Aile Hekimliği Uygulamalarında ***Vitamin ve Mineraller***

Editörler:
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BAYRAKTAR
Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN
Dr. Öğr. Üyesi Nurhan BAYINDIR DURNA

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI
ATATURK UNIVERSITY PUBLICATIONS

Eser Adı:
Aile Hekimliği Uygulamalarında Vitamin ve Mineraller

Editörler:
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BAYRAKTAR
Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN
Dr. Öğr. Üyesi Nurhan BAYINDIR DURNA

Hakem:
Hakan Hadi KADIOĞLU

Yayınlar Yönetmeni:
Prof. Dr. Bünyamin AYDEMİR

Yayın Kurulu: Prof. Dr. Ahmet SARI, Prof. Dr. Ali UTKU, Prof. Dr. Bülent ÇAVUŞOĞLU, Prof. Dr. Bünyamin AYDEMİR, Prof. Dr. Erdinç ŞIKTAR, Prof. Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU, Prof. Dr. Hasan Tahsin SÜMBÜLLÜ

Dizgi ve Tasarım: Abubekir KALE

Atatürk Üniversitesi Yayınları No: 1378

ISBN: 978-625-69-83-36-6

9 786256 983366

Erişim Adresi: https://ekitap.atauni.edu.tr

Atatürk Üniversitesi Yayınevi Koordinatörlüğü
Sertifika No: 42021
Adres: Prof. Dr. Fuat Sezgin Kütüphanesi Okuma Salonları Binası
Zemin Kat Kampüs-Yakutiye/ERZURUM
E-posta: atayayinevi@atauni.edu.tr
Telefon: 0442 231 62 80

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI
ATATURK UNIVERSITY PUBLICATIONS

atayayinevi

Erzurum 2023 © Copyright Atatürk Üniversitesi Yayınevi
Bu kitapta yer alan tüm yazıların ve görsellerin dil, bilim ve hukuk açısından sorumluluğu yazarlarına aittir. Eserin her hakkı anlaşmalı olarak Atatürk Üniversitesi Yayınevi Koordinatörlüğüne aittir. İzinsiz yayınlanamaz. Kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir.

ATATÜRK
ÜNİVERSİTESİ
YAYINLARI
ATATURK
UNIVERSITY
PUBLICATIONS

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ..... 7

BİRİNCİ BÖLÜM

VİTAMİNLER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER..... 9

A–Vitamini 10
Murat KÖSEDAĞ

C–Vitamini 16
Dr. Öğr. Üyesi Mercan YAĞIZ

D–Vitamini 23
Uzm. Dr. Meryem BETOS KOÇAK

E–Vitamini..... 30
Doç. Dr. Erdal TEKİN

Folik Asit 35
Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK

K–Vitamini 41
Doç. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN

Vitamin B1 (Tiamin) 45
Murat KÖSEDAĞ, Doç. Dr. Mehmet Nuri KOÇAK

Vitamin B2 (Riboflavin)..... 52
Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK

Vitamin B3 (Niasin) 57
Doç. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN

Vitamin B5 (Pantotenik Asit) 62
Doç. Dr. Ali GÜR

Vitamin B6 (Piridoksin) 69
Doç. Dr. Gülden SİNCAN

Vitamin B12 (Kobalamin) 74
Uzm. Dr. Abdulsamet KALKAN, Doç. Dr. Gülden SİNCAN

Biotin (H–Vitamini)..... 80
Dr. Öğr. Üyesi Barış KABAN

MİNERALLER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER 84

Bakır 86
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BAYRAKTAR

Çinko 93
Uzm. Dr. Elif Sedanur UTLU

Demir..... 99
Dr. Öğr. Üyesi Mercan YAĞIZ

Florür 105
Dr. Öğr. Üyesi Aysun ARAS

İyot 111
Uzm. Dr. Tuğba ARSLAN ŞEN, Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN
Kalsiyum 115
Dr. Öğr. Üyesi Ersan GÜRSOY
Magnezyum 129
Uzm. Dr. Murat ALTUNOK, Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN
Potasyum 136
Dr. Ebru KAZANDIRMAK
Selenyum 139
Uzm. Dr. Meryem BETOS KOÇAK

İKİNCİ BÖLÜM

AİLE HEKİMLİĞİNDE VİTAMİN VE MİNERAL DESTEKLERİ 148
Yenidoğan ve Süt Çocukluğu Döneminde Vitamin ve Mineral Desteği 150
Dr. Salih EREN, Dr. Öğr. Üyesi Ersan GÜRSOY
Oyun ve Okul Çocukluğu Döneminde Vitamin ve Mineral Desteği 163
Uzm. Dr. Pınar GÜRSOY GÜVEN
Adolesan Dönemde Vitamin ve Mineral Desteği 167
Uzm. Dr. Hacı Ahmet AYDEMİR
Erişkin Dönemde Vitamin ve Mineral Desteği 174
Doç. Dr. Kenan TAŞTAN
Prekonsepsiyonel Dönemde ve Gebelikte Vitamin ve Mineral Desteği 177
Op. Dr. Eda BİNGÜL
Lohusalık ve Laktasyonel Dönemde Vitamin ve Mineral Desteği 186
Uzm. Dr. Furkan ŞAKİROĞLU, Uzm. Dr. Hatice Ela ÇAKMAK ŞAKİROĞLU
Ağız ve Diş Sağlığı için Vitamin ve Mineraller 192
Dr. Öğr. Üyesi Doğan DURNA
Görme Sağlığı için Vitamin ve Mineraller 198
Op. Dr. Bahadır UTLU
Saç Sağlığı için Vitamin ve Mineraller 206
Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA
Yara İyileşmesinde Vitamin ve Mineraller 214
Dr. Öğr. Üyesi Murat KARTAL, Dr. Ahmet KÜÇÜK
Kronik Hastalıklarda Vitamin ve Mineral Desteği 225
Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Kaan KURT
Palyatif Bakım ve Evde Bakım Hastalarında Vitamin ve Mineral Desteği 232
Uzm. Dr. Büşra AKPINAR

SONUÇ 238
KAYNAKÇA 238
YAZAR VE KONU DİZİNİ 241

ÖN SÖZ

Aile Hekimliği, koruyucu hekimliği önceleyen, iyilik hâlinin devamı için çabalayan ve hastalık oluşmasına neden olabilecek durumların önceden tespiti için izlem ve takipler yapan temel sağlık hizmet sunumudur. Bu bağlamda Aile Hekimleri, önemli bir koruyucu hekimlik uygulaması olarak, sağlık risk analizi yaparak öneri ve danışmanlıklar yapmakta, doğru, uygun ve dengeli beslenmenin önemini vurgulamakta, gerekirse vitamin ve mineral destekleri vermektedirler.

Aile Hekimliğinde vitamin ve mineral desteklerine, özellikle henüz eksiklik ve yetersizlik oluşmadan önce, bireysel özellikler ve ihtiyaçlar gözetilerek, bir planlama dahilinde ve değerlendirme sonucu başlanılmaktadır. Özel gruplara yönelik ek durumların, risk ve ihtiyaçların öngörülmesi ve belirlenmesi de Aile Hekimliğinin ayrılmaz bir parçasıdır.

Aile Hekimlerinin vitamin ve mineral destekleri sunumunda ve klinik uygulamalarında kullanabilecekleri derli toplu bilgi sunan bir başucu kitabı ihtiyacından yola çıkılarak bu kitabın yazımına karar verilmiştir.

"Aile Hekimliği Uygulamalarında Vitamin ve Mineraller" isimli bu kitabımız, 34 farklı başlıkta, alanında yetkin ve tecrübeli 33 farklı uzman hocamızın gayret ve emekleri ile ortaya çıkmıştır. Kitap konuları tespit edilirken, tüm vitamin ve mineraller değil, genel olarak Aile Hekimliği uygulamalarında yer alan, yaygın olarak taranan, eksikliği veya toksisitesi görülebilen ve tüm Aile Hekimlerinin ilgisini cezbedebilecek vitamin ve mineraller belirlenerek kitabımıza dahil edilmiştir.

Kitabımızda yer verilen vitamin ve minerallerin öncelikle genel özellikleri, sağlığa olan etkileri, kullanım endikasyonları ve dozları, yan etki ve toksik etkileri, öz ama ihtiyacı karşılayacak şekilde bahis konusu yapılmış, daha sonra Aile Hekimliği uygulamalarında ve özel gruplarda kullanımlarına yönelik önemli hususlar ve değerlendirmeler dikkatlere sunulmuştur. Bu bağlamda, ağız ve diş sağlığından göz sağlığına, saç sağlığından palyatif bakıma, birçok özel durum ve ihtiyaca yönelik vitamin ve minerallerin kullanımları seçkin yazarlar tarafından kaleme alınmıştır.

Eserin ortaya çıkışındaki değerli emekleri ve katkıları için tüm yazarlara teşekkürlerimizi sunarız. Kusurdan azade olmayan bu kitabımızın siz kıymetli okuyucuya faydalı olmasını temenni ederiz.

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BAYRAKTAR

Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN

Dr. Öğr. Üyesi Nurhan BAYINDIR DURNA

ATATÜRK
ÜNİVERSİTESİ
YAYINLARI
ATATURK
UNIVERSITY
PUBLICATIONS

BİRİNCİ BÖLÜM

VİTAMİNLER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

A–VİTAMİNİ

Murat KÖSEDAĞ
Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum
kosedagmurat08@gmail.com

GİRİŞ

Biyokimyacı McCollum ve öğrencisi Davis, 1913'te farelerde yaptıkları çalışmalarda, yağda çözünen ve bazı besin kaynaklarında bulunan temel bir maddenin farelerde büyümeyi desteklediğini gözlemlemiş ve daha sonra bu maddeyi suda çözünen temel besinlerden ayırmak için "yağda çözünen A" olarak tanımlamışlardır (1). Sonrasında yapılan çalışmalar, keşfedilen bu maddenin sadece gelişim ve büyüme üstünde değil; farklı birçok önemli metabolik olayda rol üstlendiğini ortaya çıkarmış ve keşfinden günümüze kadar geçen yaklaşık yüz yılı aşkın bu süre içerisinde, A–vitamini metabolizması ve görevlerine odaklanan çalışma ve incelemeler sonucunda çok kapsamlı bir bilimsel literatür birikimi oluşmuştur (2).

A–vitamini genel tanımıyla ester forma sahip, yağda çözünen ve vücutta sentezi olmadığı için diyet veya takviye yoluyla dışarıdan alınması zaruri bir mikro besindir (3). İnsanlarda A–vitamini retinal, retinol ve retinoik asit olarak üç aktif forma sahiptir ve bu formların tümü yüksek konsantrasyonlarda toksik olup hücre dışı sıvılarda ve hücre içinde proteinlere bağlanırlar (4).

A–vitamininin çeşitli formları bağırsak lümeninde misellerde çözünür ve duodenal mukozal hücreler tarafından emilir (5). Retinil esterler ve provitamin A karotenoidler, lümene alındıktan veya absorpsiyondan sonra retinol formuna dönüştürülür. Oluşan retinol daha sonra vücuttaki iki ana aktif A–vitamini formu olan retinal ve retinoik aside oksitlenir (6). A vitamininin çoğu retinil ester formuna dönüştürülerek karaciğerde depo edilir (7).

A–VİTAMİNİNİN BULUNDUĞU BESİN KAYNAKLARI

A–vitamini hayvansal ve bitkisel kaynaklı olarak besinlerden elde edilebilir. Hayvansal kaynaklı A–vitamini önceden oluşturulmuş retinol ve retinil ester şeklindeyken; bitkisel kaynaklı olanlar provitamin A olarak adlandırılan A–vitamini öncülü karotenoidlerdir (5, 8, 9). Hayvansal kaynaklı A–vitamini et ve süt ürünlerinde; özellikle karaciğerde ve balık yağında bulunurken, bitkisel kaynaklı provitamin A ise sebzelerden en çok havuç, turp ve kabakta, ıspanak ve brokolide, tatlı patateste bulunaktadır. Provitamin A meyvelerden muz, elma, kavun, karpuz, Trabzon hurması, avokado, papaya, mangoda bulunmaktadır. Bitkisel yağlardan kırmızı hurma yağı ve kırmızı palmiye yağında bolca bulunurken zeytinyağında ise az miktarda bulunur (5, 7, 10-12).

Gerekli A–vitamini miktarı yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. Aynı zamanda gebelik (günlük önerilen miktar: 770 mcg) ve emzirme durumlarında (günlük önerilen miktar: 1300 mcg) da A–vitamini ihtiyacı artmaktadır. Tablo 1'de A–vitamini için günlük önerilen diyet alım oranları verilmiştir (5).

Tablo 1. A–Vitamini için Önerilen Günlük Diyet Alım Miktarları (5)

Yaş	Erkek	Kadın
Doğumdan 6 aya kadar	400 mcg	400 mcg
7–12 ay	500 mcg	500 mcg
1–3 yıl	300 mcg	300 mcg
4–8 yıl	400 mcg	400 mcg
9–13 yıl	600 mcg	600 mcg
14–18 yıl	900 mcg	700 mcg
19–50 yıl	900 mcg	700 mcg
51 yıl üstü	900 mcg	700 mcg

A–VİTAMİNİNİN FONKSİYONLARI VE EKSİKLİĞİNDE GELİŞEN RAHATSIZLIKLAR

A–vitamininin vücutta birçok fonksiyonu vardır. Birçok metabolik yolakta ve sentezde rol olan A–vitamini genel olarak görmede, vücudun iç ve dış yüzeyini örten epitel doku oluşumunda, savunma sisteminin işleyişinde, üreme hücrelerinin sentezinde, kemiklerin büyümesi ve gelişiminde, aynı zamanda da güçlü bir antioksidan olarak görev almaktadır (13, 14). Örneğin, A–vitamininin aktif formlarından biri olan retinoik asit, bir dizi genin ekspresyonunu düzenlemek için hormon benzeri bir şekilde işlev görmektedir (15). Yine bitkisel kaynaklı beta karoten iyi bir antioksidan olarak bilinmektedir (16).

Görme: A–vitaminin bilinen en başlıca görevi görme olayının gerçekleşmesini sağlamaktır. Görmede etkili olan A–vitamini formu retinaldir. Retinal retinada bulunan ve opsin adı verilen bir proteinle birleşerek ışığa hassasiyeti olan rodopsin pigmentinin oluşumunu sağlar. Böylece karanlıkta görmede rol oynayan rod (çubuk) hücreleri için gerekli rodopsin pigmenti elde edilmiş olunur. Karanlıkta, rod hücrelerinde bulunan retinolun oksidasyonu ile oluşan retinal opsinle birleşerek rodopsini oluşturarak görmeyi sağlarken; ışıklı bir ortama geçildiğinde ise rodopsin retinal ve opsine parçalanır. Tekrar karanlık bir ortama geçildiğinde, aynı şekilde bu iki molekül birleşerek rodopsini oluşturur ve görmeyi sağlarlar (17, 18). A–vitamini eksikliğinde bitot lekeleri, kuru gözler ve gece körlüğü gelişmektedir (19).

Cilt Sağlığı: Derideki aktif A–vitamini formu retinoik asittir. Retinoik asit keratinositlerin çoğalması ve farklılaşmasında rol oynar (20). Retinoidler aynı zamanda epidermisin koruyucu işlevini güçlendirir, transepidermal su kaybını sınırlar, kollojeni bozulmaya karşı korur ve metaloproteinaz aktivitesini inhibe eder (21). Yapılan bir çalışma, retinolün keratinosit proliferasyonunu desteklediğini, epidermal kalınlaşmayı indüklediğini ve herhangi bir önemli yan etki olmaksızın cilt yaşlanma belirtilerini hafiflettiğini göstermekte ve retinolün topikal uygulaması sonucunda gözlerin altındaki kırışıklıklar, ince çizgiler ve ton düzgünlüğü gibi tüm önemli yaşlanma belirtilerini iyileştirdiği tespit edilmiştir (22). A–vitamini eksikliğinde kuru, kaşıntılı cilt ve kırılgan tırnaklar gözlemlenir (19). A–vitamini eksikliği, aynı

zamanda gözde oküler yüzey keratinizasyonuna ve skuamöz metaplaziye yol açmaktadır. Bu durum, vitamin eksikliği düzeltilmediği takdirde ileride görme kaybına sebebiyet verebilmektedir (23).

Bağışıklık Sistemi: A–vitamini özellikle ontogenez sırasında bağışıklık sisteminin gelişiminde önemli rol oynar. Antikor salgılanmasının ve lenfosit popülasyonlarının çoğalmasının retinoidlere bağlı olduğu gösterilmiş ve yapılan çalışmalarla vitamin A ve karotenoid takviyesinin ontogenez sırasında bağışıklık hücresi fonksiyonunu etkileyerek hem hümoral hem de hücresel bağışıklık sisteminin gelişiminde rol oynadığını saptanmıştır (24).

Üreme Sağlığı: A–vitamini doğrudan ve dolaylı olarak üreme fonksiyonları üzerinde önemli bir role sahiptir. Cinsel işlevin düzenlenmesi ve yerine getirilmesini sağlayan organların epitel dokularının normal yapısını ve işleyişini ve dolayısıyla da fetüsün fizyolojik gelişimini sağlamada A–vitamini son derece önemlidir. Yine gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemde, yumurta ve sperm üretiminde A–vitamini gereklidir. Embriyonik gelişim üstünde olumlu etkilere sahiptir. İnfertilitenin etiyolojisi ve patogenezinin temelini oluşturan retinol eksikliği, üreme ve endokrin organların morfolojik yapısında, hormonal durumda, sperm kalitesinde ve üreme fonksiyonunda olumsuz değişikliklere neden olur (25-28).

Antioksidan Etkisi: Yapılan bir çalışmada A–vitamininin dolaylı bir antioksidan olduğu sonucuna varılmış ve dolaylı işlevinin vücuda aracılık eden bir dizi geni transkripsiyonel olarak düzenlemek olduğu saptanmıştır (29). Bilimsel araştırmalarda elde edilen bulgular, A–vitamini türevlerinin kalp hastalığının gelişimini engellemek için etkili antioksidanlar olabileceğini göstermiş ve epidemiyolojik kanıtlar, A–vitamini ve karotenoidlerin kalp hastalığı insidansını azaltmak için önemli diyet faktörleri olduğunu ortaya koymuştur (4). Başka bir çalışmada, A–vitamininin bitkisel formu olan beta karotenle birlikte taurin, kapsaisin ve melatoninin antiproliferatif, antimigrasyon ve antioksidan aktiviteleri ölçülerek karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, tüm bileşiklerin malign hücre canlılığını azalttığı, hücresel göçü artırarak yara kapanmasını önemli ölçüde hızlandırdığı, tüm dozlarda iyi derecede antioksidan etki sağlayan bileşiğin ise beta karoten olduğu tespit edilmiştir (16).

YÜKSEK DOZ A VİTAMİNİ ALIMI VE OLASI YAN ETKİLERİ

Yüksek dozda A–vitamini alımı sonucu kanda artan karoten miktarı deride sarı renkli pigmentlerin birikerek, ksantozis (yalancı sarılık) olarak adlandırılan derinin portakal rengine benzer bir renk almasına sebep olur. Bununla birlikte iştahta azalma ve buna bağlı kilo kaybı, ağız burun kenarında çatlaklar, kılların kabalaşması ve dökülmesi, ekstremitelerde ağrı, periostta kalınlaşma ve kemiklerde bazı lezyonlar görülür (30).

Hipervitaminoz A, osteoklast oluşumunu artırıp, kortikal kemik kütlesini azalttığı ve iskelet kırılganlığına sebep olduğu bilinmektedir. Sıçanlar üstünde yapılan bir çalışmada, kısa bir süre boyunca yüksek doz trans retinoik asit alımının, büyüme hormon seviyelerini azalttığı, kıkırdak ve kemik homeostazını etkilediği ve gelişmekte olan hayvanların kemik büyümesini engellediği gözlemlemişlerdir (31). Bazı epidemiyolojik çalışmalar, artan A–vitamini alımının ve artan serum retinoid düzeylerinin kemik mineral yoğunluğunu azaltabileceğini ve kırık oranını artırabileceğini öne sürmüştür; ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (32). Yine yüksek risk taşıyan kişilerde yüksek doz beta karoten takviyesi almak, klinik deneylerde akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (33).

SONUÇ

A–vitamini hayvansal ve bitkisel kaynaklı besinlerde doğal olarak bulunan ve yeterince alınması sağlık açısından önem arz eden bir vitamin çeşididir. A–vitamini açısından zengin besin kaynakları, günlük A–vitamini ihtiyacını karşılamak için yeterli olacağından diyette mutlaka bu besinlere yeteri kadar yer verilmelidir. Bununla birlikte A–vitamini yüksek dozlarının toksik olduğu ve ciddi yan etkileri dikkate alındığında, tıbbi bir gereklilik olmadan diyete ek takviye A–vitamini preparatları kullanımının doğru bir tercih olmayacağı düşünülebilir.

KAYNAKÇA

1. McCollum EV. The paths to the discovery of vitamins A and D. J Nutr. 1967;91(2):11-6.

2. Goodman DS. Vitamin A and retinoids in health and disease. New England Journal of Medicine. 1984;310(16):1023-31.

3. Sommer A, West KP. Vitamin A deficiency: health, survival, and vision: Oxford University Press, USA; 1996.

4. Palace VP, Khaper N, Qin Q, Singal PK. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. Free Radical Biology and Medicine. 1999;26(5):746-61.

5. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes. Journal of the American Dietetic Association. 2001;101(3):294-.

6. Blaner WS. Vitamin A and provitamin A carotenoids. Present Knowledge in Nutrition: Elsevier; 2020. p. 73-91.

7. WHO F. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. World Health Organization. 2004.

8. Borel P, Drai J, Faure H, Fayol V, Galabert C, Laromiguiere M, et al., editors. Recent knowledge about intestinal absorption and cleavage of carotenoids. Annales de biologie clinique; 2005.

9. Tang G, Qin J, Dolnikowski GG, Russell RM, Grusak MA. Spinach or carrots can supply significant amounts of vitamin A as assessed by feeding with intrinsically deuterated vegetables. The American journal of clinical nutrition. 2005;82(4):821-8.

10. Dawson M. The importance of vitamin A in nutrition. Current pharmaceutical design. 2000;6(3):311-25.

11. Micronutrients I. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington DC: National Academies Press (US); 2001.

12. Booth S, Johns T, Kuhnlein H. Natural food sources of vitamin A and provitamin A. Food and Nutrition Bulletin. 1992;14(1):1-15.

13. Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha MdF, Lins da Silva S, Callou Cruz RdSBL, Carvalho dos Santos C, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. Nutrients. 2019;11(3):681.

14. Spiegler E, Kim Y-K, Wassef L, Shete V, Quadro L. Maternal–fetal transfer and metabolism of vitamin A and its precursor β-carotene in the developing tissues. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids. 2012;1821(1):88-98.

15. Ross AC, Ternus ME. Vitamin A as a hormone: recent advances in understanding the actions of retinol, retinoic acid, and beta carotene. J Am Diet Assoc. 1993;93(11):1285-90; quiz 91-2.

16. Yüce H, Türkmen Nb, Özek Da, Ünüvar S. Taurin, Kapsaisin, Melatonin ve Beta Karotenin L929 Sağlikli Hücreler ve Mcf-7 Meme Kanseri Hücreleri Üzerindeki Antiproliferatif, Antimigrasyon ve Antioksidan Etkilerinin Araştirilması. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University. 2022;46(1):48-61.

17. Antia FP. Clinical dietetics and nutrition: Oxford University Press, Ely House, 37 Dover Street, London Wl; 1973.

18. Hubbard R, Wald G. The mechanism of rhodopsin synthesis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1951;37(2):69-79.

19. Chakraborty U, Chandra A. Bitot's spots, dry eyes, and night blindness indicatE–vitamin A deficiency. The Lancet. 2021;397(10270):e2.

20. Ekasari DP, Puspitasari GD. The Role of Vitamin A in Skin. Journal of Dermatology, Venereology and Aesthetic. 2021;2(2):49-60.

21. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii. 2019;36(4):392-7.

22. Bellemère G, Stamatas GN, Bruère V, Bertin C, Issachar N, Oddos T. Antiaging Action of Retinol: From Molecular to Clinical. Skin Pharmacology and Physiology. 2009;22(4):200-9.

23. Samarawickrama C, Chew S, Watson S. Retinoic acid and the ocular surface. Survey of Ophthalmology. 2015;60(3):183-95.

24. Garcia AL, Rühl R, Herz U, Koebnick C, Schweigert FJ, Worm M. Retinoid-and carotenoid-enriched diets influence the ontogenesis of the immune system in mice. Immunology. 2003;110(2):180-7.

25. Skliarov P, Fedorenko S, Naumenko S, Onischenko O, Holda K. Retinol deficiency in animals: Etiopathogenesis and consequences. Regulatory mechanisms in biosystems. 2020;11(2):162-9.

26. Arkoun B, Dumont L, Milazzo J-P, Way A, Bironneau A, Wils J, et al. Retinol improves in vitro differentiation of pre-pubertal mouse spermatogonial stem cells into sperm during the first wave of spermatogenesis. PloS one. 2015;10(2):e0116660.

27. Hogarth CA, Griswold MD. The key role of vitamin A in spermatogenesis. The Journal of clinical investigation. 2010;120(4):956-62.

28. Livingston T, Eberhardt D, Edwards JL, Godkin J. Retinol improves bovine embryonic development in vitro. Reproductive Biology and Endocrinology. 2004;2:1-7.

29. Blaner WS, Shmarakov IO, Traber MG. Vitamin A anD–vitamin E: will the real antioxidant please stand up? Annual Review of Nutrition. 2021;41:105-31.

30. Güneyli U. Vitamin A: Tanımı Etkinliği ve Gereksinme. Beslenme ve Diyet Dergisi. 1976;5(1):55-66.

31. Shen Q, Wang X, Bai H, Tan X, Liu X. Effects of high-dose all-trans retinoic acid on longitudinal bone growth of young rats. Growth Hormone & IGF Research. 2022;62:101446.

32. Henning P, Conaway HH, Lerner UH. Retinoid receptors in bone and their role in bone remodeling. Frontiers in endocrinology. 2015;6:31.

33. Satia JA, Littman A, Slatore CG, Galanko JA, White E. Long-term Use of β-Carotene, Retinol, Lycopene, and Lutein Supplements and Lung Cancer Risk: Results From thE–vitamins And Lifestyle (VITAL) Study. American Journal of Epidemiology. 2009;169(7):815-28.

C–VİTAMİNİ

Dr. Öğr. Üyesi Mercan YAĞIZ
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzincan
mercan.yagiz@erzincan.edu.tr

GİRİŞ

C–vitamini (Askorbik asit), vücutta birçok fizyolojik ve biyokimyasal süreçler için elzem olan ve suda çözünebilen temel bir mikro besindir (1). C Vitamininin iki biyolojik aktif formu vardır. Bunlar; L-askorbik asit ve L-dehidroaskorbik asittir (2). L-askorbik asit C vitamininin indirgenmiş formu, L-dehidroaskorbik asit (DHA) ise yükseltgenmiş formudur. Her iki form da C vitamini aktivitesi gösterir (3). Ancak dehidro L formu, L formunun ancak %80'i kadar bir aktiviteye sahiptir. L-askorbik asit dehidro, L-askorbik aside kolayca oksitlenirken, dehidro L-askorbik asit de tekrar L-askorbik aside indirgenebilir. Bu iki formun birbirine dönüşebilmeleri askorbik aside redoks aracısı özelliği kazandırır. C–vitamininin vücutta gerçekleştirdiği birçok biyokimyasal ve moleküler fonksiyonlar bu indirgeyici özellik ile açıklanabilmektedir (4).

C–vitamini, birçok hayvanda glikozdan sentezlenebilmektedir. Sentez bazı memelilerde karaciğerde gerçekleşirken, sürüngen ve kuşlarda ise böbreklerde gerçekleşmektedir. İnsanlarda ise C vitamini biyosentez yolağında terminal bir enzim olan L-gulonolakton oksidazı kodlayan gen mutasyonları nedeniyle bu biyosentez yapılamaz ve C vitaminini dışarıdan almak zorunda kalırlar (5, 6).

Askorbik asit hücreye girmeden önce dehidroaskorbik asit şeklindedir, hücreye girdikten sonra askorbik aside dönüşür. Oral yolla alınan C vitamini ince bağırsaklardan çoğunlukla aktif transportla, daha az oranda da pasif transportla emilir. Hem diyetle alınan C vitamininin hem de sentezlenen C vitamininin gerekli dokular içine taşınmasında özel transport sistemlerine ihtiyaç vardır. Askorbik asit hücre içine Na+ eşli vitamin C transporterler (sodium coupled vitamin C transporters: SVCT 1 veya SVCT 2) aracılığı ile girer ve tam olarak aydınlatılamayan bir mekanizma ile hücredeki işleyiş devam eder. C–vitamininin okside formu olan Dehidroaskorbat (DHA) ise hücre içine ve dışına glikoz transporterler (GLUT 3 ve GLUT 1) ile taşınır.

VÜCUT ÇALIŞMASINDAKİ GÖREVLERİ

C–vitamini, kemikler, eklemler, kan damarlarının büyük bir kısmı, dişler ve diş etlerinin oluşumunda rol oynar. Başlıca rolü bağ dokusunun ana protein maddesi olan kollajeni üretmek, immün sistem ve sinir sisteminin işleyişine destek olmak, hormonların aktivasyonunda rol almak ve besinlerin emilim fonksiyonlarına destek olmaktır. Ayrıca lipid ve demir metabolizması üzerinde olumlu etkileri vardır (7). Kemik iliğinde hemoglobin ve eritrositlerin üretiminde görev alır. Kemik kırıklarında ve yaraların iyileşmesinde önemli bir role sahiptir. Sinir iletiminde önemli bir kısmında rol oynar. Miyokard infarktüsü ve aritmileri önleyici etkiye

sahiptir (8). Kapiller frajiliteyi önler. Bunu kapiller damar çeperinin temel yapı taşında yer alan kollajen üzerinden yapar. Dolayısıyla eksikliğinde kapiller frajilite artar ve kanamalar görülebilir (9, 10).

C–vitamini, Fe++ veya Cu++ iyonlarının kofaktörlüğünde moleküler oksijeni kullanarak hidroksilasyon reaksiyonlarında görev alır. Bağ dokuda kollajen biyosentezinde hidroksiprolin ve hidroksilizin oluşumunda yer alması (prolininhidroksiproline dönüşmesi gibi) bu görevlerden biridir. Şayet protokollagen yapısında yer alan aminoasitlerin hidroksilasyonu olmaz ise kollajen fibrilleri arasında çapraz bağlar kurulmaz ve kollajen dokunun bütünlüğü bozulur. Bu önemli bozukluk ise konnektif dokunun fizyolojisini bozar.

C–vitamininin bağ doku metabolizmasında ikincil bir görevi de glikozaminoglikan (ör. kondroitin sülfat, dermatan sülfat) sentezinde gerekli olan sülfat gruplarının transportunu sağlamasıdır. Ayrıca, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondrial membranlar boyunca taşınmasında rol alan karnitin biyosentezinde de C–vitamini aktif rol alır. Bunu lizin ve s-adenozilmetiyonin üzerinden yapar.

C–vitamini, fizyolojik açıdan zararlı radikallerin ve oksidanların birçoğuyla kimyasal reaksiyona giren ve onları nötralize ederek zararsız hâle getiren önemli bir antioksidandır (11). C–vitamini tokoferoksil radikalinin alfa-tokoferole redüklenmesini sağlayarak E Vitamini rejenerasyonunda lipid antioksidanı olarak görev yapmaktadır (12). Ayrıca lipid peroksidasyonunda görev alan süperoksit ve hidroksil radikallerini etkisizleştirerek lipidleri ve hücre zarlarını oksidatif hasara karşı korur (12, 13). Aynı zamanda sıvı ortamlarda oksidazları tutarak da antioksidan görevini devam ettirir (14). C–vitamini, antioksidan etkisiyle esansiyel yağ asitlerini, A ve E Vitaminini oksidasyona karşı koruyarak, özellikle epitel ve mukozanın sekresyon yapan hücrelerinin korunmasında da görev almaktadır (15).

C–vitamini, adrenal medulla, merkezi ve sempatik sinir sisteminde biyojenik aminlerin (katekolamin) biyosentezinde önemli bir yere sahiptir. Dopaminin, norepinefrine hidroksilasyonunda görev alan dopamin β-hidroksilaz enziminin ko-substratıdır. Ayrıca, tirozin metabolizmasında yer alan 4-hidroksifenil pürivik asitten homogentisik asit oluşumundaki hidroksilasyon reaksiyonu için de C Vitamini gereklidir (10).

C–vitamini, Fe++ metabolizmasında, besinlerle alınan ferrik demirin (Fe+++), ferröz (Fe++) hâle dönüştürülmesini arttırır ve demir emilimini kolaylaştırır (Demir Fe++ durumunda bağırsaktan daha kolay absorbe edilir). Ayrıca depo Fe++' in mobilize olmasında da görev alır (özellikle dalakta hemosiderinden).

C–vitamini, hepatik mikrozomal ilaç metabolizmasında da aktif olarak rol alır. Bunu safra asitleriyle atılan ilaçlarda, safra asidi oluşumundaki ilk basamağı (7-α-hidroksikolestrol formasyonu) aktive ederek yapar.

C–vitamini, birçok biyosentetik enzimin yanı sıra gen transkripsiyonu ve epigenetiklerin düzenlenmesinde yer alan çeşitli hidroksilazlar için de bir kofaktördür (16, 17).

Askorbik asidin şiddetli üst solunum yolu hastalıklarının tedavisindeki rolü üzerinde tartışmalar bulunmaktadır (10). C Vitamini alımının soğuk algınlığı, pnömoni ve solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını azaltabildiği ve semptomların süresini kısaltabildiği bulunmuştur (18). Ancak bazı araştırmacılar ise etkisinin olmadığını savunmaktadır (10). Enfeksiyon hastalıklarında fagositik lökositler aktive olduğundan okside bileşikler üretilip salınmaktadır. C Vitamininin bunların oksidan ve inflamatuar etkilerini azalttığı düşünülmektedir.

Obezite, önemli bir küresel sorundur ve oksidatif stres ile ilişkilidir. Aşırı kilo ve dokulardaki yağ fazlalığı, oksidatif stresin kökeni ve oluşumuna katkıda bulunan reaktif oksijen türlerinin üretimini artırmaktadır. C–vitamininin antioksidan aktivitesi, serbest yağ asidi oksidasyonunun bir sonucu olan oksijen radikallerinin azalmasına neden olmaktadır (19, 20).

C–vitamininin kanser üzerine etkisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte, karsinogenez ile ilişkili moleküler hasara karşı koruma, gen ekspresyonunu modüle etme, hücresel sinyali düzenleyerek kanser hücre apoptozunu indükleme ve hücre proliferasyonunu inhibe etme gibi antioksidan özelliklerinden dolayı anti-kanser olduğu düşünülmektedir (21). Dokuları oksidatif hasara karşı etkili bir şekilde koruyan C–vitamini, nitrozaminler gibi kanserojen oluşumları da baskılamaktadır (22).

Son zamanlarda peptid yapılı hormonların (oksitosin, vazopressin vd.) amidasyonu için gerekli olan enzimlerin maksimum aktivitede görev yapabilmelerinin C Vitaminine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Askorbik asit bu enzimlerin maksimum düzeyde çalışması için gerekli prostetik metal iyonunu redükte forma çevirmektedir (10).

Yapılan bir çalışmada yüksek doz C–vitamininin uzun süre kullanımı sonucu kan şekerinde değişiklik olmaksızın glikolize hemoglobinin anlamlı şekilde gerilediği tespit edilmiştir (23). C–vitamininin antioksidan etkili ile hemoglobinin yapısını koruduğu ve özellikle nitritlerin neden olduğu methemoglobinin oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (24).

C–VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ

Diyetle yetersiz C–vitamini alımı, sigara ve alkol kullanımı, kaşeksi, kanser, böbrek yetmezliği veya bağırsaklardaki herhangi bir patoloji nedeniyle absorbsiyonun azalması gibi durumlar C–vitamini eksikliğine neden olabilir (25-27). C Vitamini eksikliği ilerledikçe kollajen üretimi bozulur ve bağ doku zayıflar. Bunun sonucunda peteşi, ekimoz, purpura, eklem ağrısı, gecikmiş yara iyileşmesi, hiperkeratoz ve tirbüşon saç görülebilir. Ödem, ülserasyonlar ve en sonunda da ölümle sonuçlanabilen bir hastalık olan skorbüt en iyi bilinen vitamin C eksikliği hastalığıdır. Skorbüt hastalığının başlangıç belirtileri olarak dişeti değişiklikleri, ekstremitelerde ağrı ve hemorajik durumlar ortaya çıkmaktadır (28).

Vitamin C eksikliğinin genel bir özelliği anemidir. Çünkü skorbüt hastalığında oksitlenmiş folat türevlerinin artan atılımı bildirilmiştir. Vitamin C, antioksidan özellikleri sayesinde besinde ve plazmada folatı stabilize ederek, ayrıca demiri indirgenmiş (Ferröz, Fe2+) formda tutup çözünebilir hem olmayan demirin emilimini artırarak bu durumu önleyebilir. Bunun yanı sıra Vitamin C'de dahil olmak üzere antioksidanların seviyesi düşük olduğunda, kılcal damar kanaması yoluyla hemoliz ve kan kaybı gerçekleşerek anemi süreci hızlanabilmektedir (28, 29).

Skorbütün major klinik bulguları; hemorajik bulgular, saç foliküllerinde hiperkeratozis, hiperkondriazis ve hematolojik anormallikler (demir emiliminin bozulması ve hatalı folat metabolizması sonucu) olarak "4H" Semptomları diye tanımlanmaktadır.

Tüm bu durumlara ek olarak C vitamini eksikliği enfeksiyon, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet, göz hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, psikiyatrik bozukluklar, kemik hastalıkları, deri hastalıkları ve üreme sistemi hastalıkları gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir.

C–VİTAMİNİNİN FAZLA ALINMASI

C–vitamini suda eriyen bir vitamin olarak böbreklerden atılımı mümkündür. Ancak yüksek dozlarda C–vitamini alımının üriner oksalat atımını arttırarak taş oluşum riskini arttırabileceği düşünülmektedir (30, 31). Ayrıca C–vitamini alımının endojen oksalat yapımını arttırarak böbrek taşı oluşum riskini arttırması da bir diğer olası mekanizma olarak belirtilmektedir (32).

GÜNLÜK C–VİTAMİNİ GEREKSİNİMİ

C–vitamini gereksinimlerini ölçmek için yapılan bazı çalışmalarda, en düşük fizyolojik gereksinimin 6,5 ila 10 mg/gün arasında olduğu belirlenmiştir (28). Bu aralık erken eksiklik belirtilerini önlemek veya tedavi etmek için gereken vitamin C miktarıdır. Birçok ülke kendi beslenme rehberlerinde günlük alınması gereken vitamin C miktarını belirtmektedir (Tablo 1). Bu kapsamda Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi farklı yaş gruplarında, gebelik ve emzirme dönemlerinde değişmekle birlikte, yetişkin kadınlar için 95 mg/gün, yetişkin erkekler için 110 mg/gün vitamin C alımını, önerilen yeterli alım düzeyi olarak kabul etmektedir (33).

Tablo 1. Yaşa ve Cinse Göre Günlük C–Vitamini İhtiyacı (34)

	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	C–Vitamini (mg)
Bebek	0-0,5	6	30
	0,5-1	9	35
Çocuk	1-3	13	35
	4-6	20	50
	7-10	38	60
Erkek	11-14	45	90
	15-18	66	100
	19-22	70	75
	23-50	70	75
	>51	70	75
Kadın	11-14	46	75
	15-18	55	80
	19-22	55	70
	23-50	55	70
	>51	55	70
Hamile			100
Laktasyon dönemi			150

C–VİTAMİNİNİN EN ÇOK BULUNDUĞU BESİNLER

C–vitaminin en zengin kaynaklarının başında taze meyve ve sebzeler gelmektedir. Sebze ve meyvelerdeki C–vitamini miktarı; ürünün türüne, olgunluk derecesine, tohumuna, yetiştiği toprağa ve iklime göre değişmektedir. Genellikle ham meyve ve sebzeler olgun olanlarından daha çok C–vitamini içerir. Ancak, kayısı, şeftali ve domates gibi meyvelerin olgun olanlarında C–vitamini miktarı daha fazladır. Güneş ışığı çok gören bitkilerde C–vitamini miktarı daha yüksektir (35).

En çok C–vitamini bulunan meyveler; limon, mandalina, portakal, greyfurt, kuru üzüm, kivi, nar, ananas, frenk üzümü ve çilektir. Erik, kiraz, elma ve armut ise nispeten daha az miktarda C vitamini ihtiva eder. Bu meyvelerden özellikle turunçgiller (limon, greyfurt, portakal), domates ve kivinin kabukları, C vitamini açısından zengindir. Sebzelerden özellikle kuşburnu, domates, karnabahar, havuç, lahana, brokoli, biber, ıspanak, maydanoz, kuru soğan, turp, yer elması ve tere C vitamini açısından zengindir (Tablo 2).

C–vitamini içeren besinlerin özellikle pişirilmesi, saklanması ve doğranması sırasında içinde bulunan vitaminin büyük oranda kaybına neden olabilmektedir. Beklemeye bağlı C vitamini kaybı, bu bitkilerdeki askorbat oksidaz enzim aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kesme işlemi sırasında da askorbat oksidaz serbest hâle gelerek, non-enzimatik atmosferik oksidasyonu sonucu aktive olmaktadır.

Tablo 2. Bazı Meyve ve Sebzelerin Askorbik Asit Düzeyi (35)

	Askorbik Asit (mg/100g)		**Askorbik Asit (mg/100g)**
Kuşburnu	450	Portakal	50
Maydanoz	180	Limon	50
Şalgam Yaprağı	130	Lahana	42
Asma Yaprağı	120	Greyfurt	43
Yeşil Sivri Biber	100	Mandalina	30
Kara Lahana	94	Şeftali	28
Kivi	90	Domates	23
Karnabahar	80	Ahududu	22
Ispanak	50	Böğürtlen	20
Çilek	70	Taze fasulye	20
Kızılcık	55	Nar	10

KAYNAKÇA

1. Lykkesfeldt J. Ascorbate and dehydroascorbic acid as biomarkers of oxidative stress: validity of clinical data depends on vacutainer system used. Nutrition research. 2012;32(1):66-9.

2. Travica N, Ried K, Sali A, Scholey A, Hudson I, Pipingas A. Vitamin C status and cognitive function: a systematic review. Nutrients. 2017;9(9):960.

3. Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. Free Radical Biology and Medicine. 2009;46(6):719-30.

4. Smirnoff N. Ascorbic acid metabolism and functions: A comparison of plants and mammals. Free Radical Biology and Medicine. 2018;122:116-29.

5. Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, Shimizu N, Yagi K. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. Journal of biological chemistry. 1994;269(18):13685-8.

6. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The pharmacokinetics of vitamin C. Nutrients. 2019;11(10):2412.

7. Ely JT. Glycemic modulation of tumor tolerance. Journal of Orthomolecular Medicine. 1996;11:23-34.

8. Balin T. Ganoderma lucidum (Reishi veya Lingh-Chi) mantarının subkritik su ile ekstraksiyonu ve bileşenlerinin tanımlanması: Fen Bilimleri Enstitüsü; 2007.

9. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. New England Journal of Medicine. 1986;314(14):892-902.

10. Levine M, Hartzell W. Ascorbic acid: the concept of optimum requirements. Annals of the New York Academy of Sciences. 1987;498:424-44.

11. Cisternas P, Silva-Alvarez C, Martínez F, Fernandez E, Ferrada L, Oyarce K, et al. The oxidized form of vitamin C, dehydroascorbic acid, regulates neuronal energy metabolism. Journal of neurochemistry. 2014;129(4):663-71.

12. Draper H. Antioxidant role of vitamin E. Atmospheric oxidation and antioxidants. 1993;3.

13. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya. 1995;1:57-63.

14. Başpınar N, Kurtoğlu F. Vitaminler, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ü nitesi, Konya, ISNB. 2003.

15. Newsholme E, Leech A. Biochemistry for the medical sciences: John Wiley & Sons Incorporated; 1983.

16. Monfort A, Wutz A. Breathing-in epigenetic change with vitamin C. EMBO reports. 2013;14(4):337-46.

17. Carr AC, Vissers MC. Synthetic or food-deriveD–vitamin C—are they equally bioavailable? Nutrients. 2013;5(11):4284-304.

18. Kim TK, Lim H, Byun J. Vitamin C supplementation reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: randomised controlled trial. BMJ Mil Health. 2022;168(2):117-23.

19. Drehmer E, Navarro-Moreno MÁ, Carrera S, Villar VM, Moreno ML. Oxygenic metabolism in nutritional obesity induced by olive oil. The influence of vitamin C. Food & function. 2019;10(6):3567-80.

20. Boque N, Campión J, Milagro FI, Moreno-Aliaga M-J, Martinez JA. Some cyclin-dependent kinase inhibitors-related genes are regulated by vitamin C in a model of diet-induced obesity. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2009;32(8):1462-8.

21. Schlueter AK, Johnston CS. Vitamin C: overview and update. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine. 2011;16(1):49-57.

22. Barrita JLS, Sánchez M. Antioxidant role of ascorbic acid and his protective effects on chronic diseases. Oxidative Stress Chronic Degener Dis Role Antioxid. 2013;449:450-84.

23. Davie SJ, Gould BJ, Yudkin JS. Effect of vitamin C on glycosylation of proteins. Diabetes. 1992;41(2):167-73.

24. Burbello A, Baskovich G, Dobrokhotova E, Slesarev V. Protective effect of antioxidants in methemoglobinemia caused by sodium nitrite in experimental studies. Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniia. 1991(8):13-5.

25. Nygaard G, editor On a novel, simplified model framework describing ascorbic acid concentration dynamics. 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2019: IEEE.

26. Deicher R, Hörl WH. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. Kidney and Blood Pressure Research. 2003;26(2):100-6.

27. Monsen ER. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2000;100(6):637.

28. Meeting JFWECoFA, Organization WH. Safety evaluation of certain mycotoxins in food: Food & Agriculture Org.; 2001.

29. Tardy A-L, Pouteau E, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: a narrative review of the biochemical and clinical evidence. Nutrients. 2020;12(1):228.

30. Baxmann AC, De OG Mendonca C, Heilberg IP. Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. Kidney international. 2003;63(3):1066-71.

31. Traxer O, Huet B, Poindexter J, Pak CY, Pearle MS. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. The Journal of urology. 2003;170(2):397-401.

32. Chai W, Liebman M, Kynast-Gales S, Massey L. Oxalate absorption and endogenous oxalate synthesis from ascorbate in calcium oxalate stone formers and non-stone formers. American journal of kidney diseases. 2004;44(6):1060-9.

33. Bakanlığı TS. Türkiye beslenme rehberi TÜBER 2015. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın. 2016;1031:172-217.

34. Visagie M, du Plessis, JP, Laubscher N. Effect of vitamin C supplementation on black mineworkers. South African Medical Journal. 1975;49(22):889-92.

35. Kara C, Okyay N. Bazı Meyve ve Sebzelerde C Vitamini Tayini. Tübitak Eğitimde Bilim Danışmanlığı Projesi, Kayseri'deki Fen ve Teknoloji Öğretmenleri Bilim Danışmanlığı ve Eğitimi Yönünden Destekleme Çalıştayı. 2008;14:20.

D–VİTAMİNİ

Uzm. Dr. Meryem BETOS KOÇAK
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Balıkesir
mrym_abdullah@hotmail.com

GİRİŞ

D–vitamini, insan vücudunda güneş ışığı aracılığıyla sentezlenen bir vitamindir. İlk kez D–vitamini eksiliği 1960'lı yıllarda keşfedilmiştir. Vücutta birçok hastalık ve kalsiyum-kemik dengesi üzerine önemli etkileri vardır (1). D–vitamini, steroid yapıda olup, %90 ultraviyole ışınları (UV) ile ve %10'u diyetle alınan besinlerden üretilir (2,3).

