve toplumsal hayattaki yok edici yansımaları bakımından COVID-19 gerçekten dünyanın son iki yılını kendine esir etmiştir.

Belirti vermeyen taşıyıcılardan, şiddetli ARDS dediğimiz Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna ve nihayetinde ölüme varan hasta yelpazesine karşın virüs davranışı ve konak cevabının belirsizliği dolayısıyla, etkin bir tedavi prensibinin ortaya konamaması nedeniyle (3) Tıp Dünyası şu soruyu sormuştur, “ bu kadar fark nereden kaynaklanmaktadır ve acilen neler yapılmalıdır?” Bununla ilgili muhtemel çeşitli vitamin ve mineral eksikliğine yönelik “yerine koyma” dediğimiz tedavi prensipleri geliştirilmeye başlanmış, çeşitli farmakolojik ürünler, bitkisel kaynaklı ajanlar ve çeşitli bilimsel veya bilimsel olmayan maddeler tedavide denenmiş (4) ve kanıta dayalı tedavi modellerine ihtiyaç duyulmuştu. Bir dönem semptomatik destek tedavisi tedavinin ana stratejisi olmuştu.

İmmün beslenmenin esasını oluşturan vitamin ve mineral takviyesinde amaç bağışıklık sisteminin düzenlenmesidir. (5) Bu tedavi prensibi hastalığın şiddetinin azalmasında, proinflatuar

¹ Prof.Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AD. sayit.altikat@ksbu.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-
2. Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLoS Biol*. 2018;16:e3000003. doi: 10.1371/journal.pbio.3000003
3. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: Virus dynamics and host response. *Lancet Infect. Dis*. 2020;20:515–516. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30235-8
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-
5. Calder P.C. Immunonutrition. *Br. Med. J.* 2003;327:117–118. doi: 10.1136/bmj.327.7407.117.
6. Soares A.D.N, Costa K.A, Wanner S.P et al. Dietary glutamine prevents the loss of intestinal barrier function and attenuates the increase in core body temperature induced by acute heat exposure. *Br. J. Nutr.* 2014;112:1601–1610. doi: 10.1017/S0007114514002608.
7. Mizock B.A. Immunonutrition and critical illness: An update. *Nutrition*. 2010;26:701–707. doi: 10.1016/j.nut.2009.11.010.
8. Beale R.J, Bryg D.J, Bihari D.J. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit. Care Med*. 1999;27:2799–2805. doi: 10.1097/00003246-199912000-00032
9. Heyland D.K, Dhaliwal R, Suchner U, et al. Antioxidant nutrients: A systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med*. 2005;31:327–337. doi:10.1007/s00134-004
10. Pontes-Arruda A, Aragão A.M.A, Albuquerque J.D. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med*. 2006;34:2325–2333. doi:10.1097/01.CCM.0000234033.656 57
11. Li C, Bo L, Liu W, et al. Enteral immunomodulatory diet (omega-3 fatty acid, γ -linolenic acid and antioxidant supplementation) for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2015;7:5572–5585. doi: 10.3390/nu 7075239.
12. Nelson J.L, DeMichele S.J, Pacht E.R, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *J. Parenter. Nutr.* 2003;27:98–104. doi: 10.1177/0148607103027002 98.
13. Michienzi SM, Badowski ME. Can vitamins and/or supplements provide hope against coronavirus? *Drugs in Context*. 2020;9:1–29. doi: 10.7573/dic.2020-5-7.
14. Tay M.Z, et al (2020) Inflammation and intervention, pp 363–374
15. Ni W, Yang X, Yang D, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):1–10. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.
16. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S, COVID-19 pathophysiology: a review. In: *Clinical immunology*. Academic Press Inc., pp 108427. 10.1016/j.clim.2020.108427.
17. Shakoor H, Feehan J, Dhaheri A.S, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19? *Maturitas*. 10.1016/j.maturitas.2020.08.003
18. Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K, et al. Be well: a potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*. 10.1016/j.maturitas.2020.08.007
19. Derbyshire E, Delange J. COVID-19: is there a role for immunonutrition, particularly in the over 65s? *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. 2020;3(1):100–105. doi: 10.1136/bmjnp-2020-000071.
20. Kumar P, Kumar M, Bedi O, et al. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology*. 2021 Jun 10 : 1–16. doi: 10.1007/s10787-021-00826-7
21. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 10.3390/nu12010236
22. Magdalena P.A, Pop A, Iordache F, et al Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy. *Eur J Med Chem*. 2022 Mar 15; 232: 114175. Published online 2022 Feb 4. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114175
23. Ng W.H, Tipih T, Makoah N.A, et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis. *mBio*. 2021;12 e03647-2
24. Loffredo L, Violi F. COVID-19 and cardiovascular injury: a role for oxidative stress and antioxidant treatment? *Int. J. Cardiol*. 2020;312:136.
25. Moldogazieva N.T, Mokhosoev I.M, Melnikova T.I, et al. Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2019;14. Article ID 3085756
26. Cheeseman K.H, Slater T.F. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull*. 1993;49:481–493.
27. Wang J.Z, Zhang R.Y, Bai J. An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. *Int. J. Cardiol*. 2020;312:137–138.
28. Loffredo L, Martino F, Zicari A.M, et al. Enhanced NOX-2 derived oxidative stress in offspring of patients with early myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*. 2019;293:56–59
29. Perrone L.A, Belser J.A, Wadford D.A, et al. Inducible nitric oxide contributes to viral pathogenesis following highly pathogenic influenza virus infection in mice. *J. Infect. Dis*. 2013;207 1576–158.
30. Abulmeaty M.M.A, Aljuraiban G.S, Shaikh S.M, et al. The efficacy of antioxidant oral supplements on the progression of COVID-19 in non-critically ill patients: a randomized controlled trial. *Antioxidants (Basel)* 2021;10:804.
31. Ntyonga P.M.P. COVID-19 infection and oxidative stress: an underexplored approach for prevention and treatment? *Pan Afr. Med. J.* 2020;35:12. doi: 10.11604/pamj.2020.35.2.2287.

32. Merad M, Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:355–362.
33. Ruan Q, Yang K, Wang W. Et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–848. 1294-1297
34. Liu F, Zhu Y, Zhang J. et al. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10
35. Pisoschi A.M, Pop A, Iordache F. et al. Oxidative stress mitigation by antioxidants-an overview on their chemistry and influences on health status. *Eur. J. Med. Chem.* 2021;209: 112891.
36. Johnson E.J, Russell R.M. In: *Encyclopedia of Dietary Supplements*. second ed. Coates P.M, et al. editors. Informa Healthcare; London, New York: 2010. Beta-carotene; pp. 115–120.
37. Ross A. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. tenth ed. Shils M., Shike M., Ross A., Caballero B., Cousins R., editors. Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore: 2006. Vitamin A and carotenoids; pp. 351–375.
38. Ross C.A. In: *Encyclopedia of Dietary Supplements*. second ed. Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R., Cragg G.M., Levine M., Moss J., White J.D., editors. Informa Healthcare; London, New York: 2010. Vitamin A; pp. 778–791
39. Huang Z, Liu Y, Qi G, et al. Role of vitamin A in the immune system. *J. Clin. Med.* 2018;7:258. doi: 10.3390/jcm7090258.
40. Retinol[C20H30O]—PubChem. [(accessed on 17 August 2020)]; Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Retinol>.
41. Lidén M, Eriksson U. Understanding retinol metabolism: Structure and function of retinol dehydrogenases. *J. Biol. Chem.* 2006;281:13001–13004. doi: 10.1074/jbc.R500027200
42. Lefebvre P, Martin PJ, Flajollet S, et al. Transcriptional Activities of Retinoic Acid Receptors. *Vitam. Horm.* 2005;70:199–264. doi: 10.1016/S0083-6729(05)70007-8.
43. Tanumihardjo SA. Vitamin A: Biomarkers of nutrition for development *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:658S–65S. doi: 10.3945/ajcn.110.005777.
44. Tang G. Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91:1468S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28674G.
45. Dao D.Q, Ngo T.C, Thong N.M, et al. Is vitamin A an antioxidant or a pro oxidant? *J. Phys. Chem. B.* 2017;121:9348–9357. doi: 10.1021/acs.jpcc.7b07065
46. Jørgensen M.J, Hein K.L, Hempel C, et al. The effect of vitamin A supplementation and diphtheria-tetanus-pertussis vaccination on parasitaemia in an experimental murine malaria model. *Scand. J. Infect. Dis.* 2011;43:296–303. doi: 10.3109/00365548.2010.535845.
47. Benn C.S. Combining vitamin A and vaccines: Convenience or conflict? *Dan. Med. J.* 2012;59:B4378.
48. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition.* 2020;74:110835. doi: 10.1016/j.nut.2020.110835.
49. Hashimoto S, Hayashi S, Yoshida S, et al. Retinoic acid differentially regulates interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist production by human alveolar macrophages. *Leuk. Res.* 1998;22:1057–1061. doi: 10.1016/S0145-2126(98)00119-
50. Yang C, Yang X, Du J, et al. Retinoic acid promotes the endogenous repair of lung stem/progenitor cells in combined with simvastatin after acute lung injury: A stereological analysis. *Respir. Res.* 2015;16:140. doi: 10.1186/s12931-015-0300-9.
51. Trottier C, Colombo M, Mann K.K, et al. Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. *FASEB J.* 2009;23:3203–3212. doi: 10.1096/fj.09-129288.
52. Raverdeau M, Mills KHG. Modulation of T cell and innate immune responses by retinoic acid. *J Immunol.* 2014;192(7):2953–2958. doi: 10.4049/jimmunol.1303245.
53. Matikainen S, Ronni T, Hurme M, et al. (1996) Retinoic acid activates interferon regulatory factor-1 gene expression in myeloid cells.
54. Angulo A, Chandraratna RA, LeBlanc JF, Ghazal P. Ligand induction of retinoic acid receptors alters an acute infection by murine cytomegalovirus. *J Virol.* 1998;72(6):4589–4600. doi: 10.1128/JVI.72.6.4589-4600.1998.
55. Li B, Wang Y, Shen F, et al. Identification of retinoic acid receptor agonists as potent hepatitis B virus inhibitors via a drug repurposing screen. *Antimicrob Agents Chemother.* 10.1016/j.antiviral.2019.04.009
56. Gudas LJ Emerging roles for retinoids in regeneration and differentiation in normal and disease states. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Cell Biol Lipids.* 1821(1):213–21. 10.1016/j.bbalip.2011.08.002.
57. Palace V.P, Khaper N, Qin Q, et al. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biol. Med.* 1999;26:746–761.
58. Dao D.Q, Ngo T.C, Thong N.M, et al. Is Vitamin A an antioxidant or a pro-oxidant? *J. Phys. Chem. B.* 2017;121:9348–9357.
59. Samad N, Dutta S, Sodunke T.E, et al. Fat-soluble vitamins and the current global pandemic of COVID-19: evidence-based efficacy from literature review. *J. Inflamm. Res.* 2021;14:2091–2110.
60. Jovic T.H, Ali S.R, Ibrahim N, et al. Could vitamins help in the fight against COVID-19? *Nutrients.* 2020;12:2550.
61. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine storm” in COVID-19. *J. Infect.* 2020;80:607–613.
62. Al-Sumaidai M.M, Ghazzay H, Al-Dulaimy W.Z.S. Therapeutic effect of Vitamin A on severe COVID-19 patients. *EurAsia J. BioSci.* 2020;14:7347–7350.
63. Stephensen C.B, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *Br. J. Nutr.* 2021;126:1663–1672.
64. Li R, Wu K, Li Y, et al. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging-US.* 2020;12:15784–15796