D–vitamininin, ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferol (D3) olmak üzere 2 adet formu bulunmaktadır. İnsan cildinde provitamin D'ler bulunur. İlk sentez basamağında –vitamin D3 formu, güneş ışınlarının ve UV ışınların yardımı ile provitamin D'den sentezlenir. Bu sentez basamağında görev alan ve D–vitaminini bağlayan proteinler (DBP) mevcuttur. Bu proteinler D–vitaminine bağlanarak, ilgili organa taşınmasını sağlarlar. Bu yolakla taşınanlar dışında, geriye kalan D–vitamini albümin ve diğer proteinler aracılığı ile taşınır, %1'den azı serbest hâlde bulunur. Karaciğer, kas- kemik doku ve yağ doku D–vitaminin rastlandığı en sık yerlerdir (4-9).

Bazı besinlerde az da olsa D–vitamini bulunur. Balık, süt, yumurtada az miktarda bulunan D–vitamini, intestinal emilimle vücuda alınır. Bağırsak hücreleri tarafından emilen D–vitamini, şilomikronlar ile dolaşım ağına katılarak karaciğere ulaşır. D–vitamini karaciğer ve böbrekte birtakım hidroksilasyon reaksiyonları gerçekleştirir. Karaciğerde; D–vitamini, 25-hidroksilaz ile 25-hidroksivitamin D (25OHD) çevrilir. Buradan böbreklere geçer ve böbreklerde ise 25-hidroksivitamin D, 1,25-dihidroksivitamin D (1,25OHD)'ye dönüşür. 1,25-dihidroksivitamin D, D–vitaminin aktif formudur. D–vitaminin aktifleşmesine kadar olan yolaklardan da anlaşılacağı gibi bağırsak, karaciğer ve böbrek gibi organlardaki hasar, D–vitamini sentezini direkt sekteye uğratır. Parathormon, kalsiyum, fosfor, kalsitonin seviyeleri ile yakından ilişkilidir (4,5).

D–vitamini sentezinde, önemli olan UV ışınının, geliş açısı da önemlidir. Öğlen saatlerinde, dik gelen güneş ışını ile etkileşim daha fazla olduğundan, özellikle bu saatlerde 15-20 dakika güneşlenilmesi önerilir. Fakat güneşin dik geldiği bu saatlerde, güneş çarpması da fazla olacağından dikkatli olunmalıdır. Öğlen saatleri dışındaki vakitlerde, D–vitamini sentezi daha az ölçüde gerçekleşir. Bu saatlerdeki ışınlar daha çok bronzlaştırıcı etki yapar. Yaz mevsimi ile kış mevsimi arasında da D–vitamini sentezi bakımından önemli fark vardır. Kış mevsiminde genel olarak D–vitamini seviyesi düşer.

Güneşlenmede el-kol ve bacaklar açık olduğundan ortalama 3000 IU, tüm vücut hafif eritem olacak düzeyde güneşlenildiğinde, bu seviye 20000 IU'ya kadar ulaşabilir. Hedeflenen eritem oranı, insanların ten rengine göre farklılık gösterir. Açık tenlilerde, kızarıklık seviyesine ulaşma 15 dakika olarak düşünülürken, koyu tenlilerde bu sürenin en az 3 katı olarak düşünülebilir. Bu konuda, yanılgıya düşünülen diğer bir konu da güneş koruma faktörlü kremlerdir. 15 koruma faktöründen fazla olan kremlerde, D–vitamini sentezi düşmektedir. Yine,

camdan geçerek gelen güneş ışınlarına maruz kalmak, D–vitamini sentezi için yeterli değildir (10).

Kalsiyum ve D–vitamini sıkı ilişki içerisindedir. Hipokalsemi durumunda, parathormon seviyesi yükselir ve böbrekten kalsiyumun geri emilimini arttırır. Bu reaksiyonlar hidroksilasyon reaksiyonu olduğundan 1,25 OHD'de yükselir. Bağırsaklarda da kalsiyum geri absorpsiyonu artar.

D–vitamini eksikliği;

- Crohn, ülseratif kolit, çölyak gibi bağırsak emilim bozukluğu yapan hastalıklarda
- Karaciğer 25-hidroksivitamin dönüşümünün bozulması (hidroksilasyonun gerçekleşmemesi)
- Böbrekte 1,25 OHD dönüşümünün bozulması
- Diyette yetersiz alım
- D–vitamini ilişkili organların, D–vitaminini metabolize edememesi

gibi metabolik süreçlerin sekteye uğraması sonucu olur.

D–VİTAMİNİ DÜZEYİ VE ÖLÇÜMÜ

Kan D–vitamin miktarını belirlemede 25-hidroksivitamin D kullanılır. Kanda D–vitamini düzeyini en iyi gösteren metabolit olan 25-hidroksivitamin D'nin yarılanma ömrü yaklaşık 3 haftadır. Serum D–vitamini ölçümünde 1,25 dihidroksi kullanılmaz. Yarılanma ömrü çok azdır (3-4 saat).

25-hidroksivitamin D, en iyi şekilde yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve sıvı kromatografi/tandem mass spectrometri yöntemleri ile ölçülür.

25-hidroksivitamin D'nin 10 ng/ml'nin aşağısında olması eksiklik olarak görülür. Ortalama D–vitamin düzeyi olarak 30 ng/ml baz alınır. Son yıllarda, D–vitaminin yaygın olarak serumda bakılmasıyla, D–vitamin eksikliği tanısı konulan hasta sayısı da artmıştır. Belirti olamadan da birçok hastaya tanı konulmaya başlanmıştır. Dünyada ve ülkemizde D–vitamini takviyelerine rağmen D–vitamini, hâlâ önemli bir sağlık problemidir (4,7,11).

Rutin olarak kan tahlilinde D–vitamini bakılması önerilmemekle beraber, riskli hastalığı olan veya risk faktörü taşıyan kişilerde serum D–vitamini ölçümü yapılmalıdır.

Peki kimlere yapalım? Kimler yüksek risklidir?

- Malabsorbsiyon sendromu, bağırsak hastalıkları olanlar
- Yetersiz güneş alımı olanlar
- D–vitamini emilimini engelleyen ilaçlar kullananlar
- Obezler
- Kırık riski yüksek olanlar (osteoporoz, yaşlılar)
- Osteomalazi
- Esmer tenliler
- Böbrek ve karaciğer hastalıkları olanlar
- Tiroit-paratiroit hastalıkları olanlar (12,13,14).

Diğer taraftan, fazla D–vitamini alımı toksik etki yaratabilir. Toksik etki düzeyi 150 ng/ml olarak belirtilmiştir. 30 ng/mL üzeri bir değer D–vitamini için yeterlidir. 20-30 ng/mL arası yetersizdir. Eksikliğin ise 10 ng/mL altında olduğu unutulmamalıdır (14).

D–vitamini eksikliği, aynı zamanda kalsiyum ve fosforda da eksikliğe neden olur. Bu durum ilerlerse, klinik olarak hipofosfatemi ve hipokalsemi görülür. Bu mineralleri ve D–vitaminini dengelemek için parathormon artar. D–vitamini, kemik- kalsiyum dengesi, böbrek ve vücut mineralleri için oldukça değerlidir (5). Eksiklik ilerse, kemik absorbsiyonu artar, erişkinde osteomalazi ve çocuklarda raşitizm adı verilir.

Dünyada D–vitamini eksikliği erişkinlerde yaklaşık %41 oranında olup, ülkemizde bu oran yaklaşık %35 ile %75 arasındadır. D–vitamininin, parathormonu baskılaması için seviyesinin 30 ng/ml olması gerekir. Yine aynı düzeyde hastalarda kırık olma ihtimali de azalır (15).

D–VİTAMİN TAKVİYELERİ

Önerilen günlük D–vitamini dozları şunlardır: [40 IU= 1 mikrogram (mcg)]

- ✓ Gebelikte: (en az 20 ng/ml) 600-800 IU
- ✓ Emzirme dönemi: 600-800 IU
- ✓ Yaşlılarda: 600 IU
- ✓ Kırık riski taşıyan 70 üstü hastalar: 800 IU
- ✓ Erişkin erkeklerde: 600 IU
- ✓ Genç kadınlarda: 600-800 IU (11,14)

Günlük D–vitamini alımına ek olarak kalsiyum desteği de unutulmamalıdır.

D–VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ NEDENLERİ

D–vitamini eksikliği her yaş grubunda, ek hastalığı olanlarda ve D–vitamini düzeylerine göre farklı belirtiler gösterir. Erken çocukluk çağında olan D–vitamini eksikliğinde büyüme gelişme geriliği, kemik ve kıkırdak dokunun gelişme bozuklukları, süturların kapanma defektleri gibi sıkıntılar görülebilir. D–vitamini eksikliği, erişkin yaşta daha geç ve daha semptomsuz seyreder. Erişkin kişilerde, kas- kemik ağrıları, yorgunluk, yaygın vücut ağrıları, yaşlılarda; kırıklar, yürüme güçlüğü ile giden bir tablo ortaya çıkabilir (11).

D–vitamini eksikliğine neden olan hastalıklar şunlardır:

- ➢ Bağırsak hastalıkları, emilim bozuklukları,
- ➢ Güneş alımının az olması (kapalı kıyafetlerle güneşe çıkmak, güneş koruyucu krem kullanmak, esmer ten rengi, yanlış saatlerde güneşlenmek)
- ➢ Diyette yetersiz alım,
- ➢ Obezite
- ➢ Gastrik cerrahi,
- ➢ Pankreas yetmezliği,
- ➢ Karaciğer yetmezliği, KC Hastalıkları

- Böbrek hastalıkları (Nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği)
- Kullanılan bazı ilaçlar (stereoidler, antifungal ilaçlar, antiepileptik ilaçlar vs)
- Genetik (16).

D–VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ HASTALIKLARI

Raşitizm: D–vitamini eksikliği olup, kemik dokuya yeterli mineral sağlanamaması sonucu, kemik erozyunu gelişir. Raşitizim, çocuklardaki D–vitamini eksikliği sonucu oluşan kemik defektine verilen addır. Bebeklik çağından itibaren, ülkeler tarafından D–vitamini takviyesi programları yapılmasına rağmen, yine bazı ülkelerde görülmeye devam etmektedir. 25OHD seviyeleri, bu hastalarda, 5 ng/ml seviyesinin altındadır. Çocuklarda yürüyememe, ayağa kalkmakta zorlanma, el-ayak bilek ve eklemlerinde, sternum ve kostalarda harabiyet görülür. Raşitizimli çocuklarda, büyüme gelişme geriliği ön plandadır (6).

Osteomalazi: D–vitamini eksikliğinin, erişkinlerde görülen kemik dokuda harabiyetle kendini gösteren bir hastalığıdır. Nadir görülür. Yaygın kemik ağrıları olur. Kaslar da etkilenir, kas güçsüzlüğü meydana gelir. D–vitamini ile beraber kalsiyum, fosfor seviyeleri de düşer. Parathormon artar. Kas ve kemikleri tutan hastalıklarla karışma yüzdesi yüksektir (15,17).

D–VİTAMİNİ TEDAVİSİ

D–vitamininde ideal düzey 30-35 ng/ml'dir. Bu değerlerin altında tedavi gerekir. Tedavide daha çok tercih edilen D3 formudur. D3 form, 25OHD seviyesini daha hızlı arttırır. D2 form genellikle kullanılmaz. Bu formun bağlanma ve metabolize olması daha azdır. Bu nedenle tedavide etkin değildir.

Tedavi edilen D–vitaminin yaklaşık 30 ng/ml de tutulması için günlük alınması gereken miktar 1000-2000 IU'dir. Menopozda olan kadınlarda 20 ng/ml de tutmak için günlük dozaj 600-700 IU olmalıdır. Bu hastalarda D–vitamini beraberinde kalsiyum alınması kırık riskini azaltır. Kırık riskini ve osteoporozu önlemek için, rutin tavsiye edilen günlük D–vitamini takviyesi genellikle yeterli olur. Daha fazla D–vitamini vermenin bir etkisi olmaz.

Bazen, D–vitamini eksik olan hastalarda, PTH yüksekliği bariz hâle gelir ve hiperparatiroidizm görülür. Bu hastalarda hiperkalsemi de gelişebileceği için, kalsiyum replasmanı konusunda dikkatli olunmalıdır (18).

Obezlerde, özellikle bağırsak problemi olup, malabsorbisyonu olan hastalarda takviye D–vitamini dozu arttırılmalıdır. Yaklaşık 2 aylık tedavi dozu belirlenir. Bu sürede, haftada 100.000 IU verilebilir. Ama doz yüksek olduğu için yan etkiler açısından tetikte olunmalıdır. Bu süreçten sonra idame tedavisi, günlük 3000-6000 IU olarak verilebilir.

Bazı hastalarda, yüksek doz D–vitaminine rağmen cevap alınamadığı durumlar olabilir. Bu durumlarda kalsidiol, kalsitriol gibi D–vitaminin metabolitleri kullanılabilir. Kalsidiol dozu 20-40 mcg/gün olarak ayarlanabilir. Alfa kalsidiol, karaciğer hastalarında kullanılan formdur. Bu form 25 hidroksilasyon gerektirmez. İleri evre karaciğer hastalarında 50-200 mcg/gün dozunda tedavi belirlenebilir. Üç ay sonra D–vitamini kontrol edilmelidir. Yine böbrek hastalarında, fosfor ve PTH'da artma yoksa normal tedavi protokolü belirlenir. Glomerüler

filtrasyon hızı (GFR) değeri <30 ise kalsitriol ile tedaviye devam edilir. Bu aşamada kalsiyum değeri takip edilmelidir (14,18).

D–vitamini tedavisinde amaç, düzeyi 30 ng/ml üstüne çıkarmaktır. Verilecek 100 IU tedavi, vitamin D serum seviyesini yaklaşık 1 ng/ml arttırır. Yeterli düzey sağlanınca bu artış yavaşlar.

Bağırsak hastalığı ve emilim bozukluğu olan hastalarda IM vitamin D tercih edilebilir. Fakat daha geç sonuç alınacağı unutulmamalıdır. Fazla doz D–vitamin seviyelerinde kalsiyum artışı ve kemik kırıkları oluşma riskinin de artması olasıdır. Rutin takiplerle tedavi kontrol edilmelidir (14).

D–VİTAMİNİNİN DİĞER ETKİLERİ

D–vitaminin etkisi, bütün vücutta görülür. Kemik dışında birçok dokuda işleve sahiptir. 1-alfa hidroksilaz enzimi böbrek dışında 10 farklı dokuda olup birçok metabolik yolakta görev alır. D–vitamini eksikliği sonucu gelişen hiperparatiroidiye vasküler patolojiler de eşlik eder.

D–vitamini, NO sentezinde artış yaparak, antiinflamatuar etkiye katkıda bulunmuş olur. D–vitamini azaldığında, aterosklerotik değişiklikler artar. Pankreas hücrelerinde 1-alfa hidoksilaz enzimi bulunmakta ve D–vitamini eksikliğinde diyabet riski ve insülin direnci artmaktadır.

Ayrıca bazı çalışmalarda D–vitamini eksikliğinde diyabet riskinin artması yanı sıra

- Hipertansiyon,
- Kardiyovasküler patolojiler,
- Obezite,
- Otoimmünite,
- Kanser,
- Enfeksiyon,
- Kas hastalıkları
- Hiperlipidemi,
- Osteoporoz

Gibi hastalıklarında arttığı gösterilmiştir. Fakat hâlâ yeterince kanıt yoktur ve daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Özellikle <20 ng/ml D–vitamini olanlarda bu hastalıkların riskinin arttığı ortaya konulmuştur.

Kardiyovasküler hastalıklarda yapılan bir çalışmada, düşük D–vitamini düzeyi bulunan hastalarda, yüksek D–vitamini düzeyi bulunan hastalara göre mortalite riskinin fazla olduğu görülmüştür. Fakat ileri yaş hastalarında ek nedenler ve ilave hastalıklarda olabileceği ve bunlarının seyrinin hastadan hastaya değişiklik göstermesi nedeni ile yeterli kanıt elde edilememiştir (19). Güneşten yararlanma oranı yüksek olan yerlerde yaşayanların hipertansiyon hastası olma olasılığı daha az bulunmuş ve bu durum D–vitamini seviyesine bağlanmıştır. Bu öngörü üzerine yapılan çalışmalarda, hipertansiyon hastalarına D–vitamini takviyesi ile beraber

diastolik tansiyonda azalma olduğu fark edilmiştir (20). Fakat yapılan bir meta analiz çalışmasında sistolik ve diastolik basınç üzerine anlamlı bir azalma olamadığı kaydedilmiştir (21).

Diyabet hastalarında, D–vitaminin etkisi üzerine yapılmış birçok makale mevcuttur. Erken çocukluk çağında verilen D–vitamini takviyelerinin ileride gelişebilecek olan tip1 diyabet riskini azalttığı ile ilgili çalışmalar vardır (22). Yine de D–vitaminin tip 1 diyabet insidansı üzerine etkin olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, D–vitamini reseptörlerinin pankreas β hücrelerinde var olması, tip 2 diyabet ve insülin direnci üzerine etkili olduğu sonucunu doğurmuştur. Tip 2 diyabet hastalarında, D–vitamini seviyelerini normal aralıkta tutmak önemlidir. Tip 2 diyabet ve obez hastalarda D–vitamini düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır.

Alzheimer hastalığı gibi, nöro-psikiyatrik hastalıklarda da D–vitamini seviyesi düşük bulunmuştur. Çocukluk döneminde D–vitamini takviyesinin yeterli alınmaması nedeni ile nöro-psikiyatrik hastalıklara yakalanma riski oluşturabileceği belirtilmiştir. Fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Böbrek yetmezliği hastalarında, D–vitamini seviyeleri düşük bulunmuştur. Özellikle D–vitamini eksikliğinin, kronik böbrek yetmezliği olan ileri evre hastalarında daha fazla olduğu görülmüştür. Bu hastalara D–vitamini yanı sıra fosfor, PTH ve kalsiyum seviyesinin de düşük olduğu tespit edilmiştir. Böbrek hastalarında sağ kalım oranı D–vitamini seviyesi yüksek olanlarda daha yüksektir.

Son olarak D–vitamini eksikliği ülkelerin bu konuda yaptığı sağlık politikaları ve uygulamaları olmasına rağmen hâlâ üstesinden gelinememiş bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Güneş ışınlarından yeterince faydalanmak, D–vitamininden zengin gıdalar almak ve D–vitamini takviyeleri bu aşamada önemlidir (23).

KAYNAKÇA

1- Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998;78:F154–F155.

2- Ersoy, C. ve Ersoy, A. (2019). "Vitamin D tedavisinde güncel yaklaşımlar". Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 45(2), 219-223

3- Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. UpToDate Jan 2019. https://www.uptodate.com

4- Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulation hormones. In: , Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (Eds). Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1995:2214

5- https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/19803

6- Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. Mayo Clin Proc 2011; 86(1):50-60.

7- Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clin Proc 2010;85(8):752

8- Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. Ann Trop Paediatr 2006; 26(1): 1-16. 7- Bingham CT, Fitzpatrick

9- Özkan, Behzat, and H. D. Döneray. "vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri." Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 54.2 (2011): 99-119.

10- Acarkan T. D–vitamini. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi 2015;9(3):5-8.

11- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018.

12- Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, Güçlü F, Ozmen B. Vitamin D status among adults in the Ae gean region of Turkey. BMC

13- BMC Public Health 2010;10:782. doi: 10.1186/1471-2458-10-782.

14- Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel M, Grübler M, Maerz W, Pandis M. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. Endocr Connect 2019;8(2):R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432

15- Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. Arch Gerontol Geriatr 2005;40(1):53-60.

16- Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017;24(6):389-94. doi: 10.1097/MED.0000000000000371.

17- Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomacia. Ann J Med 1993;95(5):519-523.

18- Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. UpToDate Jan 2019. https://www.uptodate.com

19- Norris KC, Williams SF. Race/ethnicity, serum 25-hydroxyvitamin D, and heart disease. JAMA 2013;310(2):153

20- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2009;27(10):1948

21- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. Ann Intern Med 2010;152(5):307.

22- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and metaanalysis. Arch Dis Child 2008;93(6):512

23- Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. Am J Kidney Dis 2012;60(1):139-56 (doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.035. Epub 2012 May 5. Review).

E–VİTAMİNİ

Doç. Dr. Erdal TEKİN
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Erzurum
erdal.tekin@atauni.edu.tr

GİRİŞ

E–vitamininin gerekli bir besin maddesi olduğu ilk defa 1922 yılında Evans ve Bishop tarafından bulunmuştur (1). 1925 yılında ise E–vitamini resmen beşinci vitamin olarak kabul edilmiştir ve birkaç yıl sonra da Yunanca "toc" (çocuk) ve "phero" (doğurmak) sözcüklerinden türetilen tokoferol adı ile anılmıştır. Bu vitamin ilk kez farelerin kısırlığı nedeniyle keşfedildiği için normal fetal ve çocukluk gelişiminde temel bir besin maddesi olduğunu belirtmek amacıyla tokoferol ismi verilmiştir. 1969'da Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), E–vitaminini insanlar için gerekli bir besin maddesi olarak resmen kabul etmiştir (2).

E–vitamini, insan sağlığı için önemli bir besin öğesidir ve yapısal olarak benzen halkasının bir ucu ile bir fitil (uzun hidrokarbon zincir) tarafından birleştirilen bir tokoferol halkasından oluşur. Bu takoferol halkasını oluşturan hidrokinon halkası bir benzen halkasına bağlıdır ve elektron alıcı özelliği mevcuttur. Fitil zincirinin ise hidrofobik özelliği bulunmaktadır ve bu özelliğinden dolayı da yağda çözünen vitaminler sınıfına dahil edilmektedir. E–vitamini, benzer yapılara sahip 8 farklı formdan oluşmaktadır ve bunlar trimetil (α), dimetil (β veya y) ve monometil (δ) tokoferol ve her birine karşılık gelen tokotrienollerdir. Bunlardan alfa-tokoferol, insan vücudunda en fazla bulunan tokoferoldür ve aynı zamanda en güçlü antioksidan etki göstermektedir (3).

E–vitamini ısı, alkali, asit ve ışığa karşı dayanıklıdır ancak ultraviyole ışınları karşısında kolayca bozulur. E–vitamininin emilebilmesi yağda çözünen diğer vitaminler gibidir ve alfa-tokoferolün biyoyararlanımı yağ sindiriminin ve emiliminin fizyolojik mekanizmalarına bağlıdır. E–vitamini diyette yağda çözünmüş formda alınır ve yağ sindirimi sırasında açığa çıkararak emilir. Bu işlem için lingual ve gastrik lipazlar gerekir. Daha sonra karışık misellerin çözülmesi için safra tuzları ve pankreas enzimleri gereklidir. Safra tuzları ve pankreatik enzimler, yağın intraluminal sindirimi için özellikle önemlidir. Pankreas esterazları, alfa-tokoferol ve yağ asitleri arasındaki tokoferil-ester bağlarını parçalamaktan sorumlu enzimlerdir. E–vitamini bağırsağa taşınır ve bağırsak mukozal hücrelerinde şilomikronlar fosfolipidler, trigliseritler, apolipoproteinler ve yağda çözünen vitaminlerden üretilir. Şilomikronların sentezi, alfa-tokoferolün lenfatik sistem aracılığıyla karaciğere taşınması için gereklidir. E–vitamini karaciğere iletilir; lipoproteinler aracılığıyla tekrar dolaşıma girer ve E–vitamini lipoproteinler aracılığıyla kanda taşır (2, 4).

Antioksidanlar, hücresel organları serbest radikaller yoluyla meydana gelen oksidatif hasardan korumaya yardımcı olan bileşiklerdir. Endojen (vücutta üretilen) veya eksojen/diyet (dış kaynaklardan alınan) olarak sınıflandırılabilen birçok farklı antioksidan vardır. Endojen antioksidanlar ise, vücut tarafından üretilen proteinlerdir ve enzimatik veya enzimatik olmayan diye iki şekilde olabilir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksit (GPX) endojen enzimatik antioksidanlar arasında bulunurken, glutatyon (GSH) ise

enzimatik olmayan ana endojen antioksidandır (5, 6). Bu endojen antioksidanlar serbest radikallere karşı ilk savunma hattımız iken, E ve C vitamini gibi eksojen antioksidanlar ise ikincil bir savunma hattı oluşturarak daha fazla koruma sağlama görevi üstlenirler. E–vitamini, yağda çözünen bir vitamin türüdür ve antioksidan özellikleri ile bilinmektedir. E–vitamini, mitokondri tarafından üretilen serbest radikalleri temizleyerek lipid peroksidasyonunu ve hücre zarındaki hasarını azaltır. Bundan dolayı da sarkoplazmik retikulum gibi lipid açısından zengin yapılarda bulunmaktadır (6, 7).

VÜCUT ÇALIŞMASINDAKİ GÖREVLERİ

Vitamin E, vücut için çok önemli bir antioksidan maddedir ve birçok faydası bulunmaktadır. Vitamin E, lipid bazlı maddeleri koruyarak hücre zarının hasar görmesini önler ve immün sistemi güçlendirir. Ayrıca, vücudun serbest radikalleri yok etmesine yardımcı olur ve kalp, görme ve beyin fonksiyonları için önemli rol oynar.

E–vitamini, serbest (OH) grupları içerdiğinden kuvvetli antioksidandır ve vücuttaki temel görevi de antioksidant etkisidir. Vücuttaki hücreleri serbest radikallerden koruyarak oksidatif stresi azaltır. Bundan dolayı da doymamış yağ asitlerini oksitlenmeye karşı koruyarak hücrelerin genel sağlığını korur. Antioksidant özelliği sayesinde hücre zarlarını serbest radikallerden koruyarak hücrelerin daha uzun yaşamasını ve yenilenmesini sağlamaktadır. Eritrositlerin büyümesinde bir rolü vardır ve yaşlanma sürecini etkilemekle ilişkilendirilmiştir.

E–vitamininin lipit peroksidasyonu üzerindeki koruyucu etkisi dışında, humoral ve hücre aracılı bağışıklık sistemi üzerinde de düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Alfa tokoferol çeşitli hücre tiplerinde protein kinaz C'yi inhibe ettiği tespit edilmiştir. Protein kinaz C enzimi ise, hücrelerin büyüme ve farklılaşmanın düzenlenmesinde anahtar rol oynayan sinyal bir moleküldür. Bu mekanizma aracılığıyla da trombosit agregasyonuna, endotel hücrelerde nitrik oksit üretimini, nötrofil ve makrofajlarda süperoksit üretimini inhibe eder. Böylece protein kinaz C fonksiyonlarının aktive edilmiş formunun bulunduğu hücre zarlarında antioksidan olayı gerçekleşmiş olur (3, 8).

Hücre zarlarındaki akışkanlık veya spesifik lipitlerdeki değişimler α-tokoferol konsantrasyonları tarafından düzenlenmektedir. E–vitamini, trombositlerde hücre zar akışkanlığını azaltır. Hücre zarlarındaki araşidonik asitle E–vitamininin yakın ilişkisi ve hücre zarına bağlı selenyum içeren glutatyon peroksidazın varlığı, hücre-hücre etkileşimlerinde E–vitamininin rolünü göstermektedir. Böylece α-tokoferol'ün antioksidan etkisi hücre zarındaki yağ asitlerini korumaktadır. Tokoferoller oksitlenebilen lipitleri koruyarak hücre zarının özelliklerini, spesifik zar bölgelerinde yerleşen reseptörleri ve sinyal yollarını değiştirebilmektedir. Ayrıca E–vitamini ve selenyumun her ikisi de T hücrelerinin sayısını, mitojenik lenfosit yanıtlarını, IL-2 sitokin sekresyonunu, doğal öldürücü hücre aktivitesini artırarak enfeksiyon riskini azaltmak için antioksidan yollardan hareket eder. Böylece enfeksiyonlara karşı direnci arttırmaktadır (4, 9). E–vitamini, protein kinaz aktivitesini inhibe ederek aterosklerozun önlenmesine yardımcı olabilecek anti-enflamatuar özelliklere sahip bir antioksidan olarak da tanımlanmıştır ve bundan dolayı da koagulasyonda rol alır ve trombosit agregasyonuna neden olur. Antioksidan ve antiinflamatuar özelliklerinden dolayı kardiyovasküler hastalık üzerinde de etkiye sahiptir (4).

Ayrıca E–vitamini cilt, saç ve tırnak sağlığı için de önemli bir vitamindir. Vücutta normal dışı hücre üremesini durdurarak tümör oluşumunu engeller. Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatması sebebiyle son on yılda oldukça popüler olan bir vitamindir.

E–VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ

E–vitamini yetersizliğinde, halsizlik, kas zayıflığı, görme bozuklukları ve immünolojik bozukluklar gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Ancak E–vitamini, vücuttaki hemen hemen tüm dokularda bulunması ve bitkisel yağların yüksek düzeyde E–vitamini içermesi nedeniyle yetersizliği nadir görülmektedir. Ancak malabsorpsiyon sorunu olan kişilerde pankreatik salgılar, safra ve yağlarla emilim sürecindeki sorunlar nedeniyle E–vitamini eksiklikleri olabilir. Kronik hepatit, yağ emilim bozukluğu, gastrektomi, pankreas bozuklukları ve kistik fibroz gibi durumlarında E–vitamin eksikliği görülebilmektedir. Ayrıca hemolitik anemili bebeklerde de E–vitamini eksiklikleri görülebilir.

E–vitamini yetersizliği durumunda artan lipit peroksidasyonu, E–vitamininin esansiyel kofaktör fonksiyonlarının bozulduğu düzeylere kadar tüketilmesine yol açabilir. E–vitamini eksikliği ile ilişkili nöromüsküler bozukluklar çoğunlukla nöropatik ve miyopatik tiptedir ve ataksi, hiporefleksi ve propriyoseptif ve titreşim duyusu kaybı görülür. Ara sıra bağırsak dilatasyonu ve psödo-tıkanma ile ortaya çıkan bağırsakta kahverengi bir pigmentasyonla seyreden kahverengi barsak sendromuna neden olur. Bu sendrom kronik E–vitamini eksikliğinin nadir görülen bir komplikasyonudur ve düz kas mitokondrisinde lipofusin birikiminden kaynaklandığı düşünülmektedir.

E–vitamini eksikliği eritrosit hücreleri kolay parçalanır hâle gelir ve ömrü kısalır. Prematüre bebeklerde E–vitamini eksikliği hemolitik anemiye neden olabilir. E–vitamini eksikliğinde seksüel faaliyetlerde düşüş olur ve üreme yeteneği düşer. Kalp kasında ve diğer kaslarda dejeneratif değişiklikler görülür. Ayrıca refleks kaybı, göz kaslarının felci gibi nörolojik belirtiler görülür. Deride kuruluk gözlenir.

Serum vitamin E düzeyi 0,5 ve 1,5 mg/100 ml civarında olduğu tespit edilmiştir ve plazmA–vitamin E düzeyinin 0,5 mg/dl'nin altında olması yetersizlik olarak kabul edilmektedir. Pratikte plazmA–vitamin E düzeyinin 0,7 mg/dl'nin üzerinde olması istenmektedir.

E–VİTAMİNİ FAZLALIĞI

E–vitamini fazla alındığında aşırı E–vitamini alımı da toksik olabilir ve koagulasyonu engelleyebilir. Çünkü E–vitamini, trombosit agregasyonunu ve adezyonunu engellediği için kanama riskini artırabilir. İnsanlarda E–vitaminin yüksek dozlarının iyi tolere ettiği bildirilmiştir ve akut E–vitamini toksisitesi sendromu tanımlanmamıştır. Prematüre bebeklerde ise, yüksek doz E–vitamini tedavisi artmış sepsis riski ile ilişkilendirilmiştir.

GÜNLÜK E–VİTAMİNİ GEREKSİNİMİ

E–vitamini bulunduran besinler, günlük E–vitamin ihtiyacının karşılanması için belirli bir miktarda tüketilmelidir. Yetişkinlerin günlük E–vitamini ihtiyacı, cinsiyet, yaş ve

fiziksel aktivite düzeyi gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmekle birlikte yetişkinlerde genellikle 15-20 mg arasındadır. Günlük E–vitamini gereksinimi 9-13 yaş arasında 11 mg, 14-18 yaş arasında 15 mg'dır (Tablo 1). Vitamin E özellikle antioksidan özellikleri nedeniyle günlük E–vitamini alınması önemlidir.

E–vitaminin eksikliği bazı kaynaklara göre nadir de görüldüğü belirtilse de Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (CSFII) verilerine göre ergenlerin %40'ının günlük E–vitamin tüketimi olması gerekenden daha az olduğu raporlanmıştır. Ayrıca genel popülasyon ve sporcular da dahil olmak üzere farklı gruplarda yetersiz alımı olan bireylerin E–vitamini için prevalansı %34-95 arasında değiştiği görülmektedir. Bundan dolayı da ergenlere özellikle E–vitamini ile desteklenmiş tahıllar ve fındık önerilmektedir (6, 10, 11).

Tablo 1. E–vitamini, Fonksiyonları ve Kaynağı (4, 14)

E–vitamini Gereksinimi	Fonksiyonlar	Besin Kaynakları
9-13 yaş arasında 11 mg/gün	Antioksidan özellikler	Badem, Fındık
14-18 yaş arasında 15 mg/gün	Bağışıklık sistemi	Balık
Yetişkin 15-20 mg/gün	Hücre zarı bütünlüğü	Zeytinyağı, Palmiye yağı, Bitki yağları, Ayçiçek yağı, Buğday tohumu yağı, Hayvansal yağ
	Eritrosit oluşumu	Yer fıstığı, Fıstık ezmesi
	Trombosit agregasyonunu önleme	Tohumlar

E–VİTAMİNİ EN ÇOK BULUNDUĞU BESİNLER

E–vitamini, yeşil yapraklı sebzeler başta olmak üzere tohum ve tohum yağlarında ve çeşitli hayvansal gıdalarda bolca bulunmaktadır. Fındık, ceviz gibi sert kabuklu meyvelerde, tahıl ve kuru baklagillerde, avokado, balık ve bitkisel yağlarda E–vitamini açısından oldukça zengindir.

Zeytinyağı ve ayçiçeği yağındaki başlıca E–vitamini analoğu α-tokoferol iken mısır yağları başlıca y-tokoferil ve soya fasulyesinden elde edilen yağlarda nispeten yüksek miktarlarda δ-tokoferol bulunmaktadır. Tokotrienoller ise hurma yağının başlıca E–vitamini bileşenleridir ve önemli miktarlarda yulaf ve pirinç kepeğinde de bulunmaktadır (12, 13). İnsan sağlığındaki rolü ile en iyi bilinen E–vitamini formu, zeytin ve ayçiçek yağlarında bol miktarda bulunan ve Avrupa diyetinde baskın olan alfa-tokoferoldür.

Özetle E–vitamini, hücre zarını koruyan, serbest radikalleri yok eden ve bağışıklık sistemini güçlendiren önemli antioksidan bir maddedir. E–vitamin eksikliği nadir görülmesine rağmen belirti vermeyeceği için günlük olarak yeterli miktarda tüketilmelidir. Çünkü bağışıklık sistemi üzerine, kanserlerin, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların, demans, Alzheimer hastalığının ve prematüre retinopatisinin önlenmesinde E–vitamininin etkin rolü vardır.

KAYNAKÇA

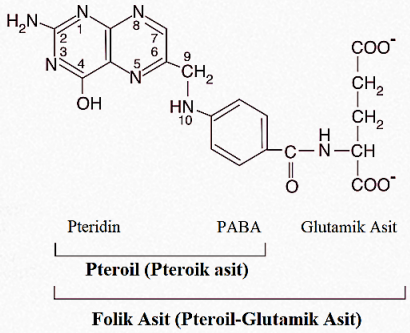
1. Evans HM, Bishop KS. On the Existance of a Hiterto Unrecognized Dietary Factor Essential for Reproduction. Science; 56: 650-1922.
2. Nutrition classics from The Journal of Biological Chemistry. The isolation from wheat germ oil of an alcohol, alpha-tocopherol, having the properties of vitamin E. By Herbert M. Evans, Oliver H. Emerson, and Gladys A. Emerson. Nutr Rev 1974; 32:80.
3. Altıner A, Atalay H, Bilal T. Bir antioksidan olarak E–vitamini. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;6(3):149-157.
4. Stevens SL. Fat-SolublE–vitamins. Nurs Clin North Am. 2021 Mar;56(1):33-45. doi: 10.1016/j.cnur.2020.10.003.
5. Powers SK, Sollanek KJ, Wiggs MP. Endurance Exercise and Antioxidant Supplementation: Sense or Nonsense?—Part 2. Sports Sci. 2014;27:1–4.
6. Higgins MR, Izadi A, Kaviani M. Antioxidants and Exercise Performance: With a Focus on Vitamin E and C Supplementation. Int J Environ Res Public Health. 2020 Nov 15;17(22):8452. doi: 10.3390/ijerph17228452.
7. Bentley DJ, Ackerman J, Clifford T, Slattery KS. Antioxidants in Sport Nutrition. 1st ed. CRC Press; Boca Raton FL, USA. Acute and chronic effects of antioxidant supplementation on exercise performance. 2015; 141.
8. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. Free Radical Biology and Medicine. 2007;43:4-15.
9. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? Maturitas. 2021 Jan;143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003.
10. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (CSFII) and the Diet and Health Knowledge Survey (DHKS) 1994-6.
11. Erkan T. Ergenlerde beslenme. Türk Ped Arş. 2011; 46:49-53. doi: 10.4274/tpa.46.34.
12. Zingg JM: Vitamin E: An overview of major research directions. Molecular Aspects of Medicine. 2007;28:400-422.
13. Sen CK, Khanna S, Roy S: Tocotrienols in health and disease: the other half of the natural vitamin E family. Molecular Aspects of Medicine. 2007;28:692-728.
14. Koletzko B, Decsi T, Sawatzki G. Vitamin E status of low birthweight infants fed formula enriched with long-chain polyunsaturated fatty acids. Int J Vitam Nutr Res. 1995;65(2):101–4.

FOLİK ASİT

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum
drmuhammetcelik@gmail.com

GİRİŞ

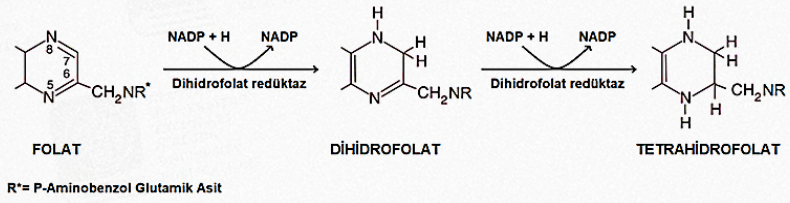
Folik asit 1931 ile 1943 arasında keşfedilmiş olup ıspanaktan izole edildiği için ismini Latince folium (yaprak) kelimesinde almıştır (1). Kimyasal olarak folik asit, pteridin, paminobenzoik asit (PABA) ve glutamik asitten meydana gelen pteroil-glutamik asittir (Şekil 1). Vitamin B9 ve folat olarak da bilinen suda çözünen bir vitamindir (2).



Şekil 1. Folik asit yapısı (3)

FOLİK ASİT EMİLİM, TAŞINMA, DEPOLANMA VE ATILIMI

Diyetle alınan folik asit başlıca poliglutamat formunda bulunur. Absorbe edilmeden önce hidrolize edilerek monoglutamat formu oluşturulur. Hidroliz işlemi jejenumun proksimal bölümünde bulunan fırçamsı kenar hücrelerindeki glutamat karboksipeptidaz II enzimi ile sağlanır. Monoglutamat formu, enterositlerin apikal membranından proton-bağlı folat taşıyıcı (PCFT) tarafından enterositlere taşınır (4,5). Absorbe edilen folik asit bağırsak mukoza hücrelerinde NADPH ve folik asit redüktazın varlığı ile 2 adımda önce dihidrofolata daha sonra tetrahidrofolata indirgenir (Şekil 2) (5-7).



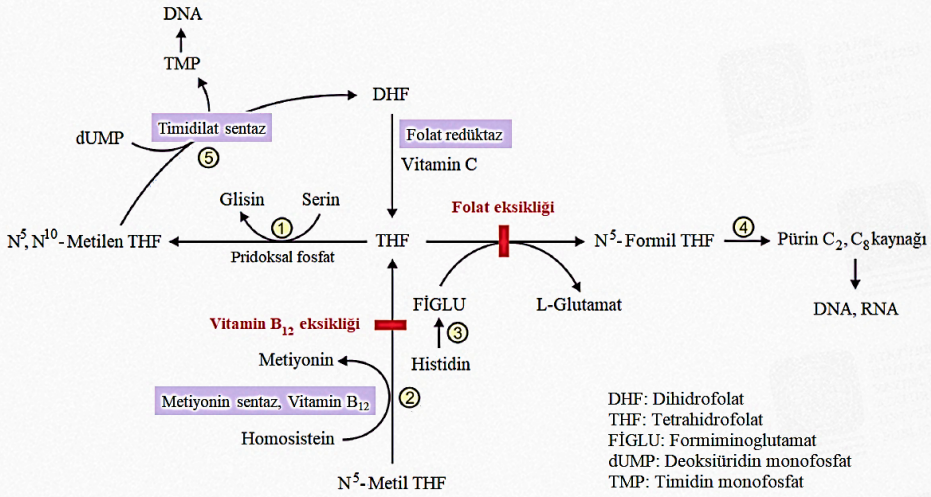
Şekil 2. Folatın İndirgenmesi (7)

THF daha sonra serumdaki major form olan metil THF'a çevrilir. Dolaşımda folatın üçte ikisi serbest, üçte biri albümine ve folat bağlayıcı proteinlere bağlanarak karaciğer ve diğer dokulara taşınır. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) folat konsantrasyonu serumdakinin yaklaşık olarak üç katı kadar olup konsantrasyon yaşla birlikte azalır (8,9).

Toplam vücut folat düzeyleri yaklaşık olarak 11 ila 28 mg arasında değişiklik gösterir. Vücuttaki folatın yaklaşık yarısı karaciğerde depo edilir (10,11). Yaklaşık 2 µg folat idrarla atılır. Diyetle alınan folatın yaklaşık %20'si emilmeden kalır ve dışkı ile atılır. Eser miktarda folat ise tükürükle atılır (12).

FOLİK ASİT İŞLEVLERİ

Biyolojik olarak aktif olan THF formil (-CHO), formimino (-CH=NH), metenil (-CH=), metilen (-CH_2–), hidroksimetil (-CH_2OH), metil (-CH_3) gibi metabolizmada gerekli olan tek karbon içeren grupların taşınmasında rol oynar. Tek karbon birimleri, N5 veya N10 veya hem N5 hem de N10 pozisyonu aracılığıyla THF'a bağlanır. THF, amino asit ve nükleik asit metabolizmasında yer alan çeşitli reaksiyonlarda tek karbon birimlerinin alıcısı veya vericisi olarak işlev görür. THF'ın yer aldığı reaksiyonlar Şekil 3'de görülmektedir (13).



Şekil 3. Folik Asidin Tek Karbon Metabolizmasındaki Rolü (13)

THF'ın dahil olduğu başlıca reaksiyonlar:

1. Serinin glisine dönüşümü: Serinin glisine dönüşümüne N5, N10-metilen THF oluşumu eşlik eder. Bu dönüşüm için THF gereklidir (14).

2. Homosisteinden metiyonin sentezi: Homosisteinin metiyonine dönüşümü, N5-metil THF ve B12 vitamini varlığında gerçekleşir. Bu reaksiyonda kobalamine (Vitamin B12) bağlı metil grubu, homosisteine aktarılarak metiyonin sentezlenir. Daha sonra kobalamin, N5-metil THF'den metil grubunu uzaklaştırarak THF elde edilir. Bu adım, THF'ın serbestleştirilmesi ve tek karbon metabolizmasında tekrar tekrar kullanılması için gereklidir. B12 eksikliğinde N5-metil THF'ın serbest THF dönüşümü bozulur (15).

3. Histidinin katabolizması: Histidin, katabolizması sırasında formiminoglutamata (FIGLU) dönüştürülür. Bu molekül, formimino grubunu THF'a vererek N-5 formimino THF elde edilir. Folik asit eksikliği bulunan kişilerde FIGLU birikir ve idrarla atılır (16).

4. Pürin sentezi: Histidin katabolizması sırasında oluşan N5-Formil THF, pürin biyosentezinde ve dolayısıyla hem DNA hem de RNA oluşumu için gereklidir (17).

5. Pirimidin sentezi: Timidilat sentaz enziminin katalizlediği reaksiyonla deoksiüridilatın (dUMP) timidilata (TMP) dönüşümünde metil verici olarak N5, N10-metilen THF kullanılır. Bu yüzden folik asit, nükleik asit biyosentezinde önemli önemli rol oynar (17).

ÖNERİLEN GÜNLÜK DİYET GEREKSİNİMİ

Yaşa göre önerilen günlük folik asit diyet gereksinimi Tablo 1'de sunulmuştur (6,19,20).

Tablo 1. Yaşa Göre Önerilen Günlük Folik Asit Alım Düzeyleri

Yaş Grupları	Günlük Folik Asit İhtiyacı
İnfant	
0-6 ay	65 µg/gün
7-11 ay	80 µg/gün
Çocuk	
1-3 yaş	150 µg/gün
4-8 yaş	200 µg/gün
9-13 yaş	300 µg/gün
14-18 yaş	400 µg/gün
Yetişkin	
19 yaş üstü	400 µg/gün
Gebe	600 µg/gün
Emziren kadın	550 µg/gün

FOLİK ASİT DİYET KAYNAKLARI

Sebzeler (özellikle koyu yeşil yapraklı sebzeler), meyveler, meyve suları, deniz ürünleri, et, yumurta, süt ürünleri, kümes hayvanları, fındık, fasulye, bezelye ve tahıllar dahil olmak üzere çoğu gıdalar folik asit açısından zengin kaynaklardır (6,18).

FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ

Yetersiz diyet alımı: Düşük folik asit takviyeli gıda alımı, koyu yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, portakal suyu gibi meyvelerin yetersiz alınımı. Bunun yanında yaşlılık, alkol bağımlılığı ve yoksulluk folik asit eksikliğine neden olur (21,22).

Artmış İhtiyaç: Gebelik, emzirme, adolesan dönemde hızlı büyüme**, a**rtmış hücre turnoveri (neoplastik hastalıklar, enflamatuvar hastalıklar, hemolitik anemiler vb.) ve böbrek yetmezliği sonucu diyaliz tedavisi (21).

Malabsorbsiyon: Tropikal sprue, çölyak hastalığı, glutene duyarlı enteropati, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuar barsak hastalıkları (21).

İlaçlar: Fenitoin, fenobarbital ve dilantin gibi antikonvülsan ilaçlar, romatoid artrit ve inflamatuar barsak hastalığının tedavinde kullanılan folik asit antagonisti olan metotreksat, Crohn tedavisinde kullanılan sülfasalazin, sıtma tedavisinde kullanılan pirimetamin ve diyabet tedavisinde kullanılan metformin gibi ilaçlar (22,23).

B12 vitamini eksikliği: B12 vitamini eksikliği folik asit eksikliğine neden olur. B12 vitamini folatın sınırlı kullanıma sahip bir formdan (5-metil-H4folat) çeşitli reaksiyonlarda kullanılabilen bir forma (H4folat) dönüştürülmesi için gereklidir. Folik asit ve B12 vitamini metabolizması kısmen yakından ilişkili olduğu için bu vitaminlerin her ikisindeki eksikliklerin belirtileri ortaktır (24).

FOLİK ASİT EKSİKLİĞİNE BAĞLI BULGULAR

Folik asit eksikliği DNA sentezinin bozulmasına neden olur. Bozulmuş DNA sentezi, eritrositlerin olgunlaşmasını bozar. Sonuç olarak, normoblast yerine megaloblastlar oluşur. Bu megaloblastlar kemik iliğinde birikir ve megaloblastik anemiye neden olur (13).

Doğumsal Defektler: Gebelikte folik asit eksikliği, erken doğum, fetusta düşük doğum ağırlığı ve artmış fetal nöral tüp defekti (NTD) riski ile ilişkilendirilmiştir. Nöral tüp defektleri hamileliğin erken dönemlerinde merkezi sinir sistemi ve onunla yakından ilişkili çevre yapıların tam olarak gelişmemesinden kaynaklanmaktadır. En yaygın nöral tüp defektleri spina bifida ve anensefalidir (25).

Kanser: Lösemi, lenfoma ve kolorektal, meme ve prostat kanseri gibi çeşitli kanserler düşük folik asit düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (26-29).

Hiperhomosisteinemi: Folik asit eksikliği, hiperhomosisteineminin en yaygın nedenidir. Plazma total homosistein düzeylerinin artışı koroner hastalıklar, inme ve osteoporoz riski ile ilişkilendirilmiştir. Folik asit takviyesi endotel fonksiyonunu iyileştirebilir. Bu etkilere, folik asitin bir antioksidan olarak veya metil donörü SAM'ın üretilmesindeki önemli rolünün aracılık ettiği düşünülmektedir (30).

FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ TEDAVİSİ

Yaklaşık 3-4 ay süreyle günde 5 mg folik asit verilmesi eksikliği düzeltir. Diyet eksikliği varsa diyet tavsiyesi verilmelidir. Hamile olan veya hamilelik planlayan kadınlara 400 µg/gün profilaktik folik asit verilmesi, fetal nöral tüp defekti riskini önemli ölçüde azaltır (21).

Makrositik anemide tek başına folik asit verilmemelidir, çünkü B12 eksikliğinin nörolojik belirtilerini şiddetlendirebilir. Bu nedenle hastalara folik asit ve B12 vitamini kombinasyon halinde verilir. Düzenli folik asit takviyesi, doğum kusurları, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser insidansını azaltabilir (31).

FOLİK ASİT TOKSİSİTESİ

Oral folik asit insan için toksik değildir. Günde 15 mg kadar yüksek dozlarda bile, doğrulanmış herhangi bir yan etki bildirimi olmamıştır (19,32).

KAYNAKÇA

1. Hoffbrand AV, Weir DG. The history of folic acid. British journal of haematology. 2001;113(3):579-589.
2. Gazzali AM, Lobry M, Colombeau L, et al. Stability of folic acid under several parameters. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016;93:419-430.
3. Engelking LR. Folic Acid. Textbook of Veterinary Physiological Chemistry. 2015;93-97.
4. Ebara S. Nutritional role of folate. Congenital anomalies. 2017;57(5):138-141.
5. Cano Rodríguez MM, Muñoz Pinto MF, Ayala Gómez A, et al. Folic acid supplementation: some practical aspects. Approaches to aging control. 2012 Sept;(16):20-25.
6. Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, et al. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. Molecules. 2021;26(12):3731.
7. Donnelly JG. Folic Acid. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2001;38(3):183-223.
8. 8.Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003;(4):CD004514.
9. Bottiglieri T, Reynolds EH, Laundy M. Folate in CSF and age. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2000 Oct;69(4):562-563.
10. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, pantothenic Acid, Biotin, and Choline, Institute of Medicine (US). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. National Academies Press (US), Washington (DC). 1998.
11. Wagner C. Cellular folate binding proteins: Function and significance. Annual Review of Nutrition. 1982;2:229-48.
12. Gupta A. Vitamins. Comprehensive Biochemistry for Dentistry. 2018;279-364.
13. 13.Naik P. Essentials of Biochemistry (2nd edition). JP Medical Ltd. 2017.
14. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2020 Oct;253:312-319.
15. Stover PJ. Physiology of Folate anD–vitamin B12 in Health and Disease. Nutrition Reviews. 2004 Jun;62:S3-S12.
16. Petrova B, Kanarek N. Potential Benefits and Pitfalls of Histidine Supplementation for Cancer Therapy Enhancement. The Journal of Nutrition. 2020 Oct1;150:2580S-2587S.
17. Vidmar M, Grželj J, Mlinarič-Raščan I, et al. Medicines associated with folate-homocysteine-methionine pathway disruption. Archives of Toxicology. 2019;93(2):227-251.
18. National Institutes of Health. Folate.Fact Sheet for Health Professionals. Available online: https://ods.od.nih.gov/factsheets/ Folate-HealthProfessional/ (accessed on 12 June 2021).
19. Combs Jr GF, McClung JP. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. Academic press. 2016

20. Bailey LB, Gregory 3rd JF. Folate metabolism and requirements. The Journal of nutrition. 1999;129(4):779-782.
21. Moll R, Davis B. Iron, vitamin B12 and folate. Medicine. 2017;45(4):198-203.
22. Bailey LB, Stover PJ, McNultyH, et al. Biomarkers of Nutrition for Development-Folate Review. The Journal of Nutrition. 2015;145(7);1636S-1680S.
23. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. Food Nutr Bull. 2008 Jun;29(2 Suppl) :S20-34.
24. Brody T. Vitamins. Nutritional Biochemistry. 1999;491-692.
25. Iyer R, Tomar SK. Folate: A Functional Food Constituent. Journal of Food Science. 2009; 74(9):R114-R122.
26. Tower RL, Spector LG. The epidemiology of childhood leukemia with a focus on birth weight and diet. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2007;44(3):203-242.
27. Xu X, Chen J. One-carbon metabolism and breast cancer: an epidemiological perspective. J Genet Genomics. 2009;36(4):203-214.
28. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer epidemiology. 2011;35(1):2-10.
29. Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, et al. Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and metaanalysis. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2010;19(6):1632-42
30. Herrmann W, Obeid R. Functions and Deficiencies of B-Vitamins (and Their Prevention). International Encyclopedia of Public Health. 2017;199-203.
31. Vasudevan DM, Sreekumari S, Vaidyanathan K. Textbook of biochemistry for medical students (7th edition). JP Medical Ltd. 2013.
32. Butterworth Jr CE, Tamura T. Folic acid safety and toxicity: a brief review. The American Journal of Clinical Nutrition. 1989;50(2):353-358.

K–VİTAMİNİ

Doç. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum
zafer.bayraktutan@atauni.edu.tr

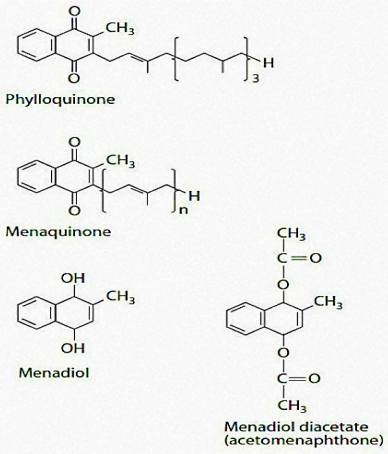
GİRİŞ

Vitamin K, tek koenzim fonksiyonu olan yağda eriyen vitamindir. Yetersizliğinde kontrol edilemeyen kanamalar oluştuğundan dolayı antihemorajik faktör olarak da adlandırılır (1-3). Doğal olarak bulunan iki adet K–vitamini formu vardır:

- ✓ Bitkilerden elde edilen vitamin K1 ya da fillokinon
- ✓ Mikroorganizmalar tarafından üretilen vitamin K2 ya da menakinon

Her iki formda benzer aktiviteye sahiptir ve izoprenoid yan zincir içerir (1, 4, 5)

Ayrıca sentetik olarak üretilen bir formu daha vardır ki bu da vitamin K3 ya da menadion olarak adlandırılır (Şekil 1). Her üç form da ısıtmaya dayanıklıdır. Bununla birlikte aktiviteleri okside edici ajanlar, radyasyon, asit ve alkali muamelesiyle azalır (1, 6, 7).



Şekil 1. Vitamin K formları (8)

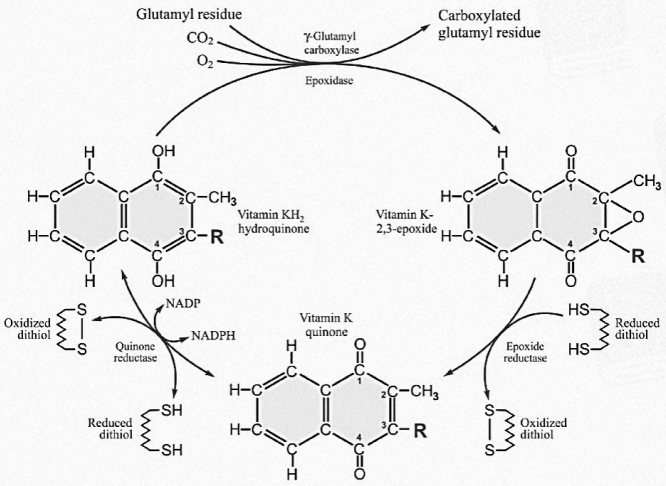
BESİN KAYNAKLARI

Ispanak, Karnabahar, Lahana ve yeşil sebzelerde bulunmaktadır. Domates, peynir, et ve yumurta sarısı özellikle K vitamini zengin gıdalara örnektir. Vitamin K aynı zamanda intestinal bakteriler tarafından da sentezlenmektedir (1, 9-11)

Bitkisel ve hayvansal kaynaklı vitamin K barsaklarda diğer lipitlerle birlikte safra tuzlarının yardımıyla absorbe edilir. Şilomikron formunda karaciğere gelir ve orada depo edilir. Sentetik olan vitamin K (Menadion) suda çözünür ve direk olarak hepatik portal vene geçerek absorbe edilir (1, 12-15).

K–VİTAMİNİ FONKSİYONLARI

Vitamin K kanın koagülasyonunda önemli rol oynar. Kanın pıhtılaşması sürecinde birçok farklı protein (Pıhtılaşma faktörleri) yanı sıra membran fosfolipidleri ve Ca^{++} iyonları rol alırlar (1, 16, 17). Pıhtılaşma faktörlerinden Faktör II, VII, IX ve X karaciğerde sentezlenir, vitamin K bağımlı karboksilasyon yine karaciğerde gerçekleşir ve sonrasında dolaşıma inaktif zimojen olarak sekrete edilir. Vitamin K'nın redükte formu, gama-glutamil karboksilaz reaksiyonunda koenzim olarak yer alır. Karboksilasyon reaksiyonu gerçekleştiğinde K–vitaminide okside forma döner. Okside vitamin K'nın tekrar redükte forma dönmesi gerekir ki K–vitamini tekrar koenzim olarak karboksilasyon reaksiyonlarında yer alabilsin (1, 18, 19). Okside vitamin K'yı redükte vitamin K'ya dönüştüren enzim Epoksit redüktazdır (Şekil 2).



Şekil 2. Okside-Redükte Vitamin K dönüşümü (8)

Vitamin K aynı zamanda kemikte bulunan ve kalsiyum bağlayan osteokalsine ait glutamik asit rezidülerinin karboksilasyonunda da görev alır (1). Antikoagülan olan Dikumarol ve Warfarin yapıca Vitamin K'ya benzerdirler ve yukarda bahsedilen pıhtılaşma faktörlerinin Vitamin K tarafından aktive edilmesini önlerler (1, 20, 21). Günlük 70-140 mg Vitamin K alınması tavsiye edilmektedir.

K–VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Vitamin K eksikliği hemorajik hastalıklarla ilişkilidir. Eksikliğinde pıhtılaşma zamanı uzar. Vitamin K eksikliğinde azalmış protrombin ve Faktör VII, IX, X nedeniyle çok hafif travmalar dahi kanamalara yol açar. Ciddi travmalarda kontrol edilemeyen kanamalar dahi ortaya çıkabilir (1, 22, 23).

Birçok bitki ve sebzede bol bulunması ve ayrıca intestinal bakteriler tarafından sentezlenmesi nedeniyle eksikliği çok sık görülmez. Vitamin K eksikliği özellikle;

1. Karaciğer hastalığı olan ve bilyer obstrüksiyonu olan hastalarda: Bu hastalarda bilyer kanal obstrüksiyonu safranın barsaklara dökülmesini önler. Bu durumda lipid malabsorbsiyonuna yol açar ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonu ve sonuçta K–vitamini eksikliği ile sonuçlanır.
2. Yeni doğan infantlarda: Plasenta fetusa vitamin K geçişini yeterince sağlayamadığından ve doğum sonrası bebekte steril bir barsak yapısı olduğundan yenidoğan bebeklerde Vitamin K eksikliği görülür. Bu yüzden doğum sonrası tüm yenidoğan bebeklere, doğum salonundan çıkmadan K–vitamini takviyesi yapılmaktadır.
3. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı: Antibiyotik tedavisi gerektiren hastalarda antibiyotik tedavisini takiben barsaklarda oluşan steril tablo K–vitamini eksikliğine neden olmaktadır.
4. Yağ malabsorbsiyonu olan hastalarda yağda erir bir vitamin olan K–vitamini eksikliği de görülmektedir (1, 24, 25).

KAYNAKÇA

1. Naik P. Essentials of Biochemistry. Jaypee Brothers Medical Publishers(P)Ltd 4838/24,Ansari Road,daryaganj New Delhi 110 002,India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2017.

2. Akbulut A, Pavlic A, Petsophonsakul P, Halder M, Maresz K, Kramann R, et al. Vitamin K2 Needs an RDI Separate from Vitamin K1. Nutrients. 2020;12(6).

3. Antoine T, El Aoud A, Alvarado-Ramos K, Halimi C, Vairo D, George S, et al. Impact of pulses, starches and meat on vitamin D and K postprandial responses in mice. Food Chemistry. 2023;402.

4. Ardell S, Offringa M, Ovelman C, Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(2).

5. Ashina M, Fujioka K, Nishida K, Iijima K. Neonatal vitamin K deficiency in the son of a mother with short bowel syndrome. Pediatrics International. 2018;60(10):991-2.

6. Bates D, Edwards J, Langevin A, Abu-Ulba A, Yallou F, Wilson B, et al. Rebleeding in Variceal and Nonvariceal Gastrointestinal Bleeds in Cirrhotic Patients Using Vitamin K-1: The LIVER-K Study. Canadian Journal of Hospital Pharmacy. 2020;73(1):19-26.

7. Bellinge J, Dalgaard F, Murray K, Connolly E, Blekkenhorst L, Bondonno C, et al. Vitamin K Intake and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the Danish Diet Cancer and Health Study. Journal of the American Heart Association. 2021;10(16).

8. Antonio Blanco GB. Medical Biochemistry. 125 London Wall,London EC 2Y5AS, United Kingdom: Elsevier Academic Press; 2017.

9. Beulens J, Dal Canto E, Stehouwer C, Rennenberg R, Elders P, van Ballegooijen A. High vitamin K status is prospectively associated with decreased left ventricular mass in women: the Hoorn Study. Nutrition Journal. 2021;20(1).

10. Bruns L, Isbey S, Tanverdi M, Kane I. Late-Onset Vitamin K Deficiency Presenting as Scrotal Bruising and Mediastinal Mass. Pediatric Emergency Care. 2019;35(10):E192-E3.

11. DM Vasudevan SS, Kannan Vaidyanathan. Textbook of BIOCHEMISTRY for Medical Student. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd 4838/24,Ansari Road,Daryaganj New Delhi 110 002,India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.

12. Caluwe R, Verbeke F, De Vriese A. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2020;35(1):23-33.

13. Ellis J, Karl J, Oliverio A, Fu X, Soares J, Wolfe B, et al. Dietary vitamin K is remodeled by gut microbiota and influences community composition. Gut Microbes. 2021;13(1).

14. Rooimans T, Minderhoud T, Leal N, Vromans H, van Nostrum C, van Hasselt P, et al. Novel Orally Formulated Mixed Micelles Optimize Vitamin K Absorption Under Bile-Deficient Conditions. Gastroenterology. 2021;161(3):1056-+.

15. Veer Bala Rastogi KRA. Zubay's Prıncıples of BIOCHEMISTRY: Vinod Kumar Jain, Scientific International Private Limited; 2017.

16. Card D, Gorska R, Harrington D. Laboratory assessment of vitamin K status. Journal of Clinical Pathology. 2020;73(2):70-5.

17. Elshama S, Osman H, El-Kenawy A, Youseef H. Comparison between the protective effects of vitamin K anD–vitamin A on the modulation of hypervitaminosis D3 short-term toxicity in adult albino rats. Turkish Journal of Medical Sciences. 2016;46(2):524-38.

18. Elalfy M, Eltonbary K, Elalfy O, Gadallah M, Zidan A, Abdel-Hady H. Intracranial haemorrhage associated with Vitamin K deficiency in Egyptian infants. Acta Paediatrica. 2021;110(11):2937-43.

19. Fathima H, Ganapathy D, Subhashree R, Rakshagan V. Knowledge and Awareness of Vitamin K Therapy among Dental Students. Journal of Pharmaceutical Research International. 2020;32(17):38-47.

20. Fusaro M, Mereu M, Aghi A, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin K and bone. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2017;14(2):200-6.

21. Zeynelabidin S, Klouwer F, Meijers J, Suijker M, Engelen M, Poll-The B, et al. Coagulopathy in Zellweger spectrum disorders: a role for vitamin K. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2018;41(2):249-55.

22. Gieling E, de Vries F, Williams R, van Onzenoort H, de Boer A, ten Cate V, et al. Mortality risk in atrial fibrillation: the role of aspirin, vitamin K and non-vitamin K antagonists. International Journal of Clinical Pharmacy. 2019;41(6):1536-44.

23. Kuwabara A, Uenishi K, Tanaka K. Vitamin K intake and health, consideration from the epidemiological studies. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. 2021;69(2):111-21.

24. Nakagawa K. Diseases Due to the Deficiency in Vitamin K Conversion System and Its Prevention. Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan. 2021;141(5):669-74.

25. Woods C, Woods A, Cederholm C. Vitamin K Deficiency Bleeding A Case Study. Advances in Neonatal Care. 2013;13(6):402-7.

VİTAMİN B1 (TİAMİN)

Murat KÖSEDAĞ
Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum
kosedagmurat08@gmail.com
Doç. Dr. Mehmet Nuri KOÇAK
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum
mn.kocak@atauni.edu.tr

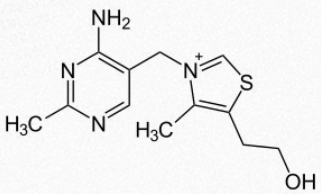
GİRİŞ

Vitamin B1 (Tiamin) suda çözünen vitaminlerden ilk keşfedilen ve keşfi sonrası vitamin kimyasına yönelik yapılan çalışmalara öncü olmuş bir molekül olarak, suda çözünen vitamin gurubunda ilk sıraya yerleşmiş ve bu sebeple B1 vitamini olarak adlandırılmıştır (1).

Hollandalı bir doktor olan Christian Eijkmann 1897 yılında yaptığı bir çalışmada kabuklu ve kabuğu soyulmuş pirinçle beslediği iki tavuk gurubundan kabuğu soyulmuş pirinçle beslenen hayvanların çok geçmeden beriberi hastalığına yakalandıklarını; ancak kabuklu pirinç tüketen gurubun çok nadir beriberi rahatsızlığına yakalandığını gözlemlemiştir. Doktor Eijkmann daha sonra kabuğu soyulmuş pirinçle beslenen beriberi hastası tavuklara kabuklu pirinç vermiş ve bir süre sonra hasta hayvanlarda önemli ölçüde iyileşme olduğunu saptamıştır (2). Doktor Eijkmann bu deneyi sonucunda pirinç kabuğunda bulunan ve henüz adı konulmamış bir maddenin beriberi hastalığına iyi geldiğini keşfetmiş ve bu keşfi ona 1929 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır.

Yine bir Hollandalı araştırmacı olan Gerrit Grijns, 1901 yılında kabuğu soyulup yıkanmış pirinçlerin kabukta olan bir madde yönünden eksik kaldığını ve bu tarz pirinçlerle beslenen insanlarda beriberi hastalığına sebep olduğunu biyokimyasal olarak tespit etmiştir (3). 1934 yılında Amerikalı kimyager Robert Runnels Williams henüz bilinmeyen bu maddeyi kimyasal olarak karakterize etmiş ve 1936 yılında ilk kez laboratuar ortamında bu maddeyi sentezleyerek "Tiamin" adını vermiştir (4).

Tiamin genel tanımıyla suda, metil alkolde ve gliserinde çözünen; eter, benzen, kloroform, aseton gibi organik çözücülerde çözünmeyen, ısı ve ışınlara (ultraviyole, gama X-ray) karşı hassas yapıda ve kolay bozunan, bir primidin halkası ve metilen köprüsüyle birleşmiş bir tiyazol halkasından oluşmuş (Şekil-1) renksiz bir moleküldür (5-8).



Şekil 1. Tiamin (Vitamin B1) kimyasal yapısı

Tiamin altı farklı forma sahiptir. Bu formlar serbest Tiamin, Tiamin monofosfat (TMP), Tiamin difosfat (TDP), adenozin Tiamin difosfat (ATDP), Tiamin trifosfat (TTP) ve adenozin Tiamin trifosfat (ATTP) olarak adlandırılırlar. TDP formu, Tiamin pifofosfat (TPP) olarak da adlandırılır ve B1 vitaminin biyokimyasal olarak aktif ana formudur ve beyin, kalp, karaciğer, böbrek, iskelet kasında yüksek konsantrasyonlarda bulunur (9).

Diyet yoluyla alınan serbest tiamin, bağırsaklarda absorbe edildikten sonra kan dolaşımına katılır. Tiamin kanda hem eritrositlerde hem de plazmada taşınır ve yaklaşık %90-94'ü proteine bağlıdır (10). Tiamin, hücrelere The human thiamine transporters (THTR)- 1 ve 2 adında iki taşıyıcı molekül tarafından taşınır. Bu tiamin taşıyıcıları hem hücre içinde hem de ince ve kalın bağırsakta, böbrek, karaciğer, kas, beyin ve plasenta gibi çeşitli insan dokularının hücre yüzeyinde bulunurlar. Karaciğere gelen serbest tiamin burada fosforillenerek Tiamin pirofosfat oluşturulur. Böylece serbest tiamin metabolizmada kullanıma hazır aktif B1 formuna (TPP) dönüştürülmüş olur (11).

B1 VİTAMİNİNİN BULUNDUĞU BESİN KAYNAKLARI

Tiamin en çok balık (özellikle alabalık, somon balığı, ton balığı, yayın balığı), birçok kabuklu yemiş ve tohumda (örneğin; macadamia, antep fıstığı, ayçiçeği çekirdeği, keten tohumu), kahverengi pirinç, tam buğday, fasulye, bezelye, mercimek, tofu, meşe palamudu kabağı, kuşkonmaz ve diğer birçok yiyecekte bulunur. Tablo 1`de bazı temel besinlerin 100 gramında bulunan tiamin miktarı (mg) verilmiştir (12). Organik ve tam gıdalardan zengin bir diyetle beslenmek, vücudun ihtiyaç duyduğu günlük tiamin miktarını karşılamaya yeterli olmaktadır (13).

Tablo 1. Bazı temel besinlerin 100 gramında bulunan Tiamin miktarı (12)

Besin	**Mg/100 gr**
İşlenmemiş buğday	0,4
Beyaz ekmek	0,05
Kepek	2-4
Baklagiller	0,4
Kuru bira mayası	6-24
Taze sebze- meyve	0,02
Koyun eti	0,16- 0,20
Sığır eti	0,08-0,30
Balıketi	0,01-0,10
Yumurta / Süt	0,90 / 0,04

Gerekli B1 vitamini miktarı yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. Aynı zamanda gebelik ve emzirme durumlarında vitamin B1 vitamini ihtiyacı (1,4 mg) artmaktadır. Tablo 2`de B1 vitamini için önerilen diyet alım oranları verilmiştir (14).

Tablo 2. B1 Vitamini için Önerilen Günlük Diyetle Alım Oranları (14)

Yaş	Erkek	Kadın
Doğumdan 6 aya kadar	0,2 mg	0,2 mg
7–12 ay	0,3 mg	0,3 mg
1–3 yıl	0,5mg	0,5 mg
4–8 yıl	0,6 mg	0,6 mg
9–13 yaş	0,9 mg	0,9 mg
14–18 yaş	1,2 mg	1,0 mg
19–50 yıl	1,2 mg	1,1 mg
51+ yıl	1,2 mg	1,1 mg

B1 VİTAMİNİNİN VÜCUTTAKİ FONKSİYONLARI

Tiamin, aktif formu olan tiyamin trifosfat (TTP) ile vücutta karbonhidrat metabolizmasında koenzim olarak görev alır. Glikoliz reaksiyonları, kreps döngüsü ve heksoz monofosfat yolunda koenzim olarak kilit rollere sahiptir. Tablo 3`de tiyaminin başlıca enzimatik görevlerine yer verilmiştir.

Tablo 3. Tiaminin başlıca koenzimatik ve nörofizyolojik görevleri

Glikoliz (15)	Reaksiyon: Pirüvat → Asetil KoA Enzim: Pirüvat Dehidrojenaz Koenzim: Tiamin Önemi: Pirüvat Dehidrojenaz Asetil KoA molekülünü oluşturmak için piruvatın oksidatif dekarboksilasyonunu katalize eder. Asetil KoA Krebs döngüsünün glikolizle bağlantısını oluşturan kilit moleküldür. Bu enzim olmadan piruvat laktata dönüştürülür.
Kreps Döngüsü (TCA) (21)	Reaksiyon: Alfa Keto Glutarat → Süksinil KoA Enzim: Alfa Keto Glutarat Dehidrojenaz Koenzim: Tiamin Önemi: Alfa-ketoglutarat dehidrogenaz, Krebs döngüsünü tamamlamak için alfa-ketoglutaratın süksinil-CoA'ya oksidatif dekarboksilasyonunu katalize eder. Bu reaksiyonu gerçekleştiren enzimin yeterli düzeyde çalışmaması TCA`yı yavaşlatır.
Heksoz Monofosfat Yolu (22)	Reaksiyon: Ksiluloz 5-P + Riboz 5P → Gliseraldehit 3P + Sedoheptuloz 7P Ksiluloz-5-fosfat + Eritroz-4-fosfat → Fruktoz-6-fosfat + Gliseraldehit-3-fosfat. Enzim: Transketolaz Koenzim: Tiamin Önemi: Transketolaz, heksoz monofosfat yolu ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) üretimi için gerekli enzimdir. Böylece RNA, ATP, NAD, NADP ve FAD yapısında bulunan riboz şekeri üretilebilir ve birçok reaksiyonda (örneğin: yağ asit sentezi) görev alan NADPH üretilmiş olur.

Tiaminin koenzim görevleri dışında nörofizyolojik olarak önemli görevleri de vardır. Mesela, beyin metabolizmasında enzim kofaktörü olarak rol alır ve toplam tiaminin %80 kadarı nöral dokulardadır (16). Sinir hücrelerindeki sinaptik geçişte impulsların iletiminde rol oynar ve hücre farklılaşmasında, sinaps oluşumunda, aksonal büyümede ve miyojenezde görev alır (17). Asetil Kolin sentezinde görev alır. Asetil kolin nöral impulsları iletmede görevli önemli bir nörotransmitter maddedir (18). Gangliyon hücre membranında impulsların iletimi için önemli transport olan pasif sodyum transportunda rol alır (19, 20).

B1 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE GELİŞEBİLECEK RAHATSIZLIKLAR

Tiamin vücutta sentezlenemez ve diyet yoluyla alınması gerekir. Bunun dışında Tiamin ince bağırsaklardaki bazı bakteriler tarafından kısıtlı miktarlarda üretilir. Tiamin vücutta çok küçük miktarlarda depo edilir. Bu sebeple yetersiz beslenme, alkol kullanım bozuklukları, artmış idrar atılımı ve akut metabolik stres durularında Tiamin eksikliği gelişebilir (23-25).

Tiamin eksikliğine sebep olabilecek başka bir neden de gıdaların pişmişlik, çiğlik durumu ve içeriklerindeki polifenolik maddelerdir. Gıdalar pişirildiğinde ya da farklı ısıtma işlemleri uygulandığında büyük ölçüde Tiamin kayıpları meydana gelmektedir. Yine çay ve kahvede bulunan çeşitli polifenolik bileşikler tiyamini inaktive edebileceği için çay ve kahve tüketiminde aşırıya kaçınılmamalıdır. Çiğ balık ve kabuklu deniz ürünleri, tiaminaz adı verilen tiyamini inaktive edici ve parçalayıcı enzimlerce zengin olması sebebiyle pişirilmeden yenen balık ve kabuklu deniz ürünleri Tiamin eksikliğine sebep olmaktadır (17, 26). Tablo 4'de Tiamin eksikliğine bağlı olarak etkilenen başlıca organ ve sistemler ve oluşan rahatsızlıklar verilmiştir (27).

Tablo 4. Tiamin eksikliğine bağlı etkilenen organ ve sistemler ve oluşan rahatsızlıklar (27)

Etkilenen Organ ve Sistemler	Oluşan Rahatsızlıklar
Kalp ve Damar Sistemi	Kardiyomegali Konjestif kalp yetmezliği: Kanın perifer dokulara yeterince pompalamaması sonucu vücutta yaygın sıvı birikimi ve ödem ile karakterizedir.
Sinir Sistemi	Polinörit: otonom, duyu ve motor sinirlerinin etkilenmesine bağlı olarak periferik sinir boyunca yayılan ağrılar, parestezi, hiperestezi, refleks kaybı, düşük ayak sendromu.
Göz	Beslenme ambliyopisi: Yetersiz Tiamin alımına bağlı oluşan göz tembelliği
Gastrointestinal Sistem	Kabızlık (nadiren ishal), karında şişkinlik ve kolik ağrılar. Anoreksiya, mide bulantısı, kusma

Uzun zamandır tiamin eksikliği en çok beriberi hastalığıyla ilişkilendirilmiş olsa da; günümüz pratiğinde nörolojik anormallikler, zihinsel değişiklikler, konjestif kalp yetmezliği, açıklanamayan metabolik asidoz gibi birçok rahatsızlıkta Tiamin eksikliğinin önemli bir yer

tuttuğu anlaşılmıştır (28). Yine günümüzde Tiamin eksikliğinin bir salgın şeklinde büyümekte olduğu; obez bireylerde, diyabet hastalarında ve hastanede yatış almış bireyler arasında Tiamin eksikliği olmasına rağmen fark edilemediği bildirilmiştir (29-31). Klinik gözlemlerde, intravenöz yoldan Tiamin takviyesinin hastalarda laktik asidozu düzeltebileceği, kalp fonksiyonunu iyileştirebileceği ve deliryumu tedavi edebileceği gösterilmiştir (23).

Beriberi Hastalığı: Tiamin eksikliğine bağlı olarak gelişen beriberi hastalığının çeşitleri vardır. Kuru beriberide periferik sinirler tutulur. Bu rahatsızlıkta duyusal ve motor bozukluklar ortaya çıkarak kısmi felce, sinir ve kas anormalliklerine, kramp ve karıncalanmalara sebep olur. Islak beriberide kılcal damarlar zayıflar, hiperdinamik kalp yetmezliği, ödem ve metabolik asidoz gözlenir. Gastrointestinal berberide enterit, reflü, kabızlık, bulantı, kusma, SIBO (İnce Bağırsaklarda Aşırı Bakteri Çoğalması) oluşur (9). İnfertil Beriberi ise iki ila altı aylık bebeklerde ortaya çıkar. Bu bebeklerde soluk cilt, ses kısıklığı, ishal, ödem, kusma, kilo kaybı gibi semptomlar görülür. Bu rahatsızlığın akut formu, bebekler için hayati tehlike oluşturabilmesi sebebiyle acil müdahale ve tedavi gerektirir (32).

Wernicke Korsakoff Sendromu (WKS): Wernicke ensefalopatisi ve Korsakoff sendromunun kombinasyonuna Wernicke-Korsakoff sendromu denir. Bu durum çoğunlukla alkol kullanım bozukluğuna bağlı veya yetersiz beslenme durumlarında görülmesinin yanı sıra; anoreksiya nevroza, Crohn hastalığı, kronik inflamasyon, ülseratif kolit gibi bazı rahatsızlıklar nedeniyle oluşan tiamin eksikliği sonucu meydana çıkan bir rahatsızlıktır (33, 34). Wernicke Korsakoff Sendromunun daha az bilinen nedenleri arasında HIV, SARS-CoV-2 ve diğer viral enfeksiyonlar da sayılabilir (35-38).

YÜKSEK DOZ B1 VİTAMİNİ ALIMI

Diyetle alınan serbest Tiamin fazlası idrar yoluyla vücuttan atılır (10). Bu sebeple yüksek miktarları toksik etki oluşturmaz ve vücuttan kolayca atılır. En yaygın görülen yan etkileri mide bulantısı, ürtiker, uyuşukluk, ataksi ve bozulmuş bağırsak hareketliliği olarak bildirilmiştir (28).

KAYNAKÇA

1. Bruno EJ, Ziegenfuss TN. Water-soluble vitamins: Research update. Current sports medicine reports. 2005;4:207-13.

2. Eijkman C. Eine Beri Beri-ähnliche Krankheit der Hühner. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 1897;148(3):523-32.

3. Grijns G. Over polyneuritis gallinarum. Geneesk Tijdschr Nederland Indie. 1901;41:1-10.

4. Williams RR, Cline JK. SYNTHESIS OF VITAMIN B1. Journal of the American Chemical Society. 1936;58(8):1504-5.

5. Lohmann K, Schuster P. Über die co-carboxylase. Naturwissenschaften. 1937;25(2):26-7.

6. Breslow R. On the mechanism of thiamine action. IV. 1 Evidence from studies on model systems. Journal of the American Chemical Society. 1958;80(14):3719-26.

7. Kandutsch AA, Baumann CA. Factors Affecting the Stability of Thiamine in a Typical Laboratory Diet: One Figure. The Journal of Nutrition. 1953;49(2):209-19.

8. Gold K. Some factors affecting the stability of thiamine. Limnology and Oceanography. 1968;13(1):185-8.

9. ÖZATA M. Tiamin Mucizesi: Efe Akademi Yayınları; 2022.

10. Fattal-Valevski A. Thiamine (vitamin B1). Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine. 2011;16(1):12-20.

11. McDowell LR. Vitamins in animal nutrition: comparative aspects to human nutrition: Elsevier; 2012.

12. Duggan C, Watkins JB, Koletzko B, Walker WA. Nutrition in pediatrics: basic science, clinical applications: PMPH USA, Ltd; 2016.

13. Marrs C, Lonsdale D. Hiding in Plain Sight: Modern Thiamine Deficiency. Cells. 2021;10(10):2595.

14. Food IoM, Intakes NBSCotSEoDR. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline: National Academy Press Washington, DC; 2000.

15. Chandel NS. Glycolysis. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2021;13(5):a040535.

16. Butterworth RF. Thiamin deficiency and brain disorders. Nutrition research reviews. 2003;16(2):277-84.

17. Bastian Lubis PA, Lelo A, Akil M, Viandy V. Thiamin (B1) and Its Application in Patients with Critical Condition. B-Complex Vitamins: Sources, Intakes and Novel Applications. 2022:201.

18. Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G, Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B1) in humans. Bioscience Reports. 2023.

19. Nazir M, Lone R, Charoo BA. Infantile thiamine deficiency: new insights into an old disease. Indian pediatrics. 2019;56:673-81.

20. Sacchi O, Perri V. Quantal mechanism of transmitter release during progressive depletion of the presynaptic stores at a ganglionic synapse: the action of hemicholinium-3 and thiamine deprivation. The Journal of General Physiology. 1973;61(3):342-60.

21. Gasmi A, Peana M, Arshad M, Butnariu M, Menzel A, Bjørklund G. Krebs cycle: activators, inhibitors and their roles in the modulation of carcinogenesis. Archives of Toxicology. 2021;95(4):1161-78.

22. Aziz H, Mohiuddin SS. Biochemistry, Hexose Monophosphate Pathway. 2019.

23. Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. The American Journal of the Medical Sciences. 2018;356(4):382-90.

24. Drouin G, Godin JR, Pagé B. The genetics of vitamin C loss in vertebrates. Current genomics. 2011;12(5):371-8.

25. 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 0077-8923.

26. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin (e) and its derivatives. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2006;3:49-59.

27. Organization WH. Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies. World Health Organization, 1999.

28. Sriram K, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in Nutrition Therapy. Nutrition in Clinical Practice. 2012;27(1):41-50.

29. Bourassa MW, Bergeron G, Brown KH. A fresh look at thiamine deficiency—new analyses by the global thiamine alliance. Annals of the New York Academy of Sciences. 2021;1498(1):5-8.

30. Mates E, Alluri D, Artis T, Riddle MS. A Retrospective Case Series of Thiamine Deficiency in Non-Alcoholic Hospitalized Veterans: An Important Cause of Delirium and Falling? Journal of Clinical Medicine. 2021;10(7):1449.

31. Lonsdale D. Chapter One - Thiamin. In: Eskin NAM, editor. Advances in Food and Nutrition Research. 83: Academic Press; 2018. p. 1-56.

32. Andrews VL. Infantile Beriberi. Philippine Journal of Science. 1912;7(2):67-89.

33. Wijnia JW. A Clinician’s View of Wernicke-Korsakoff Syndrome. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(22):6755.

34. Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Evolution and Treatment of Korsakoff's Syndrome. Neuropsychology Review. 2012;22(2):81-92.

35. Ammouri W, Harmouche H, Sbihi L, Maamar M, Tazi ZM, Adnaoui M. Gayet-Wernicke encephalopathy: A rare and serious complication of gastrointestinal involvement in HIV infection. Revue neurologique. 2016;172(4-5):331-2.

36. Branco de Oliveira MV, Bernabé DG, Irikura S, Irikura RB, Fontanelli AM, Gonçalves MVM. Wernicke Encephalopathy in COVID-19 Patients: Report of Three Cases. Frontiers in Neurology. 2021;12.

37. Sadighi Z, Sabin ND, Hayden R, Stewart E, Pillai A. Diagnostic clues to human herpesvirus 6 encephalitis and Wernicke encephalopathy after pediatric hematopoietic cell transplantation. Journal of child neurology. 2015;30(10):1307-14.

38. Uribe LG, Pérez MA, Lara CA, Rueda N, Hernández JA. Wernicke-Korsakoff syndrome secondary to cytomegalovirus encephalitis: A case report. Biomédica. 2017;37(4):444-51.

VİTAMİN B2 (RİBOFLAVİN)

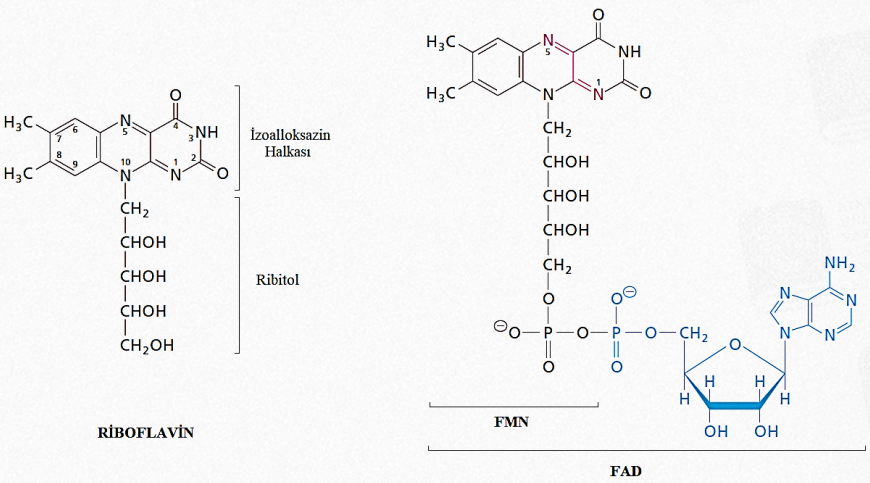
Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum
drmuhammetcelik@gmail.com

GİRİŞ

Riboflavin'in sağlıklı bir yaşam için gerekli birçok enzimin yapısında bulunan ve suda çözünen bir vitamin olarak 1939'da tanımlanmıştır (1). Riboflavin adı, 5 karbonlu bir şeker olan riboz ve flavinden gelir. Flavin ise Latince olarak sarı anlamında kullanılmaktadır (2).

Riboflavin kimyasal olarak 7,8-dimetil-10-ribitol-izoaloksazindir. Flavin çekirdek ve d-ribitol içerir. Flavin çekirdeği 6,7-dimetil-izoaloksazindir ve birbirine bağlı üç heterosiklik halkadan meydana gelir (Şekil 1). Riboflavin, ısıya karşı stabil olan sarımsı-turuncu renkli ve suda çözünen bir vitamindir. UV ışınlarına maruz kaldığında riboflavin, yeşilimsi sarı floresan veren lumiflavin'e dönüştürülür (3,4).

Riboflavin bakteriler, mantarlar, bitkiler ve bazı hayvanlar tarafından sentezlenir. Memeliler riboflavini yiyeceklerden elde ederler. Riboflavin, hayvansal ve bitkisel kaynaklarda proteine bağlı formda bulunur. Riboflavin'in FMN (flavin mononükleotid) ve FAD (flavin adenin dinükleotid) olmak üzere 2 aktif formu bulunur (4,5).

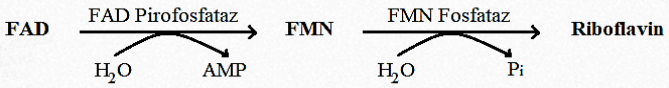


Şekil 1. Riboflavin, FMN ve FAD yapısı (4)

RİBOFLAVİNİN EMİLİM, TAŞINMA, DEPOLANMA VE ATILIMI

Az miktarda riboflavin, serbest riboflavin olarak gıdalarda bulunur. Riboflavinin gıdalarda bulunma şekli genellikle çoğu FAD türevi olarak ve daha az miktarı FMN formunda bulunur (6). Diyetle alınan riboflavinin absorpsiyonu için bir ön koşul, FAD ve FMN'nin enterositlerin fırçamsı kenar membranında nonspesifik fosfatazlar tarafından riboflavine

hidrolizidir (6). FAD'ı FMN'ye dönüştüren enzim FAD pirofosfataz iken FMN'yi riboflavine dönüştüren enzim FMN fosfatazdır (Şekil 2) (7).

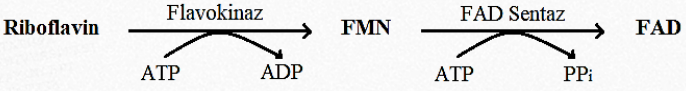


Şekil 2. FAD- FMN-Riboflavin dönüşümü (7)

Riboflavin, oldukça spesifik riboflavin taşıyıcıları (RFT'ler) tarafından serbest formda enterosit boyunca absorbe edilir. Enterosit fırçamsı kenarda (RFT-1), bazolateral yüzeyde (RFT-2) ve hücre içi veziküllerde (RFT-3) riboflavin taşıyıcıları bulunur. Proksimal ince bağırsak ve kolon dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilmiştir (8).

Enterosit içine taşınan riboflavinin çoğu hızlı bir şekilde ATP'ye bağımlı bir flavokinaz tarafından FMN'ye fosforile edilir. Böylece riboflavin portal dolaşımda hem serbest riboflavin hem de FMN olarak taşınır (9).

Hücrelere alındıktan sonra riboflavin, Şekil 3'te gösterildiği gibi flavokinaz/riboflavin kinaz tarafından FMN koenzim formuna ve ardından FAD sentaz tarafından FAD'ye dönüştürülür. Her iki enzim de dokularda, özellikle karaciğer, dalak, ince bağırsak, böbrekler ve kalpte yaygın olarak bulunur. FMN, hücrelerde bulunan ana formdur (%60–95), ardından FAD gelir (%5–20) (10).



Şekil 3. Riboflavin- FMN-FAD dönüşümü (10)

Plazmada hem serbest riboflavin hem de FMN olarak taşınan riboflavin albümin, fibrinojen ve globulin (başlıca immünoglobulinler) gibi plazma proteinlere bağlanarak taşınır. Bu proteinler plazmadaki serbest riboflavinin yaklaşık yarısını ve FMN'nin %80'ini bağlar (9,10).

Riboflavin vücutta depolanmaz, dolayısıyla doku gereksinimi veya renal geri emilimi aşan herhangi bir alım, riboflavin veya metabolitleri (7-alfa-hidroksi riboflavin, 10-hidroksietilflavin ve lumiflavin) şeklinde idrarla atılır. Az miktarda riboflavin dışkı ile atılır (bakteriler tarafından üretilen absorbe edilemeyen riboflavinden kaynaklanan). Riboflavin ayrıca süt ile de vücuttan atılır (3,11).

RİBOFLAVİN İŞLEVLERİ

Riboflavin, metabolizmadaki çeşitli oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları için gerekli olan FMN ve FAD koenzimlerinin prekürsörüdür. FMN ve FAD, karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit metabolizması ve elektron taşıma zincirinde yer alan oksidoredüktaz enzimleri için koenzim görevi görür (Tablo 1). Bu yüzden riboflavin karbonhidrat, protein, lipid ve nükleik

asit metabolizmasında önemli role sahiptir. Riboflavin aktif formları, niasin, folik asit ve B6 vitaminlerinin sentezlenmesi için de gereklidir (12,13).

Riboflavin, glutatyon redüktaz ve ksantin oksidaz enzim sisteminin bir parçası olmanın yanı sıra hücre sistemleri içindeki antioksidan durum için önemli bir rol oynar. FAD formundaki riboflavin, glutatyon redüktaz enziminin okside glutatyonu (GSSG) redükte glutatyona (GSH) dönüştürmesi için gereklidir. Bundan dolayı riboflavin endojen bir antioksidan olarak işlev görür (14).

Tablo 1. FAD ve FMN ilişkili enzimler ve reaksiyonları (15)

FAD Bağımlı Enzimler	**Katıldığı Reaksiyonlar**
Protein metabolizması	
L- Aminoasit Oksidaz	L aminoasit→ α Ketoasit + NH_3
FMN Bağımlı Enzimler	**Katıldığı Reaksiyonlar**
Karbonhidrat metabolizması	
Pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksi	Pirüvat → Asetil CoA
α Ketoglutarat dehidrogenaz enzim kompleksi	α Ketoglutarat→ Süksinil CoA
Süksinat dehidrogenaz	Süksinat → Fumarat
Protein metabolizması	
D- Aminoasit Oksidaz	D aminoasit→ α Ketoasit + NH_3
Glisin Oksidaz	Glisin → Gliokzalat + NH_3
Lipit Metabolizması	
Açil CoA dehidrogenaz	Açil CoA →α, β açil CoA
Pürin Metabolizması	
Ksantin oksidaz	Ksantin → Ürik asit

DİYET KAYNAKLARI

Karaciğer, böbrek ve kalp gibi organ etleri, balık, yumurta, süt, peynir, mantar, tüm tahıllar, yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, kabuklu yemişler ve fındık vb. riboflavin açısından zengin kaynaklardır (14,16).

ÖNERİLEN GÜNLÜK DİYET GEREKSİNİMİ

Yaşa göre önerilen günlük riboflavin diyet gereksinimi Tablo 2'de sunulmuştur (15).

Tablo 2. Yaşa göre önerilen günlük riboflavin diyet alım düzeyleri

Yaş Grupları	Günlük Önerilen Riboflavin Diyet Gereksinimi	
	Erkek	Kadın
İnfantlar		
0-6 ay	0,3 mg/gün	0,3 mg/gün
7-11 ay	0,4 mg/gün	0,4 mg/gün
Çocuklar		
1-3 yaş	0,5 mg/gün	0,5 mg/gün
4-8 yaş	0,6 mg/gün	0,6 mg/gün
9-13 yaş	0,9 mg/gün	0,9 mg/gün
14-18 yaş	1,3 mg/gün	1 mg/gün
Yetişkinler		
19 yaş üstü	1,3 mg/gün	1,1 mg/gün
Gebe kadınlar	-	1,4 mg/gün
Emziren kadınlar	-	1,6 mg/gün

RİBOFLAVİN EKSİKLİĞİ

Riboflavin eksikliği, et ve süt ürünü alımının düşük olduğu gelişmemiş ülkelerde daha yaygındır. Fakat gelişmiş ülkelerde de riboflavin eksikliği bildirilmiştir. Riboflavin eksikliği sıklıkla diğer besin eksiklikleri ile birlikte görülmektedir. Diyetteki eksikliğinde klinik bulgular birkaç ay sonra ortaya çıkabilir (13).

Konjenital kalp hastalığı, bazı kanser türleri, çok fazla alkol tüketimi, diabetes mellitus, bazı tiroid patolojileri, stresli yaşam riboflavin eksikliğine neden olabilir. Yüksek bilirubin seviyesi olan yenidoğanlarda fototerapi tedavisi uygulandığında riboflavin takviyesi düşünülmezse riboflavin eksikliği gözlenebilir (UV riboflavinin yapısını bozar) (13).