65. U. Gröber, M.F. Holick, The coronavirus disease (COVID-19) - a supportive approach with selected micro-nutrients, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* DOI:10.1024/0300-9831/a000693.
66. Fiorino S, Gallo C, Zippi M, et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin. Exp. Res.* 2020;32: 2115–2.
67. WHO I.M.A.I. Vol. 1. WHO; Geneva: 2012. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/77751> (District Clinician Manual: Hospital Care for Adolescents and Adults: Guidelines for the Management of Common Illnesses with Limited Resources).
68. Sarohan A.R. COVID-19: endogenous retinoic acid theory and retinoic acid depletion syndrome. *Med. Hypotheses.* 2020;144:110250
69. Thirumdas R, Kothakota A, Pandiselvam R, ET AL. Role of food nutrients and supplementation in fighting against viral infections and boosting immunity: a review. *Trends Food Sci. Technol.* 2021;110:66–77.
70. Timoneda J, Rodríguez-F.L, Zaragoza R, ET AL. Vitamin A deficiency and the lung. *Nutrients.* 2018;10:1132.
71. Spinass E, Saggini A, Kritas S.K, et al. Crosstalk Between Vitamin B and Immunity. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2015;29:283–288.
72. European Union EU Register on Nutrition and Health Claims. [accessed on 21 August 2020]; Available online: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public
73. Calder PC, Carr A.C, Gombart A.F., et al. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients.* 2020;12:1181. doi: 10.3390/nu12041181.
74. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci.* 2020;251:15. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117627.
75. Jin Z, Du X, Xu Y, et al. Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature.* 2020;582:289–293. doi: 10.1038/s41586-020-2223-y.
76. Serseg T, Benarous K, Yousfi M. Hispidin and lepidine E: Two natural compounds and folic acid as potential inhibitors of 2019-novel coronavirus Main Protease (2019-nCoV-Mpro), molecular docking and SAR study. *Curr. Comput. Aided. Drug Des.* 2020 doi: 10.2174/1573409916666200422075440.
77. Jovic T.H, Stephen R.A, Nader I, et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients.* 2020 Sep; 12(9): 2550. Published online 2020 Aug 23. doi:10.3390/nu12092550
78. Lindschinger M, Tatzber F, Schimetta W, et al. Randomized pilot trial to evaluate the bioavailability of natural versus synthetic Vitamin B complexes in healthy humans and their effects on homocysteine, oxidative stress, and antioxidant levels. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 doi: 10.1155/2019/6082613.
79. Calder PC et al (2020) Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients.* 10.3390/nu12041181
80. Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K, et al. Be well: a potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas.* 2021;144:108–111.
81. Ozdemir Z.O, Senturk M, Ekinci D. Inhibition of mammalian carbonic anhydrase isoforms I, II and VI with thiamine and thiamine-like molecules. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 2013;28:316–319.
82. Kumar P, Kumar M, Bedi O, et al. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Infammoparmacology.* 2021;29:1001–1016.
83. Nagai A, Matsumiya H, Hayashi M, et al. Effects of nicotinamide and niacin on bleomycin-induced acute injury and subsequent fibrosis in hamster lungs. *Experimentallungresearch.* 1994;20(4):263–281. doi: 10.3109/01902149409064387.
84. Mehmel M, Jovanović N, Spitz U. Nicotinamide riboside the current state of research and therapeutic uses. *Nutrients.* 2020;12(6):1616. doi: 10.3390/nu12061616.
85. Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome. *J Autoimmunity.* <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>
86. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J. Med. Virol.* 2020;92:479–490.
87. Peterson C.T, Rodionov D.A, Osterman A.L, et al. Vitamins and their role in immune regulation and cancer. *Nutrients.* 2020;12:3380
88. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. *Cells.* 2018;7(7):84. doi: 10.3390/cells7070084.
89. Desbarats J. Pyridoxal 5'-phosphate to mitigate immune dysregulation and coagulopathy in COVID-19, Preprints 2020, 2020050144, DOI:10.20944/preprints202005.0144.v1.
90. Van W.V, Luus H.G, Heyns AdP. The in vivo effect in humans of pyridoxal-5- phosphate on platelet function and blood coagulation. *Thromb. Res.* 1992;66:657–668.
91. Kumar V, Jena M In silico virtual screening-based study of nutraceuticals predicts the therapeutic potentials of folic acid and its derivatives against COVID-19. 10.1007/13337-020-00643-6.
92. Sheybani Z, Dokoohaki M.H, Negahdaripour M, et al. The role of folic acid in the management of respiratory disease caused by COVID-19. *ChemRxiv.* 2020 doi: 10.26434/chemrxiv.12034980.v1.
93. Kumar V, Kancharla S, Jena M.K. In silico virtual screening-based study of nutraceuticals predicts the therapeutic potentials of folic acid and its derivatives against COVID-19. *Virusdisease.* 2021;32:29–37.
94. Chalupsky K, Kračun D, Kanchev I, et al Folic acid promotes recycling of tetrahydrobiopterin and protects against hypoxia-induced pulmonary hypertension by recoupling endothelial nitric oxide synthase. *Antioxidants Redox Signal.* 2015;23:1076–1
95. Wiltshire E, Peña A.S, MacKenzie K, et al. High dose folic acid is a potential treatment for pulmonary hypertension, including when associated with COVID-19 pneumonia. *Med. Hypotheses.* 2020;143:110142.

96. Meisel E, Efros O, Bleier J, et al. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Nutrients*. 2021;13:812.
97. Zhang Y, Guo R, Kim S.H, et al. SARS-CoV-2 hijacks folate and one-carbon metabolism for viral replication. *Nat. Commun*. 2021;12:1676.
98. Mikkelsen K, Stojanovska L, Prakash M, et al. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas*. 2017;96:58–7
99. Nemazannikova N, Mikkelsen K, Stojanovska L, et al. Is there -a link between vitamin B and multiple sclerosis? *Med. Chem*. 2018;14:170–180.
100. Sabry W, Elemary M, Burnouf T, et al. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA) *Transfus. Apher. Sci*. 2020;59: 1027
101. Stipp M.M. SARS-CoV-2: micronutrient optimization in supporting host immunocompetence. *Int. J. Clin.Case Rep. Rev*. 2020;2(2) doi: 10.31579/2690-4861/024.
102. Wolffenbuttel B.H.R, Wouters H.J.C.M, HeinerFokkema M.R, et al The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Mayo Clin. Proc.:Innov. Quality Outcomes*. 2019;3:200–214.
103. Grangé S, Bekri S, Artaud M. E, et al. Adult-onset renal thrombotic microangiopathy and pulmonary arterial hypertension in cobalamin C deficiency. *Lancet*. 2015;386(9997):1011
104. Calder P.C, Carr A.C, Gombart A.F, et al. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020;12:1181.
105. Manzanares W, Hardy G. Vitamin B12 pharmaconutrition for COVID-19. *Rev. Nutr. Clin. Metab*. 2021;4:65–69.
106. Dos Santos L.M.J. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biol. Pharm. Sci*. 2020;11:1–5.
107. Manzanares W, Hardy G. Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2010;13:662–668.
108. Tan C.W, Ho L.P, Kalimuddin S, et al. A cohort study to evaluate the effect of combination vitamin D, magnesium and vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. *Nutrition*. 2020;79–80:111017.
109. Padayatty S.J, Levine M. Vitamin C: The known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis*. 2016;22:463–493. doi: 10.1111/odi.12446. [
110. Wang Y, Russo T.A, Kwon O, et al. Ascorbate recycling in human neutrophils: Induction by bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997;94:13816–13819. doi: 10.1073/pnas.94.25.13816
111. Nualart F.J, Rivas C.I, Montecinos V.P, et al. Recycling of vitamin C by a bystander effect. *J. Biol. Chem*. 2003;278:10128–10133. doi: 10.1074/jbc.M210686200.
112. Thomas W.R, Holt P.G. Vitamin C and immunity: An assessment of the evidence. *Clin. Exp. Immunol*. 1978;32:370–379.
113. Webb A.L., Villamor E. Update: Effects of antioxidant and non-antioxidant vitamin supplementation on immune function. *Nutr. Rev*. 2007;65:181–217. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00298.x.
114. Hemilä H. *Vitamin C*. Springer; Milano, Italy: 1998. Vitamin C and infectious diseases; pp. 73–85.
115. Goode H.F., Webster N.R. Free radicals and antioxidants in sepsis. *Crit. Care Med*. 1993;21:1770–1776. doi: 10.1097/00003246-199311000-00029.
116. Akaike T, Suga M, Maeda H. Free radicals in viral pathogenesis: Molecular mechanisms involving superoxide and NO. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1998;217 doi: 10.3181/00379727-217-44206.
117. Peterhans E. Oxidants and antioxidants in viral diseases: Disease mechanisms and metabolic regulation. *J. Nutr*. 1997;127:962S–965S. doi: 10.1093/jn/127.5.962S.
118. Hemilä H. *Doctoral Thesis*. University of Helsinki; Helsinki, Iceland: 2006. Do Vitamins C and E Affect Respiratory Infections?
119. Chen Y., Luo G., Yuan J., et al. Vitamin C mitigates oxidative stress and tumor necrosis factor-alpha in severe community-acquired pneumonia and LPS-induced macrophages. *Mediat. Inflamm*. 2014;2014:426740. doi: 10.1155/2014/426740.
120. Carr AC, Maggini S. Vitamin C, and immune function. *Nutrients*. 2017;9 (11):1211. doi: 10.3390/nu9111211.
121. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(4):708. doi:10.1002/14651858. pub4.
122. Hemilä H, Chalker E (2013) Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane database Syst Rev*. 10.1002/14651858.CD0009 80. pub4
123. Kashiouris M.G, L'Heureux M, Cable C.A, et al. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients*. 2020;12(2):292. doi: 10.3390/nu12020292.
124. Baladia E, Pizarro AB, Rada G Vitamin C for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *medRxiv*. 10.1101/2020.04.28. 20083360
125. Bae M, Kim H. The role of vitamin C, vitamin D, and Selenium in immune system against COVID-19. *Molecules*. 2020;25:5346.
126. Hoang B.X, Shaw G, Fang W, et al. Possible application of high-dose vitamin C in the prevention and therapy of coronavirus infection. *J. Glob. Antimicrob. Resist*. 2020; 23:256–26
127. Kornberg M.D, Bhargava P, Kim P.M, et al. Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Science*. 2018;360: 449 453.
128. Lips P, Van Schoor N.M. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011;25:585–591. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.002
129. Carpagnano G.E, Di Lecce V, Quaranta V.N, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J. Endocrinol. Invest*. 2021;44:765–771.
130. Mendy A, Apewokin S, Wells A.A, et al. Factors associated with hospitalization and disease severity in a racially and ethnically diverse population of COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020;6:20137323. doi: 10.1101/2020.06.25.20137323. 25.
131. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, et al. The link between COVID-19 and Vitamin D a systematic review and meta-analysis. *Metab. Clin. Exp*. 2020;119:154753