Ribofilavin eksikliğine bağlı olarak cheilosis (dudaklarda lezyonlar ve inflamasyon), angular stomatitis (ağız köşelerinde çatlaklık), dil ve ağız boşluğunda inflamasyon, seboreik dermatit, konjontivit, fotofobi, nöropati ve anemi gözlenir (10).

Riboflavin eksikliğini değerlendirmede en yaygın kullanılan test, riboflavin içeren bir antioksidan enzim olan glutatyon redüktaz enzim aktivitesinin ölçülmesidir (17).

RİBOFLAVİN TOKSİSİTESİ

İnsanlar tarafından yüksek riboflavin dozlarının alınmasının toksik veya ciddi yan etkileri bildirilmemiştir (18).

KAYNAKÇA

1. Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. The discovery and characterization of riboflavin. Annals of Nutrition and Metabolism. 2012;61(3): 224-230
2. Belinda TJ. Significance of Riboflavin (Vitamin-B2) for Health. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2014; 6(8):285-287
3. Gupta A. Vitamins. Comprehensive Biochemistry for Dentistry. 2018;279–364.
4. Moran LA, Horton HR, Scrimgeour, KG. et al. Coenzymes anD–vitamins. Principles of Biochemistry (5th edition). United States of America: Pearson. 2011.
5. Farah N, Chin VK, Chong PP, et al. Riboflavin as a promising antimicrobial agent? A multi-perspective review. Current Research in Microbial Sciences. 2022;3:100111.
6. Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. The American journal of clinical nutrition. 2003;77(6):1352-1360.
7. Barile M, Giancaspero TA, Leone P, et al. Riboflavin transport and metabolism in humans. Journal of inherited metabolic disease. 2016;39:545-557.
8. Yonezawa A, Masuda S, Katsura T, et al. Identification and functional characterization of a novel human and rat riboflavin transporter, RFT1. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2008;295(3):C632-C641.
9. Combs Jr GF, McClung JP. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. Academic press. 2016
10. Gropper SS, Smith JL. Advanced nutrition and human metabolism. Cengage Learning. 2012.
11. Balasubramaniam S, Christodoulou J, Rahman S. Disorders of riboflavin metabolism. Journal of inherited metabolic disease. 2019;42(4):608-619.
12. Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, et al. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine. Perm. J. 2022;26:89-97.
13. Saedisomeolia A, Ashoori M. Riboflavin in human health: a review of current evidences. Advances in food and nutrition research. 2018;83:57-81.
14. Suwannasom N, Kao I, Pruß A, et al. Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(3):950.
15. Satyanarayana U, Chakrapani U. Vitamins. Biochemistry (4th edition). India: Elsevier. 2013.
16. Buehler BA. Vitamin B2: Riboflavin. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine. 2011;16(2):88-90.
17. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, et al. Modern nutrition in health and disease (11th ed.). Philadephia, PA: Lippincott Williams & Wilkins (Chapter 22). 2013.
18. Ashoori M, Saedisomeolia A. Riboflavin (vitamin B2) and oxidative stress: a review. British journal of nutrition. 2014;111(11):1985-1991.

VİTAMİN B3 (NİASİN)

Doç. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum
zafer.bayraktutan@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Vitamin B3 (Niasin) diğer B vitaminleri ile birlikte vücutta karbonhidratlardan enerji elde edilmesinde kullanılan suda çözünen vitamin grubundandır (1).

Nikotinik asit ve nikotinamid'in genel ismi niasin olarak adlandırılır. Niasin basit bir piridin derivesidir (1-3)

İki farklı aktif formu vardır:

- ✓ Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)
- ✓ Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ($NADP^+$) (1).

NİASİNİN BULUNDUĞU BESİN KAYNAKLARI

Karaciğer, et ve baklagiller niasin açısından oldukça zengin besin kaynaklarıdır. Ayrıca niasin vücutta triptofandan da sentezlenmektedir ama bu oldukça az bir miktardadır. Her 60 mg triptofan 1 mg niasin elde edilir (4-6).

EMİLİMİ

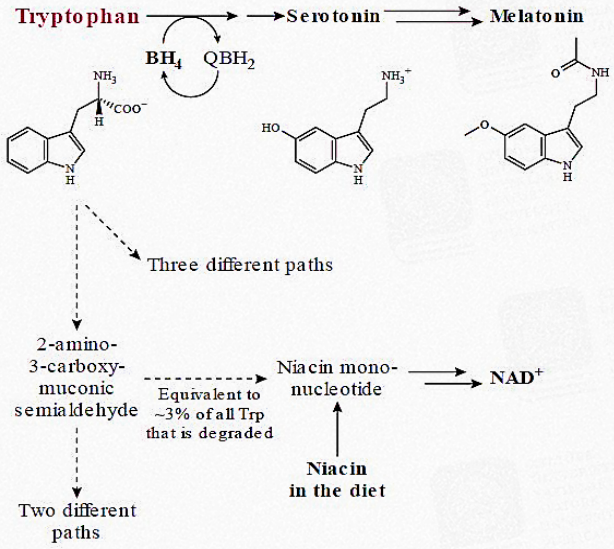
Niasin hayvansal dokularda bolca bulunur. İntestinal lümende fosfataz enzimi ile hidrolize olur. Hidroliz sonucu oluşan Nikotinamid, mideden ve ince barsaklardan emilir (7, 8).

TAŞINMASI

Plazmada serbest formda, asit formunda ya da amid formunda bulunabilir. Pasif difüzyon ile dokulara girer. Vitaminin eritrositlere girişinde sodyum bağımlı anyon transport sistemi yer alır. Niasin vitamini Beyne enerji gerektiren transport sistemi ile alınır (9-11).

METABOLİZMASI

Niasin vücutta triptofan'dan sentezlenebilmektedir. Triptofandan serotonin ve melatonin sentezi yanı sıra prolin halkası triptofan pirolaz enzimiyle açılır ve N-formil kynürenin oluşur. Daha ileri metabolize edilmesiyle niasin oluşur (Şekil 1).

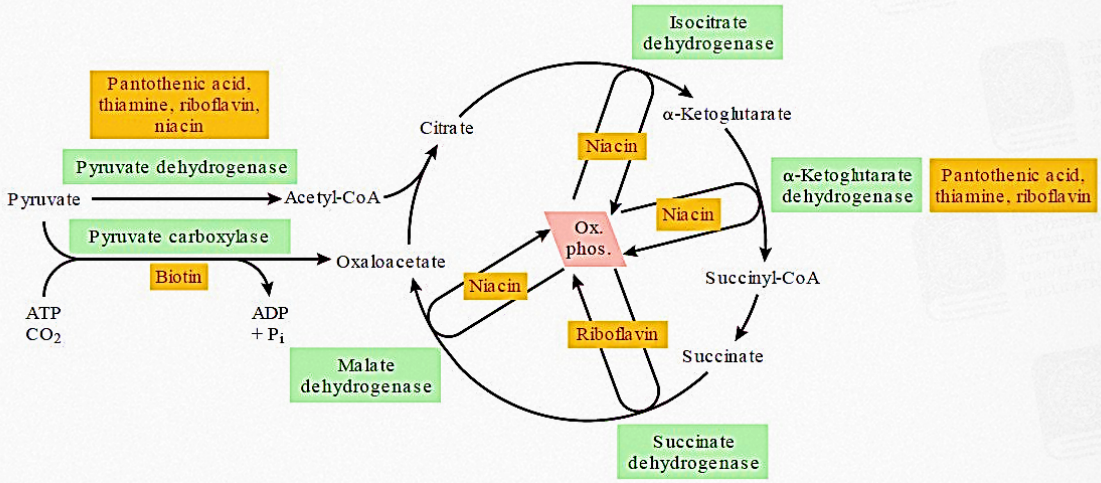


Şekil 1. Triptofandan niasin sentezi (12)

NİASİNİN VÜCUTTAKİ FONKSİYONLARI

Niasin vücutta görev yapan Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ve Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ($NADP^+$) gibi koenzimler için prekürsördür. NAD^+ ve $NADP^+$ birçok oksidoredüksiyon işlevlerinde görev alan dehidrojenaz enzimlerinin yapısında bulunmaktadırlar. Dolayısıyla niasin karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmaları için elzem bir suda çözünen vitamindir (1, 13, 14).

Genellikle NAD^+ glikoliz ve sitrik asit siklusu gibi oksidatif yolaklarda yer alan oksidoredüksiyon reaksiyonlarını kataliz eden dehidrojenazların yapısında bulunurken $NADP^+$ redüktif biosentez reaksiyonlarında görev alan redüktaz ya da dehidrojenazlarla ilişkilidir (Şekil 2).



Şekil 2. Niasin ve metabolik yolaklar (12)

Tablo 1'de NAD^+ ve $NADP^+$ ilişkili enzimler ve yolaklara örnekler verilmiştir.

Tablo 1. NAD, NADP gerektiren yolaklar ve enzimler

Enzim	Yolak
NAD bağımlı	
Beta hidroksi açil KoA dehidrojenaz	Yağ asidi oksidasyonu
Gliseraldehit 3 fosfat dehidrojenaz	Glikoliz
Prüvat dehidrojenaz	Aerobik glikoliz
Alfa keto glutarat dehidrojenaz	Sitrik asit siklusu
NADP bağımlı	
Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz	Pentoz fosfat yolağı
Malik enzim	Sitrik asit siklusu
HMG CoA redüktaz	Kolesterol sentezi
Ketoaçil redüktaz	Yağ asidi sentezi

BESİNSEL GEREKSİNİM

Günde 15-20 mg alınması yeterlidir. Triptofan toplam niasin gereksiniminin sadece %10'unu sağlamaktadır (4, 15).

NİASİN EKSİKLİĞİ

Vücutta niasin eksikliğinde pellegra denilen hastalığa neden olur. Pellegra cilt, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi bulguları ile seyreden demans, dermatit, diare gibi semptomlara yol açan ve tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanan bir hastalık tablosudur (1, 16, 17).

Dermatit: Güneşe maruz kalan cilt bölgelerinde görülen bir cilt inflamasyonu tablosudur.

Diare: Bulantı, kusma ve iştahsızlığın eşlik ettiği diare hastalarda sıklıkla gözlenen bir semptomdur.

Demans: Sinir sistemi dejenerasyonu tabloya eşlik eder ve demans hastalarda gözlenebilmektedir.

Niasin eksikliği özellikle ağırlıklı olarak mısırla beslenen toplumlarda gözlenmektedir.

Vitamin B6 eksikliğinde, beraberinde niasin eksikliği de gözlenebilmektedir. Çünkü triptofandan niasin sentezlenebilmesi için B6 vitamini de gereklidir, o yüzden vitamin B6 eksikliği niasin eksikliğine de yol açar (1, 18)

Karsinoid sendromda niasin eksikliği bulgularına yol açmaktadır. Çünkü karsinoid sendromda triptofandan serotonin yapımı çok artmıştır ve bu durumda niasin eksikliği yapmaktadır (19, 20).

Hartnup hastalığı genetik bir hastalık tablosudur. Bu hastalıkta triptofan aminoasidinin absorbsiyonu ve transportu bozulmuştur. Bu durumda beraberinde niasin eksikliğine yol açabilir (1, 9).

TERAPÖTİK KULLANIMI

Niasinin yüksek dozlarda kullanımı (1-2 gr/gün) total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini düşürmektedir ve bu amaçla klinikte kullanılmaktadır (21, 22).

KAYNAKÇA

1. Naik P. Essentials of Biochemistry. Jaypee Brothers Medical Publishers(P)Ltd 4838/24,Ansari Road,daryaganj New Delhi 110 002,India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2017.
2. Shibata K, Yamazaki M, Matsuyama Y. Urinary excretion ratio of xanthurenic acid/kynurenic acid as a functional biomarker of niacin nutritional status. Bioscience Biotechnology and Biochemistry. 2016;80(11):2208-16.
3. Koh Y, Ben-Ezra V, Biggerstaff K, Nichols D. Responses of Blood Lipids and Lipoproteins to Extended-Release Niacin and Exercise in Sedentary Postmenopausal Women. Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences. 2010;65(9):924-32.
4. DM Vasudevan SS, Kannan Vaidyanathan. Textbook of Biochemistry for Medical Student. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd 4838/24,Ansari Road,Daryaganj New Delhi 110 002,India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.
5. Garg A, Sharma A, Krishnamoorthy P, Garg J, Virmani D, Sharma T, et al. Role of Niacin in Current Clinical Practice: A Systematic Review. American Journal of Medicine. 2017;130(2):173-87.
6. Sharma A, Madan N. Role of niacin in current clinical practice. Minerva Medica. 2019;110(1):79-83.
7. Robert K.Murray DABea. Harper's Illustrated Biochemistry. China: The McGraw-Hill Companies; 2009.
8. Zhang X, Zhu B, Lin P, Liu X, Gao J, Yin D, et al. Niacin exacerbates beta cell lipotoxicity in diet-induced obesity mice through upregulation of GPR109A and PPAR gamma 2: Inhibition by incretin drugs. Frontiers in Endocrinology. 2022;13.
9. Veer Bala Rastogi KRA. Zubay's Principles of Biochemistry: Vinod Kumar Jain, Scientific International Private Limited; 2017.
10. Kafi M, Ashrafi M, Azari M, Jandarroodi B, Abouhamzeh B, Asl A. Niacin improves maturation and cryo-tolerance of bovine in vitro matured oocytes: An experimental study. International Journal of Reproductive Biomedicine. 2019;17(9):621-8.

11. Feng J, Wang L, Chen Y, Xiong Y, Wu Q, Jiang Z, et al. Effects of niacin on intestinal immunity, microbial community and intestinal barrier in weaned piglets during starvation. International Immunopharmacology. 2021;95.

12. Peter Ronner P. Netter's Essential Biochemistry. 1600 John F. Kennedy Blvd.ste 1800 Philadelphia: Elsevier; 2018.

13. Malhotra R, Katz R, Hoofnagle A, Bostom A, Rifkin D, Mcbride R, et al. The Effect of Extended Release Niacin on Markers of Mineral Metabolism in CKD. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2018;13(1):36-44.

14. Nicholls S. Niacin's effect on cardiovascular risk: Have we finally learned our lesson? Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2014;81(5):275-7.

15. Naranjo M, Millan-Linares M, Montserrat-de la Paz S, Patel V. Niacin and hyperlipidemia. Molecular Nutrition: Vitamins. 2020:263-81.

16. Hijazi H, Salih M, Hamad M, Hassan H, Salih S, Mohamed K, et al. Pellagra-like condition is xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex and niacin confers clinical benefit. Clinical Genetics. 2015;87(1):56-61.

17. Fang H, Li Z, Graff E, McCafferty K, Judd R. Niacin increases diet-induced hepatic steatosis in B6129 mice. Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2020;1865(9).

18. Xiang D, Zhang Q, Wang Y. Effectiveness of niacin supplementation for patients with type 2 diabetes A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine. 2020;99(29).

19. Bouma G, van Faassen M, Kats-Ugurlu G, de Vries E, Kema I, Walenkamp A. Niacin (Vitamin B-3) Supplementation in Patients with Serotonin-Producing Neuroendocrine Tumor. Neuroendocrinology. 2016;103(5):489-94.

20. Bouma G, Van Faassen M, Kats-Ugurlu G, De Vries E, Kema I, Walenkamp A. Niacin (vitamin B3) Suppletion in Patients with Serotonin Producing Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2015;102(1-2):134-.

21. Zeman M, Vecka M, Perlik F, Hromadka R, Stankova B, Tvrzicka E, et al. Niacin in the Treatment of Hyperlipidemias in Light of New Clinical Trials: Has Niacin Lost its Place? Medical Science Monitor. 2015;21:2156-62.

22. Cooper D, Murrell D, Roane D, Harirforoosh S. Effects of formulation design on niacin therapeutics: mechanism of action, metabolism, and drug delivery. International Journal of Pharmaceutics. 2015;490(1-2):55-64.

VİTAMİN B5 (PANTOTENİK ASİT)

Doç. Dr. Ali GÜR
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Erzurum
gurali@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Pantotenik asit (B5 vitamini), 1933'te tanımlanan, 1938'de izole edilen ve karaciğerden ekstrakte edilen ve ilk olarak 1940'ta sentezlenen suda çözünür bir B-kompleks vitamindir (1). Adı "her yerden" anlamına gelen Yunanca panthos kelimesinden türetilmiştir (2). Gıdalarda yaygın olarak bulunmasından dolayı bu isim verilmiştir. Yiyecek ve içeceklere eklenen veya diyet takviyelerinde kullanılan çoğu B5 vitamini ve türevleri veya öncüleri, kimyasal sentezle yapılır (2-3).

Pantotenik asidin sadece sağa Döndürücü (D) izomeri- D-pantotenik asit- biyolojik aktiviteye sahiptir. Saf D-pantotenik asit, bir besin takviyesi olarak kullanılabilir. Suda çözünür, viskoz ve sarı renklidir. D-pantotenik asit nispeten kararsızdır. Isı, asit ve alkali koşullarla yok edilebilir. Daha kararlı kalsiyum pantotenat, genellikle diyet takviyelerinde bulunan B5 vitamini formudur. Suda çözünür, kristalli ve beyaz renklidir (2).

DİYET KAYNAKI VE ALIMI

Pantotenik asidin son derece iyi diyet kaynakları olarak kabul edilen gıdalar şunlardır: Fıstık ezmesi (5-8 mg/100 g), karaciğer (5-7 mg/100 g), böbrek (4-6 mg/100 g), yer fıstığı (2-3 mg/100 gr), badem (2-3 mg/100 gr), buğday kepeği (2-3 mg/100 gr), peynir (1,5 mg/100 gr) ve ıstakoz (1,5 mg/100 gr). Gıdalardaki B5 vitamininin büyük çoğunluğu hâlihazırda Koenzim A (CoA) ve fosfopantethein olarak birleştirilmiş hâlde bulunur (2). Yiyecekleri rafine etmek, dondurmak, konserve yapmak ve pişirmek pantotenik asit kayıplarına neden olur, bu nedenle modern bir işlenmiş gıda diyetinin daha düşük olması beklenir. B5 vitamini miktarları, bütün bir gıda diyetinden daha fazladır.

Diyet Referans Alımı (DRI), 14 yaş ve üzeri erkekler ve kadınlar için 5 mg/gün, hamilelik sırasında 6 mg/gün ve emzirme döneminde 7 mg/gün pantotenik asit alımı önermektedir (4). 1981'de yapılan bir araştırma, ortalama Amerikan diyetinin yaklaşık 5,8 mg/gün pantotenik asit içermektedir (5).

BİYOKİMYASI

Pantotenik asit, sırasıyla asetil ve asil gruplarını taşıyan ve transfer eden CoA ve asil taşıyıcı proteinlerde (ACP) kullanılır. Pantotenik asidinin vivo etkilerinin genellikle bu moleküllere dahil edilmesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. CoA, yağ asidi oksidasyonunda, lipit uzamasında ve yağ asidi sentezinde temel bir kofaktördür. ACP, yağ asidi

sentazlarında, poliketid sentazlarında, lizin sentezinde ve ribozomal olmayan peptit sentetazlarında yer alır (2).

Çoğu bitki ve mikroorganizma, pantoik asidi ß-alanin ile enzimatik olarak birleştirerek pantotenik asidin biyosentezini gerçekleştirir. Memeliler bu sentez aşaması için enzimden yoksundur, bu nedenle pantotenik asit sentezleyemezler (3).

Memelilerde, CoA ve ACP'nin endojen sentezi pantotenik asit ile başlayabilir. Biyosentetik yol, magnezyum bağımlı bir enzim olan pantotenat kinaz (pantotenik asit kinaz olarak da adlandırılır) tarafından katalize edilen ve 4'-fosfopantotenik asit (4'-PPA) oluşumuyla sonuçlanan bir fosforilasyon reaksiyonuyla başlar (3). Bu adım, pantotenik aside bağımlı enzimlerin biyosentezindeki en önemli kontrol adımı olarak kabul edilir. Bir sonraki adım, 4'-fosphopantothenoyl sistein üreten sistein ile bir kondenzasyon reaksiyonudur. Sistein yokluğunda 4'-PPA birikecektir. Bu da substrat olarak sisteinin yokluğunun pantotenik asidin aşağı hat metabolitlerinin biyosentezinde sınırlayıcı bir faktör olduğunu düşündürür. 4'-Phosphopantetheine (4'-PP) daha sonra bir dekarboksilasyon reaksiyonu ile oluşturulur (2,3). Bu enzimatik adımın reaksiyon hızı, sistein gibi protein-sülfidril bileşiklerinin mevcudiyeti ile de artar. CoA'nın sentezi, ATP'den türetilen bir adenozil grubunun eklenmesini ve bu molekülün fosforilasyonunu içerir. Bu enzimatik reaksiyonların her ikisi de kofaktör olarak magnezyum gerektirir (2,3).

CoA, hücresel pantotenik asidin büyük bir kısmını oluştururken, ACP ayrıca pantotenik asit molekülünü de içerir. ACP'nin sentezi tam olarak detaylandırılmamıştır, ancak CoA'da olduğu gibi 4'-PP prostetik grup olarak tanımlanmıştır (6).

BİYOYARARLANIM VE FARMAKOKİNETİK

Mevcut kanıtlar, pantotenik asidin biyoyararlanımının yüzde 40-63 aralığında olduğunu göstermektedir (5,7). Pantotenik asit, oral bir dozu takiben hızla emiliyor gibi görünmekte ve altı saat içinde CoA ve diğer pantotenik asit metabolitlerinin doku seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Oral uygulamadan 6-24 saat sonra lökositlerde ve idrarda CoA ve pantotenik asit içeriği önemli ölçüde artar (8).

Farelerde pantotenik asit emilimi ince bağırsakta meydana gelir ve sodyuma bağımlıdır ve doyurulabilir. Diyetle pantotenik asit alımını değiştirmenin – düşük, normal veya yüksek dozlar – ince bağırsak alımı üzerinde fizyolojik olarak anlamlı bir etkisi yoktur (9).

Pantotenik asit absorbe edildikten ve hücrelere taşındıktan sonra, daha önce açıklanan bir dizi enzimatik reaksiyonla CoA veya ACP'ye dönüştürülebilir. Hayvanlarda, pantotenik asidin karaciğerde, kaslarda ve kanda yoğunlaştığı görülmektedir (10). Hayvan deneyleri, pantotenik asidin doyurulabilir taşıma sistemleriyle beyne ve serebral omurilik sıvısına girip çıkabileceğini göstermektedir (11).

Emziren kadınların anne sütünde pantotenik asit bulunur. Bulunan miktarlar, süt toplamadan önceki gün annenin diyetindeki pantotenik asit miktarıyla ilişkilidir (10). Saatlik idrar örneğinde bulunan pantotenik asit miktarının, insanlarda son birkaç gün içindeki alımı doğru bir şekilde yansıttığı görülmektedir (12). Kan pantotenik asit seviyeleri, idrarda bulunan seviyelere göre alıma daha az yanıt verir ve güvenilir bir gösterge olarak kabul edilmez (7).

PANTOTENİK ASİT EKSİKLİĞİ

Mutlak pantotenik asit eksikliği olağan koşullar altında ortaya çıkmış gibi görünmemektedir. Muhtemelen bu, pantotenik asidin eksikliği önlemek için çok çeşitli gıdalarda yeterli miktarlarda bulunmasının ve diğer vitamin eksikliklerinin, beslenme açısından zayıf diyetler yiyen kişilerde sınırlayıcı faktörler olmasının bir sonucudur (2).

Antibiyotikler ayrıca bazı deneylerde bağırsak mikroflorası tarafından üretilen pantotenik asidi inhibe etmek için kullanılmıştır (9). İlk beslenme araştırmaları, pantotenik asit eksikliğinin kahverengi ve siyah sıçanlarda kürk renginde bir kayba ve tavuklarda dermatite neden olduğunu göstermiştir. Bu, pantotenik asidin "grileşme önleyici" ve "dermatite karşı" bir faktör olarak düşünülmesine yol açmıştır (13). Kürkün grileşmesi meydana gelebilse de bu tüm hayvanlarda görülmez. Eksikliğin farelerde gözle görülür diğer etkileri arasında kilo kaybı, büyümede azalma, yetersiz bakım, saç kaybı, göz çevresinde eksüdasyon, ishal ve arka bacak felci şeklinde görülmüştür (14).

İnsanlarda pantotenik asit eksikliği hakkında bilgi savaş esirleri, kontrollü eksiklik deneyleri ve pantotenik asit antagonisti bir ilacın ürettiği kasıtsız yan etkiler gibi birkaç kaynaktan gelir. Dünya Savaşı sırasında yetersiz beslenen savaş esirleri ayaklarında pantotenik asit takviyesi ile giderilen uyuşma ve yanma hissi bildirilmiştir (15).

İnsan pantotenik asit eksikliğine ilişkin en kapsamlı araştırmalar 1950'lerin ortalarından sonlarına kadar gerçekleştirilmiştir. Genellikle omega-metil pantotenat (bir pantotenat kinaz inhibitörü) ilacıyla kombinasyon hâlinde pantotenik asit açısından düşük bir diyet sağlıklı deneklerde pantotenik asit eksikliği oluşturmak için kullanılır. Eksikliğin -çoğu hayvanlardaki eksikliğin etkilerini yansıtan- belirgin belirti ve semptomlarının ortaya çıkması için yaklaşık altı hafta süreyle pantotenik asidin şiddetli bir şekilde tüketilmesi gerekir. Yorgunluk halsizlik, baş ağrısı ve halsizlik en tutarlı bulgudur. Diğer yaygın etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlıklar mide bulantısı, karın krampları, ara sıra kusma, artan atülans ve epigastrik yanma hissi; uyku bozuklukları, kişilik değişiklikleri ve duygusal bozukluklardır. Kardiyovasküler instabilite belirtileri ise taşikardi ve arteriyel ortostatik hipotansiyon eğilimi olan kan basıncıdır. Birkaç denekte parasteziler, ellerde ve ayaklarda yanma hissi ve kas krampları ve güçsüzlük meydana gelmiştir (16).

Araştırmacıların dikkat çektiği önemli bulgulardan biri, eksikliğin deneyden deneye ortaya çıkan sonuçlarının olmasıdır. Aynısı, pantotenik asit uygulamasını her zaman takip etmeyen tüm semptomlardan hızlı ve tam iyileşme için de geçerlidir. Biyokimyasal bireysellikten, diyetin bileşimindeki tanınmayan varyasyonlardan, pantotenik asidin bir ilaç antagonistinin etkinliğinden veya buna tepkisinden veya bu tutarsızlıkların üretilmesinde rol oynayabilecek diğer olası faktörlerden şüphelenmiştir. Sebep veya sebepler ne olursa olsun, pantotenik asit eksikliğini indükleme girişimlerine ve düzeltici pantotenik asit dozlarına yanıt olarak normal insanlarda geniş bir çeşitlilik vardır (16).

İnsanlarda pantotenik asit eksikliği üretmenin son mekanizması, kalsiyum hopantenat (aynı zamanda homopantotenat olarak da adlandırılır; bir pantotenik asit antagonisti) verilmesidir. Bu ilacı alan kişilerde geri dönüşümlü ensefalopati, hepatik steatoz ve Reye benzeri sendrom vakaları bildirilmiştir. Bu sonuçların ilaca bağlı pantotenik asit eksikliğinden kaynaklanmış olabileceği ileri sürülmüştür (17).

KLİNİK ENDİKASYONLAR

Akne: Çin kökenli 45 erkek ve 55 kadın olmak üzere yüz akne vakası yüksek doz pantotenik asitle tedavi edilmiştir. Toplam 10 g/gün pantotenik asit dörde bölünmüş dozlar hâlinde verilmiş. İki hafta içinde yüzdeki gözenek boyutu belirgin şekilde küçülme, mevcut akne lezyonlarında iyileşme başlamış ve yeni akne döküntülerinin hızı yavaşlamıştır. Sekiz haftaya kadar, akne genellikle kontrol altına alınmış- akne lezyonlarının çoğu gitmiş ve orta şiddette vakalarda sadece ara sıra yeni döküntüler meydana gelmiştir. Akneyi kontrol altına almak için gereken bakım dozu, 1 ila 5 g/gün pantotenik asit arasındadır (18).

Saç Dökülmesi: 1950'lerin başından kalma bir vaka çalışması, pantotenik asidin (dekspantenol) alkol pro-vitamin formunun saç dökülmesi için topikal olarak kullanılmasının faydalarını bildirmiştir (19). Kullanılan doz 4-5 ay süreyle 100 mg/gün idi. Pantotenik asit (60 mg/kapsül), B1 vitamini, maya, L-sistin, keratin ve PABA içeren tescilli bir ürünün kullanımının, diffüz effluvium capillorum'lu kişilerde dört aylık kullanımdan sonra saç kalitesini iyileştirdiğini, saç dökülmesini yavaşlattığını ve saçın yapısını değiştirdiği bildirilmiştir (20).

Çölyak hastalığı: Glütensiz bir diyete yalnızca kısmen yanıt veren çölyak hastalarının pantotenik asit uygulamasından potansiyel olarak fayda sağlayabilecekleri hipotezi öne sürülmüştür. Bu hipotezi destekleyen hiçbir klinik kanıt sunulmamıştır ancak yapılan bu çalışmada, çölyak hastalığı olan kişilere pantotenik asit verilmesine ilişkin herhangi bir vakanın sonuçlarından da bahsedilmemiştir (21).

Hiperlipidemi: B5 vitamininin pantetin formunun lipid düşürücü etkilere sahip olduğu ve takviyenin kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürebildiği bildirilmiştir (22).

Ömrü Uzatma (Yaşlanma Karşıtı): Pantotenik asit takviyesinin hayvanların ömrünü uzattığı öne sürülmüştür. Arı sütünün Drosophila melanogaster'ın (bir maya çeşidi) ömrünü uzattığı bildirilmiştir (23). 300 mcg/d'lik bir doz (yaklaşık 10 mg/kg/gün) kalsiyum pantotenat, siyah farelerin ömrünü yüzde 19 uzatmıştır (24).

Obezite: Pantotenik asit ve türevlerinden birkaçı- fosfopantotenat, pantetin, dekspantenol- aurothioglucose enjeksiyonundan sonra hipotalamik obeziteye karşı koymuştur. Dekspantenol ile olan etkiler, kullanılan diğer pantotenik asit formlarından daha belirgindir (25). Dörde bölünmüş dozlarda günde 10 g pantotenik asit takviyesi yapılanlarda ortalama kilo kaybının haftada 1,2 kg olduğu bildirilmiştir (26).

Romatoid Artrit: Romatoid artrit hastalarında yapılan çift kör bir çalışma, pantotenik asit ilavesini (başlangıçta 500 mg/gün, 10. günde dört kez 500 mg'a çıkar) plasebo ile karşılaştırılmış. Pantotenik asit alan kişiler için sabah sertliğinde, sakatlık derecesinde ve ağrı şiddetinde önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (27).

Stres: İnsan kanıtları, pantotenik asidin adrenal fonksiyon için gerekli olduğunu ve adrenalin strese verdiği yanıtta rol oynayabileceğini düşündürmektedir (28).

Yara iyileşmesi: Hayvan araştırmalarında, oral ve topikal pantotenik asit, cilt yaralarının daha hızlı kapanması ve skar dokusunun artan gücü ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, cerrahi dövme sildirme işlemi sırasında ağızdan 200 mg pantotenik asit ve 1.000 mg C vitamini alan insanlar üzerinde yapılan randomize, çift kör bir çalışmada yara iyileşmesinde önemli bir fayda gözlenmemiştir (29).

İLAÇ-BESİN ETKİLEŞİMLERİ

Pantotenik asit, her iki ilaç birlikte uygulandığında kobaylarda sisplatin kaynaklı sağırlığın önlenmesine yardımcı olur. Sağırlık daha önce sisplatin tarafından üretildiğinde, bazen pantotenik asit uygulamasından sonra iyileşme olabilir (30).

Pantotenik asidin, asetilkolinin biyosentezinde yer aldığı için, asetilkolinesteraz inhibitör ilaçların (yani, kolinesteraz enzimini inhibe eden ve böylece asetilkolinin parçalanmasını önleyen ilaçlar) etkilerini artırabileceğine dair teorik bir endişe vardır.

İki ilaç – omega-metil pantotenat (bir pantotenat kinaz inhibitörü) ve kalsiyum hopantenat (bir pantotenik asit antagonisti) – pantotenik asit eksikliğine neden olabilir. Bu ilaçların hiçbiri şu anda insan kullanımı için FDA onaylı bir ilaç ürünü değildir (31). Sülfonamidler, pantotenik asidin fekal eliminasyonunu azaltır ve sıçanların karaciğerindeki pantotenik asit konsantrasyonlarında belirgin düşüşler sağlar (32).

YAN ETKİLER VE TOKSİSİTE

Pantotenik asit için akut oral LD50 değerleri, farelerde ve sıçanlarda 10.000 mg/kg'dır ve öldürücü dozlar solunum yetmezliği ile ölüme neden olur (33). İnsanlarda pantotenik asit için sayısal bir üst sınır elde etmek mümkün olmasa da yüksek dozlarda pantotenik asit kullanan klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, sınırları önemli ölçüde aşan alımların genel nüfus için bir sağlık riski oluşturmadığını göstermektedir (33,34).

Pantotenik asitle ilgili mevcut klinik çalışmalar, yan etkileri izlemek ve değerlendirmek için tasarlanmamıştır. Bu nedenle insanlar üzerindeki olumsuz etkilere ilişkin bilgiler sınırlıdır. En yaygın olarak bildirilen yan etki, mide bulantısı, mide ekşimesi ve ishal gibi hafif geçici gastrointestinal rahatsızlıktır. Olumsuz etkiler tipik olarak dozlar günde 1 gramı geçene kadar ortaya çıkmaz (34).

Pantotenik asit, diyet referans seviyesindeki veya altındaki dozlar için FDA Gebelik kategorisi A derecesine sahiptir. Bunun anlamı, iyi kontrol edilen çalışmaların, diyet referans seviyesindeki veya altındaki dozlar için hamileliğin ilk üç ayında fetüs için bir risk gösteremediğidir (4).

Institute of Medicine tarafından pantotenik asit için belirlenen Diyet Referans Alımı şöyledir: 1-3 yaş: 2 mg/gün; 4-8 yaş: 3 mg/gün; 9–13 yaş: 4 mg/gün; 14 yaş ve üzeri: 5 mg/gün; Hamilelik: 6 mg/gün ve Emzirme: 7 mg/d'dir (4). Pantotenik asidin oral takviyesi, birkaç ay veya daha uzun bir süredir DRI'yi önemli ölçüde aşmıştır. Dozlamanın alt sınırı genellikle 100 mg/gün olmuştur. Yüksek doz 10 g/gün olmuştur. Yüksek etkili pantotenik asit takviyeleri genellikle kapsül/tablet başına 250-1.000 mg aralığındadır. En yüksek seviyelerde – 10 g/gün – doza ulaşmak için gereken tablet veya kapsül sayısı nedeniyle uyum sorunları ortaya çıkarabilir.

KAYNAKÇA

1. Williams RJ. Pantothenic acid – a vitamin. Science 1939;89:486.
2. Rucker RB, Bauerly K. Pantothenic acid. In: Zempleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW, eds. Handbook of Vitamins. New York, NY: CRC Press; 2007:289-305.

3. Webb ME, Smith AG, Abell C. Biosynthesis of pantothenate. Nat Prod Rep 2004;21:695-721.
4. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for "iamin, Ribo#avin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998:367-368.
5. Tarr JB, Tamura T, Stokstad EL. Availability of vitamin B6 and pantothenate in an average American diet in man. Am J Clin Nutr 1981;34:1328-1337.
6. Tahiliani AG, Beinlich CJ. Pantothenic acid in health and disease. Vitam Horm 1991;46:165-228.
7. Fry PC, Fox HM, Tao HG. Metabolic response to a pantothenic acid de!cient diet in humans. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1976;22:339-346.
8. Moiseenok AG, Tsverbaum EA, Rybalko MA. Pantothenic acid biotransformation in human vitamin de!ciency. Vopr Med Khim 1981;27:780-784.
9. Stein ED, Diamond JM. Do dietary levels of pantothenic acid regulate its intestinal uptake in mice? J Nutr 1989;119:1973-1983.
10. Böhmer BM, Roth-Maier DA. E$ects of high-level dietary B-vitamins on performance, body composition and tissue vitamin contents of growing/ !nishing pigs. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2007;91:6-10.
11. Spector R. Pantothenic acid transport and metabolism in the central nervous system. Am J Physiol 1986;250:R292-R297.
12. Hurley LS, Morgan AF. Carbohydrate metabolism and adrenal cortical function in the pantothenic acid-de!- cient rat. J Biol Chem 1952;195:583-590.
13. Bender DA. Optimum nutrition: thiamin, biotin and pantothenate. Proc Nutr Soc 1999;58:427-433
14. Kuo YM, Hay%ick SJ, Gitschier J. Deprivation of pantothenic acid elicits a movement disorder and azoospermia in a mouse model of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. J Inherit Metab Dis 2007;30:310-317.
15. Davenport RE, Spaide J, Hodges RE. An evaluation of various survival rations. Am J Clin Nutr 1971;24:513-523.
16. Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB. Pantothenic acid de!ciency in man. J Clin Invest 1958;37:1642-1657.
17. Noda S, Umezaki H, Yamamoto K, et al. Reye-like syndrome following treatment with the pantothenic acid antagonist, calcium hopantenate. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:582-585.
18. Leung LH. Pantothenic acid de!ciency as the pathogenesis of acne vulgaris. Med Hypotheses 1995;44:490-492.
19. Abirached IA. Case of baldness treated with pantothenic acid alcohol. Folha Med 1951;32:121-122.
20. Petri H, Pierchalla P, Tronnier H. "e e#cacy of drug therapy in structural lesions of the hair and in di$use e&uvium – comparative double blind study. Schweiz Rundsch Med Prax 1990;79:1457-1462.
21. Monro J. Pantothenic acid and coeliac disease. Br Med J 1972;4:112-113.

22. McRae MP. Treatment of hyperlipoproteinemia with pantethine: a review and analysis of e#cacy and tolerability. Nutr Res 2005;25:319-333.
23. Gardner TS. "e use of Drosophila melanogaster as a screening agent for longevity factors; pantothenic acid as a longevity factor in royal jelly. J Gerontol 1948;3:1-8.
24. Pelton RB, Williams RJ. E$ect of pantothenic acid on the longevity of mice. Proc Soc Exp Biol Med 1958;99:632-633.
25. Naruta E, Buko V. Hypolipidemic e$ect of pantothenic acid derivatives in mice with hypothalamic obesity induced by aurothioglucose. Exp Toxicol Pathol 2001;53:393-398.
26. Leung LH. Pantothenic acid as a weight-reducing agent: fasting without hunger, weakness and ketosis. Med Hypotheses 1995;44:403-405.
27. Tufts M, Bunde CA. "erapeutic advantages of the addition of calcium pantothenate to salicylates in the oral treatment of rheumatoid arthritis. Am Pract Dig Treat 1953;4:755-756.
28. Melampy RM, Cheng DW, Northrop LC. E$ect of pantothenic acid de!ciency upon adrenal cortex, thymus, spleen, and circulating lymphocytes in mice. Proc Soc Exp Biol Med 1951;76:24-27.
29. Vaxman F, Olender S, Lambert A, et al. E$ect of pantothenic acid and ascorbic acid supplementation on human skin wound healing process. A double-blind, prospective and randomized trial. Eur Surg Res 1995;27:158-166.
30. Ciges M, Fernández-Cervilla F, Crespo PV, Campos A. Pantothenic acid and coenzyme A in experimental cisplatininduced ototoxia. Acta Otolaryngol 1996;116:263-268.
31. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/ cder/drugsatfda/index.cfm
32. Wright LD, Skeggs HR. Succinylsulfathiazole in the nutrition of the rat. Am J Med Sci 1946;212:312-314.
33. Scienti!c Committee on Food: Opinion of the Scienti!c Committee on Food on the tolerable upper intake level of pantothenic acid. Report of the European Commission: Health and consumer protection directorategeneral 2002SCF/CS/NUT/UPPLEV/61 Final:1-6 (http://ec.europa.eu/food/fs/ sc/scf/out80k_en.pdf)
34. Cosmetic Ingredient Review. Final report on the safety assessment of panthenol and pantothenic acid. J Am Coll Toxicol 1987;6:139-162.

VİTAMİN B6 (PİRİDOKSİN)

Doç. Dr. Gülden SİNCAN
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum
gulden.sincan@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Vitamin B6 (piridoksin), piridoksal ve piridoksamin ile bunların aktif metabolitleri olan 5' fosforlanmış formlarına verilen genel bir isimdir. Vitamin B6 tüm organizmalar için gerekli olan ve suda çözünen bir vitamindir.

VİTAMİN B6 METABOLİZMASI

Vitamin B6, bir hidroksil grubu taşıyan pridoksin, bir aldehit grubu taşıyan pridoksal, bir amino grubu taşıyan pridoksamin ve bu üçünün 5’ fosforile formlarını ifade eder. Piridoksin 5'-fosfat (PNP), piridoksal 5'-fosfat (PLP) ve piridoksamin-5'-fosfat (PMP) biyolojik olarak aktif koenzim formlarıdır. PLP vücutta yaklaşık 160 enzimatik olayda kofaktör olarak kullanılır. Bu nedenle PLP ve vitamin B6 terimleri birbirinin yerine kullanılır (1). Plazmadaki B6 vitaminlerinin büyük bir kısmını PLP (%60), pridoksin (%15) ve pridoksal (%14) oluşturur.

Piridoksin ve piridoksamin başlıca bitkisel gıdalar ile, pridoksal ise asıl olarak hayvansal gıdalar ile vücuda alınır. Et, balık, fındık gibi kuru yemişler, kepekli tahıllar, meyve ve sebze başlıca doğal kaynaklardır. Pişirme ve depolama vitamin B6’nın biyoyararlanımında %10-50 oranında azalmaya neden olur (2,3). B6 vitaminleri başlıca üst jejunumdan ve daha az oranda da ileumdan emilir.

PLP, glukoneogenezde amino asitlerin transaminasyonu esnasında Schiff bazının oluşumu için gereklidir. Ayrıca hem ve sfingolipid sentezlenmesinde, triptofandan niasin oluşumunda, amino asitlerin dekarboksilasyonunda, nörotransmitter sentezinde, bağışıklık fonksiyonunda ve steroid hormon modülasyonunda da görev alır (4). Aynı zamanda, homosisteinden sistatyonin oluşumunda ve daha sonra da sistein oluşumundaki transsülfürasyon aşamasında kullanılan bir kofaktördür (5).

VİTAMİN B6 EKSİKLİĞİ

Vitamin B6 eksikliği yeterli oral alımı olan bireylerde oldukça nadirdir. Eksikliğinin başlıca nedenleri çölyak hastalığı gibi yetersiz gastrointestinal (GI) absorbsiyon, malnutrisyon, bariatrik cerrahi öyküsü, karaciğer disfonksiyonu, kronik alkol kullanımı ve gebelik olabilir (6). İzoniazid (INH), penisilamin, levodopa ve hidralazin gibi bazı ilaçlar piridoksin metabolizmasını etkileyerek B6 vitamini yetersizliğine neden olabilir (7,8). Vitamin B6 eksikliği nadiren tek başına görülmekle birlikte, sıklıkla B12 gibi diğer B vitaminleri ve folik asit eksikliğiyle beraber ortaya çıkar.

Vitamin B6 vücutta depolanmaz ve bu nedenle eksiklik gelişmemesi için sürekli alınmaya devam edilmesi gerekir. Hayvansal kaynaklardan biyoyararlanım bitkisel kaynaklara göre daha fazladır. Bu nedenle katı vejetaryenlerde bazen takviye olarak alınması gerekebilir.

Yetersiz oral alım veya ihtiyacın artmasına neden olan böbrek fonksiyon bozukluğu ve otoimmün hastalıklara sahip olgularda da vitamin B6'nın yetersizliği söz konusu olabilir. Kronik böbrek yetmezliği olan olgular, hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi uygulanan hastalar ve böbrek nakilli olgularda vitamin B6 eksikliği gelişme riski daha fazladır. Bu olgularda serum PLP seviyesi düşüktür. Sağlıklı bireylerle benzer vitamin B6 eksikliği bulgularına sahiptirler ve sıklıkla oral veya paranteral vitamin B6 tedavisine iyi yanıt verirler (9,10). Romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar ise vitamin B6'nın katabolizmasını artırır ve bu nedenle sağlıklı bireylere göre vitamin B6'nın daha fazla alınması gerekir.

Vitamin B6 eksikliğinin klinik bulguları eksikliğin derecesine bağlıdır. Hafif eksiklik durumlarında sıklıkla glossit, stomatit, dermatit, sinirlilik, konfüzyon, depresyon ve periferik nöropati ortaya çıkar (11). Şiddetli eksiklik ise seboreik dermatit, mikrositik anemi ve nöbetlere neden olur (12). Piridoksin metabolizma anormalliğine bağlı nöbetler, yenidoğanlarda nöbetlerin nadir bir nedenidir ve bu nöbetler, diğer nöbetlerden farklı olarak, anti epileptik ilaçlara yanıt vermez. Ancak tedavi amaçlı piridoksal fosfat uygulamasından sonra epileptik nöbetler klinik olarak önemli düzeyde azalır. Bu nedenle geleneksel anti-epileptiklere karşı refrakter olan nöbetlerin nedeni olarak genetik pridoksin metabolizma bozukluğu da akılda tutulmalıdır (13,14). Bu olguların büyük bir kısmından piridoksamin fosfat oksidaz genindeki genetik mutasyon söz konusudur.

PLP eksikliği astım, diyabetes mellitus, kalp hastalığı, orak hücreli anemi, meme kanseri ve Hodgkin lenfomaya da neden olabilir (11). Serin ve homosisteinden sistatiyonin üretiminde rol alan sistatiyonin sentaz enziminin kofaktörü PLP'dir. Bu nedenle B6 vitamini eksikliği, homosistein düzeyinde artışa neden olarak ateroskleroz ve venöz tromboembolizm gelişimi için bir risk faktörü oluşturabilir (15).

VİTAMİN B6 TOKSİSİTESİ

Standart oral alımı olan bireylerde vitamin B6 toksisitesinin gelişmesi nadirdir. Levodopa, fenobarbital ve fenitoin gibi ilaçlar destek olarak alınan B6 vitaminin metabolizmasını etkileyerek toksisiteye yol açabilir (16,17). 250 mg/gün üzerindeki uzun süreli megadoz piridoksin alımı ile periferik nöropati, ağrılı da olabilen dermatoz, fotosensitivite, baş dönmesi, mide bulantısı ve midede ekşime gelişen olgular vardır. Ayrıca uzun süreli 100-200 mg/gün kullanımı duyusal nöropati ve hareket bozukluklarına neden olabilir (18-20). B6 toksisitesine bağlı duyusal polinöropati sıcaklık hissinin azalmasına neden olarak komplikasyonlara yol açabilir. Vitamin B6 toksisitesine bağlı gelişen semptomlar, vitamin B6 takviyesinin sonlandırılmasıyla sıklıkla zaman içerisinde düzelir.

VİTAMİN B6 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Genellikle plazma PLP düzeyi ölçülerek vitamin B6 veya pridoksin düzeyi olarak raporlanır. PLP düzeyinin 4,9-7,4 ng/mL (20-30 nmol/L) olması marjinal düzey olarak kabul edilir ve >7,4 ng/mL (>30 nmol/L) olması ise yeterli olduğunu ifade eder (21). Üriner piridoksik

asit olarak raporlanan 4-piridoksik asit'in idrarda 3.0 mmol/gün'den daha yüksek olması yeterli ve kısa süreli B6 vitamini durumunun bir göstergesi olarak kullanılabilir (21). PLP eklenmiş veya eklenmemiş eritrosit transaminaz aktivitesi, kritik hastalarda piridoksinin işlevsel fonksiyonunu gösteren bir testtir (21)

Ksanturenik asit, triptofanın bir metabolitidir ve B6 vitamininin yetersizliği durumunda yükselir. 2 g triptofan verildikten sonra idrarda ksanturenik asit 65 mmol/gün'den azdır (21). Bu eşiğin üzerinde ksanturenik asit atılımı, B6 vitamini eksikliğine bağlı olarak gelişen anormal triptofan metabolizmasına işaret eder.