132. Di Filippo L, Formenti A.M, Rovere-Querini P, et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine*. 2020; 68:475–47
133. Liu J, Han P, Wu J, et al. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J. Infect. Public Health*. 2020;13:1224–1228
134. Nieto TJLE, Verdía BC, Jimenez GJM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*. 2015;485:330–339.
135. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181:281–292.
136. Ulivieri F.M, Banfi G, Camozzi V, et al. Vitamin D in the Covid-19 era: a review with recommendations from a G.I.O.S.E.G. expert panel. *Endocrine*. 2021;72:597–603
137. Jain S.K, Parsanathan R. Can Vitamin D and L-Cysteine co-supplementation reduce 25(OH)-Vitamin D deficiency and the mortality associated with COVID-19 in African Americans? *J. Am. Coll. Nutr.* 2020;39:694–699
138. Rondanelli M, Miccono A, Lamborghini S, et al. Self-care for common colds: The pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds-Practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2018;2018:5813095. doi: 10.1155/2018/5813095
139. Vankadari N, Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: Glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9:601–604. doi: 10.1080/22221751.2020.1739565
140. Skariyachan S, Challapilli S, Packirisamy S, et al. Recent aspects on the pathogenesis mechanism, animal models and novel therapeutic interventions for middle east respiratory syndrome coronavirus infections. *Front. Microbiol.* 2019;10:569. doi: 10.3389/fmicb.2019.00569
141. Liu P.T, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311:1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933.
142. Adams J.S, Ren S, Liu P.T, et al. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol.* 2009;182:4289–4295. doi: 10.4049/jimmunol.0803736
143. Martínez-M.J, Hernandez J.C, Urcuqui-I.S. Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Mol. Cell. Biochem.* 2020;464:169–180. doi: 10.1007/s11010-019-03658-w.
144. Maghbooli Z, Sahraian M.A, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020;15
145. Quesada-Gomez J.M, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020;202:10571
146. Bilezikian J.P, Bikle D, Hewison M, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur. J. Endocrinol.* 2020;185:R133–R147.
147. Greiller C.L, Martineau A.R. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240–4270.
148. A. Roth, S. Lütke, D. Meinberger, et al. LL-37 fights SARS-CoV-2: the Vitamin D-inducible peptide LL-37 inhibits binding of SARS-CoV-2 spike protein to its cellular receptor angiotensin converting enzyme 2 in vitro, *bioRxiv*, 10.1101/2020. 12.02. 408153.
149. Shiozawa K, Shiozawa S, Shimizu S, et al. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits pokeweed mitogen-stimulated human B-cell activation: an analysis using serum-free culture conditions. *Immunology*. 1985;56:161
150. Bruce D, Ooi J.H, Yu S, et al. Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse. *Exp. Biol. Med.* 2010;235:921–927.
151. Xu Y, Baylink D.J, Chen C.S, et al. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J. Transl. Med.* 2020;18:322.
152. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi S.M. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev. Med. Virol.* 2019;29
153. Gruber-Bzura B.M. Vitamin D and influenza-prevention or therapy? *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2419
154. Yaqinuddin A, Ambia A.R, Alaujan R.A. Immunomodulatory effects of Vitamin D and Vitamin C to improve immunity in COVID-19 patients. *J. Health Allied Sci.* 2022;12:1–6.
155. Cantorna M.T, Snyder L, Lin Y.D, et al. Vitamin D and 1,25(OH) 2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7:3011–3021. [
156. Xiao D, Li X, Su X, et al. Could SARS-CoV-2-induced lung injury be attenuated by vitamin D? *Int. J. Infect. Dis.* 2021;102:196–202.
157. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 2018;10:1656.
158. Sloka S, Silva C, Wang J, et al. Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. *J. Neuro inflammation*. 2011;8:56.
159. Kaiko G.E, Horvat J.C, Beagley K.W, et al. Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response? *Immunology*. 2008; 123:326–338.
160. Chen Y, Zhang J, Ge X, et al. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κB activation by interacting with IκB kinase β protein. *J. Biol. Chem.* 2013;288:19450–19458.
161. Silberstein M. COVID-19 and IL-6: why vitamin D (probably) helps but tocilizumab might not. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;899:174031.
162. Xu J, Yang J, Chen J, et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol. Med. Rep.* 2017;16:7432–7438.
163. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 2020;76:14–20.

164. Wösten V.A.R.M, Lutter R, Specht P.A, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J. Pathol.* 2011;225:618–627
165. Hansdottir S, Monick M.M. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam. Horm.* 2011;86:217–237.
166. Han J.E, Jones J.L, Tangpricha V, et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016;4:59
167. Meydani S.N, Leka L.S, Fine B.C, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: A randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2004;292:828–836. doi:10.1001/jama.292.7.828
168. Meydani S.N. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. *JAMA.* 1997;277:1380–1386. doi: 10.1001/jama.1997.035404100580
169. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2020;15:700–704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
170. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8: 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
171. Beck M.A, Handy J, Levander O.A. Host nutritional status: The neglected virulence factor. *Trends Microbiol.* 2004;12:417–423. doi: 10.1016/j.tim.2004.07.007.
172. Tavakol S, Seifalian A.M, Vitamin E at a high dose as an anti-ferroptosis drug and not just a supplement for COVID-19 treatment, *Biotechnol. Appl. Biochem.* 10.1002/bab.2176.
173. Murni I.K. Prawirohartono E.P.Triasih R. Potential role of Vitamins and Zinc on acute respiratory infections including Covid-19. *Glob. Pediatr. Health.* 2021;8:18.
174. Maggini S, Maldonado P, Cardim P, et al. Vitamins C, D and zinc: synergistic roles in immune function and infections. *Vitam. Miner.* 2017;6:3.
175. Hakamifard A, Soltani R, Maghsoudi A, et al. The effect of vitamin E and vitamin C in patients with COVID-19 pneumonia; a randomized controlled clinical trial. *Immunopathol. Persa.* 2021;8:e08. doi: 10.34172/ipp.2022.08.
176. Hubicka U, Padiasek A, Žuromska W.B, et al. Determination of Vitamins K1, K2 MK-4, MK-7, MK-9 and D3 in pharmaceutical products and dietary supplements by TLC-Densitometry. *Processes.* 2020;8(7):870. doi: 10.1021/jf204194z.
177. Janssen R, Walk J. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in Covid-19-related disease severity. *Med Hypotheses.* 2020;144:110218. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110218.
178. Mccann J.C, Ames B.N (2020) Vitamin K, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? 1–3. 10.3945/ajcn.2009.27930
179. Klok F.A, Kruip M.J.H.A, Meer N.J.M et al., Arbous M.S, Gommers D.A.M.P.J, Kant K.M, Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
180. Hodges S.J, Pitsillides A.A, Ytrebø L.M, et al. In: *Vitamin K2: Vital for Health and Wellbeing.* Gordeladze J, editor. IntechOpen; 2017. Anti-inflammatory actions of vitamin K. Chap. 8.
181. Janssen R, Visser M.P.J, Dofferhoff A.S.M, et al. Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in Coronavirus disease 2019. *Br. J. Nutr.* 2021;126:191–198
182. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, et al. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br. J. Haematol.* 1996;93:460–463.
183. Crowther M.A, McDonald E, Johnston M, et al. Vitamin K deficiency and D-dimer levels in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2002;13:49–52.
184. Becker R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020;50:54–67.
185. Dofferhoff A.S.M, Piscaer I, Schurgers L.J, et al. Reduced vitamin K status as a potentially modifiable risk factor of severe COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2021;73:e4039
186. Piscaer I, van den Ouweland J.M.V, Vermeersch K, Low Vitamin K status is associated with increased elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Med.* 2019;8:1116.
187. Riphagen I.J, Keyzer C.A, Drummen N.E.A, et al. Prevalence and effects of functional Vitamin K insufficiency: the PREVEND study. *Nutrients.* 2017;9:1334
188. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506
189. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062
190. Klok F.A, Kruip M.J.H.A, van der Meer N.J.M, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020;191:145–147.
191. Reiffel J.A. An important indirect drug interaction between dronedarone and warfarin that may be extrapolated to other drugs that can alter gastrointestinal function. *Am. Heart J.* 2011;161:e5.
192. Ghobadi-M. H, Matin S, Nemat A, et al. The effects of conjugated linoleic acid supplementation on the serum levels of Interleukin-6 and Sirtuin-1 in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2019;54:OA3582
193. da Costa C.A.S. Likely positive effect of alpha-linolenic acid supplementation on the lung and the negative effect of it on the adipose tissue of COVID-19 patients. *Nutr. Food Sci.* 2020;51:878–882.
194. Ross A.C., Stephensen C.B. Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *Faseb. J.* 1996;10:979–985
195. Lammi C., Arnold A. Food-derived antioxidants and COVID-19. *J. Food Biochem.* 2021;45
196. Irriguique T., Berrocal B. COVID 19: up to 82% critically ill patients had low Vitamin K value. *Nutr. J.* 2021;20:66
197. Bakaloudi D.R., Chourdakis M. A critical update on the role of mild and serious vitamin D deficiency prevalence and the COVID-19 epidemic in Europe. *Nutrition.* 2022;93:111441.

BÖLÜM 41

ANTİOKSİDAN VİTAMİNLER

Said ALTİKAT¹

OKSİDATİF STRES VE OKSİDANLAR

Şu anda "oksidanlar ile antioksidanlar arasında, oksidanların tarafına kayan bir dengesizlik ve ayrıca redoks sinyal mekanizmalarında bir bozukluk ve kontrol kaybına yol açan bir dengesizlik ile moleküler hasar" olarak tanımlanan Oksidatif stres; önceleri "prooksidan/antioksidan oranında pay oranında artışla ilgili bir metabolik araz olarak yani, prooksidanların artışıyla karakterize bir bozukluk" olarak ifade edilmişti. (1,2)

Oksidatif stres; biyolojik sistemlerdeki iç mekanizmalarda etkenlere karşı koyma kapasitesinin azalmasıyla ilgili olarak bol miktarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminden kaynaklanır. Yüksek miktarlarda biyolojik yapıları sisitemleri ve molekülleri etkileyen tahrip gücü çok fazla olan ve bilindik birçok hastalığın kaynağı olarak tarif edilen Reaktif oksijen türleri, bir veya birden çok eşleşmeyen elektrona sahip serbest radikal moleküllerini ifade eder. Pek çok hastalık ve patolojik süreçlerde serbest radikallerin sebep olduğu Oksidatif stres etmen olarak gösterilmiştir. Süperoksit anyonu radikali ($O_2^{\bullet-}$), nitrik oksit radikali ($\bullet NO$),

hidrojen peroksittir (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($\bullet OH$), üzerinde en fazla çalışılan ve olumsuz etkileri en çok bilinen esas reaktif oksijen türleridir. (3,4)

Oksidatif stres, birçok hastalık sürecinde ortak noktayı göstermesi bakımından önemlidir. ROS üretimi ile vücuttaki antioksidan savunma sistemleri arasında bir dengesizlik varsa bu durum bize, sisteme aşırı yüklenildiği gösterir.(5) ROS, biyolojik hücrelerde enzimatik ve nonenzimatik oluşturulan ve doğrudan veya çeşitli sinyal yollarlarında ara ürünler olarak çıkan ve hücresel hasarlanmalara neden olan oldukça reaktif türlerin bir bütünü olarak karşımıza çıkar. Metabolik yollarla, oksijen molekülü, önce süperoksit sonra hidrojen peroksit daha sonra ise ve hidroksil radikallerine dönüşerek ilerler. Oksijenden su üretimi ETZ de enzimatik bir işlemdir. ROS türlerin üretimi sonucunda hücre zarı yapısında bazı enzim aktivasyonu sonucu lipidhidroperoksit molekülleri oluşur. Buradaki enzimler metaloenzimler olup bazı iyonları içerir.

Substrat konsantrasyonu arttığında ayrışır ve özellikle demir olmak üzere metal iyonları

¹ Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AD., sayit.altikat@ksbu.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Sies H. first ed. Academic Press; 1985. Oxidative Stress.
2. Sies H. Biochemistry of oxidative stress. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 1986;25:1058–1071.
3. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet.* 1994;344:721–724.
4. Pisoschi A.M, Pop A., Iordache F. et al. Oxidative stress mitigation by antioxidants-an overview on their chemistry and influences on health status. *Eur. J. Med. Chem.* 2021;209:112891.
5. Juránek I., Bezek Š. Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species – cause or consequence of tissue injury? *Gen. Physiol. Biophys.* (2005) **24** 263– 278.
6. Spiteller G. Are lipid peroxidation processes induced by changes in the cell wall structure and how are these processes connected with diseases? *Med. Hypotheses* (2003) **60** 69– 83.
7. Webster N.R., Nunn J.F. Molecular structure of free radicals and their importance in biological reactions. *Br. J. Anaesth.* (1988) **60** 98– 108.
8. Granger D.N. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol.* (1988) **255** 1269– 1275.
9. Kang S.M., Lim S., Song H. et al. Allopurinol modulates reactive oxygen species generation and Ca²⁺ overload in ischemia-reperfused heart and hypoxia-reoxygenated cardiomyocytes. *Eur. J. Pharmacol.* (2006) **535** 212– 219.
10. Tan S, Yokoyama Y, Dickens E, et al. Xanthine-oxidase activity in the circulation of rats following hemorrhagic shock. *Free Radic. Biol. Med.* (1993) **15** 407– 414.
11. Terada L.S., Dormish J.J., Shanley P.F. et al. Circulating xanthine oxidase mediates lung neutrophil sequestration after intestinal ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol.* (1992) **263** L394 L401.
12. Grisham M.B, Hernandez L.A, Granger D.N. Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am. J. Physiol.* (1986) **251** G5 67 -G574.
13. Nathan A.T, Singer M. The oxygen trail: tissue oxygenation. *Br. Med. Bull.* (1999) **55** 96– 108.
14. Macdonald J., Galley H.F., Webster N.R. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br. J. Anaesth.* (2003) **90** 221– 232.
15. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a Review. *Eur. J. Med. Chem.* 2015;97:55–74.
16. Cheeseman K.H., Slater T.F. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.* 1993;49:481–493.
17. Bouayed J, Bohn T. Exogenous antioxidants-double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2010;3:228-237. Article ID 267025.
18. S.Altıkat, Çiftçi M, Büyükkuroğlu M.E, "In Vitro Effects of Some Anesthetic Drugs on Enzymatic Activity of Human Red Blood Cell Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase", *Polish Journal of Pharmacology*, "54", 67-71 pp. 2001.
19. Altıkat S, Çoban A, Çiftçi M, et al. "In Vitro Effects of Some Drugs on Catalase Purified From Human Skin", *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, "21(2)", 231-234 pp. 2006, DOI: 10.1080/14756360 500483453.
20. Büyükkuroğlu M. E, Altıkat S, Çiftçi M, "The Effects of Ethanol On Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Enzyme Activity from Human Erythrocytes in Vitro And Rat Erythrocytes in Vivo", *Alcohol and Alcoholism*, "37(4)", 327-329 pp. 2002, DOI: 10.1093/alcalc/37.4.327,
21. Çiftçi M, Beydemir Ş, Altıkat S, et al. "Purification of Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase from Buffalo (Bubalus Bubalis) Erythrocytes and Investigation of Some Kinetic Properties", *Protein Expression and Purification*, 29,304-310 pp.2003, DOI:10.1016/S1046-5928(03)00073 -1
22. Jain S.K. Glutathione and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency can increase protein glycosylation. *Free Radic. Biol. Med.* 1998;24:197–201.
23. Ross C.A. In: *Encyclopedia of Dietary Supplements*. second ed. Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R., Cragg G.M., Levine M., Moss J., White J.D., editors. Informa Healthcare; London, New York: 2010. Vitamin A; pp. 778–791
24. Lidén M, Eriksson U. Understanding retinol metabolism: Structure and function of retinol dehydrogenases. *J. Biol. Chem.* 2006;281:13001–13004. doi: 10.1074/jbc.R500027200
25. Lefebvre P, Martin P.J, Flajollet S, et al. Transcriptional Activities of Retinoic Acid Receptors. *Vitam. Horm.* 2005;70:199–264. doi: 10.1016/ S0083-6729(05)70007-8.
26. Tanumihardjo SA. Vitamin A: Biomarkers of nutrition for development *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:658S–65S. doi: 10.3945/ajcn.110.005777.
27. Tang G. Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91:1468S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28674G.
28. Dao D.Q, Ngo T.C, Thong N.M, et al. Is vitamin A an antioxidant or a pro oxidant? *J. Phys. Chem. B.* 2017;121:9348–9357. doi: 10.1021/acs.jpccb.7b07065
29. Huang Z, Liu Y, Qi G, et al. Role of vitamin A in the immune system. *J. Clin. Med.* 2018;7:258. doi: 10.3390/jcm7090258.
30. Benn C.S. Combining vitamin A and vaccines: Convenience or conflict? *Dan. Med. J.* 2012;59:B4378.
31. Palace V.P., Khaper N., Qin Q., et al. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biol. Med.* 1999;26:746–761.
32. Dao D.Q, Ngo T.C., Thong N.M., et al. Vitamin A an antioxidant or a pro-oxidant? *J. Phys. Chem. B.* 2017;121:9348–9357.
33. Pravkin S.K., Yakusheva E.N., Uzbekova D.G. In vivo analysis of antioxidant and prooxidant, properties of retinol acetate. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;156:220–223.
34. Jovic T.H., Ali S.R., Ibrahim N., et al. Could vitamins help in the fight against COVID-19? *Nutrients.* 2020;12:2550.
35. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition.* 2020;74:110835. doi: 10.1016/j.nut.2020.110835.
36. Hashimoto S, Hayashi S, Yoshida S, et al. Retinoic acid differentially regulates interleukin-1β and interleukin-1 receptor antagonist production by human alveolar macrophages. *Leuk. Res.* 1998;22:1057–1061. doi: 10.1016/S0145-2126(98)00119-