GÜNLÜK İHTİYAÇ

B6 vitamini muz, fındık, patates, yeşil fasulye, karnabahar ve havuç gibi birçok sebzede ve et ürünlerinde bulunur. Günlük diyetle alınması gereken miktar, 1-3 yaş çocuklarda 0,5 mg, 4-8 yaş çocuklarda 0,6 mg, 9-13 yaş çocuklarda 1 mg, 14-18 yaş kadınlarda 1,2 mg ve erkeklerde 1,3 mg, 19-50 yaş bireylerde 1,3 mg, 50 yaş üzerindeki kadınlarda 1,5 mg ve erkeklerde 1,7 mg'dır. Gebelikte günlük ihtiyaç 1,9 mg iken emzirme döneminde 2 mg'dır.

VİTAMİN B6 TEDAVİSİ

Vitamin B6'nın terapötik olarak kullanımı için hem oral hem de paranteral formülasyonları vardır. Vitamin B6'nın diyette eksikliği söz konusu ise 10-20 mg/gün 3 hafta boyunca intramusküler (IM) veya intravenöz (IV) uygulandıktan sonra 2-5 mg/gün oral tablet tedavisi birkaç hafta boyunca verilir. Tedavi başlangıcında paranteral form uygulanmayacaksa 25-100 mg/gün oral tablet tedavisi 1-2 hafta boyunca verilir (22,23).

Vitamin B6 etilen glikol toksisitesinde, glikolün format gibi toksik metabolitlere yol açan toksik yollar yerine glisine (toksik olmayan) metabolizmasını kolaylaştırır. Bu amaçla B6 vitamini 100 mg/gün IV olarak zehirlenme bulguları düzelene kadar verilir (24).

Gyromitrin içeren mantar ve hidrazin toksisitesine bağlı gelişen nöbetlerin tedavisinde dakikada 0.1 ile 1 gr infüzyon hızında olacak şekilde 5 gr uygulanır. Epileptik nöbetleri ve santral sinir sistemi toksisitesini kontrol etmek için gerektiğinde 5-10 dakikada bir doz tekrarlanabilir. (25-27)

Gebelikle ilişkili mide bulantısı ve kusma tedavisinde tek başına veya doksilamin ile kombinasyon hâlinde günde 3-4 kez 12,5-25 mg oral olarak uygulanır (28,29).

INH ilişkili nöbet ve koma gibi nörolojik toksisite gelişmişse öncelikli olarak IV B6 vitamini tercih edilir. Ancak IV forma ulaşılamıyorsa oral tablet ezilerek nazogastrik sondadan uygulanabilir. Alınan INH dozu biliniyorsa INH dozuna eşit olacak şekilde (maksimum 5 gr) vitamin B6 0,5-1g/dakika hızında verilir. Nörolojik bulgular devam ederse doz 5-10 dk'da bir tekrarlanabilir. Eğer hesaplanan dozun tamamı verilmeden hastanın nöbetleri durursa kalan pridoksin 4-6 saatte hastaya infüze edilir (24,26). Ancak alınan INH dozu bilinmiyorsa 5 gram vitamin B6 0,5-1g/dakika hızında verilir. Gerekliyse 5-10 dakikada bir tekrarlanabilir.

Tüberkuloz tedavisi için INH kullanan olgularda periferik nöropati gelişimini engellemek için 25-50 mg/gün oral vitamin B6 tedavisi uygulanır.

KAYNAKÇA

1. Hellmann H, Mooney S. Vitamin B6: A Molecule for Human Health? Molecules. 2010; 15:442–59
2. Shibata K, Yasuyo Y, Yasuda K. Effects of cooking methods on the retention of vitamin B6 in foods, and the approximate cooking loss in daily meals. J Home Econ Jpn. 2001;52:1187-97
3. Lassen A, Kall M, Hansen K, Ovesen L. A comparison of the retention of vitamins B1, B2 and B6 and cooking yield in pork loin with conventional and enhanced meal service systems. Eur Food Res Technol. 2001;215:194-99
4. Rall LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. Nutr Rev. 1993;51:217-25
5. Fratoni V, Brandi ML. B vitamins, homocysteine and bone health. Nutrients 2015;7:2176-92
6. Altun H, Şahin N, Belge Kurutaş E, Güngör O. Homocysteine, Pyridoxine, Folate anD–vitamin B12 Levels in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Psychiatr Danub. 2018;30(3):310-16
7. Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;16(1):25-31
8. Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. Eur J Emerg Med. 2005;12(2):78-85
9. Jankowska M, Marszałł M, Dębska-Ślizień A, Carrero JJ, Lindholm B, Czarnowski W, Rutkowski B, Trzonkowski P. Vitamin B6 and the immunity in kidney transplant recipients. J Ren Nutr. 2013;23(1):57-64
10. Henning BF, Zidek W, Riezler R, Graefe U, Tepel M. Homocyst(e)ine metabolism in hemodialysis patients treated with vitamins B6, B12 and folate. Res Exp Med (Berl). 2001;200(3):155-68
11. Leklem JE. Vitamin B6. In: Handbook of Vitamins, 2nd ed, Machlin LJ (Ed), Marcel Dekker, 1991.
12. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline (Eds), National Academies Press (US), Washington (DC) 1998.
13. Mastrangelo M. Actual Insights into Treatable Inborn Errors of Metabolism Causing Epilepsy. J Pediatr Neurosci. 2018;13(1):13-23.
14. Pena IA, Roussel Y, Daniel K, Mongeon K, Johnstone D, Weinschutz Mendes H, Bosma M, Saxena V, Lepage N, Chakraborty P, Dyment DA, van Karnebeek CDM, Verhoeven-Duif N, Bui TV, Boycott KM, Ekker M, MacKenzie A. Pyridoxine-Dependent Epilepsy in Zebrafish Caused by Aldh7a1 Deficiency. Genetics. 2017;207(4):1501-18
15. 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
16. Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen EHJM, Hageman GJ, Bast A, Haenen GRMM. The vitamin B6 paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreaseD–vitamin B6 function. Toxicol In Vitro. 2017;44:206-12
17. Bhagavan HN, Brin M. Drug--vitamin B6 interaction. Curr Concepts Nutr. 1983;12:1-12.
18. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. N Engl J Med. 1983;309:445-48

19. Silva CD, D'Cruz DP. Pyridoxine toxicity courtesy of your local health food store. Ann Rheum Dis. 2006;65:1666-67
20. Katan MB. How much vitamin B6 is toxic? Ned Tijdschr Geneeskd. 2005; 149:2545-46
21. Leklem JE. Vitamin B-6: a status report. J Nutr. 1990;120(11):1503-507
22. DiBaise M, Tarleton SM. Hair, nails, and skin: differentiating cutaneous manifestations of micronutrient deficiency. Nutr Clin Pract. 2019;34(4):490-503.
23. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. Clin Nutr. 2022;41(6):1357-1424.
24. Howland MA. Antidotes in depth: pyridoxine. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank, Hoffman RS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed. McGraw-Hill; 2019.
25. Goldfrank LR. Mushrooms. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank, Hoffman RS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed. McGraw-Hill; 2019;1581-96.
26. Morrow LE, Wear RE, Schuller D, et al. Acute isoniazid toxicity and the need for adequate pyridoxine supplies. Pharmacotherapy. 2006;26(10):1529-32
27. Nagappan R, Riddell T. Pyridoxine therapy in a patient with severe hydrazine sulfate toxicity. Crit Care Med. 2000;28(6):2116-2118.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;131(1):e15-e30.
29. Smith JA, Fox KA, Clark SM. Nausea and vomiting of pregnancy: treatment and outcome. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com. Accessed November 2, 2022.

VİTAMİN B12 (KOBALAMİN)

Uzm. Dr. Abdulsamet KALKAN
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum
Doç. Dr. Gülden SİNCAN
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum
gulden.sincan@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Vitamin B12 (kobalamin) suda çözünen bir vitamindir. Et ve süt ürünleri gibi hayvansal gıdalarda bulunur. Diyetle alınan B12 vitamini midede pepsin yardımı ile asit ortamda besinlerden ayrıştırılır ve haptokorrin adı verilen tükürük bezinden salgılanan bir proteine bağlanarak duodenuma taşınır (1). Burada pankreatik proteazlar vasıtası ile haptokorrinden ayrıştırılarak proksimal ileumda midenin paryetal hücrelerinden salgılanan intrinsik faktöre (İF) bağlanır (2, 3). İF- vitamin B12 kompleksi cubilin ve amnionless (cubam) reseptörüne bağlanarak reseptör aracılı endositoz ile distal ileumdaki mukoza hücrelerine alınır (4-7). Burada İF'den ayrılan kobalamin adenozin trifosfat (ATP) bağlayıcı kaset protein tarafından plazmaya taşınır (8). Kobalamin plazmada transkobalamin 2'ye bağlanarak dokulara iletilir (3).

VÜCUT ÇALIŞMASINDAKİ GÖREVLERİ

Vitamin B12 metyonin sentaz enzimi için kofaktör görevi görür. Metyonin sentaz enzimi homosisteinin metyonine metilasyonunda ve 5 metil tetrahidrofolatın tetrahidrofolata dönüştürülmesinde görev alır (9,10). Tetrahidrofolat pürin ve primidin sentezi için gereklidir. Dolayısıyla B12 vitamini deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezinde temel rol oynayan bir vitamindir (11).

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ

Vitamin B12 eksikliği DNA sentezinin S fazında durmasına, anormal DNA sentezine ve buna bağlı hematopoez ve nöronal fonksiyon bozukluklarına neden olur (10). Vitamin B12 eksikliğinin hematopoez üzerine megaloblastik değişiklikler ve inefektif eritropoez olmak üzere başlıca iki etkisi vardır (12). Periferik yaymada görülen başlıca megaloblastik değişiklikler makrositoz ve hipersegmente nötrofillerdir (13). Vitamin B12 eksikliğine bağlı DNA sentezinin bozulması sonucu kemik iliğindeki eritropoetik öncü hücreler erken apopitoza uğrar. Bu duruma inefektif eritropoez denir (14, 15).

Vitamin B12 eksikliği nedenleri ve patofizyolojisi

1. Diyetle yetersiz alım: Özellikle vegan ve B12 takviyesi almayan vejetaryen kişilerde diyetle yetersiz alıma bağlı B12 eksikliği görülür (16).

2. Gastrektomi, gastrit ve bariyatrik cerrahi: Midede gastrik asit ve pepsin yokluğu nedeniyle B12 besinlerden ayrıştırılamaz. Ayrıca midede İF üretiminin azalması sonucu B12 emilimi bozulur ve B12 eksikliği gelişir (17-19).
3. Genetik bozukluklar: Gastrik İF genindeki mutasyonlar kalıtsal bir B12 eksikliğine ve malabsorbsiyonuna yol açar (1).
4. İlaçlar:

- Proton pompası inhibitörleri (PPI), H_2 reseptör blokerleri gibi antiasit ilaçlar gastrik asit düzeyini azaltarak, B12'nin besinlerden ayrıştırılmasını azaltır (20).
- B12-İF kompleksinin terminal ileumdan emilimi kalsiyum bağımlı bir mekanizma ile olur. Uzun süre metformin kullanımı intestinal kalsiyum metabolizmasını değiştirerek B12 emilimini azaltır (21).
- Kolestiramin intrinsik faktör şelasyonu yaparak B12 malabsorbsiyonu ve eksikliğine neden olur (22).
- Paramomisin İF-B12 kompleksi endositoz inhibitörü gibi davranarak B12 eksikliğine neden olur (22).

5. NO kullanımı: B12 bağımlı metyonin sentaz enziminin koenzimi olan metilkobalminin oksidayonu yolu ile B12'yi kimyasal olarak inaktive eder ve akut B12 eksikliği gelişir (23).
6. Pankreas yetmezliği: Pankreas enzimleri B12'nin haptokorrinden ayrılarak İF'e bağlanmasını sağlar. Kronik pankreatit gibi pankreas yetmezliği tablolarında pankreatik enzim eksikliğine bağlı bu süreç bozulabilir (24).
7. İnce bağırsak patolojileri: Çölyak hastalığı, crohn, tropikal sprue gibi inflamatuar bağırsak hastalıklarında villöz atrofi ve mukozal hasar nedeniyle B12 malabsorbsiyonu görülebilir (25).
8. Paraziter enfeksiyonlar: Diphyllobothrium latum ve Giardia lamblia gibi paraziter enfeksiyonlar B12 tüketimi ve malabsorbsiyonu yaparak B12 eksikliğine neden olabilir (26).
9. Pernisiyöz anemi: Gastrik paryetal hücreler veya intrinsik faktöre karşı antikor gelişmesi sonucu kobalaminin emiliminin bozulması durumudur (27).

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ TANISI

Klinik bulgular: Hastalarda halsizlik, yorgunluk, sarılık, glossit, huzursuz bacak sendromu, bilişsel fonksiyonlarda azalma, depresyon ve psikoz gibi değişen derecelerde nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir (28,29). B12 eksikliğine bağlı gelişen nörolojik bulgular en sık simetrik paresteziler ve yürüme sorunlarıdır. Bu bulgular omuriliğin dorsal ve lateral kısımlarında, demyelinizasyona bağlı subakut kombine dejenerasyon sonucu görülür. Nöropati tipik olarak simetriktir ve çoğunlukla alt ekstremitelerde görülür (30). Nöropsikiyatrik belirtiler anemi olmadan önce de gelişebilir.

Laboratuvar bulguları: Vitamin B12 eksikliğine bağlı DNA sentezinin bozulması sonucu genellikle nükleus sitoplazma uyumsuzluğu ve megaloblastik değişiklikler görülür. Hastalarda pansitopeni de gelişebilir. İnefektif eritropoeze bağlı serum demiri, indirek bilirübin ve laktat dehidrogenaz (LDH) artar, haptoglobulin ve retikülosit sayısı düşer. Açıklanamayan

anemi, makrositoz veya pansitopenisi olan, periferik yaymada megaloblastik değişiklikler görülen hastalarda serum B12 vitamini ölçümü yapılmalıdır. Serum B12 düzeyi >300 pg/mL ise normal kabul edilir. Serum B12 düzeyi 200 ila 300 pg/mL olan bireylerde serum metilmalonik asit (normal aralığı: 70 ila 270 nmol/L) ve homosistein (normal aralığı: 5 ila 15 mikromol/L) düzeyleri ölçülmelidir. Homosistein ve metilmalonik asit düzeyleri yüksek saptanırsa B12 eksikliği düşünülür. Serum B12 düzeyi <200 pg/mL olan kişiler ise B12 eksikliği olarak kabul edilir (28-31).

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ TEDAVİSİ

Vitamin B12 vitamini oral, paranteral, transdermal, subkutan ve sublingual olarak uygulanabilmektedir. Eğer hastada, semptomatik veya şiddetli bir anemi, nörolojik semptom ve malabsorbsiyon durumlarından en az biri varsa B12 vitamini paranteral olarak, ilk hafta 1000 mcg haftada bir ile üç kez veya 1000 mcg /gün olarak, ardından 4 hafta boyunca haftada bir kez kullanılabilir. B12 eksikliğinde, semptomatik veya şiddetli bir anemi, nörolojik semptomlar ve malabsorbsiyon bulgularından hiçbiri yoksa hasta ile hekimin ortak kararı ile B12 vitamini oral, sublingual veya paranteral yolla verilebilir. Bu hastalarda paranteral yol tercih edilecekse, B12 vitamini 1000 mcg dozunda 4 hafta boyunca haftada bir olarak başlanır. B12 vitamininin oral veya sublingual formu kullanılacaksa günlük 1000 – 2000 mcg dozunda verilir (32). B12 eksikliği olan olguların tamamında idame tedavisi paranteral olarak ayda bir (siyanokobalamin) veya iki ayda bir (hidroksikobalamin verilir (33). İdame olarak oral veya sublingual yolla tedaviye devam edilecekse günlük 1000 mcg dozunda B12 verilir.

Vitamin B12 eksikliğinde transdermal preparatların kullanımı klinik çalışmalar ile doğrulanmamıştır. B12 eksikliğinde tedavi yaklaşımı altta yatan etyolojiye göre değişiklik gösterebilmektedir;

Pernisyöz anemi tedavisinde B12 vitamini paranteral olarak ömür boyu uygulanır (33). Bariatrik cerrahi, gastrektomi gibi gastrointestinal anatomiyi değiştiren durumlarda değişiklik kalıcı ise B12 eksikliği tedavisi paranteral olarak süresiz uygulanır. Değişiklik geçici ise düzelme sonrası paranteral tedavi kesilerek hasta kontrollere çağırılır.

TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Eşlik eden başka bir anemi sebebi olmaması ve kemik iliğinin normal çalışması koşulu ile vitamin B12 tedavisine yanıt değerlendirilebilir. Bunun için öngörülebilir bir zaman dilimi içerisinde bazı laboratuvar belirteçlerinin düzelmiş olması gerekir (Tablo 1) (30,34).

Vitamin B12 eksikliğinin tedavisinden sonra nörolojik bulgularda düzelme 1 yıla kadar uzayabilmektedir. Hatta uzun süre B12 eksikliği olan bazı hastalarda nörolojik bulgularda hiç düzelme olmamaktadır (35). Tedavi sırasında nörolojik bulgularda geçici olarak kötüleşme de bazı vakalarda bildirilmiştir (30).

Tablo 1. Vitamin B12 tedavisi sırasında laboratuvar parametreleri takibi

Laboratuvar parametreleri	Normalleşme zamanı
Hemoliz belirteçleri	1 veya 2. gün
Retikülositoz	3-4. günlerde görülür.
Anemi	Tedavinin ilk 2 haftasında düzelmeye başlar, 4 ila 8. haftalar arası normale gelir
Hipersegmente nötrofiller	10 ila 14. günlerde
Lökopeni veya trombositopeni	2 ila 4. haftalarda

VİTAMİNİN B12'NİN FAZLA ALINMASI

Vitamin B12 suda çözünen bir vitamin olduğu için idrarla atılmaktadır. Bu yüzden fazla alınması sorun teşkil etmemektedir. B12 takviyesi almayan bir kişide saptanan yüksek serum B12 seviyeleri artmış dolaşıma salınım (kronik karaciğer hastalığı) veya azalmış klirens (kronik böbrek yetmezliği) ile ilgili olabilir. Myeloproliferatif neoplaziler, multiple myelom, akut lösemiler (özellikle promyelositik lösemi), myelodisplastik sendrom ve hipereozinofilik sendrom gibi hematolojik hastalıkların seyri esnasında pseudo B12 yüksekliği görülebilir (10). Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Still hastalığı gibi inflamatuar hastalıkların seyri esnasında da pseudo B12 yüksekliği gelişebilir (36, 37).

GÜNLÜK VİTAMİN B12 GEREKSİNİMİ

Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından diyetle alınması önerilen günlük B12 vitamini miktarı yetişkinlerde ve gebelerde 2,4 mcg/gün iken, emziren kadınlarda 2,6 mcg/gün'dür. Kobalaminin vücuttaki toplam depolanan miktarı 2 ila 5 miligramdır, bunun yaklaşık yarısı da karaciğerdedir. B12 alınmaması durumunda vücuttaki B12 deposu yaklaşık 3 yıl boyunca yeterlidir (38).

EN ÇOK BULUNDUĞU BESİNLER

Vitamin B12; et, süt, yumurta, balık, kabuklu deniz ürünleri, siyah çay yaprakları, soya fasulyesi ve yenilebilir alglerde bulunur.

KAYNAKÇA

1. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, Moestrup SKJNrG, hepatology. Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. 2012;9(6):345-54.
2. Zempleni J, Suttie JW, Gregory III JF, Stover PJ. Handbook of vitamins: CRC Press; 2013.

3. Stabler SP. Vitamin B12 Deficiency. 2013;368(2):149-60.
4. He Q, Madsen M, Kilkenney A, Gregory B, Christensen EI, Vorum H, et al. Amnionless function is required for cubilin brush-border expression and intrinsic factor-cobalamin (vitamin B12) absorption in vivo. Blood. 2005;106(4):1447-53.
5. Fyfe JC, Madsen M, Højrup P, Christensen EI, Tanner SM, de la Chapelle A, et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. Blood. 2004;103(5):1573-9.
6. Andersen CB, Madsen M, Storm T, Moestrup SK, Andersen GR. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B(12)-intrinsic factor complexes. Nature. 2010;464(7287):445-8.
7. Moestrup SK, Kozyraki R, Kristiansen M, Kaysen JH, Rasmussen HH, Brault D, et al. The intrinsic factor-vitamin B12 receptor and target of teratogenic antibodies is a megalin-binding peripheral membrane protein with homology to developmental proteins. The Journal of biological chemistry. 1998;273(9):5235-42.
8. Beedholm-Ebsen R, van de Wetering K, Hardlei T, Nexø E, Borst P, Moestrup SK. Identification of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) as a molecular gate for cellular export of cobalamin. Blood. 2010;115(8):1632-9.
9. Tefferi A, Pruthi RK. The biochemical basis of cobalamin deficiency. Mayo Clinic proceedings. 1994;69(2):181-6.
10. Green R. Vitamin B(12) deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood. 2017;129(19):2603-11.
11. Scott JM. Folate anD–vitamin B12. The Proceedings of the Nutrition Society. 1999;58(2):441-8.
12. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. Annual review of nutrition. 2004;24:105-31.
13. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 1993;7(14):1344-53.
14. Wickramasinghe SN. Morphology, biology and biochemistry of cobalamin- and folate-deficient bone marrow cells. Bailliere's clinical haematology. 1995;8(3):441-59.
15. Ingram CF, Davidoff AN, Marais E, Sherman GG, Mendelow BV. Evaluation of DNA analysis for evidence of apoptosis in megaloblastic anaemia. British journal of haematology. 1997;96(3):576-83.
16. Allen LHJF, bulletin n. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. 2008;29(2_suppl1):S20-S34.
17. Schilling RF, Gohdes PN, Hardie GH. Vitamin B12 deficiency after gastric bypass surgery for obesity. Annals of internal medicine. 1984;101(4):501-2.
18. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. Mayo Clinic proceedings. 1994;69(2):144-50.
19. Shah M, Simha V, Garg A. Review: long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(11):4223-31.
20. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. Journal of clinical epidemiology. 2004;57(4):422-8.

21. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes care. 2000;23(9):1227-31.
22. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri AJWJoD. Long-term metformin therapy anD–vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. 2021;12(7):916.
23. O'Leary PW, Combs MJ, Schilling RFJTJol, medicine c. Synergistic deleterious effects of nitrous oxide exposure anD–vitamin B12 deficiency. 1985;105(4):422-7.
24. Glasbrenner B, Malfertheiner P, Büchler M, Kuhn K, Ditschuneit H. Vitamin B12 and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? Klinische Wochenschrift. 1991;69(4):168-72.
25. Dahele A, Ghosh SJTAjog. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. 2001;96(3):745-50.
26. Cordingley F, Crawford GJA, medicine NZjo. Giardia Infection Causes Vitamin B12 Deficiency. 1986;16(1):78-9.
27. Gleeson TBvDIJNEJM. PA Pernicious anemia. 1997;33720:1441-8.
28. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. British journal of haematology. 2014;166(4):496-513.
29. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. The New England journal of medicine. 1988;318(26):1720-8.
30. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. The New England journal of medicine. 2013;368(2):149-60.
31. Spivak JL. Masked megaloblastic anemia. Archives of internal medicine. 1982;142(12):2111-4.
32. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. 2005;165(10):1167-72.
33. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. 2006;23(3):279-85.
34. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood. 2008;112(6):2214-21.
35. Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, Campbell WW, Quezado ZM. Potential outcome factors in subacute combined degeneration: review of observational studies. Journal of general internal medicine. 2006;21(10):1063-8.
36. Refai TMK, Al-Salem IH, Nkansa-Dwamena D, Al-Salem MH. Hyperhomocysteinaemia and Risk of Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus Patients. Clinical Rheumatology. 2002;21(6):457-61.
37. Grindulis K, Calverley M, Cox CJTJoR. Rheumatoid arthritis: is serum vitamin B12 high in active disease? 1984;11(2):211-2.
38. Lata Kanyal M, Mujawar AJIJoB, Research AM. Status of vitamin b12 in type 2 diabetes mellitus patients taking metformin based oral hypoglycemic agent-a cross sectional study. 2019;1(9):18-26.

BİOTİN (H–VİTAMİNİ)

Dr. Öğr. Üyesi Barış KABAN
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kars

GİRİŞ

Biotin vitamini; H vitamini ve B7 vitamini olarak da isimlendirilmektedir. Suda çözünen bir vitamin olduğu için vücutta depo edilemez. Bu nedenle günlük olarak beslenme yolu ile alınması gerekir. Suda çözünen bir vitamin olması dolayısıyla fazla alınımı böbreklerden idrar yolu ile atılmaktadır (1). Biotin; protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması için gerekli karboksilaz enzimleri için koenzim olarak görev almakla birlikte DNA ve mRNA oluşumunda da görev yapmaktadır (2). Metabolik olarak birçok görevi olan biotin birçok gıda da kolayca bulunur ve normal bağırsak florası tarafından da üretilir. Fındık, baklagiller, kepekli tahıllar, pirinç ve yumurta sarısı biotin açısından zengin besinlerdir (3).

Normal ve dengeli bir diyetle beslenenlerde biotin eksikliği çok nadir görülür. Vücuttaki biotin seviyesi hamilelik ve emzirme dönemlerinde azalma gösterebilir. Bunun nedeni ise hamilelik sürecinde insan bedeninin vitamini daha hızlı parçalamasıdır. Hamilelikteki biotinin bir miktar düşmesi herhangi bir soruna neden olmaz. Yine de bu süreçte biotin açısından zengin beslenerek açığınızı kapatılabilir. Yenidoğan Topuk Kanı Tarama Programı kapsamında, Fenilketonüri, Konjenital Hipotiroidi, Biyotinidaz Eksikliği ve Kistik Fibrozis hastalıkları taranmaktadır. Koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında erken tanı ile biotin eksikliğinden insanların etkilenmesine engel olunmaktadır (12).

VÜCUT ÇALIŞMASINDAKİ GÖREVLERİ

Biotin sindirim sistemi, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi olmak üzere birçok sistemde görev almaktadır. Protein, yağ ve karbonhidrat mekanizmasında bulunan enzimler için uyarıcı olarak rol alıp bu yapılardan enerji üretilmesini sağlamaktadır. Bunun yanında biotin saç, cilt ve tırnak oluşumunda görev alan kreatin oluşumunda görev almaktadır (13).

BİOTİN YETERSİZLİĞİ

Değişik kaynaklarda farkı değerler bildirilmekle birlikte, biotin eksikliğinin dünyada yaklaşık 40,000 olguda bir görüldüğü tahmin edilmektedir. Biotinidaz eksikliği (BE) otozomal resesif geçişli bir metabolizma hastalığıdır (10,11). Tüm dünyada 95 farklı mutasyonu bildirilmektedir. Biotin eksikliği uzun süren bir süreç sonunda fark edilmekle birlikte nadir görülmektedir. Belirgin Biotinidaz eksikliği bulgular yaşamın 1-5. ayları arasında ortaya çıkmakta ve nörolojik bulgular ortaya çıktıktan sonra tanı için geçen süre ortalama 5,5 ay olmaktadır (14). Biotin bağırsak florasında bulunan bakteriler ile vücudun ihtiyacı kadar üretilmekte ve günlük alınan birçok besinde bulunmaktadır (4). Bu sebeple biotin yetersizliği çok nadir görünmektedir.

Hamile ve emziren kadınlarda nominal biotin eksikliği kaydedilmiştir ancak bunun klinik önemi bilinmemektedir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerden veya inflamatuar bağırsak hastalığından kaynaklanan gastrointestinal sistem bakteriyel dengesizlikleri, bağırsaktaki biotin sentezini etkileyebilir ve böylece biotin eksikliğine yol açabilir. Biotin eksikliği, biotin eklenmemiş paranteral beslenme alan hastalarda da ortaya çıkabilir. Bu nedenle, özellikle TPN (Total Paranteral Nutrition) tedavisinin bir haftadan uzun süre verilmesi muhtemelse, önerilen günlük biotin dozu TPN'ye eklenmelidir. Şu anda tüm hastane eczaneleri TPN preparatlarına biotin eklemektedir. Antiepileptik (Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital vb.) kullanan hastalarda düşük biotin seviyeleri oluşabilir. Muhtemel altta yatan mekanizmalar, bağırsak mukozasında bozulmuş biotin alımını, abartılı biotin katabolizmasını ve renal yeniden emilimin inhibisyonunu içerir. Bu nedenle, uzun süre antikonvülzan kullanma olasılığı yüksek olan hastalar biotin takviyesi almalıdır.

Aynı şekilde akne tedavisi için izotretinoin kullanan hastalarda, yaşlı bireylerde, alkol kullanım bozukluğu olan kişilerde ve sigara içenlerde (özellikle kadınlarda) düşük biotin seviyeleri ortaya çıkabilir.

Çok miktarda çiğ yumurta akı tüketmek, kazanılmış biotin eksikliğine yol açabilir. Çiğ yumurtada glikoprotein olan avidin içerir. Avidin, gastrointestinal sistemdeki biotine bağlanır ve "yumurta akı hasarı" olarak da bilinen biotin emilimini engeller.

Biotin eksikliğinin belirtileri arasında saç dökülmesi (alopesi), konjonktivit, pul şeklinde dermatit, göz, burun ve ağız çevresinde kırmızı döküntü, depresyon, uyuşukluk, halüsinasyon, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma gibi nörolojik semptomlar bulunmaktadır (Tablo 1). Nörolojik ve psikolojik semptomlar hafif eksikliklerde meydana gelirken dermatit, konjonktivit ve saç dökülmesi genellikle daha şiddetli eksiklik meydana geldiğinde ortaya çıkar.

Leiner hastalığı denilen edinsel biotin eksikliğinde yaygın seboreik dermatit ve gelişme geriliği vardır. Buna yetişkinlerde malabsorbsiyon, alkolizm, gebelik ve çiğ yumurta gibi diyet faktörleri neden olmaktadır (9).

Tablo 1. Biotidinaz eksikliği klinik bulguları

Nörolojik	**Dermatolojik**	**Respiratuar**	**Oküler**	**Diğer**
Konvülsiyon (myoklonik) Hipotoni Ataksi Psikososyal motor gerilik Spastik paraparezi Letarji Koma	Alopesi Tam/parsiyel Seboreik dermatit Atopik dermatit Psoriasis İktiyoz Fungal enfeksiyonlar (kandidiazis)	Hiperventilasyon Dispne-takipne Apne Stridor	Konjunktivit Keratit Optik atrofi Korneal ülser Retinal displazi	İşitme kaybı Hepatomegali Splenomegali Konuşma bozukluğu

Konvülsiyonlar sık görülen bir bulgudur ve myoklonik nöbetler en sık olmak üzere tüm nöbet tipleri görülebilmektedir (15). Özellikle sensörinöral işitme kaybı, belirgin biotin eksikliği olan semptomatik vakalarının %75'inde bulunmakta, genellikle ciddi ve irreversbl olmaktadır (Tablo 2) (16). Kalıtsal biotin eksikliği olan kişilerde ayrıca, bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarına karşı artan duyarlılık dahil olmak üzere bağışıklık sistemi işlevinde bozulmalar da meydana gelebilmektedir (5).

Biotin eksikliğinde ilk olarak yapılması gereken besin takviyesi ile bu eksikliğin giderilmesidir. Eğer beslenme ile gereken takviye sağlanamaz ise ek olarak direk biotin alımı yapılabilir (4).

Tablo 2. Biotinidaz eksikliği semptomlarının görülme oranları

Semptomlar	**Görülme oranı (%)**
Alopesi, gelişme geriliği, hipotoni, ketolaktik asidoz, organik asidüri, konvülziyon, deri lezyonları	>50
Ataksi, konjonktivite, işitme kaybı, letarji, hiperamonyemi, solunum sorunları, görme kaybı, optik atrofi	25-50
Koma, beslenme sorunları, fungal enfeksiyonlar	10-25
Hepatomegali, konuşma sorunları, splenomegali	<10

BİOTİN FAZLA ALINMASI

Biotin vitamini suda çözülen bir vitamin olduğu için vücutta depo edilememektedir. Yüksek dozlarda bile gıdalardan alınan biotinin bilinen herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle biotin alımı için net bir üst sınır yoktur. Önleyici bir güvenlik önlemi olarak günlük dozun 180 µg (mikrogram) geçmemesi gerektiği belirtilmektedir. Fazla alınması durumunda idrar yolu ile vücuttan atılmaktadır. Biotinin fazla alınması sonucunda görülen semptomlar uykusuzluk, artan susama ve fazla idrara çıkmayı içermektedir. Bu semptomlar direk biotin fazlalığını göstermemekte ve hayati bir tehdit oluşturmamaktadır (6).

GÜNLÜK BİOTİN GEREKSİNİMİ VE BULUNDUĞU BESİNLER

Tıp Enstitüsünün Gıda ve Beslenme Kurulu, sağlığı korumak için günlük 30 µg (123 nmol) diyet alımını önermektedir (7). Batı popülasyonlarında diyetle alınan biotin alımının 35 ila 70 µg /gün (143-287 nmol/gün) olduğu belirtilmektedir. Son çalışmalar, insanların biotini neredeyse tamamen emdiğini göstermektedir. İnsanlarda biotin gereksinimlerini artırabilecek durumlar arasında hamilelik, emzirme ve antikonvülsanlar veya lipoik asit tedavisi yer almaktadır (7).

Biotin bağırsak florasından üretilmekle birlikte besinlerden alınmaktadır. Biotin açısından zengin besinler yumurta sarısı, karaciğer, tahıllar (buğday, yulaf vb.), sebzeler (ıspanak, mantar vb.) ve pirinçtir. Bunların yanı sıra süt ürünleri ve anne sütü de biotin içerir (8).

KAYNAKÇA

1. Goldberg LJ, Lenzy Y. Nutrition and hair. Clinics in dermatology. 2010;28(4):412-19.
2. Dasgupta A. Immunoassay design and biotin interference. Advances in clinical chemistry. 2022;109:165-83.
3. Trüeb RMJIjot. Serum biotin levels in women complaining of hair loss. 2016;8(2):73.
4. Trüeb RM. Serum Biotin Levels in Women Complaining of Hair Loss. International journal of trichology. 2016;8(2):73-7.
5. Seymons K, De Moor A, De Raeve H, Lambert J. Dermatologic signs of biotin deficiency leading to the diagnosis of multiple carboxylase deficiency. Pediatric dermatology. 2004;21(3):231-5.
6. Xiang X, Liu Y, Zhang X, Zhang W, Wang Z. [Effects of biotin on blood glucose regulation in type 2 diabetes rat model]. Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research. 2015;44(2):185-9, 95.
7. Saleem F, Soos MP. Biotin Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
8. Zempleni J, Mock DM. Biotin biochemistry and human requirements. The Journal of nutritional biochemistry. 1999;10(3):128-38.
9. Sevmons K. De Moor A. De Raeve H, Lambert. Dermatologic signs of biotin deficiency leading to the multiple carboxvlase deticiencv. Pediatri Dermatol 2004: 21: 231-235.
10. Wolf B, Jensen KP, Huner G, Demirkol M, Baykal T, Divry P. et al. Seventeen novel mutations that cause profound biotinidase deficiency. Mol Genet Metab 2002:77:108-11.
11. Wolf B, Jensen KP, Barshop B, Blitzer M, Carlson M, Goudie DR, et al. Biotinidase deficiency: novel mutations and their biochemical and clinical corre-lates. Hum Mutat 2005; 25:413.
12. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. Dev Med Child Neurol 2004:46:481-4.
13. Bregegere F. Milner Y, Friguet B. The ubiquitin-proteasome system at thecrossroads of stress-response and ageing pathways: a handle for skin care? Ageing Res Rev 2006; 5:60-90.
14. Grunewald S, Champion MP, Leonard JV, Schaper J, Morris AA. Biotinidase deficiencv: a treatable leuko encephalopathy. Neuropediatrics 2004; 35:211-6.
15. Suormala T, Wiesman UN, Cruz F, Wolf A, Daschner M. Limat A, et al. Biotin-dependent carboxylase activities in different CNS and skin-derived cells, and their sensitivitv to biotin-depletion. Int J Vitam Nutr Res 2002; 72:278-86.
16. Heller AJ, Stanley C, Shaia WT, Sismanis A, Spencer RF, Wolf B. Localization of biotinidase in the brain: implications for its role in hearina loss in biotinidase deficiency. Hear Res 2002; 173:62-8.

ATATÜRK
ÜNİVERSİTESİ
YAYINLARI
ATATURK
UNIVERSITY
PUBLICATIONS

MİNERALLER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

BAKIR

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BAYRAKTAR
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum
mustafabayraktar@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Bakır, tüm organlarda ve hücrelerde bulunan, hemoglobin sentezi, sinir sisteminde miyelin kılıf oluşumu, bağışıklık sistemi ve kemik dokusu oluşum süreçleri için gerekli temel bir eser elementtir. Bakırın kimyasal özelliği, oksidatif enzimlerde katalitik bir kofaktör olarak görev almasına imkân verir. Bakır, hücresel solunum (sitokrom c oksidaz), antioksidan savunma (süperoksit dismutaz), bağ dokusu oluşumu (lizil oksidaz) gibi enzimlerin ayrılmaz bir parçası olarak çok sayıda biyolojik süreçte yer alır (1).

BESİN KAYNAKLARI

Vücudumuzdaki bakır diyetle alınır. Emilim, alınan miktara, kimyasal formuna ve çinko gibi diğer diyet bileşenlerinin bileşimine bağlıdır (1). Diyet ile alınan bakırının yaklaşık yüzde 60'ı bitkisel ürünlerden gelir: %20'si sebzelerden, %20'si tahıl ve %20'si bakliyatlardan (fasulye, bezelye ve mercimek gibi baklagil tohumları) sağlanır. Geride kalan %20 ise et, balık ve kümes hayvanlarından gelmektedir (2).

En yüksek bakır içeriği karaciğerde bulunur (karaciğerde 20-180 mg/kg'a karşılık, beyaz ekmekte 1-2,6 mg/kg ve inek sütünde 0,02-0,08 mg/kg). Yetişkinler için ortalama günlük diyet bakır alımı 0,8-2,4 mg'dır (3).

Bakır karaciğer, beyin ve kemikte yüksek konsantrasyonlarda ve daha az oranda böbrek, kalp ve pankreasta bulunur (4). İnsan vücudundaki toplam bakır içeriğinin yeni doğmuş bir bebek için yaklaşık 12 mg ve bir yetişkin için 50 ila 120 mg olduğu tahmin edilmektedir. Anne sütü nispeten az bakır içerir (5). Emzirme döneminin başlarında anne sütü 0,7 mg/L'ye kadar bakır içerir, ancak bu hızla 0,2 mg/L'ye düşer ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen bakır alımından daha azını sağlayabilir (6). Bu dönemde, bakır alımındaki herhangi bir eksiklik karaciğer bakır depolarının harekete geçirilmesiyle karşılanabilir.

Bakır için diyetle alınması gereken miktar, küçük çocuklar için 340 mcg/gün ve yetişkinler için 900 mcg/gün'e yükselir (6). Tolere edilebilir üst alım seviyesi küçük çocuklar için 1000 mcg/gün ve yetişkinler için 10.000 mcg/gündür.

BAKIR METABOLİZMASI

Bakır mide, duodenum ve ince barsaklardan emilir. Emilim oranı, alınan bakır miktarına, yaşa, cinsiyete, bitkisel veya hayvansal besinlerle alınıp alınmamasına göre değişmektedir. Bakırdan fakir diyet, bitkisel gıdalarla alım, kadın olmak ve genç yaş (20-59 yaş) emilim oranının daha yüksek olması ile ilişkilidir. Enterositlerde bakır emiliminden iki transport

proteini sorumludur: yüksek afiniteli Bakır Trasporter-1 (CTR1) ve Menkes P-tipi ATPaz (ATP7A). ATP7A'nın diyet bakır emilimindeki önemi Menkes Hastalığında ortaya çıkan bakır eksikliği ile ortaya konulmuştur. Enterositlerden emilen bakır, portal kana geçer ve burada albümine ve histidin gibi amino asitlere gevşek bir şekilde bağlanır karaciğere götürülür (7).

Karaciğerde bakır, bakır içeren mavi bakır oksidaz olan seruloplazmin halinde tekrar kana verilir ve kandaki %65-90 oranındaki bakırı içeren seruloplasmin bakırın karaciğerden periferik dokulara taşınmasına hizmet eder (7). Seruloplazmin hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanır; bakır daha sonra bağlayıcı proteinden serbest kalır ve hücre içine girer. Seruloplazminin demir metabolizmasında bağımsız bir rolü vardır; burada plazma ferroksidaz olarak görev yapar ve demiri okside ederek plazma transferini tarafından bağlanabilecek hâle dönüştürür. Bu nedenle bakır eksikliğinde hücresel demir eksikliği ortaya çıkabilmektedir (8).

Bakırın yaklaşık yüzde 50'si safra yoluyla atılırken, kalan yarısı diğer gastrointestinal salgılar yoluyla atılır (7). Bakırın gastrointestinal sisteme bu şekilde atılması, bakır homeostazını düzenleyen ve eksiklik veya toksisiteyi önleyen ana yoldur. Wilson P-tipi ATPaz (ATP7B) seruloplazmin biyosentezi için bakırın salgı yoluna taşınmasından ve biliyer salgıdan önce endozom oluşumundan sorumludur.

Bakır içeren enzimler şunlardır (1):

- Süperoksit dismutaz (antioksidan savunma)
- Sitokrom c oksidaz (elektron taşıma)
- Dopamin beta-hidroksilaz (nörotransmitter sentezi)
- Lizil oksidaz (bağ dokusu oluşumu)
- Seruloplazmin (demir homeostazı)
- Faktör V (tromboz)
- Tirozinaz (melanin sentezi)

Bu bakır enzimleri, cilt pigmentasyonu eksikliği, bağışık yanıtın azalması ve kanama bozuklukları (azalmış faktör V) dahil olmak üzere ciddi bakır eksikliğinin bazı klinik özelliklerini açıklamaya yardımcı olur.

BAKIR EKSİKLİĞİ

Bakır eksikliği, serum bakır konsantrasyonunun <0,8 mg/dL (12 µmol/L) ve seruloplazmin <20 mg/dL altında olması olarak tanımlanmaktadır (9).

Klinik özellikler: Bakır eksikliği klinik olarak hematolojik, nörolojik, immün sistem ve dermatolojik bozukluklara neden olabilmektedir. Genel olarak, kırılgan anormal şekilli saçlar, halsizlik, deride depigmentasyon, kas güçsüzlüğü (miyelonöropati), nörolojik anormallikler, ödem, hepatosplenomegali ve osteoporoz ile karakterizedir. Nörolojik belirtiler arasında ataksi, nöropati ve B12 vitamini eksikliğini taklit edebilen bilişsel eksiklikler yer alır (9).

Bakır eksikliğinin hematolojik özellikleri arasında anemi (genellikle normositik; bazen makrositik veya mikrositik), nötropeni ve lökopeni bulunur. Anemi bulguları demir eksikliği anemisine neden olması ile açıklanabilir. Bazı vakalarda, kemik iliğindeki displastik değişiklikler de dahil olmak üzere hematolojik bulgular miyelodisplastik sendrom (MDS) ile karıştırılabilir. Bakır eksikliği mikrositik anemi olarak ortaya çıkarsa ve demir eksikliği ile karıştırılırsa, demir takviyesi net bakır emilimini azaltarak bakır eksikliğini kötüleştirebilir (10).

Bakırın nötrofil fonksiyonu ve İnterlökin-2 üretimi üzerindeki etkileri ile bağışıklık sisteminde önemli görevleri bulunmaktadır. Dermatolojik olarak ciltte ve saçta keratinizasyon bozukluğu ve depigmentasyona bağlı yara iyileşmesinde gecikme ve dekubit yaraları görülebilmektedir.

Risk faktörleri: Nadir de olsa, edinilmiş bakır eksikliği insanlarda görülebilmektedir (6,11). İnsanlarda edinilmiş bakır eksikliği, aşağıdaki risk faktörlerinin her biri ile ilişkilidir ve bu faktörler birbirine eklenebilir:

- Gastrektomi veya gastrik bypass dahil olmak üzere mide bağırsak ameliyatı (12). Malabsorptif gastrointestinal cerrahi öyküsü ve B12 vitamini eksikliğini taklit edebilen miyelopati veya yeni nörolojik semptomları olan hastalarda bakır eksikliği düşünülmelidir (13). Bu, edinilmiş bakır eksikliğinin en yaygın nedenidir ve bariatrik cerrahi oranları arttıkça daha da belirgin hâle gelmesi muhtemeldir. Tipik olarak, nörolojik belirtiler mide cerrahisini takiben yıllarca gecikir.
- Uzun süreli paranteral beslenen veya yetersiz bakır içeren bir mama ile beslenen prematüre bebekler (14,15). Kuzey Amerika'da mevcut olan preterm mamaları genellikle tahmini gereksinimleri karşılamak için yeterli miktarda bakır içerir (16).
- Kronik ishal veya çölyak hastalığı dahil diğer malabsorptif durumlar (17).
- Kronik periton diyalizi veya hemodiyaliz (18).
- Aşırı çinko alımı. Bakır ve çinko, metallothionein aracılığıyla jejunumdan rekabetçi bir şekilde emildiğinden, yüksek dozlarda çinko, özellikle mide ameliyatı gibi diğer risk faktörleriyle birlikte normal bireylerde düşük bakır seviyelerine ve bazen semptomatik bakır eksikliğine neden olabilir. Çinko takviyelerinin uzun süreli kullanımı (örneğin; soğuk algınlığı, akrodermatitis enteropathica veya diğer durumlar için) (19), protez kreminin yutulması (20) veya çinko içeren madeni paraların yutulması (21) nedeniyle aşırı çinko alınmıştır. Kronik hemodiyaliz sırasında paranteral çinko yüklemesi de bakır eksikliği miyelopatisi ile ilişkilendirilmiştir (18).
- Wilson hastalığının şelasyonu ile bakır kısıtlaması veya çinko tedavisi iyatrojenik bakır eksikliğine neden olmuştur (22).
- Bakır şelatörü Clioquinol (geçmişte Japonya'da antiparaziter bir ajan olarak kullanılmıştır) ile tedavi, 1960'larda Japonya'da bakır eksikliğine bağlı olabilecek 10.000'den fazla miyelo-optiko-nöropati vakasıyla sonuçlanmıştır (23). Benzer şekilde, bir vaka raporunda tetrathiomolybdate ile kendi kendine tedaviye bağlı bakır eksikliği tanımlanmıştır (24).
- Yetersiz bakır içeren total paranteral beslenme (TPN). Önceleri TPN formülleri eser elementleri içermiyordu. Sonuç olarak, kronik TPN alanlar sıklıkla bakır ve diğer elementlerde eksiklik geliştirmiştir (25). Paranteral beslenmedeki serbest amino asitler de idrarla bakır kaybını artırır (26). Eser elementler artık standart TPN'ye dahil edilmektedir; ancak kolestaz durumunda bazen bakır ve manganez verilmemekte, bu da bu minerallerin atılımında azalmaya neden olmaktadır. Bu durumda bakır eksikliği bildirilmiştir (27). Ayrıca, multitrace elementlerin ve/veya enjeksiyon için ayrı ayrı eser element solüsyonlarının eksikliği de eksikliğe neden olabilir.

Tedavi: Bakır eksikliğinin tedavisi replasman ve mümkünse eksikliğin altında yatan nedenin düzeltilmesinden oluşur. Eksikliğin yerine konmasına yönelik oral veya paranteral bakır replasmanı yapılabilir, ancak optimal doz ve süresi belli değildir. Çinko ve selenyum ile birlikte bakır replasmanının yarışmacı inhibisyon nedeniyle bakırın barsaktan emilimini düşüreceği göz önüne alınarak paranteral yola geçilebilir (10). Uzun süreli TPN kullanan veya majör yanık

hastaları, genellikle mineral takviyesine ihtiyaç duyacakları ve profilaksi yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

MENKES HASTALIĞI

Menkes hastalığı ölümcül infant nörodejeneratif hastalığıdır. Menkes kinky hair sendromu olarak da bilinir, yaklaşık 1/40.000 ile 1/300.000 canlı doğum insidansı olan konjenital X'e bağlı genetik bir bozukluktur. P-tipi ATP7A geni tarafından kodlanan, bağırsaktan bakır alımına aracılık eden taşıma proteinindeki patolojik varyasyondan kaynaklanır. Bu gendeki varyantlar, ciddi bakır eksikliği ile birlikte 2-3 aylık çocukluk döneminde başlayan ilerleyici nörolojik dejenerasyon ve 3 yaş civarı ölüme neden olmaktadır (28).