37. Yang C, Yang X, Du J, et al. Retinoic acid promotes the endogenous repair of lung stem/progenitor cells in combined with simvastatin after acute lung injury: A stereological analysis. *Respir. Res.* 2015;16:140. doi: 10.1186/s12931-015-0300
38. Trottier C, Colombo M, Mann K.K, et al. Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. *FASEB J.* 2009;23:3203–3212. doi: 10.1096/fj.09-129288.
39. Raverdeau M, Mills KHG. Modulation of T cell and innate immune responses by retinoic acid. *J Immunol.* 2014;192(7):2953–2958. doi: 10.4049/jimmunol.1303245.
40. Matikainen S, Ronni T, Hurme M, et al. (1996) Retinoic acid activates interferon regulatory factor-1 gene expression in myeloid cells.
41. Angulo A, Chandraratna RA, LeBlanc JF, et al. Ligand induction of retinoic acid receptors alters an acute infection by murine cytomegalovirus. *J Virol.* 1998;72(6):4589–4600. doi: 10.1128/JVI.72.6. 4589-4600.1998.
42. Li B, Wang Y, Shen F, et al. Identification of retinoic acid receptor agonists as potent hepatitis B virus inhibitors via a drug repurposing screen. *Antimicrob Agents Chemother.* 10.1016/j.antiviral.2019.04.009
43. Gudas LJ Emerging roles for retinoids in regeneration and differentiation in normal and disease states. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Cell Biol Lipids.* 1821(1):213–21.10.1016/j.bbalip.2011.08.002
44. Palace V.P, Khaper N, Qin Q, et al. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biol. Med.* 1999;26:746–761.
45. Dao D.Q, Ngo T.C, Thong N.M, et al. Is Vitamin A an antioxidant or a pro-oxidant? *J. Phys. Chem. B.* 2017;121:9348–9357.
46. Samad N, Dutta S, Sodunke T.E, et al. Fat-soluble vitamins and the current global pandemic of COVID-19: evidence-based efficacy from literature review. *J. Inflamm. Res.* 2021;14:2091–2110.
47. Jovic T.H, Ali S.R, Ibrahim N, et al. Could vitamins help in the fight against COVID-19? *Nutrients.* 2020;12:2550.
48. Al-Sumiadai M.M, Ghazzay H, Al-Dulaimy W.Z.S. The therapeutic effect of Vitamin A on severe COVID-19 patients. *EurAsia J. BioSci.* 2020;14: 7347-7350.
49. Higashi-Okai K, Nagino H, Yamada K., Okai Y. Antioxidant and prooxidant activities of B group vitamins in lipid peroxidation. *J. UOEH.* 2006; 28:359–368.
50. Spinass E., Saggini A., Kritas S.K., Cerulli G., Carafa A., Antinolf P., Pantalone A., Frydas A., Tei M., Speziali A., Saggini R., Pandolfi P., Conti P. Crosstalk between vitamin B and immunity. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2015;29:283–288. [PubMed] [Google Scholar]
51. Yadav U.C., Kalariya N.M., Srivastava S.K., Ramana K.V. Protective role of benfotiamine, a fat-soluble vitamin B1 analogue, in lipopolysaccharide-induced cytotoxic signals in murine macrophage. *Free Radic. Biol. Med.* 2010;48:1423–1434.
52. Mikkelsen K, Apostolopoulos V. In: *Nutrition and Immunity.* Mahmoudi M, Rezaei N, editors. Springer; Cham: 2019. Vitamin B1, B2, B3, B5, and B6 and the immune system; pp. 115–125.
53. Hashida S, Yuzawa S., Suzuki N.N., et al. Binding of FAD to cytochrome b558 is facilitated during activation of the phagocyte NADPH oxidase, leading to superoxide production. *J. Biol. Chem.* 2004;279:26378 –26386.
54. Pfeiffer C.M., Schleicher R.L., Caldwell K.L. In: *Encyclopedia of Human Nutrition.* third ed. Caballero B., editor. Elsevier, Academic Press; 2013. Biochemical indices; pp. 156–174.
55. Kumar P, Kumar M., Bedi O., et al. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology.* 2021;29:100110
56. Mikkelsen K., Apostolopoulos V. In: *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science.* Harris J.R., Korolchuk V.I., editors. Springer Singapore; 2018. B vitamins and ageing, biochemistry and cell biology of ageing: part I biomedical science; pp. 451–470.
57. Ueland P.M., McCann A., Midttun Ø., Ulvik A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Mol. Aspects. Med.* 2017;53:10–27.
58. Kuroishi T. Regulation of immunological and inflammatory functions by biotin. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015;93:1091–1096.
59. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019;42:673–685.
60. Courtemanche C., Huang A.C., Elson-Schwab I., Kerry N., Ng B.Y., Ames B.N. Folate deficiency and ionizing radiation cause DNA breaks in primary human lymphocytes: a comparison. *Faseb. J.* 2004;18:209–211
61. Mikkelsen K., Stojanovska L., Prakash M., Apostolopoulos V. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas.* 2017;96:58–71.
62. Wolffenbuttel B.H.R., Wouters H.J.C.M., Heiner-Fokkema M.R., Van der Klauw M.M. The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Mayo Clin. Proc. Innov. Quality Outcomes.* 2019;3:200–214.
63. Manzanares W, Hardy G. Vitamin B12 pharmaconutrition for COVID-19. *Rev. Nutr. Clin. Metab.* 2021;4:65–69.
64. Vissers M.C.M., Wilkie R.P. Ascorbate deficiency results in impaired neutrophil apoptosis and clearance and is associated with up-regulation of hypoxia-inducible factor 1α. *J. Leukoc. Biol.* 2007;81:1236–1244
65. Carr A.C, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017;9: 211.55
66. Tanaka M., Muto N., Gohda E., Yamamoto I. Enhancement by ascorbic acid 2-glucoside or repeated additions of ascorbate of mitogen-induced IgM and IgG productions by human peripheral blood lymphocytes. *Jpn. J. Pharmacol.* 1994;66:451–456.
67. Yaqinuddin A., Ambia A.R., Alaujan R.A. Immunomodulatory effects of Vitamin D and Vitamin C to improve immunity in COVID-19 patients. *J. Health Allied Sci. J. Health Allied Sci.* 2022;12:1–6.
68. Hoang B.X, Shaw G, Fang W, Han B. Possible application of high-dose vitamin C in the prevention and therapy of coronavirus infection. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020;23:256–262.
69. Shiozawa K, Shiozawa S, Shimizu S, et al. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits pokeweed mitogen-stimulated human B-cell activation: an analysis using serum-free culture conditions. *Immunology.* 1985;56:161

70. Bruce D, Ooi J.H, Yu S, et al. Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse. *Exp. Biol. Med.* 2010;235:921–927.
71. Ntyonga P.M.P. COVID-19 infection and oxidative stress: an underexplored approach for prevention and treatment? *Pan Afr. Med. J.* 2020;35:12. doi: 10.11604/pamj.2020.35.2.2287.
72. Xu Y, Baylink D.J, Chen C.S, et al. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J. Transl. Med.* 2020;18:322.
73. Xiao D, Li X, Su X, et al. Could SARS-CoV-2-induced lung injury be attenuated by vitamin D? *Int. J. Infect. Dis.* 2021;102:196–202.
74. Chen Y, Zhang J, Ge X, et al. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κ B activation by interacting with I κ B kinase β protein. *J. Biol. Chem.* 2013;288:19450–19458.
75. Ulivieri F.M, Banfi G, Camozzi V, et al. Vitamin D in the Covid-19 era: a review with recommendations from a G.I.O.S.E.G. expert panel. *Endocrine.* 2021;72:597–603.
76. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 2020;76:14–20.
77. Smith L.L. Another cholesterol hypothesis: cholesterol as antioxidant. *Free Radic. Biol. Med.* 1991;11:47–61.
78. Sardar S, Chakraborty A, Chatterjee M. Comparative effectiveness of vitamin D3 and dietary vitamin E on peroxidation of lipids and enzymes of the hepatic antioxidant system in Sprague-Dawley rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1996;66:39–45.
79. Tagliaferri S, Porri D, De Giuseppe R. et al. The controversial role of vitamin D as an antioxidant: results from randomised controlled trials. *Nutr. Res. Rev.* 2019;32:99–105.
80. Mutlu M, Sariaydin M., Aslan Y. et al. Status of vitamin D, antioxidant enzymes, and antioxidant substances in neonates with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016;29:2259–2263.
81. Jeremy M., Gurusubramanian G., Roy V.K. Vitamin D3 regulates apoptosis and proliferation in the testis of D-galactose-induced aged rat model. *Sci. Rep.* 2019;9:14103.
82. Hekmatdoost Z. Mokhtari A., Nourian M. Antioxidant efficacy of vitamin D. *J. Parathy. Dis.* 2017;5:11–16.
83. Lee W.C., Mokhtar S.S., Munisamy S., Yahaya S., Rasool A. Vitamin D status and oxidative stress in diabetes mellitus. *Cell. Mol. Biol.* 2018;64:60–69.
84. Bruce D, Ooi J.H., Yu S., Cantorna M.T. Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse. *Exp. Biol. Med.* 2010;235:921–927.
85. Shiozawa K., Shiozawa S., Shimizu S., Fujita T. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits pokeweed mitogen-stimulated human B-cell activation: an analysis using serum-free culture conditions. *Immunology.* 1985;56:161–167.
86. Bikle D.D. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016;1376:29–52.
87. Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients.* 2015;7:3011–3021.
88. Sloka S., Silva C., Wang J., Yong V.W. Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. *J. Neuroinflammation.* 2011;8:56.
89. Jovic T.H, Stephen R.A, Nader I, et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients.* 2020 Sep; 12(9): 2550. Published online 2020 Aug 23. doi:10.3390/nu12092550
90. Meydani S.N, Leka L.S, Fine B.C, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: A randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2004;292:828–836. doi:10.1001/jama.292.7.828
91. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2020;15:700–704. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.0
92. Beck M.A, Handy J, Levander O.A. Host nutritional status: The neglected virulence factor. *Trends Microbiol.* 2004;12:417–423. doi: 10.1016/j.tim. 2004.07.007.
93. Richard C., Lemonnier F., Thibault M., Couturier M., Auzepy P. Vitamin E deficiency and lipoperoxidation during adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 1990;18:4–9. doi: 10.1097/000032 46-199001000-00002.
94. Lee G.Y., Han S.N. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients.* 2018;10:1614. doi: 10.3390/nu10111614.
95. Traber M.G., Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic. Biol. Med.* 2007;43:4–15. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.
96. Lobo V., Patil A., Phatak A., Chandra N. Free radicals, antioxidants, and functional foods: impact on human health. *Phcog. Rev.* 2010;4:118.
97. Ramanathan N., Tan E., Loh L.J., Soh B.S., Yap W.N. Tocotrienol is a cardioprotective agent against ageing-associated cardiovascular disease and its associated morbidities. *Nutr. Metab.* 2018;15:6.
98. Miyazawa T., Burdeos G.C., Itaya M., Nakagawa K., Miyazawa T. Vitamin E: regulatory redox interactions. *IUBMB Life.* 2019;71:430–441.
99. Hinman A., Holst C.R., Latham L.C., Bruegger J.J., Ulas G., McCusker K.P., Amagata A., Davis D., Hoff K.G., Kahn-Kirby A.H., Kim V., Kosaka Y., Lee E., Malone S.A., Mei J.J., Richards S.J., Rivera V., Miller G., Trimmer J.K., Shrader W.D. Vitamin E hydroquinone is an endogenous regulator of ferroptosis via redox control of 15-lipoxygenase. *PLoS One.* 2018;13
100. Maggini S., Maldonado P., Cardim P., Newball C.F., Sota Latino E.R. Vitamins C, D and zinc: synergistic roles in immune function and infections. *Vitam. Miner.* 2017;6:3.
101. Hubicka U, Padiasek A, Żuromska W.B, et al. Determination of Vitamins K1, K2 MK-4, MK-7, MK-9 and D3 in pharmaceutical products and dietary supplements by TLC-Densitometry. *Processes.* 2020;8(7): 870. doi: 10.1021/jf204194z.
102. Janssen R, Walk J. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in Covid-19-related disease severity. *Med Hypotheses.* 2020;144:110218. doi:10. 1016/j.mehy. 2020. 110218.
103. Hodges S.J, Pitsillides A.A, Ytrebø L.M, et al. In: *Vitamin K2: Vital for Health and Wellbeing.* Gordeladze J, editor. IntechOpen; 2017. Anti-inflammatory actions of vitamin K. Chap. 8.
104. Janssen R, Visser M.P.J, Dofferhoff A.S.M, et al. Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in Coronavirus disease 2019. *Br. J. Nutr.* 2021;126:191–198

BÖLÜM 42

SELENYUM VE TİROİD HASTALIKLARI

Hüseyin Evren ÖZTÜRKÖĞLU¹

GİRİŞ

İlk olarak 1800lerin başında moder kimyanın babası İsveçli Jöns Jokb Berzelius tarafından keşfedilmiş olup(1), periyodik cetvelde yer almakta ve atom ağırlığı 78.96' dır. Tibet'te seyahat ederken Marco Polo'nun yerel bitkileri yerken atların zehirlenmesi hakkında yazdığı 13. yüzyıla kadar uzanır. O andan itibaren selenyumun toksik özellikleri ve selenyum toksikozu ile ilişkili spesifik hastalıklar yoğun bir şekilde incelenmiştir. Daha sonra yapılan ilk çalışmalara dayanarak, selenyum uzun yıllar sığırlarda "alkali hastalık" gelişimine ve insanlarda konjenital malformasyonların oluşumuna neden olan oldukça toksik bir eser element olarak tanımlanmıştır (2-4). 1987 yılında tanımlanan bir mikro besin olarak selenyum, parlak ve gri görünümünden dolayı ay anlamına gelen Selene kelimesinden türetilmiştir (5).

Selenyumun Doğal Kaynakları ve Organik Formları Selenyum, insan vücuduna mahsul ve hayvancılık ürünleri ile topraktan girer, bu da mikro element arz seviyesinin jeokimyasal yaşam koşullarına bağımlılığını belirler. Selenometiyo-

nin, bitki kaynaklarında ve selenyum mayasında bulunur. Toprakta inorganik formlar bulunur ve biyolojik olarak aktif katkı maddelerinin ana bileşenleridir (6-8).

Selenyum temel eser elementlerden biridir. Selenyum selenoproteinler olarak bilinen belirli proteinlerin işleyişini koordine ettiği, memeli yaşamı için önemli olduğu doğrulandıktan sonra son yıllarda dikkat çekici olmuştur (9). DSÖ ve İyot Küresel Ağı, yetersiz iyot alımının fetal ve doğum sonrası beyin gelişimi ve zeka bölümü üzerindeki zararlı etkileri konusunda kamuoyu ve siyasi farkındalığı artırmada çok başarılı olmasına rağmen, iyot eksikliği bozuklukları henüz ortadan kaldırılamamıştır. Kanıtlar, yeterli iyot alımıyla bile, tiroid hormonunun sentezi, salgılanması, metabolizması ve etkisi için gerekli diğer bazı temel eser elementlerin eksiklikleri nedeniyle tiroid gelişimi ve fonksiyonunun bozulabileceğini göstermektedir. İyot dışında selenyum, demir, çinko, bakır ve kalsiyum bu hormon ağının kontrolünde rol oynar ve özellikle selenyum ve demir, iyi huylu tiroid hastalıklarında epidemiyoloji ve müdahale çalışmalarının gösterdiği gibi beslenme faktörle-

¹ Uzm.Dr., Bandırma Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları dr.evren.1972@gmail.com

Bu çalışmada, 150 ng/mL'den yüksek selenyum seviyelerinde, serum selenyum seviyeleri ile tüm nedenlere bağlı ve kanser mortalitesi arasında küçük bir pozitif ilişki vardı (40).

SELENYUM TOKSİSİTESİ

Selenyum eksikliğinden çok daha az yaygın olmasına rağmen, selenyum toksisitesi, aşırı takviye çok yüksek dozların kazara veya kasıtlı (intihar amaçlı) yutulması veya gıda arzındaki yüksek seviyelerden dolayı bireyleri etkileyebilir. Selenosisin karakteristik özellikleri, alışılmadık derecede yüksek selenyum seviyelerine maruz kalan popülasyon gruplarında ortaya çıkar ve kırılğan saçlar ve kırılğan, kalınlaşmış, tabakalı tırnaklar içerir, bu da bazı durumlarda dökülmeye yol açar, bununla birlikte nefes ve ciltte sarımsak kokusu vardır. Kusma ve akciğer ödemi gibi ek semptomlar, daha akut selenyum zehirlenmesinin bir özelliğidir. Çin'in Hubei eyaletindeki Enshi'de, en belirgin ve yaygın semptomların tırnak ve saç kaybı olduğu bir hastalık salgını, nüfusun neredeyse yarısını etkilediği 1961 ve 1964 yılları arasında zirveye ulaştı. Bu durum daha sonra çok yüksek selenyum içeriğine sahip toprağa atfedilen şiddetli selenoz olarak teşhis edildi. Selenosisin en yüksek prevalansı döneminin, (düşük selenyumlu) pirinç mahsulünün başarısızlığına neden olan ve daha yüksek selenyum içeriğine sahip alternatif mahsullerin tüketimine yol açan kuraklıktan kaynaklandığı tespit edildi (41).

SONUÇ

Pek çok besin maddesiyle karşılaştırıldığında şu anda oldukça sınırlı olan selenyum metabolizması anlayışımızı geliştirmek için çok sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır. Elim mekanizmaları henüz tanımlanmamıştır ve selenyumun vücuttaki çeşitli rolleri karakterize edilmeyi beklemektedir. Kısa ve uzun vadeli maruziyet ve biyokimyasal, fonksiyonel ve sağlık sonuçları ile ilgili sağlam durum ölçümleri geliştirilmelidir. Bununla birlikte, selenyum alımı= durum ve hastalık riski arasındaki ilişki, etkilerinin gözlemlenmesiyle örneklendiği gibi karmaşıktır. f

selenyum takviyesi denemeleri kanser tipine özgüdür (tümörün yeri ve derecesi=hastalığın şiddeti) ve başlangıçtaki selenyum durumuna, alımına, metabolizmasına ve genotipine bağlı olarak popülasyonlara veya bireylere özeldir. Bazı selenyum türlerinin belirli kanser türlerini inhibe etme potansiyeli ve kanser tedavisinde adjuvan olarak olası rolleri daha fazla araştırma gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Combs Jr, G. F. (2015). Biomarkers of selenium status. *Nutrients*, 7(4), 2209-2236
2. Zheng H, Wei J, Wang L, et al. Effects of selenium supplementation on Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:3763565. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3763565>.
3. Szeliga A, Czyzyk A, Niedzielski P, et al. Assessment of serum selenium concentration in patients with autoimmune thyroiditis in Poznan district. *Pol Merkur Lekarski*. 2018;45(268):150-153.
4. Wang W, Mao J, Zhao J, et al. Decreased thyroid peroxidase antibody titer in response to selenium supplementation in autoimmune thyroiditis and the influence of a SEPP gene polymorphism: a prospective, multicenter study in China. *Thyroid*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0230>.
5. Köhrle, J., & Gärtner, R. (2009). Selenium and thyroid. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 23(6), 815-827.
6. Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А., и др. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. – М.: Издательство РАМН; 2002.
7. [Tutel'yan VA, Knyazhev VA, Khotimchenko SA, et al. Selen v organizme cheloveka: metabolism, antioksidantnye svoystva, rol' v kantserogeneze. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2002. (In Russ.)]
8. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine*. 2015; 48(3):756-775. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0477-6>.
9. Combs Jr, G. F. (2015). Biomarkers of selenium status. *Nutrients*, 7(4), 2209-2236.
10. Zimmermann, M. B. (2006). The influence of iron status on iodine utilization and thyroid function. *Annu. Rev. Nutr.*, 26, 367-389.
11. Yu, X., Shan, Z., Li, C., Mao, J., Wang, W., Xie, X., ... & Teng, W. (2015). Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(4), 1594-1601.
12. Jain, R. B., & Choi, Y. S. (2016). Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. *International journal of environmental health research*, 26(1), 75-91.
13. Park, K., Rimm, E., Siscovick, D., Spiegelman, D., Morris, J. S., & Mozaffarian, D. (2011). Demographic and lifestyle factors and selenium levels in men and women in the US. *Nutrition research and practice*, 5(4), 357-364..

14. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, "Vitamin C, vitamin E, selenium, and β -carotene and other carotenoids: overview, antioxidant definition, and relationship to chronic disease," in Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids, N. A. P. (US), Ed., Washington (DC), USA, 2000.
15. J. K. MacFarquhar, D. L. Broussard, P. Melstrom et al., "Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement," *Archives of Internal Medicine*, vol. 170, no. 3, pp. 256–261, 2010.
16. J. Kohrle, "Thyrotropin (TSH) action on thyroid hormone deiodination and secretion: one aspect of thyrotropin regulation of thyroid cell biology," *Hormone and Metabolic Research Supplement*, vol. 23, pp. 18–28, 1990.
17. R. C. Dickson and R. H. Tomlinson, "Selenium in blood and human tissues," *Clinica Chimica Acta*, vol. 16, no. 2, pp. 311–321, 1967.
18. A. Drutel, F. Archambeaud, and P. Caron, "Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians," *Clinical Endocrinology*, vol. 78, no. 2, pp. 155–164, 2013.
19. L. Schomburg, C. Riese, M. Michaelis et al., "Synthesis and metabolism of thyroid hormones is preferentially maintained in selenium-deficient transgenic mice," *Endocrinology*, vol. 147, no. 3, pp. 1306–1313, 2006.
20. Waegeneers N., Thiry C., De Temmerman L., Ruttens A. Belçika'daki genel yetişkin popülasyonu tarafından öngörülen selenyum diyet alımı. *Gıda Katkı Maddeleri ve Kirlenmeler. Bölüm A, Kimya, Analiz, Kontrol, Maruz Kalma ve Risk Değerlendirmesi*. 2013; 30 (2):278–285. doi: 10.1080/19440049.2012.746474.
21. Park, K., Rimm, E., Siscovick, D., Spiegelman, D., Morris, J. S., & Mozaffarian, D. (2011). Demographic and lifestyle factors and selenium levels in men and women in the US. *Nutrition research and practice*, 5(4), 357–364.
22. Rayman, M. P. (2008). Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *British journal of nutrition*, 100(2), 254–268.
23. Tıp Enstitüsü (ABD) Diyet Antioksidanları ve İlgili Bileşikler Paneli; C Vitamini, E Vitamini, Selenyum ve Karotenoidler için NAP (ABD) Diyet Referans Alımları. Washington (DC), ABD: 2000. C vitamini, E vitamini, selenyum ve β -karoten ve diğer karotenoidler: genel bakış, antioksidan tanımlı ve kronik hastalıkla ilişkisi. Ventura, M., Melo, M., & Carrilho, F. (2017). Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *International journal of endocrinology*, 2017.
24. Rayman, M. P. (2004). The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up?. *British Journal of Nutrition*, 92(4), 557–573.
25. Kipp, A. P., Strohm, D., Brigelius-Flohé, R., Schomburg, L., Bechthold, A. E., Leschik-Bonnet, E., ... & German Nutrition Society (DGE). (2015). Revised reference values for selenium intake. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 32, 195–199.
26. Zheng H, Wei J, Wang L, et al. Effects of selenium supplementation on Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:3763565. doi: https://doi.org/10.1155/2018/3763565.
27. Szeliga A, Czyzyk A, Niedzielski P, et al. Assessment of serum selenium concentration in patients with autoimmune thyroiditis in Poznan district. *Pol Merkur Lekarski*. 2018;45(268):150–153.
28. Wang W, Mao J, Zhao J, et al. Decreased thyroid peroxidase antibody titer in response to selenium supplementation in autoimmune thyroiditis and the influence of a SEPP gene polymorphism: a prospective, multicenter study in China. *Thyroid*. 2018. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2017.0230.
29. Duntas LH, Benvenega S. Selenium: an element for life. *Endocrine*. 2015; 48(3):756–775. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-014-0477-6.
30. Kohrle J. Pathophysiological relevance of selenium. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(10 Suppl):1–7.
31. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):155–164. doi: https://doi.org/10.1111/cen.12066.
32. Mao J, Pop V. J., Bath S. C., Vader H. L., Redman C. W., Rayman M. P. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *European Journal of Nutrition*. 2016;55(1):55–61. doi: 10.1007/s00394-014-0822-9.
33. Negro R., Greco G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(4):1263–1268. doi: 10.1210/jc.2006-1821.
34. D. Nacamulli, C. Mian, D. Petricca, F. Lazzarotto, S. Barollo, D. Pozza, ve diğerleri. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 73(2009), s. 121–133. 535–539 12
35. LH Duntas. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (2010), s. 5180–5188.
36. A. Toulis, A.D. Anastasilakis, T.G. Tzellos, D.G. Goulis, D. Kouvelas. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 20 (2010), pp. 1163–1173
37. Bahn R. S. Graves' ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(8):726–738. doi: 10.1056/NEJMra0905750.
38. Marcocci C., Kahaly G. J., Krassas G. E., et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(20):1920–1931. doi: 10.1056/NEJMoa1012985.
39. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K., et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *European Thyroid Journal*. 2016;5(1):9–26. doi: 10.1159/000443828.
40. Bleys J., Navas-Acien A., Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(4):404–410. doi: 10.1001/archinternmed.2007.74.
41. Fairweather-Tait, S. J., Bao, Y., Broadley, M. R., Collings, R., Ford, D., Hesketh, J. E., & Hurst, R. (2011). Selenium in human health and disease. *Antioxidants & redox signaling*, 14(7), 1337–1383.

BÖLÜM 43

FLAVONOİDLERİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE İYON KANALLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Sinan DEĞİRMENCİ ¹
Merve Deniz DEĞİRMENCİ ²

GİRİŞ

Birçok meyve ve sebzede doğal olarak bulunan ve kolaylıkla elde edilebilen, daha önce P vitamini olarak tanımlanmış flavonoidlerin bazı önemli hastalıkların tedavisinde faydalı olduğu bilinmektedir. Bazı araştırmacılar bu kimyasal bileşiklerin kardiyovasküler sistemde etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Flavonoidlerin iyon kanal akımlarına etki ederek bu mekanizmayla bilinen sistemik etkilerini oluşturabileceğini gösteren birçok deneysel çalışma literatürde mevcuttur. Bu bölümde flavonoidlerin genel özellikleri ve kardiyovasküler sistem ve iyon kanalları üzerindeki etkilerini inceleyen elektrofizyolojik çalışmalar derlenmiştir.

FLAVONOİDLER VE GENEL YAPISAL ÖZELLİKLERİ

Flavonoidler, çeşitli bitki türlerinde bulunan bir grup fenolik sekonder metabolittir. Bitkilerde yapıların ve meyvelerin rengine katkıda bulunurlar. Şimdiye kadar 9000'den fazla flavonoid yapısı tanımlanmıştır ve yaygın olarak tüketilen gıdalarda

(meyve ve sebzeler), içeceklerde (kahve ve yeşil çay) yüzlercesinin bulunduğu bilinmektedir. Flavonoidler insanlar için esansiyel besinler değildir ancak flavonoidlerin kanser, diyabet, inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkları önleyebileceği ve hatta iyileştirebileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (1).

Flavonoidler, üç halkalı bir yapıdan oluşurlar: bir heterosiklik halka (C halkası) ile birbirine bağlanan iki benzen halkası (A ve B halkaları) yapısındadır (2). Flavonoidler yapısal düzenlemelerine göre altı sınıfa ayrılırlar: flavonlar, flavonoller, flavan-3-oller, flavanonlar, antosiyanidinler ve izoflavonlar (3). Flavonoidlerin yaygın olarak bulunduğu besinler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Flavonoidler, ilk keşfedildiğinde vitamin olarak kabul edilmiştir. Flavonoidlerin keşfi 1930'lara, Macar bilim adamları Rusznyak ve Szent-Györgyi'nin kırmızı biber ve limon kabuğunda buldukları sitrini izole etmelerine dayanmaktadır ve buna P vitamini adını vermişlerdir. Bu isim, molekülün kılcal damarların geçirgenliğini (permeabilite) düzenlediği için seçilmiştir (4).