Menkes hastalığının klinik belirtileri bakır eksikliğinin belirtileridir, ancak bunlar şiddetlidir ve erken bebeklik döneminde ortaya çıkar. Etkilenen bireyler, genellikle erken bebeklik döneminde belirginleşen nörolojik gelişmede gerilik ve epileptik nöbetler ile başvurur ve ilerleyici nörolojik semptomlar geliştirir (29). Fiziksel özellikler arasında tuhaf "kıvırcık" saçlar, büyüme yetersizliği, ciltte hipopigmentasyon ve osteoporoz oluşumu dahil olmak üzere kemik anormallikleri yer alır. Semptomların şiddeti ve yaşam süresi değişkendir (30).

Tanıda klinik bulgular ile azalmış serum bakır ve seruloplazmin düzeyi ile konulur. Tedavide, paranteral bir bakır ve histidin uygulanır. İlk yıl günde iki kez 250 μg subkutan başlanan bakır-histidin tedavisine, ilk yıldan sonra günde bir kez olarak devam edilir. Tedavinin hastalık gidişatını değiştirebilmesi için erken tedavinin başlanılması gerekmektedir (28).

TOKSİSİTE

İnsanlarda akut bakır zehirlenmesi karın ağrısı, ishal ve kusma gibi gastrointestinal semptomlara neden olur (6). Daha şiddetli formlarda kalp ve böbrek yetmezliği, intravasküler hemoliz, hepatik nekroz, ensefalopati ve nihayetinde ölüme yol açar (31). Çocuklar tarafından kazara tüketilmesi, kontamine su kaynakları ve gıda ürünleri ile, intihar girişimleri veya yanık tedavisi için kullanılan bakır tuzları içeren topikal kremlerden kaynaklanabilir (32).

Seruloplazmin (ferritin gibi) bir pozitif akut faz reaktanıdır, bu nedenle serum bakır ve seruloplazmin seviyeleri enfeksiyon ve enflamatuvar süreçlerde, gebelik, koroner arter hastalığı, diyabet, maligniteler ve böbrek yetmezliğinde artmaktadır (10).

WİLSON HASTALIĞI

Wilson hastalığı, otozomal resesif geçişli, aşırı bakır birikimi ile karakterize genetik bir hastalıktır. Bakırın karaciğerden safraya atılmasından sorumlu ATP7B'nin mutasyonuna bağlı bakır homeostazının bozulması ve bakırın karaciğer, beyin ve organlarda birikmesi ile karakterizedir. Hastalık şiddeti ve prognozu değişkendir, genellikle 5 yaş ile 35 yaş arası semptom verir. Semptomatik Wilson hastalığı sıklığı yaklaşık 1/30.000'dir (33).

Safradan atılımı azalan ancak diyetle alınmaya devam edilen bakır ilk olarak karaciğerde birikerek, karaciğer enzimlerinin yükselmesine, karaciğer yetmezliği ve siroza kadar gidebilmektedir. Tipik olarak gözde bakır birikimi, sarı-kahverengi Kayser-Fleischer halkasına neden olmaktadır, mutlaka bilateral olup önce korneanın üst tarafından başlayıp sonra aşağısında, sonra tüm korneayı çevreleyecek şekilde olur (Şekil 1). Halkanın rengi yeşilimsi-sarı, aşık yeşil

veya açık mavi de olabilmektedir ve Wilson hastalığının tedavisi ile kaybolup hastalık kötüleşince tekrar ortaya çıkabilmektedir (34).

Şekil 1. Bakır birikimine bağlı önce korneada üstte ve altta, daha sonra tüm korneayı saracak şekilde gelişen Kayser-Fleischer halkası (34)

Beyinde biriken bakır, sıklıkla tremora, okul başarısında kötüleşme, konuşma bozukluğu, istemsiz hareket, yürüme bozukluğu, kişilik ve davranış değişikliği ve psikoza; böbreklerde birikerek, tübüler disfonksiyon, nefrolitiaza; diğer organlarda birikerek, osteoporoz, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği, glukoz intoleransı, adrenal yetmezlik, büyüme bozukluğu, hemolitik anemi, trombositopeni, deride hiperpigmentasyon gibi bulgular vermektedir (33).

Wilson hastalığının tanısında, azalmış serum seruloplazmin düzeyi, artmış seruloplazmin-bağlı olmayan bakır düzeyi, 24 saatlik idrarda artmış bakır atılımı ve gözlerde Kayser-Fleischer halkası ile tanı konulmaktadır. Tedavisinde yüksek bakırlı gıdaları azaltma ve D-penisillamin ile bakır şelasyonu uygulanır, çinko tuzları verilerek gastrointestinal sistemden bakırın emilimi azaltılır. Yaklaşık 2-6 aylık tedavi ile karaciğer fonksiyonları, 1-3 yıl tedavi ile de nörolojik fonksiyonlar düzelebilmektedir (34).

KAYNAKÇA

1. Moller LB, Aaseth J. Chapter 10- Copper. Nordberg, G. F., & Costa, M. (Eds.). Handbook on the Toxicology of Metals: Volume II: Specific Metals. Academic Press. 2021. Pages: 243-66. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822946-0.00009-X.
2. Johnson MA, Kays SE. Copper: Its role in human nutrition. Nutrition Today 1990; 25:6.
3. Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, & Margaritis I. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. Journal of trace elements in medicine and biology. 2016. 35, 107-115.
4. Collins JF. Copper. In: Modern Nutrition in Health and Disease, 11th Edition, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2014. p.206.
5. Winiarska-Mieczan, A. Cadmium, Lead, Copper and Zinc in Breast Milk in Poland. Biol Trace Elem Res 157, 36–44 (2014). https://doi.org/10.1007/s12011-013-9870-x
6. National Research Council. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Institute of Medicine/Food and Nutrition Board. National Academy Press. Washington DC. 2001.

7. Peter VE van den Berghe, Leo WJ Klomp, New developments in the regulation of intestinal copper absorption, Nutrition Reviews, Volume 67, Issue 11, 1 November 2009, Pages 658–672, https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00250.x
8. Arredondo M, Núñez MT. Iron and copper metabolism. Mol Aspects Med. 2005 Aug-Oct;26(4-5):313-27. doi: 10.1016/j.mam.2005.07.010.
9. Altarelli M, Ben-Hamouda N, Schneider A, Berger MM. Copper Deficiency: Causes, Manifestations, and Treatment. Nutr Clin Pract. 2019 Aug;34(4):504-513. doi: 10.1002/ncp.10328.
10. Altarelli M, Ben-Hamouda N, Schneider A, Berger MM. Copper Deficiency: Causes, Manifestations, and Treatment. Nutr Clin Pract. 2019 Aug;34(4):504-513. doi: 10.1002/ncp.10328.
11. Poujois A, Djebrani-Oussedik N, Ory-Magne F, Woimant F. Neurological presentations revealing acquired copper deficiency: diagnosis features, aetiologies and evolution in seven patients. Intern Med J. 2018 May;48(5):535-540. doi: 10.1111/imj.13650.
12. Griffith DP, Liff DA, Ziegler TR, et al. Acquired copper deficiency: a potentially serious and preventable complication following gastric bypass surgery. Obesity (Silver Spring) 2009; 17:827.
13. Erim B, Ergene E, and Hecer C. "Bariyatrik cerrahi ve uzun dönem beslenme sorunları." Anadolu Bil Meslek Yüksekokulu Dergisi. 2021. 16.63: 133-149.
14. Gupta K, Wang H, Amin SB. Copper Supplementation in Premature Infants With Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis. Nutr Clin Pract. 2018;33(5):718-724. doi:10.1002/ncp.10053.
15. Agrawal G, Dutta S, Prasad R, Dogra MR. Fetal oxidative stress, micronutrient deficiency and risk of retinopathy of prematurity: a nested case-control study. Eur J Pediatr. 2021;180(5):1487-1496. doi:10.1007/s00431-020-03896-x.
16. Finch CW. Review of trace mineral requirements for preterm infants: what are the current recommendations for clinical practice? Nutr Clin Pract 2015; 30:44.
17. Goodman BP, Mistry DH, Pasha SF, Bosch PE. Copper deficiency myeloneuropathy due to occult celiac disease. Neurologist 2009; 15:355.
18. Yaldizli O, Johansson U, Gizewski ER, Maschke M. Copper deficiency myelopathy induced by repetitive paranteral zinc supplementation during chronic hemodialysis. J Neurol 2006; 253:1507.
19. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, et al. Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination. Am J Clin Pathol 2005; 123:125.
20. Hedera P, Peltier A, Fink JK, et al. Myelopolyneuropathy and pancytopenia due to copper deficiency and high zinc levels of unknown origin II. The denture cream is a primary source of excessive zinc. Neurotoxicology 2009; 30:996.
21. Pawa S, Khalifa AJ, Ehrinpreis MN, et al. Zinc toxicity from massive and prolonged coin ingestion in an adult. Am J Med Sci 2008; 336:430.
22. Duncan A, Morrison I, Bryson S. Iatrogenic copper deficiency: Risks and cautions with zinc prescribing. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(9):2825-2829. doi:10.1111/bcp.15749.
23. Schaumburg H, Herskovitz S. Copper deficiency myeloneuropathy: a clue to clioquinol-induced subacute myelo-optic neuropathy? Neurology 2008; 71:622.
24. Lang TF, Glynne-Jones R, Blake S, et al. Iatrogenic copper deficiency following information and drugs obtained over the Internet. Ann Clin Biochem 2004; 41:417.

25. Palm E, Dotson B. Copper and Zinc Deficiency in a Patient Receiving Long-Term Parenteral Nutrition During a Shortage of Parenteral Trace Element Products. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015;39(8):986-989. doi:10.1177/0148607114549255.
26. Fleming CR. Trace element metabolism in adult patients requiring total paranteral nutrition. Am J Clin Nutr 1989; 49:573.
27. MacKay M, Mulroy CW, Street J, et al. Assessing copper status in pediatric patients receiving parenteral nutrition. Nutr Clin Pract. 2015;30(1):117-121. doi:10.1177/0884533614538457.
28. Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Saute JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. Mol Genet Metab. 2019 Jan;126(1):6-13. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.12.005.
29. Verrotti A, Carelli A, Coppola G. Epilepsy in children with Menkes disease: a systematic review of literature. J Child Neurol 2014; 29:1757.
30. de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. J Med Genet 2007; 44:673.
31. Nastoulis E, Karakasi MV, Couvaris CM, et al. Greenish-blue gastric content: Literature review and case report on acute copper sulphate poisoning. Forensic Sci Rev 2017; 29:77.
32. Viveiros B, Caron G, Barkley J, et al. Cake Decorating Luster Dust Associated with Toxic Metal Poisonings - Rhode Island and Missouri, 2018-2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70:1501.
33. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018 Sep 6;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.
34. Pandey N, John S. Kayser-Fleischer Ring. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. 2023 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459187/

ÇİNKO

Uzm. Dr. Elif Sedanur UTLU
Erzurum Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği, Erzurum
elif_nmtl90@hotmail.com

GİRİŞ

Çinko canlılar için esansiyel bir mineraldir ve sağlıklı bir yaşam için her gün vücuda besinlerle birlikte belirli oranlarda alınmalıdır (1). İnsanlarda demirden sonra en çok bulunan eser element olan çinkonun vücuttaki miktarı 1-2,5 gram olup, plazmadaki miktarı 12-16 mmol/L'dir (1, 2).

Çinkonun büyük bir kısmı plazmada albumin ve makroglobuline bağlıdır, çok az bir kısmı da transferrin, seruloplazmin, haptoglobulin ve gamma globuline bağlı bulunmaktadır. Retina, prostat, saç ve deri dokularında yüksek oranlarda mevcut olup, bu oran vücut çinkosunun %8'ini oluşturur. Plazma ve karaciğer stabil olmayan havuzdur, vücut çinkosunun %60'ı kasta, %20-30'u kemikte, %5'i karaciğerde %1,6'sı beyinde bulunmaktadır. Saç ve derideki çinko oranı %6 olup, bu kısım metabolizmayı etkilememektedir. İhtiyaç hâlinde ise kas ve kemiklerdeki çinko metabolizmaya katılabilir (3). Çinkonun organizmalar için gerekli olduğu, ilk kez 1869'da *Aspergillus niger'in* büyümesi için gerekliliği gösterildiğinde ortaya çıksa da, 20. yüzyılın ortalarına kadar memeli canlıların büyüme ve gelişmesi üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılamamıştır (4).

Çinkonun vücutta enzimatik fonksiyonlara katılma, hücre bölünmesinde rol alma, protein katlanması, nükleik asit sentezi, membranların ve iyon kanallarının stabilizasyonunu sağlama gibi birçok önemli metabolik görevi vardır. Yara iyileşmesi, üreme, bağışıklık, hormonların depolanma ve salınması, büyüme ve gelişme gibi birçok sistemin işleyiş süreçlerinde görev almaktadır. Hücresel düzeyde, nötrofil, makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerin, kompleman sistem aktivasyonunun işleyişinde efektif bir etkiye sahiptir (5). DNA ve RNA polimeraz enzimleri, karbonik anhidraz, timidinkinaz, süperoksit dismutaz, karboksi peptidaz, karaciğerin dehidrogenaz enzimleri gibi yaklaşık 300 enzimin de yapısına katılmaktadır (6). Programlanmış hücre ölümünde (apopitozis) düzenleyici rolü olan çinko sitoprotektif fonksiyonlara yol açan ana yolu baskılamaktadır. Çinko fazlalığında apopitozis inhibe edilmekte, eksikliğinde ise apopitosiz uyarılmaktadır (7). Çinko, serbest oksijen radikallerini baskılayarak antioksidan işlev gören süper oksit dismutazın ve hücre içi metal bağlayıcı proteinler olan metallotiyoninlerin yapısında yer almaktadır, böylece oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir (8).

ÇİNKO EKSİKLİĞİ

İnsan vücudunun yüksek düzeyde çinko gereksinimi olmasına rağmen çinko depolanamaz ve tutarlı bir alım veya takviye gerektirir. Çinko defisiti dünyada üzerinde yaygındır. Yüzde olarak en çok gelişmekte olan ülkelerde saptanır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından çinko defisitinin gelişmekte olan ülkelerde beşinci ve dünyada ise on birinci en büyük sağlık risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çinko defisiti, gelişmekte olan bölgelerde yetersiz gıda

alımı ile ilişkilendirildiği gibi yaşlanma ve birçok kronik hastalık ile doğru orantılı olarak gelişmiş ülkelerde de yaygınlaşmaktadır (9).

Çoğu durumda, çinko eksikliği acil bir durum değildir. Bununla birlikte çinko eksikliği özellikle gebelerde, prematür bebeklerde ya da emziren annelerde oldukça hassas bir durumdur. Ayrıca immüniteye olan etkisi ve gastro-enteral hadiselerde emilim bozukluklarının tedaviye ve hastalık sürecine etkisi göz ardı edilmemelidir.

ÇİNKO EKSİKLİĞİ BULGULARI

Çinko eksikliği çeşitli klinik antitelerle ortaya çıkabilir. Bunlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Çinko eksikliğinin klinik antiteleri

Cilt	**Merkezi Sinir Sistemi**
Yara iyileşmesinde ve skar oluşumunda bozulma	Nörosensorial bozukluklar
Saçlı deri dermatiti	Dikkat tremoru
Alopesi	Nistagmus
Cilt kuruluğu	Depresyon
Büllöz püstüler dermatit	Konsantrasyon bozuklukları
Stomatit	Niktalopi
Paronychia	Anosmi
Blefarit	Demans
Cheilitis	
Gebelik	**İmmün Sistem**
Fetal büyümede gecikme	Artan alerjik duyarlılık
Düşük doğum ağırlığı	Artan inflamatuar aktivite
Erken doğum	Hücre aracılı immün yetmezlik sonucu tekrarlayan enfeksiyonlar (Pnömoni, İdrar yolu enfeksiyonları)
Fetal bilişsel ve motor gelişimde azalma	
Spontan düşük	
Gastrointestinal Sistem	**Kas İskelet Sistemi**
İshal	Spontan Kemik Kırıkları
Anoreksi	Kas Ağrısı, Zayıflık
Hypogeusia (Azalmış Tat Alma Duyusu)	
Karın Ağrısı	
Glossit	
Endokrin Sistem	**Genitoüriner Sistem**
Büyüme geriliği	Hipogonadizm
Hipogonadizim	

ÇİNKO EKSİKLİĞİNİN NEDENLERİ

Çinko eksikliği edinsel veya kalıtsal olabilir. Edinsel eksiklik, alımın azalması, mikro besinlerin emiliminin bozulması, artan talep veya gastrointestinal sistemden aşırı kaybından kaynaklanabilir. Edinilmiş çinko eksikliği olan hastalar genellikle şu faktörlerin bir kombinasyonuna sahiptir (5):

Beslenme: Et alımı eksikliği, gıdalarla fazla fitat (baklagillerde, tohumlarda, soya ürünlerinde ve tam tahıllarda bulunur) veya oksalat (ıspanak, bamya, fındık ve çayda bulunur) alımı, Anoreksia nervosa (5)

Kronik hastalıklar:

- Kronik gastrointestinal hastalıklar
  - Gluten Enteropatisi; Yeni tanı almış ve ciddi malnütrisyonlu çölyak hastalığı olan çocuklarda serum çinko düzeylerinin düşük olduğu belirtilmiştir (11).
  - İnflamatuar intestinal hastalıklar; Crohn's hastalığında destekleyici beslenmenin amaçlarından biri belirli makro veya mikro besinlerin özellikle klinik önemi olan Ca, D vit, Folat, B12 vitamini ve çinko eksikliğinin giderilmesidir (11).
- Diyabetes Mellitus; Zn^{2+} iyonları, insülinin normal işlenmesi ve depolanması için gereklidir. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet hastalarında, serum çinko seviyeleri önemli ölçüde azaldığı bu durumun artmış çinko üriner kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).
- Kronik Karaciğer hastalığı; Çinko eksikliği, kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda nispeten yaygın bir sorundur (13).
- Orak hücre anemi; Çinko eksikliği yetişkin orak hücreli anemi hastalarında yaygındır. Bu hastalarda çinko takviyesi enfeksiyon insidansını ve hastaneye yatışları azalttığı belirtilmiştir (14).
- Kronik renal yetmezlik (KRY); KRY'li hastaların genellikle düşük plazma çinko seviyelerine sahip olduğu ve bu durumun diyetle çinko alımı düşük olması, spesifik bir çinko- transport hasarı veya bağırsak çinko ligandının olmamasından kaynaklanabileceği gösterilmiştir (15).
- Aşırı alkol tüketimi; kronik alkol kullanımının çinko eksikliği ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu bilinmektedir (16).
- HIV enfeksiyonu; Çinko eksikliğinin ciddi solunum yolu enfeksiyonları, HIV gibi çok sayıda bağışıklık bozukluğu ile ilişkili hastalıklarla ilişkisi olduğu bilinmektedir (17).

İlaçlar: Wilson hastalığı tedavisinde kullanılan trientin ve penisilamin çinko emilimini azaltabilir. Tetrasiklin ve kinolon grubu antibiyotikler ve mide asidini azaltıcı çiğneme tabletleri çinkonun emilimini ve emilim hızını baskılayabilirler. Ayrıca çeşitli diüretikler ve sodyum valproat gibi ilaçlar da emilimi engelleyebilir (5).

Artan ihtiyaç: Gebelik ve laktasyon dönemi başta gelen sebepler olmak üzere birden fazla durumda ortaya çıkar. Gebelikte çinko ihtiyacı iki katına kadar artar ve postpartum ikinci ayda annede laktasyon kaynaklı günde 2 mg kadar çinko kaybı meydana gelir. Diğer artan talep sebebi prematür bebeklerde ise, çinkonun vücuttaki doygunluğa son trimesterde ulaşabildiği için depoları yetersiz olarak doğarlar. Ayrıca immatürite kaynaklı tam olmayan bağırsak emilimi ve dışkı ile atımın fazlalığı ve daha yüksek metabolik hız nedeniyle daha yüksek çinko seviyelerine ihtiyaç duyarlar (18).

Aşırı kayıp: Bebeklerde intestinal fistüle bağlı kronik diyare, yanıklar, KRY'li hastalarda hemodiyaliz, parazitik enfeksiyonlara (Ancylostoma caninum) bağlı eritrosit kaybı, hemoliz gibi durumlarda görülür (19).

Kalıtımsal: Kalıtımsal sebepler arasında en önemlisi Akrodermatitis Enteropatika, çinko emilimindeki bir kusurun neden olduğu kalıtsal bir çinko eksikliği şeklidir.

Akrodermatitis Enteropatika, uygun olmayan enteral çinko emilimine yol açan çinko taşıyıcı gen SLC39A4'teki mutasyonlardan kaynaklanır. Akrodermatitis Enteropatika ilk olarak 1936'da Brandt tarafından tanımlanmıştır. Prevalansı 1 milyonda 1 ila 9 iken küresel insidans oranı 500.000'de 1'dir. Anne sütü, özellikle laktasyonun ilk 1-2 ayında zengin bir çinko kaynağıdır ve ayrıca anne sütünde hayvan sütünde bulunmayan çinkonun biyoyararlanımını artıran bir çinko bağlayıcı ligand vardır. Bu sebeple hastalık genellikle anne sütü almayıp formül mama ya da inek sütü ile beslenen bebeklerde daha erken bebeklik döneminde, anne sütü ile beslenen bebeklerde ise sütten kesildiği dönemde ortaya çıkar. Enteral çinko absorpsiyonu öncelikle jejunumda ZIP4 taşıyıcı protein aracılığıyla gerçekleşir. Akrodermatitis Enteropatika hastalarında bu ligand defektiftir. Akrodermatitis Enteropatika'nın klasik üçlüsü alopesi, ishal ve periorifisyal ve akral deri döküntüsünü içerir (20).

Çinko eksikliğine neden olabilen diğer kalıtsal sebepler arasında Down Sendromu ve konjenital timüs defekti (DiGeorge sendromu) bulunur. Down Sendromunda metabolik veya beslenme faktörlerine bağlı, özellikle çinko eksikliği, sekonder immün yetmezlik geliştiği öne sürülmüştür (21). Ayrıca DiGeorge sendromunda çinko bağlayıcı ligand genlerinde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır (22).

GÜNLÜK ÇİNKO GEREKSİNİMİ

Çinko, insan vücudunda sentezlenmeyen iki değerlikli bir katyondur ve yeterli seviyeleri korumak için dışarıdan alınması gerekir. Diyetle çinko alımı çocuklarda 3 mg/gün'den yetişkin kadınlarda 8 mg/gün'e ve yetişkin erkeklerde 11 mg/gün'e çıkar. Bu gereksinimler hamile ve emziren kadınlarda daha da yüksektir. Gebelik ve emzirme dönemlerinde çinko ihtiyacı 15-20 mg 'a kadar çıkmaktadır (2-6). ABD Gıda ve Beslenme Kurulu 19 yaşından büyük yetişkinler için tolere edilebilir çinko üst seviyesini 40 mg/d olarak belirlemiştir (23). Kontrollü çinko takviyesinin kronik enflamasyonu ve çinko eksikliğine bağlı diğer hastalıkları önleyebildiğini ve hatta semptomları iyileştirebildiğini destekleyen bulgulara, bugüne kadar çinko takviyesi bazı özel durumlar dışında yaygın olarak kullanılan tedavi kapsamında değildir.

ÇİNKO HANGİ BESİNLERDE BULUNUR

Çinko için başlıca besin kaynakları kırmızı et ve et ürünleri, tahıllar, baklagiller, süt ve süt ürünleri deniz ürünleri, yağlı tohumlar, kurubaklagiller ve yumurtadır (24-25). Gıdalardan aldığımız çinkonun kalitesi elde edilen kaynakla, tercih ettiğimiz pişirme yöntemiyle, diğer bileşiklerin varlığıyla ve biyoyararlılıkla değişebilmektedir (2). Oral olarak aldığımız çinkonun %30'u emilmekle birlikte, hayvansal gıdalardan alınan çinkonun daha iyi emildiği, tahıllar ve bitkilerdeki fitat içeriği nedeniyle çinko emiliminin azaldığı bilinmektedir.

ÇİNKO TOKSİTİTESİ

Çinkonun özellikle oral alındığında toksik olmadığı, akut zehirlenmesinin son derece nadir olduğu kabul edildiği halde, aşırı miktarlarda alımında mide krampları, bulantı, kusma, ishal, yorgunluk ve uyuşukluk gibi semptomlara neden olabileceği bilinmektedir (26-27). Çinko fosfat gibi çinko tuzlarının yanlışlıkla yutulmasıyla hafif vakalarda ishal ve mide ağrıları, ağır vakalarda bulantı, kusma, göğüs ağrısı, akciğer ödemi, karaciğer hasarı nedeniyle koma ve ölümler meydana gelebilmektedir. Ayrıca çinko tuzları eroziv özofajit, gastrit, gastrointestinal kanama ve akut pankreatite de sebep olabilmektedir. Galvaniz kaplarda saklanan gıdaların tüketilmesi sonrası ishal ve gastrointestinal semptomların oluştuğu da bildirilmiştir (23).

Çinko tozlarıyla ya da konsantre solüsyonlarla cilt temasında ülserasyonlar ve aşındırıcı etkiler görülebilmektedir. Çinko tuzları göz üzerinde ağrı ve eriteme sebep olmakla birlikte, ödem, yanık, iritis, büllöz keratopati, katarakt ve glokom gibi komplikasyonlara da yol açabilmektedirler. Ayrıca çinko fazlalığı akciğer ödemine, ülsere, muköz membran ve solunum yollarında irritasyonlara sebep olabilmektedir (23).

Çinkonun insanda toksik reaksiyona sebep olabilen bir türü de çinko oksit içeren endüstriyel dumanların yoğun solunmasıyla oluşan metal dumanı ateşidir. Ateş, titreme, göğüs ağrısı, öksürük, pulmoner fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. Askeri amaçlı kullanılabilen ve oldukça zehirli bir gaz olan çinko klorür dumanına maruz kalanlarda solunum yollarında tahribat, öksürük, ses kısıklığı, nefes darlığı, bulantı, kusma, baş dönmesi, ağızda metalik tat gibi semptomlara ek nörolojik ve kardiyovasküler komplikasyonların olabileceği bildirilmiştir (28). Hayvanlarda deneysel bir çalışmada çinkonun karsinojenik etkisi olduğu da gösterilmiştir (29).

KAYNAKÇA

1. Doğan, Murat. Çinko Eksikliği Ve Fazlalığı. Klinik Tıp Pediatri Dergisi 12.1 (2020): 13-19.
2. Akdeniz, Vildan, et al. "İnsan sağlığı ve beslenme fizyolojisi açısından çinkonun önemi." Akademik Gıda 14.3 (2016): 307-314.
3. Taneli, Baha. Anadolu Toplumunda Çinko.Ege Tıp Dergisi 44.1 (2005): 1-10.
4. Tuerk, Melanie J. and NasimFazel. "Zinc deficiency." Currentopinion in gastroenterology25.2 (2009): 136-143.
5. Maxfield L, Shukla S, Crane JS. Zinc Deficiency. 2022 Nov 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan–.
6. Gizlici, Merve Nur, and Jale Çatak. "Diabetes mellitus ve çinko ilişkisi." Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi 3.2 (2019): 107-113.
7. Belgemen, Tuğba, And A. K. A. R. Nejat. "Çinkonun Yaşamsal Fonksiyonları Ve Çinko Metabolizması İle İlişkili Genler." Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 57.3 (2004).
8. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes—clinical links and molecular mechanisms. J NutrBiochem. 2009 Jun;20(6):399-417.
9. Narváez-Caicedo C, Moreano G, Sandoval BA, Jara-Palacios MÁ. Zinc Deficiency among Lactating Mothers from a Peri-Urban Community of the Ecuadorian Andean Region: An Initial Approach to the Need of Zinc Supplementation. Nutrients. 2018 Jul 05;10(7)
10. Taylor AK, Lebwohl B, Snyder CL, Green PHR. Celiac Disease. [updated 2019 Jan 31]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW,

Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993–2023.
11. Goh J, O'Morain CA. Review article: Nutrition and Adult İnflammatory Bowel Disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Feb;17(3):307-20.
12. Chabosseau P, Rutter GA. Zinc and Diabetes. Arch Biochem Biophys. 2016 Dec 1;611:79-85. doi: 10.1016/j.abb.2016.05.022. Epub 2016 Jun 1.
13. Ojuawo A, Keith L. The Serum Concentrations of Zinc, Copper and Selenium in Children with Inflammatory Bowel Disease. CentAfr J Med. 2002 Sep-Oct;48(9-10):116-9.
14. Bao B, Prasad AS, Beck FW, Snell D, Suneja A, Sarkar FH, Doshi N, Fitzgerald JT, Swerdlow P. Zincs upplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. TranslRes. 2008 Aug;152(2):67-80.
15. Paniagua R, Claure R, Amato D, Flores E, Pérez A, Exaire E. Effects of oral administration of zinc and diiodohydroxyquinolein on plasma zinc levels of uremicpatients. Nephron. 1995;69(2):147-50.
16. Quintero D, Guidot DM. Focus on thelung. Alcohol Res Health. 2010;33(3):219-28.
17. Maywald M, Rink L. Zinc in Human Health and Infectious Diseases. Biomolecules. 2022 Nov 24;12(12):1748.
18. Dao DT, Anez-Bustillos L, Cho BS, Li Z, Puder M, Gura KM. Assessment of Micronutrient Status in Critically Children: Challenges and Opportunities. Nutrients. 2017 Oct 28;9(11)
19. Wapnir RA. Zinc Deficiency, Malnutrition and the Gastrointestinal Tract. J Nutr. 2000 May;130(5S Suppl):1388S-92S.
20. Ciampo Irld, Sawamura R, CiampoLad, FernandesMım. Acrodermatitis Enteropathica: Clinical Manifestations and Pediatric Diagnosis. Rev Paul Pediatr. 2018. 36(2):238-41.
21. Ram G, Chinen J. Infections and Immunodeficiency in Down Syndrome. Clin Exp Immunol. 2011 Apr;164(1):9-16.
22. Aubry M, Demczuk S, Desmaze C, Aikem M, Aurias A, Julien JP, Rouleau GA. Isolation of A Zinc Finger Gene Consistently Deleted in DiGeorgesyndrome. Hum Mol Genet. 1993 Oct;2(10):1583-7.
23. Nrıagu, Jerome, et al. Zinc Toxicity in Humans. School of Public Health, University of Michigan, 2007, 1-7.
24. İnan, Cansu MEMİÇ. Bazı Besin Ögelerinin Sinir Sistemi Üzerine Etkileri. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2021, 6.1: 49-58.
25. Tüner. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi. Ankara, Türkiye. 2015. ISBN 978-975-491-408-5.
26. Çağlar Necla; Hepçimen, A. Zeki. Ağır Metal Toprak Kirliliğinin Gıda Zinciri ve Đnsan Sağlığına Etkisi. Akademik Gıda, 2010, 8.2: 31-35.
27. Fosmire, Gary J. Zinc Toxicity. The American Journal of Clinical Nutrition, 1990, 51.2: 225-227.
28. El Idrissi, A., van Berkel, L., Bonekamp, N. E., Dalemans, D. J., & van der Heyden, M. A. (2017). The Toxicology of Zinc Chloride Smoke Producing Bombs and Screens. Clinical Toxicology, 55(3), 167-174.
29. Yerli, Caner, et al. Ağır Metallerin Toprak, Bitki, Su ve İnsan Sağlığına Etkileri. Türk Doğa ve Fen Dergisi, 2020, 9.Özel Sayı: 103-114.

DEMİR

Dr. Öğr. Üyesi Mercan YAĞIZ
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzincan
mercan.yagiz@erzincan.edu.tr

GİRİŞ

Demir, insan organizması için temel bir elementtir. Çünkü demir hemoglobinin yapısında bulunur. Ayrıca yaşamsal önemi olan hücresel indirgenme reaksiyonlarında görev yapan kritik enzimlerin yapısında da yer alır (1, 2). Organizmadaki demirin %60-70'i hemoglobin ve dolaşan eritrositlerde; %10'u miyoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde bulunur. Kalan %20-30'u gereğinde kullanılmak üzere karaciğer ve retiküloendotelyal sistem makrofajlarında depolanır. Organizma demiri yaşamsal faydaları nedeniyle sıkı bir şekilde korumaya programlanmıştır. Vücuttan demir atılımına neden olan normal fizyolojik bir mekanizma yoktur. Gastrointestinal sistemden dökülen epitelyal hücrelerle az miktarda demir kaybı olabilir. Ancak bu küçük kayıp ve kanamalar dışında demir kaybı olmaz. Fazlası toksik olan bu elementin sistemik dengesi tamamen emilimin kontrolü ile sağlanmaktadır (3, 4).

Demir fonksiyonları, taşınması ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima iki oksidasyon durumu olan ferrik (Fe^{+3}) veya ferröz (Fe^{+2}) şekilde bulunur. Demirin bu elektron değişimi ile gerçekleşen redoks aktivitesi, bir taraftan gerekli ve yararlı iken, öbür taraftan, demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar nötralize edilemeyen serbest oksijen radikalleri (özellikle de hidroksil radikali) hücresel elemanlar için ileri derecede zararlı ve toksiktir (Fenton ve Heber-Weis reaksiyonları). Bu nedenle demir hiçbir zaman serbest bırakılmamaya çalışılır. Transferrinle taşınır ve ferritinde depolanır. Organizmadaki demir konsantrasyonu çok sıkı bir denetim altındadır (3).

Diyetle alınan demir, hem demir (Fe^{+2}, hayvansal kaynaklardan) ve hem olmayan demir (Fe^{+3}, bitkisel kaynaklardan) olmak üzere iki formda bulunur. Hem demir; et ürünleri, yumurta, balık ve tavukta bulunur (Tablo 1). Hem demirinin (Fe^{+2}) emilimi, hem olmayan demire (Fe^{+3}) kıyasla daha fazladır. Hem demiri, karışık bir diyette toplam demir miktarının %10'u, emilen demirin ise %25'i kadardır. Etteki demirin %40'ı hem demirdir ve bu hem demirinin emilim oranı %25-30'dur.

Tablo 1. Besinlerdeki hem demiri miktarı (5)

Besinlerdeki hem demiri miktarı	mg
Yağsız kırmızı et	1 mg
Yağsız kültür hindi eti	0,5 mg
Yağsız tavuk eti	0,33 mg
Balık	0,26 mg
Sardalya	0,8 mg

Bitkisel esaslı gıda maddelerinde bulunan demirin ana formunu ise hem olmayan demir oluşturur. Kuru yemişler, yağlı tohumlar, pekmez, bulgur, tam buğday, çavdar unu, zenginleştirilmiş tahıl, mercimek, soya fasulyesi, barbunya, börülce, yumurta sarısı, kuru erik, ıspanak, havuç, patates, bezelye, semizotu, kabak, karnabahar, pırasa, taze fasulye, kereviz ve lahana hem olmayan demir kaynakları olarak sayılabilmektedir (5).

Besinlerden alınan demir, farklı oranlarda emilirler (Tablo 2). Ayrıca etli yemeklerle alınan hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik demirin emilim yolları birbirinden tamamen farklıdır (3).

Tablo 2. Besinlerdeki demirin emilim oranları (5)

Besinlerdeki demirin emilim oranları	**(%)**
Organ etleri	%25-30
Tavuk ve balık	%20
Yumurta	%15
Yeşil yapraklı sebzeler	%7-9
Tahıllar	%4
Kurubaklagiller	%20

Hem Demir Emilimi: Etle beslenenlerde organizmanın depo demirini sağlamada hem demir emiliminin çok önemli bir yeri vardır. Ağızdan alınan hem demirinin %50'si organizmaya girmektedir. Ette bulunan hemoglobin barsakta intestinal enzimlerle hem ve globuline ayrılmakta globulin yıkım ürünleri hemi ve inorganik demiri solubul hâlde tutarak emilimi kolaylaştırmaktadır. Hem demirinin emilimi için inorganik demirde gereken duedonal düşük pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Besinlerde bulunan demir bağlayıcılardan da etkilenmez. Sadece kalsiyumun hem demir emilimini olumsuz olarak etkilediği saptanmıştır. Hem demiri ferröz (Fe^{+2}) formda olup, demir eksikliği olduğunda emilimi 2-3 kat artmaktadır. Hem, duodenal enterosite eskiden "hem vesikülü" denilen şimdi ise yeni tanımlanan "hem taşıyıcı protein 1" denilen özel bir taşıyıcı ile girer. Enterositten plazmaya çıkarken inorganik demirle aynı yolu kullanır.

Hem dışı (inorganik) demirin emilimi: Besinlerle alınan hem dışı demirin çoğu ferrik (FeIII) demir şeklindedir. Hem olmayan demirin solubilitesi ve lümenden duedenal villüsta enterosite alımı için lümen içi pH'yı düşüren mide asiditesine gereksinimi vardır. İnorganik demirin emilimi çok kompleks ve moleküler olarak çok sıkı kontrol gerektiren bir sistem içinde düzenlenmektedir. Emilimde ilk basamak bu ferrik (FeIII) demirin membrana bağlı bir redüktaz olan ve askorbat bağımlı duedenal sitokrom b (DCytb) tarafından ferröz şekle (Fe^{+2}) redükte edilmesidir. Fe^{+2} olgun enterositin lümene bakan yüzeyinde bulunan divalan metal transporter 1 (DMT1) ile enterosit içine alınır. DMT1 hem olmayan demir alımını sağlayan en önemli proteindir. Gerek DCytb' in gerekse DMT1'in sentezi demir eksikliğinde artmaktadır. Bunların sentezi de IRP/IRE sistemi ile düzenlenmektedir. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve duedenal eksfoliasyon ile atılır. Organizmaya demir alınacaksa, gereksinim varsa, emildikten sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır ve oradan insanda bilinen tek demir atıcısı olan ferroportin ile plazmadaki transferine yüklenir. Fakat önce seruloplazmin homoloğu

ve bir transmembran proteinini olan hefastin ile Fe^{+2}, Fe^{+3} haline okside edilmelidir. Ferroportin aracılığıyla demirin hücreden çıkışı önemli bir sınırlayıcı basamak olarak kabul edilmektedir(4).

VÜCUT ÇALIŞMASINDAKİ GÖREVLERİ

İnsan için esansiyel bir mikro mineral olan demir; oksijen taşınması, adenozintrifosfat (ATP) üretimi, deoksiribonukleik asit (DNA) sentezi, redoks tepkimeleri ve mitokondriyal işlevler gibi temel vücut işlevlerinin çoğunda görev almaktadır (6, 7). Demirin organizmalar için kritik bir öneme sahip olmasının nedeni; biyokimyasal tepkimelerde rol alan anahtar enzimlerin aktif bölgelerinde bir kofaktör olarak görev yapması ve oksijene karşı gösterdiği yüksek ilgiden dolayı girdiği yükseltgenme indirgenme tepkimelerinde önemli bir yere sahip olmasıdır (8).

DEMİR EKSİKLİĞİ

Demir eksikliği, tüm dünyada en sık rastlanan besinsel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur(9). Diyetle yetersiz demir alımı, azalmış gastrointestinal demir emilimi ve kan kayıplarıdır demir eksikliğinin en sık nedenleridir (10). Demir eksikliğinin en önemli göstergesi ise anemi olduğundan demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi (DEA) terimleri çoğu zaman birbirinin yerine kullanılmaktadır. Halbuki anemi olmadan da demir eksikliği gelişebilir ve dokular bu durumdan etkilenebilir.

Demir eksikliği farklı evrelerde ortaya çıkar. Eğer demir gereksinimi alımın altında kalırsa, ilk önce demir depolarından demir ihtiyacı karşılanır ve demir depolarında azalma olur. Demir depoları azaldıktan sonra hemoglobin düzeyi bir süre normal kalabilir. Yani anemi ortaya çıkmadan demir eksikliği görülür. Bu dönemde sadece plazma ferritin düzeyi ve plazma transferin satürasyonu azalır. Demir depoları tüketildikten sonra hala demir eksikliği devam ediyorsa negatif demir dengesi hemoglobinde azalmayla kendini gösterir. Sonuç olarak vücuttaki demir depolarının azalmasına demir eksikliği, bu durumun daha da ağırlaşıp anemi gelişmesine ise DEA denmiştir. Sağlıklı kişilerde eritrosit sayısının azalması veya hemoglobin (Hb) miktarının o yaş için belirlenen normal hemoglobin değerinin 5.persentilinin altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Anemiyi tanımlarken farklı yaş grupları ve cinsiyetler için normalin alt sınırının belirlenmesi gerekmektedir. DEA, dünyada ve ülkemizde en sık görülen anemi nedenidir.

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi bulguları(9):

1. Cilt; solukluk
2. Tırnak; Kaşık Tırnak
3. İmmünite bozuklukları; enfeksiyonlara karşı azalmış direnç ve T lenfosit ile polimorf nüveli lökositlerin işlev bozukluğu
4. Merkezi Sinir Sistemi; irritabilite, halsizlik, bayılma, papil ödemi, psödotümörserebri, katılma nöbeti, uyku bozukluğu, dikkat eksikliği, 6. Sinir felci, huzursuz bacak sendromu, öğrenme güçlüğü, davranış bozukluğu, algılama işlevlerinde azalma, motor ve mental gelişim testlerinde gerilik
5. Kas ve iskelet sistemi; efor kapasitesinde azalma, egzersiz kısıtlılığı

6. Kardiyovasküler sistem; kalp debisinde artış, taşikardi, kardiyomegali, kalp yetersizliği
7. Sindirim sistemi; iştahsızlık, angüler stomatit, atrofik glossit, yutma güçlüğü, pika, glutene duyarlı enteropati, Plummer Vinson Sendromu
8. Ağır metal emiliminde artış; kurşun intoksikasyonu

Çocuklarda ve ergenlerde anemiye neden olmasa bile demir eksikliği bulunması bilişsel gelişimde bozulmaya, nöropsikolojik etkilere ve değişik dokularda kapasite düşüklüğüne neden olabilir (11). Demir eksikliğinin, çocuklarda bilişsel, duygu durum, motor ve davranış testlerini de olumsuz etkilediği saptanmıştır (12, 13). Ayrıca demir eksikliği olan bebeklerde kararsızlık, dikkatsizlik, çekingen davranışlar görülmüş ve daha az girişimci oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca bu bebeklerde çabuk yorulma ve daha az oynama bildirilmiştir (14).

DEMİRİN FAZLA ALINMASI

Demirin fazlası organizma için toksiktir. Fazla olan demir kalp, karaciğer, cilt, pankreas beta adacık hücreleri, kemikler, eklemler ve hipofiz bezinde birikerek bu dokulara zarar verir. Uygun demir dengesinin korunması, homeostazın ve sağlığın korunması için gereklidir.

İnsanlarda serum demir düzeyinin normal değeri 90- 120 μg/dL'dir. Serum demir düzeyinin normalden yüksek olmasına hipersideremi, normalden düşük olması hiposideremi denir. Plazma demir düzeylerinin ve dokulardaki demir depolarının artışı ile hepsidin sentezi uyarılır. Sentezlenen hepsidin makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımını azaltır. Bu homeostatik döngü, plazma demirinin sabit bir aralıkta tutulmasını sağlarken, aşırı demir emilimini ve dokularda demir birikimini önler(15, 16).

Hepsidin; demir kullanımı ve depolanmasını koordine ederek ve demirin plazmaya çıkışını engelleyerek demir regülasyonu yapar. Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır. Ayrıca yaşlı eritrositlerden çıkarılan ve tekrar plazmaya verilen demirin makrofaj çıkışını ve plazmaya verilmesini ve hepatik depolardan mobilizasyonunu engeller(16). Hepsidin özellikle duodenal enterositlerde ve makrofajlarda ferroportinin aktivitesini azaltmaktadır. Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi ve demir depolarının azalması hepatik hepsidin sentezini azaltırken demir yüklenmesi ve inflamasyon ise hepsidin sentezini artırır. İnflamasyon akut ya da kronik olması farketmeksizin hipoferrinemi ile sonuçlanır (16). Çünkü akut faz reaktanı olarak artan hepsidin demir dengesi üzerinde negatif etkiye neden olur (4).

Ferritin demir depolayıcı bir protein olup, hemen hemen tüm hücrelerde bulunur. Ferritin demirin toksik olmayan şekilde depolanmasını ve gerektiği zaman kolayca salınmasını sağlar. Ferritin, eritroid öncü hücrelerde, Fe metabolizması ve depolanmasında özel rolleri olan makrofaj ve hepatositlerde en yüksek miktarda bulunur. Normalde hücre içi ferritin miktarı ile plazma ferritin düzeyi doğru orantılıdır. Bu nedenle plazma ferritin konsantrasyonu, organizma demir deposunun durumunu yansıtır (17).

Demir dengesinin bozulması sonucu dokularda aşırı miktarda demir birikmesine hemokromatozis denir. Demir birikimi ilk olarak karaciğerde görülür. Demir döngüsündeki artış diyetle alınan demirin emilimini artırarak demir birikimine neden olur. Demir karaciğerde önce Kupffer hücrelerinde sonra da parankimal hücrelerde birikir. Ayrıca transfüzyonla demir alınması ve hiperaktif kemik iliğindeki demir emiliminin artması da demir birikimine neden olmaktadır

(3). Demir birikimi sonucunda demirin ferritin ve hemosiderin formlarında depolanması için apoferritin üretimi artar.

Hemokromatosiz hastalarında en sık görülen belirtiler yorgunluk, bitkinlik, artralji, abdominal ağrı, libido kaybı ve erkeklerde impotanstır. Fizik muayenede hastaların çoğunluğunda hepatomegali tespit edilir. Hastalarda hepatomegaliye bağlı kapsüler gerilme nedeniyle karında non-spesifik sağ üst kadran ağrısı görülebilir. Splenomegali ve kronik karaciğer hastalığının asit, ödem, sarılık gibi diğer bulguları da görülebilir. Diyabet erken tanı sürecinden dolayı daha az görülmektedir ve tipik olarak karaciğer sirozu gelişmeden önce görülmez. Ciltte görülen koyu kül rengi pigmentasyon artışı klinisyenler açısından uyarıcı olmalıdır (4).

GÜNLÜK DEMİR GEREKSİNİMİVE BULUNDUĞU BESİNLER

Günlük alınması (emiliminin gerçekleşmesi) gereken demir miktarı; erkeklerde 1 mg, çocuk, ergen ve kadınlarda 2-3 mg, hamilelerde 3-4 mg olarak belirlenmiştir (18, 19). Vücut toplam demiri erkeklerde 50mg/kg iken; kadınlarda 40mg/kg'dır.

Hem demir; et ürünleri, yumurta, balık ve tavukta bulunurken hem olmayan demir de kuru yemişler, yağlı tohumlar, pekmez, bulgur, tam buğday, çavdar unu, zenginleştirilmiş tahıl, mercimek, soya fasulyesi, barbunya, börülce, yumurta sarısı, kuru erik, ıspanak, havuç, patates, bezelye, semizotu, kabak, karnabahar, pırasa, taze fasulye, kereviz ve lahanada bulunur.

Tablo 3. Besinlerin demir içerikleri (5)

Besinlerin demir içerikleri	mg
Karaciğer	3,1
Et (orta yağlı)	2,9
Tavuk	0,9
Yumurta	1,1
Balık	2,1
Ispanak	6,2
Kuru üzüm	1,8
Pekmez	2,5
Kuru baklagil	4,7
Süt, yoğurt	0,1
Portakal	0,6
Ekmek	1,1

KAYNAKÇA

1. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. ASH Education Program Book. 2003;2003(1):40-61.

2. Beutler E. Iron storage disease: facts, fiction and progress. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2007;39(2):140-7.

3. Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması. VI Hematoloji İlk Basamak Kursu, Ankara, s. 2008;9.