¹ Arş. Gör. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., snndegirmenci@gmail.com

² Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi Fizyoloji Kliniği, mervedeniz93@gmail.com

Flavon grubundan asasetinin, umut verici bir atriyal seçici antiaritmik ilaç olarak tanımlanabileceği belirtilmiştir. Asasetin, insan atriyal miyositlerinde ultra-hızlı gecikmiş doğrultucu K^+ akımını (I_{Kur}) ve geçici dışa doğru K^+ akımını (I_{to}) baskılayarak aksiyon potansiyeli süresini uzatmıştır. Aynı çalışmada oral yolla köpeğe verilen asasetin, QT aralığını uzatmadan atriyal refrakter periyodu uzatmış ve bu flavonoidin atrial fibrilasyonu etkili bir şekilde önleyen atriyum seçici bir ajan olduğu iddia edilmiştir (35).

hERG potasyum kanalları, kardiyak repolarizasyonda önemli bir rol oynar ve antiaritmik ilaçların farmakolojik hedeflerindedir. Hesperetin, narenciye flavonoidleri olarak sınıflandırılan flavonoid alt grubuna aittir ve portakaldaki ana flavonoiddir. Hesperetinin hERG potasyum kanalları üzerindeki inhibitör etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, konsantrasyona bağlı bir şekilde hERG potasyum kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir. Hesperetinin, kanal por boşluğunda aromatik bir bağlanma bölgesine erişerek kardiyak hERG kanallarının spesifik bir düşük afiniteli antagonisti olduğu gösterilmiştir (36). Naringenin, iyi bilinen hERG kanalı antagonistlerine benzer farmakolojik özelliklere sahip olup hERG kanallarını inhibe eder. Klinik bakış açısından, bu etkinin hem proaritmik hem de antiaritmik sonuçları olabilir. Bunun fitoterapi ve kardiyolojik hastalıklarda diyet önerileri için önemli etkileri olabilir (37). Bu nedenle flavonoidlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

SONUÇ

Çok sayıda in-vitro ve hayvan çalışması, flavonoidlerin kardiyovasküler hastalıklarla ilgili çoklu risk faktörleri ve yollar üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. İyon kanalları başta sodyum, potasyum ve kalsiyum olmak üzere birçok iyonun hücre içindeki hassas kompozisyonunu belirler. Bu iyonlar hücre haberleşmesi ve uyarılma-kasılma çiftlenimi gibi birçok hayati işlevin ortaya çıkmasını sağlar. Flavonoidlerin sistemik etkileri iyi bilinmektedir

ancak, flavonoidlerin iyon kanalları ve vasküler düz kas fonksiyonu üzerinde doğrudan veya dolaylı etkileri de yapılan çalışmalarla ortaya çıkmaktadır. Flavonoidlerin, iyon kanallarının fonksiyonuna etki mekanizmaları ortaya çıktıkça, kardiyovasküler hastalıklarda yeni ve hedefe yönelik terapötik ajanlar olma potansiyeli artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fusi F, Trezza A, Tramaglino M, Sgaragli G, Saponara S, Spiga O. The beneficial health effects of flavonoids on the cardiovascular system: Focus on K(+) channels. *Pharmacol Res.* 2020;152:104625.
2. do Nascimento RP, Dos Santos BL, Amparo JAO, Soares JRP, da Silva KC, Santana MR, et al. Neuroimmunomodulatory Properties of Flavonoids and Derivates: A Potential Action as Adjuvants for the Treatment of Glioblastoma. *Pharmaceutics.* 2022;14(1).
3. Ciumarnean L, Milaciu MV, Runcan O, Vesa SC, Rachisan AL, Negrean V, et al. The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. *Molecules.* 2020;25(18).
4. Rusznayk ST, Szent-Györgyi A. Vitamin P: Flavonols as Vitamins. *Nature.* 1936;138(3479):27-.
5. Williamson G, Kay CD, Crozier A. The Bioavailability, Transport, and Bioactivity of Dietary Flavonoids: A Review from a Historical Perspective. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2018;17(5):1054-112.
6. Ingolfsson HI, Thakur P, Herold KF, Hobart EA, Ramsey NB, Periole X, et al. Phytochemicals perturb membranes and promiscuously alter protein function. *ACS Chem Biol.* 2014;9(8):1788-98.
7. Clark JL, Zahradka P, Taylor CG. Efficacy of flavonoids in the management of high blood pressure. *Nutr Rev.* 2015;73(12):799-822.
8. Almeida Rezende B, Pereira AC, Cortes SF, Lemos VS. Vascular effects of flavonoids. *Curr Med Chem.* 2016;23(1):87-102.
9. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol.* 1995;33(12):1061-80.
10. Clarkson TB. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr.* 2002;132(3):566S-95S.
11. Ayşegül Toy MFT, Yusuf Olgar, Esma Nur Okatan, Sinan Değirmenci, Erkan Tuncay, Belma Turan An Investigation on Effects of Pioglitazone in the Heart Function from Rats with Metabolic Syndrome by Using Electrophysiological Techniques. *Journal of Ankara University School of Medicine.* 2015;68(1):8.
12. Fusi F, Spiga O, Trezza A, Sgaragli G, Saponara S. The surge of flavonoids as novel, fine regulators of cardiovascular Cav channels. *Eur J Pharmacol.* 2017;796:158-74.
13. Clare JJ. Targeting ion channels for drug discovery. *Discov Med.* 2010;9(46):253-60.
14. Sobey CG. Potassium channel function in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(1):28-38.

15. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacol Rev.* 2015;67(4):821-70.
16. Reinli K, Block G. Phytoestrogen content of foods—a compendium of literature values. *Nutr Cancer.* 1996;26(2):123-48.
17. Wijetunge S, Aalkjaer C, Schachter M, Hughes AD. Tyrosine kinase inhibitors block calcium channel currents in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;189(3):1620-3.
18. Chiang CE, Chen SA, Chang MS, Lin CI, Luk HN. Genistein directly inhibits L-type calcium currents but potentiates cAMP-dependent chloride currents in cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;223(3):598-603.
19. Campos-Toimil M, Orallo F. Effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate in Ca²⁺-permeable non-selective cation channels and voltage-operated Ca²⁺ channels in vascular smooth muscle cells. *Life Sci.* 2007;80(23):2147-53.
20. Fusi F, Sgaragli G, Saponara S. Mechanism of myricetin stimulation of vascular L-type Ca²⁺ current. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313(2):790-7.
21. Fusi F, Saponara S, Pessina F, Gorelli B, Sgaragli G. Effects of quercetin and rutin on vascular preparations: a comparison between mechanical and electrophysiological phenomena. *Eur J Nutr.* 2003;42(1):10-7.
22. Liu Y, Niu L, Cui L, Hou X, Li J, Zhang X, et al. Hesperetin inhibits rat coronary constriction by inhibiting Ca(2+) influx and enhancing voltage-gated K(+) channel currents of the myocytes. *Eur J Pharmacol.* 2014;735:193-201.
23. Carullo G, Ahmed A, Trezza A, Spiga O, Brizzi A, Saponara S, et al. A multitarget semi-synthetic derivative of the flavonoid morin with improved in vitro vasorelaxant activity: Role of CaV1.2 and KCa1.1 channels. *Biochem Pharmacol.* 2021;185:114429.
24. Eichhorn B, Dobrev D. Vascular large conductance calcium-activated potassium channels: functional role and therapeutic potential. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2007;376(3):145-55.
25. Grijalva-Guiza RE, Jimenez-Garduno AM, Hernandez LR. Potential Benefits of Flavonoids on the Progression of Atherosclerosis by Their Effect on Vascular Smooth Muscle Excitability. *Molecules.* 2021;26(12).
26. Park WS, Han J, Earm YE. Physiological role of inward rectifier K(+) channels in vascular smooth muscle cells. *Pflugers Arch.* 2008;457(1):137-47.
27. Duarte J, Perez Vizcaino F, Utrilla P, Jimenez J, Tamargo J, Zarzuelo A. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen Pharmacol.* 1993;24(4):857-62.
28. Cogolludo A, Frazziano G, Briones AM, Cobeno L, Moreno L, Lodi F, et al. The dietary flavonoid quercetin activates BKCa currents in coronary arteries via production of H₂O₂. Role in vasodilatation. *Cardiovasc Res.* 2007;73(2):424-31.
29. Sun XH, Ding JP, Li H, Pan N, Gan L, Yang XL, et al. Activation of large-conductance calcium-activated potassium channels by puerarin: the underlying mechanism of puerarin-mediated vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323(1):391-7.
30. Xu YC, Leung GP, Wong PY, Vanhoutte PM, Man RY. Kampeferol stimulates large conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BKCa) channels in human umbilical vein endothelial cells via a cAMP/PKA-dependent pathway. *Br J Pharmacol.* 2008;154(6):1247-53.
31. Saponara S, Testai L, Iozzi D, Martinotti E, Martelli A, Chericoni S, et al. (+/-)-Naringenin as large conductance Ca(2+)-activated K⁺ (BKCa) channel opener in vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol.* 2006;149(8):1013-21.
32. Ding L, Jia C, Zhang Y, Wang W, Zhu W, Chen Y, et al. Bicalin relaxes vascular smooth muscle and lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:325-30.
33. Jin JY, Park SH, Bae JH, Cho HC, Lim JG, Park WS, et al. Uncoupling by (-)-epigallocatechin-3-gallate of ATP-sensitive potassium channels from phosphatidylinositol polyphosphates and ATP. *Pharmacol Res.* 2007;56(3):237-47.
34. Chiang CE, Luk HN, Chen LL, Wang TM, Ding PY. Genistein inhibits the inward rectifying potassium current in guinea pig ventricular myocytes. *J Biomed Sci.* 2002;9(4):321-6.
35. Li GR, Wang HB, Qin GW, Jin MW, Tang Q, Sun HY, et al. Acacetin, a natural flavone, selectively inhibits human atrial repolarization potassium currents and prevents atrial fibrillation in dogs. *Circulation.* 2008;117(19):2449-57.
36. Scholz EP, Zitron E, Kiesecker C, Thomas D, Kathofer S, Kreuzer J, et al. Orange flavonoid hesperetin modulates cardiac hERG potassium channel via binding to amino acid F656. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(9):666-75.
37. Scholz EP, Zitron E, Kiesecker C, Luck S, Thomas D, Kathofer S, et al. Inhibition of cardiac HERG channels by grapefruit flavonoid naringenin: implications for the influence of dietary compounds on cardiac repolarisation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2005;371(6):516-25.