4. Tuzun Y. Yakut M. Demir metabolizması ve herediter hemokromatozis. Güncel Gastroenteroloji. 2009;13(2):94-100.

5. Bülbül SH. Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2004;13(12):446-50.

6. Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. Nutrition reviews. 2006;64(suppl_2):S34-S43.

7. Atamna H, Walter PB, Ames BN. The role of heme and iron-sulfur clusters in mitochondrial biogenesis, maintenance, and decay with age. Archives of biochemistry and biophysics. 2002;397(2):345-53.

8. Winter WE, Bazydlo LA, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. Laboratory medicine. 2014;45(2):92-102.

9. Özdemir N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. Türk Pediatri Kurumu Derneği. 2015;50:11-9.

10. Kayıran SM, Gürakan B. Çocuklarda Demir Eksikliğinin Motor Gelişim ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2010;9(5).

11. Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. Archives of Disease in Childhood. 1951;26(127):205.

12. Griffin IJ, Abrams SA. Iron and breastfeeding. Pediatric Clinics. 2001;48(2):401-13.

13. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. Annual review of nutrition. 2003;23(1):41-58.

14. Kariger PK, Stoltzfus RJ, Olney D, Sazawal S, Black R, Tielsch JM, et al. Iron deficiency and physical growth predict attainment of walking but not crawling in poorly nourished Zanzibari infants. The Journal of nutrition. 2005;135(4):814-9.

15. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. Biometals. 2007;20:665-74.

16. Başol G, Barutçuoğlu B, Bozdemir AE. Demir homeostazının yeni düzenleyicisi hepsidin. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2007;5(3):117-25.

17. Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi Derleme. Türk Pediatri Arşivi. 2009;44(11):4-8.

18. Güzelcan MS and El SN. "Simidin demir ve çinko mineralleriyle zenginleştirilmesi ve in vitro mineral biyoyararlılığının saptanması." Gıda 36.1 (2011): 41-48.

19. Additives JFWECoF, Meeting JFWECoFA, 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.

FLORÜR

Dr. Öğr. Üyesi Aysun ARAS
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Erzurum
aysun.aras@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Florür, çeşitli gıdalarda doğal olarak az miktarda bulunan bir eser elementtir. Yerkabuğunda ise en bol bulunan 13. elementtir. Florür serbest bir element olarak bulunmaz, ancak kayalarda ve toprakta kalsiyum florür (CaF2), kriyolit (Na3AlF6), apatit [Ca5(PO4)3F] ve topaz gibi çeşitli mineraller olarak bulunabilir. İnsanlar doğal olarak su kaynaklarından alabilmektedirler, tatlı suda 0,1 ila 25 mg/L ve deniz suyunda 1,2 ila 1,5 mg/L arasında değişen seviyelerde bulunmaktadır.

Amerikan Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu florür için Yeterli Alım değerleri geliştirmiştir. Yeterli Alım; orta derecede diş florozu da dahil olmak üzere olumsuz etkilere neden olmadan bir popülasyondaki diş çürüğü insidansını maksimum düzeyde azalttığı gösterilen tahmini florür alımıdır (1).

Her yaş grubu için yeterli seviyede florür alımı önerileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Florürün Yeterli Alım Düzeyleri

Yaş Aralığı	Yeterli Alım Düzeyi (mg/gün)	Yeterli Alım Düzeyi (mg/kg/gün)
0-6 ay	0,01	0,0014
6-12 ay	0,5	0,056
1-3 yaş	0,7	0,054
4-8 yaş	1	0,045
9-13yaş (erkek ve kadın)	2	0,05
14-18 yaş (erkek)	3	0,046
14-18 yaş (kadın)	3	0,053
>18 yaş (erkek)	4	0,052
>18 yaş (kadın)	3	0,048

FLORÜR KAYNAKLARI

Florür çevreye bir dizi farklı yolla salınabilir:

- Volkanik emisyonlar, minerallerin ayrışması ve özellikle yeraltı suları ve deniz aerosollerinde çözünme gibi doğal faaliyetler;
- Fosfatlı gübre üretimi ve kullanımı; hidroflorik asit üretimi ve kullanımı; alüminyum, çelik ve petrol üretimi; ve florür bakımından zengin kömürün özellikle kapalı alanlarda yakılması gibi insan faaliyetleri;

- Alüminyum üretim tesislerinden gelen su akışı ve tortu hareketi gibi tarihi kaynakların yeniden mobilizasyonu (2).

Doğal Kaynaklar

Elementel florür doğada neredeyse hiç bulunmaz, ancak florür yerkabuğunda, özellikle de fluorspar, cryolite, apatite, mica, hornblende ve fluorite minerallerinde yaygın olarak bulunur. Florür konsantrasyonları değişiklik gösterir ve bazı bölgeler özellikle yüksek florür konsantrasyonlarına sahiptir. Florür atmosferde, florür içeren topraklardan toz olarak ve gaz hâlindeki endüstriyel atıklardan ve florür içeren pestisitlerden kaynaklanabilir (3).

Geniş bir alana yayılabilir ve çökelmeden önce rüzgârla uzun mesafeler boyunca taşınabilir. Florür genellikle biyolojik olarak kullanılamayan ve toprakta hareketsiz olan alüminyum ile kompleks oluşturur (2). Yeraltı sularındaki seviyeler, farklı derinliklerdeki jeolojik oluşumlardaki varlığına bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir. En az 25 ülkede su kaynaklarında yüksek seviyelerde florür bulunmuştur (4).

Endüstriyel süreçler

Şehirleşmiş bölgelerde havadaki florürün çoğu endüstriyel kaynaklardan gelmektedir. Temel kaynaklar arasında fosfatlı gübre ve fosfat cevheri üretimi ve kullanımının yanı sıra alüminyum, çelik ve diğer metal üretim tesisleri yer almaktadır. Diğer kaynaklar arasında cam fabrikaları, tuğla, seramik ve yapıştırıcı üretimi ve florür bakımından zengin kömürün yakılması yer almaktadır. Fosfatlı gübrelerin kullanımı, florür içeren pestisitlerin kullanımı toprağı florürle kirletmektedir. Hidrojen florür yarı iletken endüstrisinde ve kimya endüstrisinde florlu organik kimyasalların üretiminde kullanılmaktadır. Hidrojen florür suda yüksek oranda çözünür ve çok aşındırıcı olan hidroflorik asit oluşturur. Sülfüril florür fumigant olarak kullanılır (5).

İçme suyu

Yeraltı sularının doğal olarak yüksek florür seviyeleri içerdiği dünyanın bazı bölgelerinde, içme suyu yoluyla, florür alımı gıda yoluyla florür alımını aşmaktadır. İçme suyu tüketiminin genellikle daha fazla olduğu sıcak iklimlerde, içme suyu kaynaklarındaki doğal olarak yüksek florür seviyeleri, özellikle yüksek günlük florür alımına neden olabilir.

Suyun florlanması, diş çürüklerinin önlenmesi için uygun maliyetli bir halk sağlığı önlemi olarak birçok ülke tarafından benimsenmiştir. İçme suyundaki optimum konsantrasyon normalde 0,5-1,0 mg/L aralığındadır (6).

İçme suyunda florür için kılavuz değer, daha yüksek konsantrasyonlarda diş florozu riskinin artması ve giderek artan seviyelerin iskelet florozu riskinin artmasına yol açması temelinde 1,5 mg/L'dir. Bu değer, diş çürüklerinin önlenmesi amacıyla su kaynaklarının yapay olarak florlanması için önerilen ve genellikle 0,5-1,0 mg/L olan değerden daha yüksektir. DSÖ, bir standart belirlerken üye devletlerin içme suyu tüketimini ve diğer kaynaklardan florür alımını dikkate almalarını tavsiye etmektedir.

Gıdalar

Dünyanın çoğu yerinde florür alımının birincil kaynağı gıdalardır. Neredeyse tüm gıda maddeleri eser miktarda florür içerirken, konserve somon ve sardalya gibi kılçık içeren balık ürünlerinde seviyeler yüksek olabilir. Et, meyve ve sebzelerdeki seviyeler genellikle düşüktür. Bununla birlikte, çay bitkileri topraktan önemli miktarda florür alabilir; bu nedenle çay tüketimi

(özellikle Asya'nın bazı bölgelerinde popüler olan tuğla çayı) yüksek florür alımına yol açabilir (7).

Gıda maddelerinin pişirilip, ısıtılması ve kurutulup florür bakımından zengin kömürün kullanılması, pişmiş gıdalardan florür alımına ve soluma yoluyla maruz kalmaya yol açabilir. Gıdaların pişirilmesi veya işlenmesi sırasında florürlü su kullanılması da florür alımına katkıda bulunabilir (3, 4, 5).

Diş Bakım Ürünleri

Birçok ülkede diş macunu, gargara ve ağız çalkalama suyu, vernikler ve jeller gibi diş bakım ürünleri çürük kontrolünde etkili bir araç olarak florür içermektedir. Florürlü diş macunları 1000 ila 1500 ppm florür içermekte olup, DSÖ tarafından çürüklerin önlenmesi için bir halk ağız sağlığı önlemi olarak önerilen standarttır. Florür içeren dental ürünlerin toplam florür alımına katkısı minimum düzeydedir.

Takviyeler

Damla ve çiğneme tabletleri gibi oral takviyeler bazı ülkelerde diş çürüklerinin kontrolü için kullanılmaktadır. Takviyelerin bir halk sağlığı önlemi olarak kullanılmasının sınırlı bir uygulama alanı olduğu bulunmaktadır; dozajlar, diğer kaynaklardan maruziyet ve dental florozisin yerel yaygınlığı dikkate alınarak belirlenmektedir.

Kemikler ve Dişler

Çürüyen dişlerin flor içeriği sağlam dişlerinkinden daha düşük görünmektedir. Armstrong (8) sağlam diş minesinin ortalama flor içeriğinin yüzde 0,0111 olduğunu, çürük diş minesinin ise sadece yüzde 0,0069 içerdiğini bildirmiştir. Dişler florür alımına karşı oldukça duyarlıdır. Suyun florür içeriğinin 1 ppm olduğu bölgelerde, çocukların yaklaşık yüzde 10'unda lekelenmeye neden olmayan ve dişlerin görünümüne zarar vermeyen hafif bir florozis tespit edilebilir. Florür içeriğinin 2 ppm'i aştığı durumlarda çoğu çocukta dişlerde gözle görülür florozis belirtileri görülür. Hayvanların kemiklerinde (insan dahil) inorganik materyalde ortalama yüzde 0.05 flor bulunmaktadır (9) Artan yaşla birlikte iskelet ve belki de diş dokularında flor içeriğinde "normal" bir artış meydana gelmesi güçlü bir olasılıktır (10). Kaburgaların normal flor içeriği yüzde 0,03 ila 0,14'tür.

Tükürük

Mevcut kanıtlar, florun tükürük yoluyla atılımının büyük önem taşımadığını göstermektedir. Tükürüğün flor içeriği 0.1 ppm mertebesindedir ve içme suyunun flor içeriğinden 1,8 ppm'e kadar etkilenmez (11).

İdrar

İdrarla flor atılımı, flor emilimi ile sabit bir ilişki içindedir. Genç erkek gruplarının ortalama idrar florür atılımı, 0,2 ila 4,7 ppm aralığında içtikleri suda bulunan konsantrasyonlara çok yakındır. McClure (1946), sağlıklı yetişkinlerde günde 3,0 ila 4,0 mg flor alındığında bunun yüzde 90'ından fazlasının böbrekler tarafından atıldığını bulmuştur. Atılım aynı zamanda daha önce depolanan florür miktarıyla da ilişkili görünmektedir (12).

Ter

Seyreltilmemiş terin ortalama flor içeriği 0.514 db 0.0666 ppm McClure (1946) günde 3,0 mg. flor alan beş genç erkekten (19-24 yaş) oluşan bir grupta seyreltilmemiş terin 0,5 ila 1,8 ppm flor içerdiğini bulmuştur (12). Dolayısıyla, oldukça önemli miktarda flor deri yoluyla

elimine edilebilir. Flor metabolizmasının bu yönü, büyük hacimlerde suyun terle atılabildiği sıcak iklimli bölgelerde pratik bir öneme sahiptir.

FLORÜRÜN FAYDALARI

Küresel Hastalık Yükü Çalışması 2016, daimî diş çürüğünün değerlendirilen tüm hastalıklar arasında en yaygın olanı olduğunu tahmin etmektedir. Küresel olarak, 2,4 milyar insanın daimî diş çürüğünden ve 486 milyon çocuğun da süt dişi çürüğünden mustarip olduğu tahmin edilmektedir (13).

Yeterli florür alımının hem çocuklarda hem de yetişkinlerde ağız sağlığı üzerinde faydalı bir etkisi vardır. Florür birkaç farklı etkiyle çürükleri önler. Tükürükte ve diş plağında sürekli olarak ve düşük konsantrasyonlarda bulunduğunda, florür demineralizasyonu geciktirir ve diş minesindeki lezyonların remineralizasyonunu hızlandırır. Florür ayrıca karyojenik bakterilerin asit üretmek için şekerleri metabolize ettiği süreç olan glikolizi de engeller. Ayrıca florür, karyojenik ve diğer bakteriler üzerinde bakterisidal bir etkiye sahiptir. Son olarak, florür diş gelişimi döneminde alındığında, mineyi daha sonraki asit saldırılarına ve ardından çürük gelişimine karşı daha dirençli hâle getirir (3, 14, 15).

AKUT VE KRONİK FLOR TOKSİSİTESİ

Florun günlük kullanımı diş çürüklerine karşı korunmada önemlidir. Flor osteoblastlar üzerine de mitojenik uyarı yapmakta ve kemikte mineral çökelmesini arttırabilmektedir ama diğer taraftan da flor eşik konsantrasyonun üzerinde çıktığında toksik etki göstermektedir (16).

Aşırı Florürün Olumsuz Etkileri

- Yüksek florür alımı, toksik etkilere kalsiyum ile bağlanarak ve proteolitik, glikolitik enzimlerin aktivitesine müdahale ederek neden olabilir.
- Florür yutulan mide asidi ile reaksiyona girerek, en çözünür florür bileşiklerinin yüksek konsantrasyonlarına akut maruziyet, karın ağrısı, aşırı tükürük, bulantı ve kusma gibi ani etkilere neden olabilir. Nöbetler ve kas spazmları da meydana gelebilir. Solunum felcine bağlı ölüm bir olasılıktır.

Hidrojen florürün solunmasının akut etkileri, astım benzeri reaksiyonlar ve akciğer ödemi ile birlikte solunum yollarında ciddi tahriştir. Deri veya göz teması sonucu ciddi yanıklar veya hasarlar oluşabilir. Solunması, yutulması veya dermal maruziyet ölümcül olabilir (16).

Genel Sağlık Üzerine Etkileri

Yüksek seviyelerde absorbe edilen florür çocuklarda %80-90, yetişkinlerde ise %60 oranında vücutta tutulum göstermektedir (17). Florürün eşik değeri üzerinde alınması dental veya kemik florozise neden olmasından önce ilk olarak santral sinir sistemini etkilemektedir. Hayvanların içme suyundaki 3-11 ppm konsantrasyonunda yüksek florür seviyesi santral sinir sisteminde etkilere sebep olmaktadır (18).

Hayvan çalışmalarına göre, yüksek konsantrasyonda florürün karaciğer, böbrek, beyin ve beyincik gibi yumuşak dokularda zararlı etkilere sebep olabildiği ve yüksek miktarda

florüre maruz kalma sonrasında florürün santral sinir sisteminde disfonksiyona sebep olduğu bildirilmiştir. (19)

Ciddi miktarlarda yüksek oranda florür kullanımının kanser (17) oluşumu, kalça kırıkları, doğum defektleri ve nörolojik zararları desteklediği yönünde bir görüş mevcut 30 olmasına karşın, osteosarkom vakalarında kemikteki flor seviyesi yani kronik florüre maruz kalma ile osteosarkom arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (20). Yine aynı şekilde çalışma sonuçları incelendiğinde değerlendirme analizlerindeki farklılıklar yüzünden özellikle kanser ve kemik kırıkları açısından flor toksisitesi ile kesin anlamlı ilişki kurulamamıştır (21).

KAYNAKÇA

1. Alvarado PV, Ceruelos MdCAH, Juárez SM, Vázquez JR, Contreras LL, Ledezma JCR. Fluoride: its implications for public health. 2018.
2. Organization WH. Preventing disease through healthy environments. Inadequate or Excess Fluoride: a Major Public Health Concern. Geneva: World Health Organization. 2010.
3. O Mullane D, Baez R, Jones S, Lennon M, Petersen P, Rugg-Gunn A, et al. Fluoride and oral health. Community dental health. 2016;33(2):69-99.
4. Organization WH. Summary of principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals. 2011.
5. Organization WH. Air quality guidelines for Europe: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2000.
6. Organization WH. Guidelines for drinking-water quality: World Health Organization; 2004.
7. Zohoori FV, Duckworth RM. Fluoride: intake and metabolism, therapeutic and toxicological consequences. Molecular, genetic, and nutritional aspects of major and trace minerals: Elsevier; 2017. p. 539-50.
8. Armstrong W, Brekhus P. Fluorine content of enamel of sound and carious teeth. Journal of Dental Research. 1937;16:309-10.
9. Klement R. Der Fluorgehalt der Knochen und Zähne. Naturwissenschaften. 1933;21(36):662-3.
10. Glock G, Lowater F, Murray M. The retention and elimination of fluorine in bones. Biochemical Journal. 1941;35(10-11):1235.
11. Cox CR, Ast DB. Water Fluoridation—A Sound Public Health Practice. Journal (American Water Works Association). 1951;43(8):641-8.
12. McClure F. Nondental Physiological Effects of Trace Quantities of Fluorine in Dental Caries and Fluorine. Am Assoc Advancement Sci. 1946:74.
13. Collaborators G. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. 2018.
14. Petersen PE, Lennon MA. Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach. Community dentistry and oral epidemiology. 2004;32(5):319-21.
15. Marthaler T, Petersen P. Salt fluoridation—an alternative in automatic prevention of dental caries. International Dental Journal. 2005;55(6):351-8.
16. Organization WH. Preventing disease through healthy environments: inadequate or excess fluoride: a major public health concern. World Health Organization; 2019.

17. Sebastian ST, Sunitha S. A cross-sectional study to assess the intelligence quotient (IQ) of school going children aged 10-12 years in villages of Mysore district, India with different fluoride levels. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry. 2015;33(4):307-11.
18. Shashi A. Histopathological investigation of fluoride-induced neurotoxicity in rabbits. Fluoride. 2003;36(2):95-105.
19. Bouaziz H, Amara IB, Essefi M, Croute F, Zeghal N. Fluoride-induced brain damages in suckling mice. Pesticide Biochemistry and Physiology. 2010;96(1):24-9.
20. Kim F, Hayes C, Williams P, Whitford GM, Joshipura K, Hoover R, et al. An assessment of bone fluoride and osteosarcoma. Journal of dental research. 2011;90(10):1171-6.
21. McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J, et al. Systematic review of water fluoridation. Bmj. 2000;321(7265):855-9.

İYOT

Uzm. Dr. Tuğba ARSLAN ŞEN
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum
Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum
suat.sincan@atauni.edu.tr

GİRİŞ

İyot, birçok temel fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesi için gerekli olan bir mineraldir. İyot, tiroid hormonlarının sentezi için gerekli temel bir elementtir (1). Sağlıklı bir yetişkinin vücudunda 15-20 mg iyot bulunur ve bunun %70-80'i tiroid bezindedir. İyot ağırlıklı olarak, monoiyodotironin (MIT), diiyodotironin (DIT), triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) olarak tirozine bağlı olarak bulunur (2).

İYOT METABOLİZMASI

İyot, sadece iyot içeren ya da iyot ilave edilmiş besinler yoluyla oral olarak alınabilmektedir. Besinler ile alınan iyodun tamamına yakını (>%90) mide ve duodenumdan emilir. Dolaşımda bulunan iyot, esas olarak tiroid bezinde depolanır, az miktarda iyot ise tükürük bezlerinde, meme dokusunda veya koroid pleksusta birikir (3). Plazmaya salınan iyot, tiroid bezi tarafından geri alınarak tekrar tekrar kullanılırken, kullanılmayan kısım ise idrarla atılır. Besinler ile alınan iyodun %90'ından fazlası böbrekle tarafından idrar ile atılır, fekal atılım ihmal edilecek kadar azdır. Bu yüzden üriner iyot konsantrasyonu (ÜİK) ölçümü, diyetle iyot alımının en iyi biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilir (3, 4).

İYOTUN BİYOLOJİK ÖNEMİ

İyodun temel fizyolojik görevi, tiroid hormonlarının yapısında bulunmaktır. Tiroid hormonları, büyüme, gelişme, metabolizma ve üreme fonksiyonları dahil birçok fizyolojik süreci düzenler (5).

İYODUN DİYET KAYNAKLARI

İyot, toprakta, deniz suyunda ve bazı gıdalarda doğal olarak bulunur (5). İnsan vücudunda iyot üretilemediği için besin yoluyla temin edilmelidir. İyotun en önemli kaynağı iyotlu rafine sofra tuzudur. Tuzlu su balıkları, kabuklu deniz hayvanları, süt ürünleri (süt, peynir, yoğurt), yumurta, dondurma, soya sütü ve soya sosu da iyot içerir. Bazı multivitaminlerin içerisinde de iyot bulunmaktadır (6-8). Sebzeler, yeterli bir besinsel iyot kaynağı değildir ve veganlar iyot açısından yeterli bölgelerde bile iyot eksikliğine maruz kalır (9).

Gıdalardaki iyot miktarı dünyanın bölgelerine göre farklılık gösterir. Çoğu gıdada düşük miktarda iyot bulunur ve birçok ülkedeki diyetler, tuzun iyotla zenginleştirilmesi olmadan yeterli iyodu sağlayamaz (10). Tuzlara iyot eklenmesine yönelik küresel bir kampanya ile tüm dünya nüfusunun %70 kadarının iyotlu tuz kullanması sağlanabilmiştir (11-13). Türkiye'de de iyot eksikliği önemli bir halk sağlığı problemidir (14). 1998-2000 yıllarında sofra tuzlarının iyotlanması ve iyotlu tuz tüketimi zorunluluğu getirilmiştir. Türkiye, yapılan düzenlemeler ile iyodu sınırda yeterli bölgeler arasına geçmiştir (15, 16).

GÜNLÜK İYOT GEREKSİNİMİ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, bebekler ve 5 yaş altı çocuklar için günde 90 mcg, 6 ila 12 yaş arası çocuklar için günde 120 mcg, ≥12 yaş ve yetişkinler için günde 150 mcg ile gebelik ve emzirme döneminde günde 250 mcg iyot alımı önerilmektedir (17).

Toplumda iyot durumunu belirlemek için toplum taramalarında idrar iyot konsantrasyonu ölçümü önerilmektedir (18). Çocuklar ve yetişkinler için 100- 299 mcg/L, gebeler için 150 -249 mcg/L ortalama idrar iyot konsantrasyonu, iyot yeterliliği olarak tanımlanır. 150 mcg'lik ortalama günlük iyot alımı, 100 mcg/L'lik ortalama idrar iyot konsantrasyonuna karşılık gelir (19).

İYOT EKSİKLİĞİ

İyot eksikliği, en yaygın besin eksikliklerinden biridir ve dünya nüfusunun %35-45'ini etkilediği tahmin edilmektedir (20). İyot eksikliği, diffüz veya nodüler guatr, otonomi nedeniyle hipertiroidizm (toksik multinodüler guatr), hipotiroidizm, gebelikteki eksikliğe bağlı olarak kretinizm, yenidoğan ve bebek ölümlerine neden olmaktadır (1).

Diffüz veya nodüler guatr, iyot eksikliğinin ilk ve en yaygın bulgusudur. Düşük iyot alımı, tiroid hormon üretiminin azalmasına neden olur. Tiroid hormon üretiminin normale dönmesi için artan tiroid uyarıcı hormon (TSH), ayrıca tiroid bezinin büyümesini de uyararak guatra neden olur (5).

Hafif ve orta derecede iyot eksikliğinde, multifokal otonom büyüme ve artmış aktiviteye bağlı olarak zamanla toksik guatr ve hipertiroidizm ortaya çıkabilir (21).

Fetüsün gelişimi için, gebelik sırasında yeterli miktarda iyot tüketimi önemlidir. Tiroid hormonu, merkezi sinir sisteminin normal gelişimi, özellikle miyelinasyonu için gereklidir. Gebeliğin ilk 12 haftasında fetüs, tamamen maternal kaynaklı tiroid hormonuna bağımlıdır. Gebelik süresince devam eden maternal iyot eksikliği sonucu, kalıcı zekâ geriliği olarak bilinen kretinizm, artmış yenidoğan ve bebek ölümleri görülmektedir (22).

AŞIRI İYOT TÜKETİLMESİ

Aşırı iyot durumu nadirdir ve tanımlanması zordur, ancak ortalama üriner iyot konsantrasyonunun 299 mcg/L 'den fazla olması, olası fazlalığı gösterir (3). İlaçlar (amiodaron, ekspektoranlar, amebisidal ajanlar vb), topikal antiseptik ajanlar, radyo kontrast maddeler, besin takviyeleri aşırı iyot alımına neden olmaktadır (23).

Normal tiroid bezinde, iyot alımı tiroid foliküler hücreleri tarafından otoregülasyon ile düzenlemektedir. Anormal tiroid bezi olan hastalarda aşırı iyot alımının etkileri, normal sağlıklı bireylerden farklıdır ve altta yatan hastalığa bağlıdır (23).

Aşırı iyot alımı, endemik guatrlı veya otonom fonksiyon gösteren nodüler guatrlı hastalarda, Graves hastalığı olanlarda hipertiroidizme neden olabilir (24). İyota bağlı hipertiroidi, altta yatan tiroid hastalığı olmayan hastalarda nadiren ortaya çıkabilir ve iyot kaynağı kesilirse, hipertiroidi kendi kendini sınırlar. Akut iyot kaynaklı hipertiroidi düzeldikten sonra, altta yatan tiroid hastalığının tedavisi planlanmalıdır (25, 26).

Aşırı iyoda maruziyeti, otoimmün tiroiditi olan hastalarda, hipotiroidiye neden olabilir veya hipotiroidiyi şiddetlendirebilir (27). Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi), daha önce radyoaktif iyot veya subtotal tiroidektomi ile tedavi edilmiş Graves hastalığı ve subakut granülomatöz tiroiditi olan hastalar iyot kaynaklı hipotiroidi riski taşımaktadır (28). İyot kaynaklı hipotiroidi ise tipik olarak iyodun kesilmesinden sonra kendiliğinden ve hızlı bir şekilde 1-2 hafta içinde düzelir.

KAYNAKÇA

1. Hatch-McChesney A, Lieberman HR. Iodine and iodine deficiency: a comprehensive review of a re-emerging issue. Nutrients. 2022;14(17):3474.
2. Zimmermann MB. Iodine and the iodine deficiency disorders. Present knowledge in nutrition: Elsevier; 2020. p. 429-41.
3. Dunn J. Modern Nutrition in Health and Disease. 2006.
4. Zou Y, Ding G, Lou X, Mo Z, Zhu W, Mao G, et al. A study on the influencing factors of urinary iodine concentration and the relationship between iodised salt concentration and urinary iodine concentration. British Journal of Nutrition. 2015;113(1):142-6.
5. Lisco G, De Tullio A, Triggiani D, Zupo R, Giagulli VA, De Pergola G, et al. Iodine Deficiency and Iodine Prophylaxis: An Overview and Update. Nutrients. 2023;15(4):1004.
6. Downer J, Hemken R, Fox J, Bull L. Effect of dietary on tissue iodine content in the bovine. Journal of Animal Science. 1981;52(2):413-7.
7. Sprague M, Chau TC, Givens DI. Iodine content of wild and farmed seafood and its estimated contribution to UK dietary iodine intake. Nutrients. 2021;14(1):195.
8. Haldimann M, Alt A, Blanc A, Blondeau K. Iodine content of food groups. Journal of food Composition and Analysis. 2005;18(6):461-71.
9. Klimes I, Sebokova E. Iodine deficiency in vegetarians and vegans. Annals of Nutrition & Metabolism. 2003;47(5):183.
10. Vitti P, Delange F, Pinchera A, Zimmermann M, Dunn JT. Europe is iodine deficient. The Lancet. 2003;361(9364):1226.
11. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? Thyroid. 2013;23(5):523-8.
12. Network IG. The iodine global network: 2018 annual report. Ottawa, Canada. 2019.
13. Zimmermann MB, Andersson M. GLOBAL ENDOCRINOLOGY: Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. European Journal of Endocrinology. 2021;185(1):R13-R21.

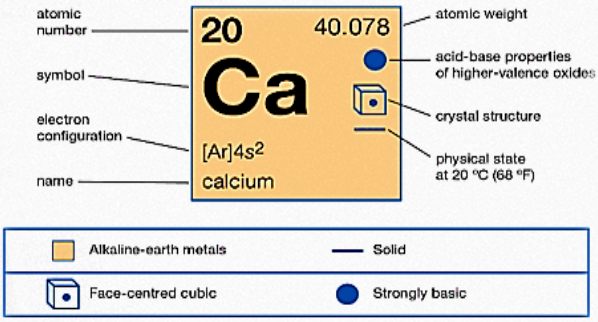
14. Erdoğan G, Erdoğan M, Emral R, Baştemir M, Sav H, Haznedaroğlu D, et al. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. Journal of endocrinological investigation. 2002;25:224-8.
15. Erdoğan M, Ağbaht K, Altunsu T, Özbaş S, Yücesan F, Tezel B, et al. Current iodine status in Turkey. Journal of endocrinological investigation. 2009;32:617-22.
16. Erdogan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayacetin S, et al. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 2013;73(4):300-8.
17. Secretariat W, Andersson M, De Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public health nutrition. 2007;10(12A):1606-11.
18. Organization WH. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 2007.
19. Zimmermann MB. Iodine deficiency. Endocrine reviews. 2009;30(4):376-408.
20. Can AS, Rehman A. Goiter. 2020.
21. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2010;24(1):13-27.
22. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. International Journal of Endocrinology and Metabolism. 2004;2(1):1-12.
23. Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. Thyroid. 2001;11(5):493-500.
24. Martins M, Lima N, Knobel M, Medeiros-Neto G. Natural course of iodine-induced thyrotoxicosis (Jodbasedow) in endemic goiter area: a 5 year follow-up. Journal of endocrinological investigation. 1989;12:239-44.
25. Association AT, Hyperthyroidism AAoCETo, Thyrotoxicosis OCo, Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011;21(6):593-646.
26. Skare s, Frey HM. Iodine induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands. European Journal of Endocrinology. 1980;94(3):332-6.
27. Vagenakis AG, Braverman LE. Adverse effects of iodides on thyroid function. The Medical Clinics of North America. 1975;59(5):1075-88.
28. Bürgi H. Iodine excess. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2010;24(1):107-15.

KALSİYUM

Dr. Öğr. Üyesi Ersan GÜRSOY
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzincan
ersangursoy@gmail.com

GİRİŞ

Üzerinde en fazla çalışma yapılan minerallerden biri olan kalsiyum yaklaşık %40'lık oranıyla insan vücudunda da en fazla bulunan mineraldir (Şekil 1) (1, 2).



Şekil 1. Kalsiyum elementinin temel özellikleri (2)

Yenidoğan dönemindeki bir bireyin vücudunda yaklaşık 25-30 gr kalsiyum bulunurken genç erişkinlik döneminde bu miktar yaklaşık 1000 – 1500 gr kadardır ve tüm vücut ağırlığının %1-2'sini oluşturur (1, 3). Kalsiyumun yaklaşık %99'luk bir kısmı kemiklerde ve dişlerde hidroksiapatit formunda bulunur ve bu dokulara sertlik kazandırır (4). Geri kalan yaklaşık %1'lik kısım ise kan ve hücre dışı sıvılar gibi yumuşak doku ve vücut sıvılarında bulunur (4).

Yumuşak dokularda sitoplazmik organellerde depolanan kalsiyum kanda ise üç farklı formda bulunur:

- %45-50 serbest katyon olarak
- %40-45 plazma proteinlerine bağlı olarak ve
- %8-10 sitrat ve laktat gibi diğer iyonlarla kompleks hâlinde (3).

KALSİYUM METABOLİZMASI

Sağlıklı bir erişkinde serum kalsiyum konsantrasyonu 1,0-1,2 mmol/L civarında tutulur ve barsaklardan kalsiyum emilimi, böbreklerden atılımı, kemik dokusuna dahil edilmesi veya çıkarılması gibi işlevleri olan paratiroid hormonu, D–vitamini ve kalsitoninin etkisiyle kontrol edilir (1). Bir çok hücresel fonksiyon kalsiyum iyon konsantrasyonundan etkilenir ve bu nedenle kalsiyumun bu optimum aralıkta tutulması oldukça önemlidir (5).

Kalsiyum insan vücudu tarafından sentezlenemeyen temel bir yapı taşıdır ve büyüme ve günlük kayıpları telafi etmek için gerekli tüm kalsiyum eksojen olarak alınmak zorundadır (6).

Kalsiyum besinlerde diğer öğelere bağlı olarak bulunur ancak kalsiyumun gastrointestinal kanalda emilebilmesi için iyoniz formda yani Ca^{+2} formunda bulunması gerekmektedir (7). Kalsiyumun fosfat, karbonat, tartarat, okzalat gibi tuzlardan ayrılıp çözünür hâle gelebilmesi için öncelikle midede HCL etkisi ile çözünmesi gerekir (8). Bu işlemden sonra barsaktan kalsiyum emilimi şu kısımlarda gerçekleşir:

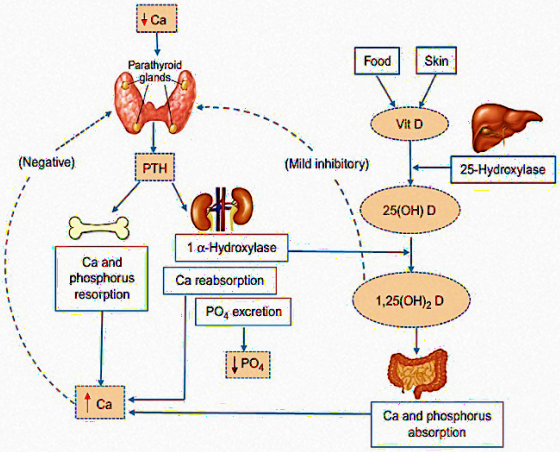
1. Duodenum ve üst jejunumda D–vitamininin etkisiyle aktif emilim ve
2. İnce barsaklardan D–vitamini bağımsız doğrudan difüzyon
3. Kolonda hem aktif hem de pasif emilim (9).

İnce barsak insanlarda toplam kalsiyum emiliminin %90-95'inden sorumluyken, kolonda bu oran %3-6 civarındadır (7). Besinlerle alınan kalsiyumun emilimi diyetle az veya çok alımından ziyade bireyin ihiyacına göre şekillenir (3). Kalsiyumun emilimini kolaylaştıran ve zorlaştıran etmenler tabloda verilmiştir (Tablo 1) (5):

Tablo 1. Kalsiyumun emilimini kolaylaştıran ve zorlaştıran etmenler

Kolaylaştıran etmenler	**Zorlaştıran etmenler**
D–vitamini varlığı	D–vitamini eksikliği
Gebelik, emzirme gibi ihtiyacın arttığı durumlar	Diyette posanın çokluğu
Laktoz varlığı	Sindirim ve emilim bozuklukları
Kısa ve orta asitli yağ zincirlerinin varlığı	Menopoz
Fazla protein alımı	Fazla çinko ve alüminyum alımı

Emilen kalsiyum, kan kalsiyumu ve kemik kalsiyumu hepsi bir denge içerisindedir ve tüm bu denge esasen PTH ve D–vitamini etkisi altındadır. Normalde serum kalsiyum konsatrasyonu 8,8-10,4 mg/dL (2,2-2,6 mmol/L) dir. Herhangi bir nedenle plazma kalsiyumunun düşmesi hâlinde PTH salgısı artar ve o da etkisini kemikler ve böbrekler üzerinde gösterir (10). Kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu artarken renal tübüllerden de kalsiyum geri emilimi artar (10). PTH'nın bir diğer önemli işlevi ise 1 α-Hidroksilaz aktivasyonu yaparak 25-hidroksivitamin D'yi aktif metaboliti olan $1,25(OH)_2$ D' ye çevirmektir (Şekil 2) (1, 10, 11). D–vitamini ise esas etkisini barsaklar üzerinde gösterir.



Şekil 2. Kalsiyum hemostazında PTH ve D–vitamininin etkisi (2)

HİPOKALSEMİ

Serum Ca^{+2} konsantrasyonunun herhangi bir nedenle 8,8 mg/dL'den daha az olmasına hipokalsemi denilmektedir. Hiperkalsemi, genel popülasyonda yaklaşık %1-4 ve hastanede yatan popülasyonda %0.17-3 oranında görülmektedir (12). Hipokalsemi ise hastanede yatan hastalarda yaklaşık %10-18 oranında görülürken, yoğun bakım ünitesinde yatanlarda bu oran %70-80'e kadar çıkabilmektedir (12).

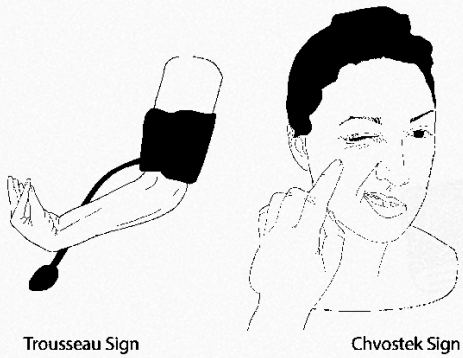
Hipoalbuminemi proteine bağlı Ca^{+2} konsantrasyonunu azaltarak hipokalsemi yapabileceği için hipokalsemiye karar verirken önce düzeltilmiş kalsiyum hesaplanması uygun olacaktır. Düzeltilmiş toplam serum kalsiyum şu şekilde hesaplanır:

[Düzeltilmiş Serum Ca^{+2} (mg/dl) = ölçülen serum Ca^{+2} (mg/dl) + 0,8 (4,0 - serum albümin g/dl)]

Özellikle yoğun bakımda tedavi gören hastalar gibi kritik hastalarda pH değişimi de Ca^{+2} 'nin albümine bağlanmasını değiştirdiği unutulmamalıdır. Örneğin metabolik alkaloz durumunda Ca^{+2} 'nin albümine daha çok bağlanır ve iyonize kalsiyum azalır (12).

Hipokalsemi Kliniği

Hipokalsemi kliniği akut veya kronik olmasına göre değişir. Kronik hipokalsemili hastaların çoğu asemptomatik iken, akut hipokalsemide kas güçsüzlüğü, yorgunluk, konfüzyon, depresyon, hafıza kaybı, nöbetler, tetani, paresteziler, laringospazm, anksiyete, QT aralığı uzaması, karpopedal spazm (Trousseau belirtisi) ve Chvostek belirtisi (Şekil 3) gibi pek çok semptom ve bulgu olabilir (13, 14).



Şekil 1. Hipokalsemili bir hastada Trousseau ve Chvostek belirtileri (14)

Hipokalsemili Hasta Yönetimi

Kalsiyum klorürün lokal irritasyon yan etkisi nedeni ile intravenöz kalsiyum tedavisinin tercih edilen şekli kalsiyum glukonattır (1ml Ca glukonat 9,3 mg elemental Ca içerir) (15). Bir veya iki adet 10 ml'lik %10 kalsiyum glukonat ampul, 50-100 ml %5'lik dekstroz içinde seyreltilmeli ve 10 dakikada yavaş infüze edilmelidir. Özellikle digoksin kullanan hastalarda düzeltme çok hızlı olursa aritmiler oluşabileceğinden elektrokardiyografik izleme önerilir (15). Bu sadece geçici bir rahatlama sağlar ve hipokalseminin tekrarını önlemek için serum kalsiyumunu referans aralığının alt ucunda tutmak amacıyla 10 ml'lik on ampul %10 kalsiyum glukonat 1 litre %5 dekstroz veya %0.9 salin 50 ml/saat başlangıç infüzyon hızında verilebilir (15). Bu hastalara eş zamanlı olarak oral kalsiyum ve D–vitamini desteği ayrıca PTH eksik veya işlevsiz ise kalsitriol veya alfakalsidiol verilmesi uygun olacaktır.

HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi serum Ca^{+2} düzeyinin >10,4 mg/dl olarak tanımlanır. Serum kalsiyum düzeyi 10,5-11,9 mg/dl arası hafif yüksek, 12-13,9 mg/dl arası orta yüksek ve ≥14 mg/dl olması hiperkalsemik kriz olarak tanımlanır (16).

Hiperkalsemi Kliniği

Hiperkalseminin kendisine has spesifik bir bulgusu yoktur. Yorgunluk, hâlsizlik, artan uyku hâli, kemik ağrısı, baş ağrısı, hipertansiyon, poliüri, böbrek taşları, kısalmış QT aralığı ve nadiren stupor ve koma görülebilir (16).

Hiperkalsemili Hasta Yönetimi

Şiddetli hiperkalsemi yönetiminde en kritik adım, öncelikle %0.9 izotonik salinle hipovoleminin düzeltilmesidir (17). Hacim replasmanı yapıldıktan sonra loop diüretikleri kullanılabilir ancak asla replasmandan önce kullanılmamalıdır. Öte yandan malignite ilişkili hiperkalsemide bisfosfonat, denosumab kullanılabilir (17). Sarkoidoza bağlı hiperkalsemide

kortikosteroidler kullanılabilir. Tüm bu yöntemlerle sonuç alınamadığında hemodiyaliz tek seçenektir (17).

Hem hipokalsemide hem de hiperkalsemide akut tedavinin ardından altta yatan neden araştırılmalıdır. Başlıca hipokalsemi ve hiperkalsemi nedenleri Tablo 2'de verilmiştir (12).

Tablo 2. Başlıca hipokalsemi ve hiperkalsemi nedenleri (12)

Hipokalsemi	Hiperkalsemi
PTH eksikliği	PTH fazlalığı: Paratiroid bezi adenomu, primer hiperparatiroidizm, Paratiroid karsinomu nadirdir
D–vitamini eksikliği veya direnci	25(OH)D toksisitesi (genellikle reçetesiz satılan takviyelerin aşırı alımı nedeniyle)
Rabdomiyoliz, tümör lizis sendromu, aç kemik sendromu (paratiroidektomi sonrası) veya akut pankreatitte olduğu gibi artan Ca^{+2} geri emilimi	Malignitenin hümoral hiperkalsemisi
Kısa barsak sendromu ve sprue gibi ince barsak patolojilerine bağlı Ca^{+2} emilim bozukluğu	Süt-alkali sendromu (aşırı Ca^{+2}, antasitler ve D–vitamini alımına bağlı olarak artan Ca^{+2} emilimi)
Akut hiperventilasyon (solunumsal alkaloz ile sonuçlanır)	İmmobilite
Diyetle düşük Ca+2 alımı (bağırsak malabsorpsiyonu veya D–vitamini eksikliği olmadığında nadirdir)	Aşırı alım, lenfoma ve sarkoidoz, tüberküloz, cüzzam, berilyoz, histoplazmoz ve Çiftçi akciğeri gibi granülomatöz bozukluklarda olduğu gibi 1,25(OH)2D fazlalığı
İlaçlar: bisfosfonat, denosumab, sinekalset, etelkalsetid	Tiyazid diüretikleri (hiperkalsemi genellikle hafiftir ve hiperparatiroidizm dışlanmalıdır), lityum, teofilin, büyüme hormonu, rekombinant insan PTH'si (teriparatid) ve hiperalimentasyon solüsyonları
İyonize Ca+2'nin sitratla bağlanması nedeniyle büyük kan transfüzyonu	Paget hastalığı
Prostat kanseri ve küçük hücreli akciğer kanserinde olduğu gibi osteoklastik kemik metastazları	Multipl miyelomda olduğu gibi osteolitik kemik metastazları ve metastatik meme ve akciğer kanserleri
Hipermagnezemi ve derin hipomagnezemi (PTH sekresyonunun baskılanması nedeniyle)	Tirotoksikoz, akromegali, feokromositoma, akut adrenal yetmezlik
Total kalsiyum laboratuvar tahliliyle etkileşime bağlı olarak bazı gadolinyum kontrast maddelerinin (örn. gadoversetamid) neden olduğu psödohipokalsemi	Kemiğin Ca+2'yi alamaması nedeniyle son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda olduğu gibi adinamik kemik hastalığı (azalmış kemik oluşumu)
Oksalat, fosfat ve selüloz gibi Ca^{+2} bağlayıcı bileşenlerin alımı	KBH hastalarında ve çocuklarda diyetle aşırı Ca^{+2} alımı
Akut şiddetli hiperfosfatemi	A vitamini toksisitesi (hipervitaminoz A)
Kritik hastalık	Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi

KALSİYUMUN GÖREVLERİ

Kalsiyum insan vücudu için önemli bir elementtir. Başlıca işlevleri şu şekilde sıralanabilir:

- Sinir uyarılabilirliğinin kontrolü
- İskelet kasların bütünlüğünün korunması ve kas kasılması
- Kalbin tonusu ve kasılabilirliğinin korunması
- Kan pıhtılaşması
- Başta kemik ve diş olmak üzere çeşitli dokularda yapı taşı olma
- Sütün sindirilmesinde yardımcı olma (18).

GÜNLÜK DİYETLE ALINAN KALSİYUM

Sağlık açısından pozitif bir kalsiyum dengesi oldukça önemlidir. Kalsiyum gereksinimin önemli bir kısmı başta süt ve süt ürünleri olmak üzere besinlerden karşılanır. Tablo 3'de başlıca besinlerde bulunan yaklaşık kalsiyum değerleri verilmiştir (5).

Tablo 3. Başlıca besinlerde bulunan kalsiyum içeriği (5)

Besin öğesi	Miktar	Kalsiyum içeriği (mg)
Tam yağlı süt	150 ml	173
Az yağlı süt	150 ml	176
Yağsız süt	150 ml	185
Düşük yağlı yoğurt	150 ml	221
Sert peynir	30 gr	258
Süzme peynir	30 gr	28
Yağsız sığır eti	150 gr	14
Yağsız tavuk eti	150 gr	17
Beyaz balık eti	150 gr	38
Sardalya	150 gr	450
Beyaz ekmek	30 gr (1 dilim)	10
Tam buğday ekmeği	30 gr (1 dilim)	16
Bezelye	90 gr	24
Kıvırcık marul	90 gr	110
Havuç	100 gr	24
Portakal	170 gr	35

Farklı öneriler olsa da Dünya Sağlık Örgütü (WHO), genç yetişkinler için günde 1000 mg ve 65 yaş üstü erkekler, menopoz sonrası kadınlar ve 9 ila 18 yaş arası çocuklar için günde 1300 mg kalsiyum alınmasını tavsiye etmektedir (19). Ancak çoğu ülkede bu düzeylere ulaşılamamaktadır. Tablo 4'te farklı ülkelerde ortalama günlük kalsiyum alımı ve ana kalsiyum kaynakları verilmektedir (3). Tabloya göre Avrupa ve Kuzey Amerika'da günlük kalsiyum alımı diğer ülkelere göre nispeten yüksek, Çin ve Hindistan'da ise oldukça düşüktür. Ayrıca yüksek kalsiyum alımına sahip tüm ülke ve bölgelerde, ana kaynağın süt ve süt ürünleri olduğu açıktır(3).

Tablo 4. Farklı ülkelere göre ortalama günlük kalsiyum alımı ve kalsiyumun kaynağı (3)

Ülke	Kalsiyum Alımı (mg/gün)	Yaş	Kalsiyumun Ana Besin Kaynakları
Yunanistan	1039	35–74	Süt ürünleri, tahıl ve ürünleri, sebzeler
Hollanda	1033	35–74	Süt ürünleri, tahıl ve ürünleri, alkolsüz içecekler
Danimarka	1011	35–74	Süt ürünleri, tahıl ve ürünleri, alkolsüz içecekler
Kanada	973	≥25	Süt ve süt ürünleri
İspanya	972	35–74	Süt ürünleri, tahıl ve ürünleri, alkolsüz içecekler
Birleşik Krallık	969	35–74	Süt ürünleri, tahıl ve ürünleri, kekler
İsveç	955	35–74	Süt ürünleri, tahıl ve ürünleri, alkolsüz içecekler
Almanya	942	35–74	Süt ürünleri, tahıl ve ürünleri, alkolsüz içecekler
ABD	934	≥19	Süt ürünleri, sebzeler, meyveler
Fransa	918	35–74	Süt ürünleri, alkolsüz içecekler, sebzeler
İtalya	808	35–74	Süt ürünleri, tahıl ve ürünleri, sebzeler
Avustralya	672	14–25	Normal süt, peynir, ekmek, az yağlı süt
Çin	369	18–64	Sebzeler, baklagiller, tahıl ve ürünler
Hindistan (kentsel)	308	47	Tahıl ve ürünler, süt ürünleri, sebzeler
Hindistan (kırsal)	269	40	Tahıl ve ürünleri, sebzeler ve süt ürünleri

Diyetle kalsiyum alımı büyük ölçüde nüfusun gıda tüketim kalıplarına bağlıdır. Süt ürünleri gelişmiş ülkelerde toplam diyetle enerji alımının yaklaşık %14'ünü temsil ederken, gelişmekte olan ülkelerde toplam enerji alımının yalnızca yaklaşık %4'ünü temsil etmektedir (20). Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri ve Hollanda'da kalsiyum alımının sırasıyla %72'si ve %58'i süt ürünlerinden gelirken, Çin'de toplam kalsiyum alımının yalnızca yaklaşık %7'si süt ürünlerinden gelmekte, çoğu sebze (%30,2) ve baklagillerden gelmektedir (21).

Kalsiyum takviyeleri ayrıca bazı popülasyonlarda önemli bir diyet kalsiyum kaynağıdır. Bununla birlikte, takviyelerin kullanımı da ülkeler arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da yetişkin nüfusun yaklaşık %40'ının doktor önerisi dışında kalsiyum takviyesi aldığı ve bu rakamın yaşlı kadın grubunda ise %70'lere çıktığı görülmüştür (22). Öte yandan, Arjantin ve Hollanda'da ise hamilelik dönemi de dahil olmak üzere çok az sayıda kadın kalsiyum takviyesi almaktadır (23). Peki kalsiyum takviyesi gerçekten gerekli midir?

OSTEOPOROZ VE KALSİYUM

Albright'ın 1940'ta menopoz sonrası osteoporoz terimini ortaya koymasından bu yana, osteoporozun patogenezinde ve tedavisinde kalsiyum alımının rolü araştırılmış ve tartışılmıştır (10). Kemik %50-%70 minerallerden, %20-%40 organik matriksten, %5-%10 sudan ve <%3 lipidlerden oluşur ve kemiğin mineral içeriğinin yaklaşık çoğunluğu ise kalsiyumdan oluşmaktadır (10). Önemli bir halk sağlığı sorunu olan osteoporoz beklenen yaşam süresinin de giderek uzamasıyla daha çok araştırılmış ve önleme stratejileri üzerinde durulmuş (8) ve özellikle postmenapozal kadınlara uzun yıllar kalsiyum takviyeleri rutin olarak önerilmiştir.

Günlük uygulamada, sağlık çalışanları, özellikle menopoz sonrası yaşlı kadınlar olmak üzere, kanıtlanmış herhangi bir eksiklik olmaksızın kalsiyum takviyeleri alan, artan sayıda hastayla karşılaşmaktadır (24). Genel popülasyonda birçok kişi yüksek dozda kalsiyum içeren multivitamin ve mineral takviyeleri tüketmektedir. Bununla birlikte, özellikle miyokard enfarktüsü, inme, böbrek taşları gibi hastalıkların riskini arttırabileceği düşünülen yüksek kalsiyum alımına dair endişe vardır (24).

Kalsiyum takviyesinin yaygın kullanımı, esas olarak kalsiyumun osteoporoz ve buna bağlı kırıkların önlenmesindeki etkisine dayanmaktadır. Bu konuyu araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen, genel popülasyondaki yaşlı bireylerde kalsiyum takviyesinin kemik sağlığını iyileştirdiğine dair kanıtlar güçlü değildir. 2000'li yılların başında, Ulusal Sağlık Enstitüleri, osteoporozun önlenmesi için yetersiz diyet alımı olan bireylerde kalsiyum ve D–vitamini takviyesi önermişlerdir (25). Daha sonra kalsiyum takviyesinin gerçek etkisini değerlendiren daha ileri meta-analizler, genel popülasyonda kalsiyum takviyesinin kemik sağlığı üzerindeki faydalarına dair kanıt sağlamamıştır (26). Kalsiyum takviyesinin osteoporozun önlenmesinde yerleşik bir kullanımı olmasına rağmen, kalsiyumun kırıkların önlenmesindeki rolünü destekleyen mevcut kanıtlar zayıf ve tutarsızdır (27). Hastaneye yatırılmış ve D–vitamini eksikliği olan hastaların dahil edildiği bazı çalışmalar, kalsiyum takviyesinin kemik kaybı ve toplam kırık riski üzerinde küçük veya marjinal bir etkisi olduğunu gösterirken, sağlıklı popülasyonda yapılan çalışmalar çoğunlukla kalsiyum takviyesi ile kalça kırığı riskinde azalma olmadığını ve kalça için nötr bir etki bildirmiştir (26). Örneğin, Chung ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde kalsiyum takviyesinin ne zararlı ne de yararlı olduğu bulunmuştur (28).

Kalsiyum takviyesi için doz-yanıt eğrisi göz önüne alındığında "daha fazlası daha iyidir" düşüncesi ile çelişen sonuçlar elde edilir (24). Buna dayanarak, Bolland ve arkadaşları genel popülasyonda kalsiyum takviyesinin faydalarına dair güçlü bir kanıt bulunmadığından ve yaşlılarda evrensel takviyenin gereksiz olduğu düşünüldüğünden, kırıkları önlemek için kalsiyum takviyelerinin yaygın reçetesinin terk edilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (29). Yine de bu öneriyi günlük klinik pratiğe dahil etmek için daha güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır.

Şurası kesindir ki kalsiyum için yeterli alımı karşılayamayan bireyler, osteopeni veya osteoporozu olan bireyler, perimenopozal ve postmenopozal kadınlar, birden fazla bebek emziren anneler, veganlar, amenoreik kadınlar, uzun süreli bakım tesislerinde ikamet edenler, laktoz intoleransı olan veya kronik kortikosteroid tedavisi alan kişiler, inflamatuvar barsak veya çölyak hastalığı olan bireylerde kalsiyum takviyesi düşünülmelidir. Bu hastalara kalsiyuma ek olarak, eş zamanlı D–vitamini takviyesi yapılmalıdır (30). Institute of Medicine'in erkekler ve kadınlar için önerilen yeterli kalsiyum alımı tabloda verilmiştir (Tablo 5) (31). Yaşa ve risk faktörlerine göre toksik doza ulaşmayacak şekilde kalsiyum takviyesi bu şekilde verilebilir.

Tablo 5. Erkekler ve kadınlar için önerilen yeterli kalsiyum alımı

Yaş	Yeterli alım (mg/gün)	Üst sınır (mg/gün)
0-6 ay	210	Belirli değil
7-12 ay	270	Belirli değil
1-3 ve	500	2500
4-8 ve	800	2500
9-13 ve	1300	2500
14-18 ve	1300	2500
19-30 ve	1000	2500
31-50 ve	1000	2500
51-70 ve	1200	2500
>70y	1200	2500
Gebelik ≤18 yıl	1300	2500
Gebelik 19-50 yaş	1000	2500
Laktasyon ≤18 yıl	1300	2500
Laktasyon 19-50 yıl	1000	2500

KALSİYUM PREPARATI SEÇİMİ

Kalsiyum laktat, glukonat, hidroksiapatit gibi formları olsa da tüketici için mevcut olan en yaygın kalsiyum formları, kalsiyum karbonat ve kalsiyum sitrattır(30). Kalsiyum takviyeleri kapsüller, tabletler, çiğneme tabletleri, toz veya sıvı formda olabilir. Kalsiyum takviyesi önerirken, biyoyararlanım, aklorhidri varlığı, H2 blokerleri veya protein pompası inhibitörlerinin kullanımı, istenen dozu elde etmek için gereken tablet sayısı, tabletin boyutu, kalsiyumun formu ve maliyetinin tümü dikkate alınmalıdır. Birçok hasta büyük tabletleri yutmakta güçlük çeker veya istenen kalsiyum dozunu elde etmek için birden fazla tablet almak istemez.

Gastroözofageal reflü tedavisinde kullanılan ilaçlar kalsiyum karbonatın emilimini engelleyebilir. Protein pompası inhibitörleri ve H2 blokerleri mide asiditesini azaltır. Kalsiyum karbonat emilimi için asidik bir ortam gerektirdiğinden, bu ilaçları alanlarda ve aklorhidrik hastalarda kalsiyum karbonat yerine kalsiyum sitrat takviyeleri kullanmalıdır (30).

Kalsiyum karbonat, kalsiyumun en yaygın ve en ucuz şeklidir ve maliyet, birçok hasta için dikkate alınması gereken bir konudur. Öte yandan kalsiyum karbonat takviyeleri %40 kalsiyum içerirken, kalsiyum sitrat takviyeleri sadece %21 kalsiyum içerir(30). Bu nedenle kalsiyum sitrat takviyeleri kullanırken dozu kalsiyum karbonatınkine eş değer hâle getirmek için daha fazla tablet veya kapsül alma ihtiyacı duyulur ve bu durum da hastaların ilaç uyumunu etkileyebilir (30). Kalsiyum karbonat çoğu kişide yemekle birlikte alındığında iyi emilir ve tolere edilir. Kalsiyum takviyelerini yemek zamanlarında alamayabilecek bireylerde kalsiyum sitrat tercih edilmelidir.

Kalsiyum laktat ve kalsiyum glukonat, kalsiyumun daha az konsantre formlarıdır. Kalsiyum laktat %13 elementel kalsiyum içerirken, kalsiyum glukonat sadece %9 elementel kalsiyum içerir; bu nedenle, bu formlar klinik uygulama için pratik değildir (30).

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE KALSİYUM

Kan basıncı, damar düz kas hücrelerinin vazokonstriksiyonu ve damar hacminin değişmesi sayesinde hücre içi kalsiyum tarafından düzenlenir. Bu nedenle uzun yıllardır kalsiyum takviyelerinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri araştırılmıştır (32).

Bazı veriler kalsiyum takviyesini artmış kardiyovasküler riskle ilişkilendirmiş olsa da Osteoporoz Vakfı ve Amerikan Önleyici Kardiyoloji Derneği'nin 2016'daki önemli bir bildirisi, diyet ve/veya farmakolojik takviye yoluyla kalsiyum alımının kardiyovasküler olaylarla ilişkili olmadığını ileri sürmüştür(33, 34). Ayrıca, yaklaşık 19 yıl boyunca izlenen 61.433 kadın üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında da, 600 ve 1000 mg/gün arasında bir kalsiyum alımı ile kardiyovasküler mortalitenin artmadığı, ancak >1400 mg/gün alımlarda kardiyovasküler riskin arttığı saptanmıştır (35). Öte yandan <1500 mg/gün oranında alınan kalsiyum takviyelerinin kan basıncını 10 ile 15 mm/Hg arasında düşürdüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (36, 37). Özetle günlük önerilen dozları aşmadan alınan kalsiyum takviyeleri kardiyovasküler hastalıklardan korunmada etkili olabilir.

ENDOKRİN SİSTEM VE KALSİYUM

Kalsiyumun adipoz doku üzerinde bazı etkileri mevcuttur. İlk olarak kalsiyumun yağ asitleri ile ince barsakta bağlanarak yağ asitlerinin absorbsiyonunun inhibe edilmesi ve dolayısıyla fekal yağ atımının artmasıdır (38). Bir diğeri ise düşük kalsiyum alındığında adipoz dokuda trigliserit depolanmasının artması, aksine yüksek alınan kalsiyumun ise lipit oksidasyonunu artırmasıdır (38).

Son yıllarda D–vitamini ve kalsiyum ile insülin direnci ve tip 2 DM arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Tip 2 diyabette önemli bir risk faktörü olan obezitede, artan adipoz doku depo D–vitamini seviyesini arttırarak aktif D–vitamini seviyesini düşürmekte ve buna bağlı olarak da adipozitlerde artan intrasellüler kalsiyuma bağlı olarak lipogenezin uyarılmasıyla vücut ağırlık artışı meydana gelmektedir (39). Literatürde D–vitamini ve kalsiyum eksikliği ile glukoz intoleransı ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon olduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur (39).

GEBELİK VE KALSİYUM

Hamilelik sırasında, kılavuzların çoğu artan kalsiyum talebini kabul eder; ancak bazı kılavuzlar pozitif denge sağlamak için tavsiyeleri 1300 mg/gün'e kadar artırırken, bazı kılavuzlar gebelik sırasındaki metabolik adaptasyonların gerekli kalsiyum talebini karşıladığını belirtmektedir (36). Institute of Medicine 18 yaş üstü gebelerde günlük 1000 mg, 18 yaş altı gebelerde ise günlük 1300 mg kalsiyum alımını önermektedir (31). DSÖ hiperkalsiüriye bağlı böbrek taşı riskinin ihmal edilebilir olduğunu ifade etmiş ve özellikle diyetle kalsiyum alımının

düşük olduğu bölgelerdeki tüm hamile kadınların 20. gebelik haftasından itibaren günde 1500 ila 2000 mg arasında kalsiyum takviyesi almasını önermiştir (üst sınırı yaştan bağımsız olarak 3000 mg/gün) (40).

Öte yandan hamilelikte kalsiyum takviyesinin preeklampsi riskini düşürdüğünü iddia eden çalışmalar mevcuttur. 15730 hamile kadını içeren sistematik bir derleme, plaseboya kıyasla kalsiyum takviyesinin yüksek tansiyon rölatif riskini 0,65'e (%95 GA: 0,53 ila 0,81) ve preeklampsi rölatif riskini 0,45'e düşürdüğünü saptamıştır (%95 GA: 0.31 ila 0.65) (41). Randomize kontrollü bir çalışmada gebelik öncesinde ve erken gebelikte 500 mg/gün kalsiyum takviyesi alan kadınlarda preeklampsi insidansında %34'lük bir azalma (RR 0.66, %95 CI: 0.44-0.98) saptanmıştır(42).

KOLOREKTAL HASTALIKLAR VE KALSİYUM

Literatürde, 2984 katılımcının dahil edildiği sistematik bir derlemede, 1200 ila 2000 mg/gün dozları ve 36 ila 60 aylık tedavi süresi ile kalsiyum takviyesinin tekrarlayan kolorektal adenom riskini azalttığı saptanmıştır (RR = 0,89, %95 GA: 0,82–0,96) (43). Kalsiyumun bağırsak lümeninde safra asitlerini bağlayarak onların proliferatif ve karsinojenik etkilerini inhibe ettiği düşünülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yeterli kalsiyum alımının kemik sağlığı üzerindeki olumlu etkilerinin yanı sıra sağlık açısından birçok faydası mevcuttur ve yeterli kalsiyum alımını sağlamak için önlemler alınması gerekmektedir. Her bireyin yeterli bir kalsiyum alımına ulaşması gerekmesine rağmen kalsiyum alımındaki eşitsizlikler dikkat çekicidir. Kalsiyum alımını iyileştirme stratejileri hedef popülasyona göre değerlendirilmelidir.

Kalsiyum alımı düşük olan bireylere, özellikle çocuklar, ergenler ve kadınlar (üreme dönemi vurgulanarak) gibi yüksek riskli gruplara aitse, kalsiyum alımının önemi konusunda danışmanlık yapılmalı ve yeterli alımın sağlanması konusunda yönlendirilmelidir. Düşük kalsiyum alımı riski taşıyan popülasyonlar belirlenmeli ve her özel duruma göre stratejiler tasarlanmalıdır.

Diyetle kalsiyum alımını iyileştirmek için en ideal olan yöntem kişisel alışkanlıklara müdahale ile yeterli kalsiyum alımını sağlamaktır ancak bunun mümkün olmadığı durumlarda yaşa, cinsiyete ve risk faktörlerine göre belirlenmiş kalsiyum takviyelerinden kaçınılmamalıdır.

KAYNAKÇA

1. Song L. Calcium and bone metabolism indices. Advances in clinical chemistry. 2017;82:1-46.

2. Britannica. Calcium 2023 [cited 21.02.2023]. Available from: https://www.britannica.com/science/calcium.

3. Shkembi B, Huppertz T. Calcium absorption from food products: food matrix effects. Nutrients. 2022;14(1):180.

4. Ilich JZ, Kerstetter JE. Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium. Journal of the American college of nutrition. 2000;19(6):715-37.

5. Tayfur M. Kalsiyum. Beslenme ve Diyet Dergisi. 1991;20(2):251-5.

6. Heaney RP, Metabologia. Calcium intake and disease prevention. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia. 2006;50:685-93.

7. Pérez AV, Picotto G, Carpentieri AR, Rivoira MA, López MEP, De Talamoni NGT. Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Digestion. 2008;77(1):22-34.

8. Akkuş ÖÖ, Saka M. Tip 2 Diyabetli Bireylerde Serum D–vitamini, Kalsiyum ve Magnezyum Düzeylerinin Beslenme Durumu ile İlişkisinin Belirlenmesi. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2020;48(3):8-17.

9. Bronner F. Intestinal calcium absorption: mechanisms and applications. The Journal of nutrition. 1987;117(8):1347-52.

10. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? . European Journal of Endocrinology. 2018;178(4):D13-D25.

11. Blau JE, Collins MT. The pth-vitamin d-fgf23 axis. Reviews in Endocrine Metabolic Disorders. 2015;16:165-74.

12. Tinawi M. Disorders of calcium metabolism: hypocalcemia and hypercalcemia. Cureus. 2021;13(1).

13. Kestenbaum B, Drueke T. Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism. Comprehensive Clinical Nephrology, ed. 2014;5:124-42.

14. Patel M. Trousseau Sign 2022 [cited 23.02.2023 23.02.2023]. Available from: https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/30639.

15. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. Bmj. 2008;336(7656):1298-302.

16. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. American family physician. 2003;67(9):1959-66.

17. Renaghan AD, Rosner MH. Hypercalcemia: etiology and management. Oxford University Press; 2018.

18. Pravina P, Sayaji D, Avinash M. Calcium and its role in human body. International Journal of Research in Pharmaceutical Biomedical Sciences. 2013;4(2):659-68.

19. Joint F, WHO G. Human vitamin and mineral requirements. 2002.

20. Silanikove N, Leitner G, Merin U. The interrelationships between lactose intolerance and the modern dairy industry: global perspectives in evolutional and historical backgrounds. Nutrients. 2015;7(9):7312-31.

21. Huang F, Wang Z, Zhang J, Du W, Su C, Jiang H, et al. Dietary calcium intake and food sources among Chinese adults in CNTCS. PLoS One. 2018;13(10):e0205045.

22. Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, Gahche JJ, Dwyer JT, Moshfegh AJ, et al. Estimation of total usual calcium anD–vitamin D intakes in the United States. The Journal of nutrition. 2010;140(4):817-22.

23. Cormick G, Zhang NN, Andrade SP, Quiroga MJ, Di Marco I, Porta A, et al. Gaps between calcium recommendations to prevent pre-eclampsia and current intakes in one hospital in Argentina. BMC Research Notes. 2014;7:1-6.

24. Tankeu AT, Ndip Agbor V, Noubiap JJ. Calcium supplementation and cardiovascular risk: A rising concern. The Journal of Clinical Hypertension. 2017;19(6):640-6.

25. Consensus N. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Jama. 2001;285(6):785-95.

26. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. Bmj. 2008;336(7638):262-6.

27. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. The American journal of clinical nutrition. 2007;86(6):1780-90.

28. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2016;165(12):856-66.

29. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. Therapeutic advances in drug safety. 2013;4(5):199-210.

30. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. Nutrition in clinical practice. 2007;22(3):286-96.

31. Intakes IoMSCotSEoDR. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. 1997.

32. Bolland MJ, Grey A, Reid IRJTaids. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. 2013;4(5):199-210.

33. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. Bmj. 2010;341:c3691.

34. Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, Nieves JW, Singer AJ, Toth PP, et al. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: a clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. Annals of internal medicine. 2016;165(12):867-8.

35. Michaëlsson K, Melhus H, Lemming EW, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. Bmj. 2013;346.

36. Cormick G, Belizán JM. Calcium Intake and Health. Nutrients. 2019;11(7):1606.

37. Cormick G, Ciapponi A, Cafferata ML, Cormick MS, Belizán JM. Calcium supplementation for prevention of primary hypertension. BMC Research Notes. 2021(8).

38. Özdemir G, Çelebi F. Kalsiyum ve ağırlık kontrolü-Yayın özetleri. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi. 2011;8(2):643-52.

39. Turhan-İyidir Ö, Eroğlu-Altınova A. Vitamin D ve diyabetes mellitus. Turk Jem. 2012;16:89-94.

40. Organization WH. Guideline: Calcium supplementation in pregnant women: World Health Organization; 2013.

41. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane database of systematic reviews. 2018(10).

42. Hofmeyr GJ, Betrán AP, Singata-Madliki M, Cormick G, Munjanja SP, Fawcus S, et al. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet. 2019;393(10169):330-9.

43. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Malesci A, Danese S. Calcium supplementation for the prevention of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(18):4594.

MAGNEZYUM

Uzm. Dr. Murat ALTUNOK
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum
Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum
suat.sincan@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Magnezyum (Mg^{2+}); insan vücudunda kalsiyum (Ca^{2+}), potasyum (K^{+}) ve sodyumdan (Na^{+}) sonra vücutta bulunan en yaygın dördüncü mineral ve K^{+}'dan sonra en yüksek ikinci hücre içi katyondur. Magnezyum esas olarak kemik yapı olmak üzere kas ve yumuşak dokuda bulunur. Vücuttaki toplam Mg^{2+}'nin sadece %1'i ekstraselüler alanda bulunur ve serumda sadece %0,3 bulunur (1). Magnezyum ekstraselüler alanda serbest form olarak iyonize edilebilir, anyonlara veya proteine bağlanabilir (2).

Plazma/serum Mg^{2+} konsantrasyonunu ölçmek için farklı birimler kullanılmaktadır. Bazı laboratuvarlar sonuçları genellikle mEq/L veya mg/dL cinsinden bildirirken, bazıları mmol/L kullanır. Magnezyumun moleküler ağırlığı 24,3 ve değeri +2'dir. Bu sebeple 1 mEq/L, 0,50 mmol/L ve 1,2 mg/dL'ye eşdeğerdir. Bu nedenle, 1,4-1,7 mEq/L'lik normal bir plazma Mg^{2+} konsantrasyonu aralığı 0,70-0,85 mmol/L ve 1,7-2,1 mg/dL'ye eşdeğerdir (2).

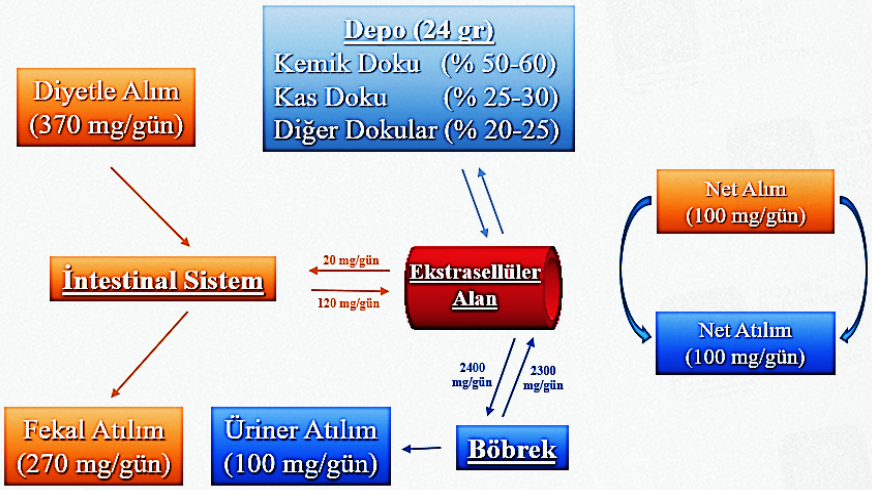
MAGNEZYUMUN VÜCUTTAKİ GÖREVLERİ

Mg^{2+} vücutta birçok metabolik süreçte yer alarak, 600'den fazla enziminin kofaktörü ve 200'den fazla enzimin aktivatörü olarak görev yapar (3). Mg^{2+} deoksiribonükleik asit (DNA), protein ve enerji sentezi, ribonükleik asit (RNA) polimerazların hem yapısı hem de aktivitesi için gereklidir (4). Nükleotid eksizyon onarımı, baz eksizyon onarımı ve hatalı dizi onarımı dahil hücre içindeki DNA onarım mekanizmalarında önemli bir faktördür (5). Bu görevler değerlendirildiğinde; Mg^{2+} genomik ve genetik stabilitenin korunmasında kilit rol oynayan bir faktördür. Mg^{2+} vücutta başlıca görevleri şunlardır (3):

- DNA, protein ve enerji sentezi
- Mitokondriyal fonksiyon
- Enflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi
- Bağışıklık sistemi
- İmmünolojik süreçlerin düzenlenmesi
- Büyümenin ve stresin düzenlenmesi
- Nöronal aktivitenin kontrolü
- Kardiyak ileti sistemi
- Nöromüsküler iletimin sağlanması
- Vazomotor tonusun ve kan basıncının kontrolü

MAGNEZYUM DENGESİNİN DÜZENLENMESİ

Toplam hücre içi Mg^{2+} miktarı yaklaşık olarak 8-10 mmol/L'dir (10-20 mEq/L) ve hücre Mg^{2+} çoğu adenozin trifosfata (ATP) ve diğer hücre içi nükleotitlere ve enzim komplekslerine bağlıdır (6). Vücuttaki günlük Mg^{2+} alımı ve atılımı eşittir. Bu denge böbrekten yapılan emilim ve atılım, intestinal emilim ve atılım ve kemik, kas ve yumuşak dokuda depolanmanın dengesidir. İntestinal sistem günlük 120 mg Mg^{2+} emilimi ve 20 mg Mg^{2+} atılımı sonucu net olarak yaklaşık 100 mg net emilim sağlar. Böbrekler ise glomerüller tarafından günlük olarak filtre edilen 2.400 mg Mg^{2+}'nin 2.300 mg'ı tübüller tarafından emilimi sonucu net 100 mg Mg^{2+} atılımı sağlar. Sonuç olarak Mg^{2+} alımı ve atılımı arasında net sıfır denge söz konusudur (3,7–9). Sağlıklı bir insan vücudunda Mg^{2+} dengesini gösteren döngü Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Sağlıklı Bir İnsanda Magnezyum Dengesi

Diyetle alınan Mg^{2+}'nin yaklaşık %30-50'si emilir. Hipomagnezemi durumunda ise bu oran %80'e kadar çıkabilmektedir (7). Mg^{2+} emilimi ileum, çekum ve kolondan yapılmaktadır. İleumda parasellüler transportla, çekum ve kolonda enterositin lüminal tarafında *Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 6* (TRPM6) ve *Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 7* (TRPM7)'nin aracılık ettiği transselüler olarak absorbsiyon gerçekleşmektedir (10–13).

Mg^{2+} böbrekten reabsorbsiyonu temelde proksimal tübülden olmaz ve bu durum ile diğer elektrolitlerden farklıdır. Plazmada bulunan Mg^{2+}'un yaklaşık yüzde 80'i glomerüllerden süzülür. Mg^{2+}'un yaklaşık yüzde 15-25'i proksimal tübülden, yüzde 5-10'u distal tübülden ve kalan yüzde 60-70'i ise majör olarak Henle kulpunun kalın çıkan kolundan geri emilmektedir (14,15).

MAGNEZYUM EKSİKLİĞİ

Mg^{2+} eksikliği, total vücut magnezyum içeriğinde azalma olarak tanımlanır (16). Hipomagnezemi, total vücut tükenmesi olsun ya da olmasın serum Mg^{2+}'nin 0,66 mmol/L'nin

(1,6 mg/dL) altında olması olarak tanımlanmakta olup serum seviyeleri 0,5 mmol/L'nin (1,2 mg/dL) altına düştükten sonra klinik olarak anlamlı belirti ve bulgulara sebep olmaktadır (17). Hipomagnezemi hastanede yatan hastaların yaklaşık %12'sinde ve yoğun bakımda yatan hastaların %60-65'inde görülen klinik bir tablodur (18). Hipomagnezemi temel olarak böbrek veya gastrointestinal sistem kaynaklı patolojiler nedeniyle oluşur (Tablo 1) (16).

Tablo 1. Hipomagnezemi Nedenleri

<table>
<tr><th>Renal Nedenler</th><th>Gastrointestinal Sistem Kaynaklı Nedenler</th></tr>
<tr><td rowspan="8">İlaçlar
o Diüretikler (Tiazid ve Loop)
o Antibiyotikler (Aminoglikozid, Amfoterisin vs.)
o Kalsinörin İnhibitörleri
o Sisplatin
o Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü Antikoları (Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab vs.)</td><td>Akut ya da Kronik Diyare</td></tr>
<tr><td>Kusma</td></tr>
<tr><td>Malabsorbsiyon</td></tr>
<tr><td>Steatore</td></tr>
<tr><td>İntestinal By-Pass Cerrahileri</td></tr>
<tr><td>Akut Pankreatit</td></tr>
<tr><td>Kronik Proton Pompa İnhitibörü Kullanımı</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Genetik Bozukluklar
(Primer İntestinal Hipomagnezemi)</td></tr>
<tr><td>Hiperkalsemi</td></tr>
<tr><td>Alkol Kullanımı</td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td>Edinilmiş Tübüler Disfonksiyon (Böbrek Nakli, Akut Renal Hasar Poliüri Dönemi)</td></tr>
<tr><td>Genetik Bozukluklar
o Bartter/Gitelman Sendromu
o Hiperkalsiüri ve Nefrokalsinozis ile Seyrenden Ailesel Hipomagnezemi
o Otozomal Dominant İzole Hipomagnezimi
o Otozomal Resesif İzole Hipomagnezemi</td></tr>
<tr><td>Kontrolsüz Diyabetes Mellitus</td></tr>
<tr><td>Hacim Genişletme</td></tr>
</table>

Mg^{2+} eksikliğinin klinik belirti ve bulgularını değerlendirmek, eş zamanlı görülen diğer elektrolit bozuklukları nedeniyle zor olabilir. Mg^{2+} eksikliğinde saptanan klinik belirti ve bulguları; temel olarak nöromüsküler sistem, kardiyovasküler sistem ve kalsiyum metabolizma anormalliklerine bağlı olanlar ve diğerleri olmak üzere 4 gruba ayrılabilir (Şekil-2) (19–24).

Şekil 2. Hipomagnezemi Klinik Belirti ve Bulguları

Mg^{2+} eksikliği olan hastalara klinik belirtilerin ciddiyeti ve hipomagnezemi derecesine değerlendirilerek replasman yapılmalıdır. Tetani, aritmi veya nöbet geçirme gibi şiddetli semptomatik olan hastalara kardiyak monitorizasyon yapılarak intravenöz (IV) Mg^{2+} replasmanı yapılmalıdır. Hemodinamik instabilite gelişen hastalara (torsade de pointes veya hipomagnezemik hipokalemi sebepli aritmi gelişenler) 1-2 gram Mg^{2+} sülfat 2-15 dakikada IV bolus yapılabilir. Klinik tablo düzelmezse IV bolus uygulama tekrarlanır. Hemodinamik olarak stabil şiddetli hipomagnezemi (≤ 1 mg/dL) olan hastalara, başlangıç tedavisi olarak 1-2 gram Mg^{2+} sülfat 100 mL %5 dekstroz solüsyonu içerisinde 5-60 dakikada verilebilir (25). Başlangıç tedavisinden sonra yavaş infüzyonla yerine koyma tedavisi uygulanabilir. Acil durum olmayan hastalarda Mg^{2+} yerine koyma tedavisi 12-24 saatte verilen 4-8 gram Mg^{2+} sülfat uygulamasıdır (26). Mg^{2+} konsantrasyon kontrolü IV uygulamadan sonraki 6-12 saat sonra yapılmalıdır. IV uygulama sonrası ilk birkaç saatte geçici olarak Mg^{2+} seviyeleri yüksek ölçülebilir. Mg^{2+} böbreklerden elimine edilmektedir. Bu sebeple kreatinin klirensi 30 mL/dakika/1,73 m^2'den daha düşük olan hastalarda uygulanacak IV Mg^{2+} dozu en az yüzde 50 azaltılmalıdır.

Asemptomatik ya da hafif semptomları olan hastalarda Mg^{2+} replasmanı oral preparatlar ile yapılması önerilir. Oral uygulama için oksit, hidroksit, laktat, klorür, karbonat ve pidolat dahil olmak üzere çeşitli Mg^{2+} tuzları mevcuttur (27). Normal böbrek fonksiyonu olan bir hastada günlük doz, bölünmüş dozlar hâlinde 240-1000 mg elementer Mg^{2+} 'dir. Oral Mg^{2+} tuzlarının hemen hemen hepsi öncelikle diyare olmak üzere gastrointestinal sistem intoleransına neden olabilirler (28).

MAGNEZYUM FAZLALIĞI

Hipermagnezemi, böbrek yetmezliği ve Mg^{2+} uygulanması dışında çok nadir görülür. Hipermagnezemi çoğunlukla hafiftir (<3 mEq/L, 3,6 mg/dL veya 1,5 mmol/L) ve hasta asemptomatiktir. Plazma Mg^{2+} konsantrasyonu 2 mmol/L'yi (4,8 mg/dL veya 4 mEq/L) aştığında semptomatik olur (29).

Hipermagnezemi durumunda klinik gidişat genellikle Mg^{2+} seviyelerine göre değişiklik gösterir. Plazma Mg^{2+} seviyesi;

- 4,8-7,2 mg/dL arasında; flushing, mide bulantısı, baş ağrısı, uyuşukluk ve derin tendon reflekslerinde azalma,

- 7,2-12 mg/dL arasında; uyku hâli, hipokalsemi ve bulguları, derin tendon reflekslerinde tam kayıp, hipotansiyon, bradikardi ve elektrokardiyogram değişiklikleri (PR'de uzama, QRS'te uzama ve QT'de artma) ve
- 12 mg/dL üzerinde ise; apne ve solunum yetmezliğine, tam kalp bloğuna ve kardiyak arreste yol açan kas felci görülebilir (30).

Hipermagnezemi tedavisinde böbrek yetmezliğinin seviyesi tedavi yaklaşımı için belirleyicidir. Böbrek yetmezliği olmayan ya da hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda magnezyum tedavisinin kesilmesi çoğunlukla yeterli olup, atılımı artırmak amacıyla loop diüretikler tedaviye eklenebilir (30). Orta ya da ileri böbrek yetmezliği (eGFR 45 mL/dakika/1,73 m^2'den daha düşük) olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak Mg^{2+} alımının kesilmesi, %0.9 NacL gibi IV izotonik sıvılar ve loop diüretiker kullanılabilir. Başlangıç tedavisinin başarısız olduğu, özellikle şiddetli nörolojik (felç, uyku hâli, koma vs.) veya kardiyovasküler belirtiler (bradikardi, elektrokardiyografik anormallikler, hipotansiyon vs.) olan ve Evre-5 kronik böbrek yetmezliği (eGFR <15 mL/dak/1,73 m^2 veya kronik diyaliz tedavisi görenler) olan hastalarda diyaliz tedavi gerekmektedir (31). Hasta diyalize alınana kadar, semptomatik hastalara hipermagnezeminin nöromüsküler ve kardiyak etkilerini azaltmak için, 5-10 dakikada 100-200 mg elementer kalsiyum IV olarak uygulanmalı ve anürik olmayan hastalara IV sıvı tedavisi ve loop diüretik yapılmalıdır (30,32).

GÜNLÜK GEREKSİNİM VE MAGNEZYUM İÇEREN BESİNLER

Günlük olarak erkekler için 420 mg ve kadınlar için 320 mg Mg^{2+} alımı önermektedir. Klorofil, porfirinin Mg^{2+} şelatı olduğundan yeşil yapraklı sebzeler magnezyum açısından zengindir. Tahıllar ve kabuklu yemişler gibi yiyecekler de yüksek magnezyum içeriğine sahipken, et, nişasta ve süt orta düzeydedir. Su ise, değişken bir alım kaynağıdır; tipik olarak, suyun sertliği arttıkça daha yüksek bir magnezyum içeriğine sahip demektir. Bu suyun geldiği bölgeye ve depolanma şekline bağlı olarak değiştiğinden, sudan magnezyum alımı genellikle tahmin edilemez (33).

KAYNAKÇA

1. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica DA, Frishman WH. Role of magnesium in cardiovascular diseases. Cardiol Rev. 2014;22(4):182–92.
2. Bazydlo LAL, Needham M, Harris NS. Calcium, Magnesium, and Phosphate. Lab Med. 2014 Feb 1;45(1):e44–50.
3. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: Implications for health and disease. Physiol Rev. 2015 Jan 1;95(1):1–46.
4. Suh WC, Leirmo S, Record MT. Roles of Mg2+ in the Mechanism of Formation and Dissociation of Open Complexes between Escherichia coli RNA Polymerase and the XPr Promoter: Kinetic Evidence for a Second Open Complex Requiring Mg2+. Biochem. 1992;31(34):7815–25.
5. Brautigam CA, Steitz TA. Structural and functional insights provided by crystal structures of DNA polymerases and their substrate complexes. Curr Opin Struct Biol. 1998 Feb 1;8(1):54–63.

6. Dai LJ, Quamme GA. Intracellular Mg2+ and magnesium depletion in isolated renal thick ascending limb cells. J Clin Investig. 1991;88(4):1255–64.
7. Graham LA, Caesar JJ, Buegen AS V. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg28 in man. Metab. 1960;9:646–59.
8. Le Grimellec C, Giocondi MC, Philippe P. Micropuncture study along the proximal convoluted tubule electrolyte reabsorption in first convolutions. Pflug Arch Eur J Physiol. 1975 Jun;354(2):133–50.
9. Quamme GA, Wong NLM, Dirks JH, Roinel N, De Rouffignac C, Morel F. Magnesium handling in the dog kidney: A micropuncture study. Pflug Arch Eur J Physiol. 1978 Oct;377(1):95–9.
10. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. Curr Opin Gastroenterol. 2008 Mar;24(2):230–5.
11. Karbach U, Rummel W. Cellular and paracellular magnesium transport across the terminal ileum of the rat and its interaction with the calcium transport. Gastroenterol. 1990 Apr 1;98(4):985–92.
12. Groenestege WMT, Hoenderop JG, Van Den Heuvel L, Knoers N, Bindels RJ. The epithelial Mg2+ channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg2+ content and estrogens. J Am Soc Nephrol. 2006 Apr;17(4):1035–43.
13. Lameris ALL, Hess MW, Van Kruijsbergen I, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Omeprazole enhances the colonic expression of the Mg2+ transporter TRPM6. Pflug Arch Eur J Physiol. 2013 Nov 12;465(11):1613–20.
14. Al-Ghamdi SMG, Cameron EC, Sutton RAL. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. Am J Kidney Dis. 1994;24(5):737–52.
15. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. Kidney Int. 1997;52(5):1180–95.
16. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. J Intensive Care Med. 2005 Jan;20(1):3–17.
17. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. Clin Biochem Rev. 2003 May;24(2):47.
18. Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. Am J Clin Pathol. 1983;79(3):348–52.
19. Ford ES, Li C, McGuire LC, Mokdad AH, Liu S. Intake of dietary magnesium and the prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. Obesity (Silver Spring). 2007 May;15(5):1139–46.
20. Wu J, Yang Z, Wei J, Zeng C, Wang Y, Yang T. Association Between Serum Magnesium and the Prevalence of Kidney Stones: a Cross-sectional Study. Biol Trace Elem Res. 2020 May 1;195(1):20–6.
21. Flink EB. Magnesium deficiency. Etiology and clinical spectrum. Acta med Scand. 1981;647(647 S):125–37.
22. Pham PCT, Pham PAT, Pham S V., Pham PTT, Pham PMT, Pham PTT. Hypomagnesemia: A clinical perspective. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014 Jun 9;7:219–30.
23. Tseng MH, Konrad M, Ding JJ, Lin SH. Clinical and genetic approach to renal hypomagnesemia. Biomed J. 2022 Feb 1;45(1):74–87.
24. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte—A Review on Hypomagnesemia. Med. 2019 Apr 4;7(4):56.

25. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circ. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3).
26. Hébert P, Mehta N, Wang J, Hindmarsh T, Jones G, Cardinal P. Functional magnesium deficiency in critically ill patients identified using a magnesium-loading test. Crit Care Med. 1997 May;25(5):749–55.
27. Spasov AA, Petrov VI, Iezhitsa LN, Kravchenko MS, Kharitonova M V., Ozerov AA. Comparative study of magnesium salts bioavailability in rats fed a magnesium-deficient diet. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2010 Jan 1;(2):29–37.
28. Reddi AS. Disorders of Magnesium: Hypomagnesemia. Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders. 2018;293–305.
29. Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Rev Endocr Metab Disord. 2003 May;4(2):195–206.
30. Morimatsu M, Ono K, Harada A. Severe asterixis due to hypermagnesemia in chronic renal failure: a case report. Neurol Sci. 2021 Jun 1;42(6):2539–42.
31. Cascella M, Vaqar S. Hypermagnesemia. Nutr Rev. 2022 Nov 7;26(1):12–5.
32. Mordes JP, Wacker WE. Excess magnesium. Pharmacol Rev. 1977;29(4).
33. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Institute of Medicine, Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Dietary Reference Intakes (Pap; 1997.).

POTASYUM

Dr. Ebru KAZANDIRMAK
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum
ebruk@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Potasyum hücre içinde en fazla bulunan katyondur. Sıvı dengesi ve hücrelerin ozmolalitesini korumak dahil, hücresel işlevlerde hayati rolü bulunmaktadır. Potasyum dengesi böbrekler tarafından sağlanır ve alınan potasyumun büyük bir kısmı idrarla atılır.

Diyet potasyumu ile kan basıncı, inme, koroner kalp hastalığı ve kronik böbrek hastalığı arasında negatif ilişkiler olduğuna dair kanıtlar vardır. Kan basıncını düşürme, özellikle yüksek potasyum ve düşük sodyum diyetleri ile ilişkilidir (1). Potasyum hücre içi ortamın en önemli katyonudur. Erişkin bir insanda yaklaşık 3500-4000 mmol toplam vücut potasyumu bulunmaktadır. Potasyumun %98'i intrasellüler, %2'si ekstraselüler alanda bulunmaktadır. Plazma potasyum düzeyi 3,5-5 mmol/L'dir (2).

VÜCUT ÇALIŞMASINDAKİ GÖREVLERİ

Karaciğer, eritrositler, iskelet kasları ve kemikler potasyumdan zengin dokulardır. Hücre içindeki yüksek potasyum konsantrasyonu hücre metabolizması ve büyümesi, hücre bölünmesi, optimal enzim fonksiyonu, DNA sentezi, volüm düzenlenmesi ve asit-baz dengesi gibi normal hücre fonksiyonlarının devamı için gereklidir. Toplamda ancak %2 kadarının ekstraselüler alanda olmasına karşın özellikle sinir ve kaslar üzerine olan uyarıcı etkisi potasyumu en hayati elektrolitlerden biri hâline getirir. Bu yapılardaki istirahat membran potansiyeli ekstraselüler-intraselüler potasyum konsantrasyon farkı ile yakından ilgilidir (3).

HİPOKALEMİ

Plazma potasyum düzeyinin 3,5 mmol/L altına düşmesidir (4). Serum potasyum düzeyi düşük olan hastalarda öncelikle psödohipokalemi araştırılmalıdır. Etiyolojide potasyumum hücre içine girmesi, böbrekten potasyum kaybı, yetersiz potasyum alımı, gastrointestinal kayıplar ve diğer nedenler (ilaçlar, terleme, ağır yanıklar vs.) rol almaktadır. Klinikte; hâlsizlik, miyalji, kas güçsüzlüğü en sık görülen semptomlardır.

Potasyum <2,7 mmol/L olduğu durumlarda EKG değişiklikleri görülmektedir. Erken değişiklikler T dalgasında yassılaşma ve negatifleşmedir. Takiben U dalgası ortaya çıkar, ST segment depresyonu olur ve QT intervali uzar (5). Şiddetli hipokalemilerde ventriküler aritmi de görülebilmektedir. Acil tedavide IV %0,9 NACL içinde KCL infüzyonu tercih edilir. Plazma potasyumu yakın takip edilmeli ve EKG izlemi yapılmalıdır. Oral tedavi olarak potasyumdan zengin diyet, oral potasyum tuzları kullanılmaktadır.

HİPERKALEMİ

Plazma potasyum düzeyinin 5 mmol/L'nin üzerinde olmasıdır. 5-5,5 mmol/L hafif, 5,5-6 mmol/L orta, >6 mmol/L şiddetli hiperkalemidir (2). Etiyolojide ilk olarak psödohiperkalemi dışlanmalıdır. Psödohiperkalemi, ölçülen serum potasyum konsantrasyonundaki artışın genellikle kan örneğinin alınması sırasında veya sonrasında potasyumun hücrelerden dışarı hareketinden kaynaklandığı durumları ifade eder. EKG'de hiperkaleminin belirtileri olmayan, asemptomatik, hiperkaleminin belirgin bir nedeni olmayan hastalarda olası psödohiperkaleminin varlığından şüphelenilmelidir. En yaygın nedenler kan alma tekniği ile ilgilidir (6). Gerçek hiperkalemi nedenleri 3 ana başlık altında incelenebilir. Artmış potasyum alımı, azalmış renal potasyum atılımı, potasyumun hücre dışına çıktığı dur (Tümör lizis, Rabdomyoliz, Metabolik asidoz, Crush sendromu) (7). Crush sendromu organ disfonksiyonuna (ağırlıklı olarak akut böbrek hasarı, multisistem organ hasarı) veya ölüme yol açabilen ezilme yaralanmasından kaynaklanan sistemik belirtiler olarak tanımlanır (8). Uzun süreli hareketsiz kalma, yanıklar ve elektrik yaralanması ile ortaya çıkabilir. Crush sendromu depremlerde ikinci önde gelen ölüm nedenidir (9).

Hafif-orta hiperpotasemilerde semptom görülemeyebilir. Belirtiler >6,5 mmol/L'nin üzerinde olduğu durumlarda görülebilmektedir. En ciddi yan etkisi kardiyak toksisitedir. En erken EKG bulgusu T sivrileşmesidir. Takiben PR intervalinde uzama, QRS kompleksinde genişleme, AV iletim genişlemesi, p dalgalarının kaybı, ventriküler fibrilasyon ve asistoli gelişebilmektedir (7). Acil tedavide 3 ana strateji vardır. İlk olarak; Membran stabilizasyonunu sağlamak ve kardiyak etkileri antagonize etmek için %10 kalsiyum glukonat IV olarak verilmedir. İkinci olarak; potasyumu hücre içine kaymasını sağlamak için 0,5 g/kg glukoz ve 0,1 ü/kg insülin IV verilmedir. Son olarak da, vücuttan potasyum atılımını sağlamak için furosemid, aldosteron analoğu ya da kayekselat kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği ya da mevcut tedavilere yanıt alınamadığı ölümcül hiperkalemi varlığında acil diyaliz gerekmektedir.

GÜNLÜK POTASYUM GEREKSİNİMİ

Ortalama bir diyette günlük 50-150 mmol kadar potasyum alınır. Diyetle potasyum alımı günden güne çok farklılıklar göstermesine karşın, plazma potasyum düzeyi 3.5-5.0 mmol/L'lik dar sınırlar içinde kalır. Bu hassas potasyum dengesi dakikalar içinde gerçekleşen potasyumun hücre içi ve hücre dışı ortamlar arasında yer değiştirmesi (internal denge) ve saatler-günler içinde gerçekleşen renal ve intestinal atılım (eksternal denge) ile sağlanır (2).

POTASYUMUN EN ÇOK BULUNDUĞU BESİNLER

En yüksek potasyum içeriğine sahip yiyecekler arasında kavun, karpuz, greyfurt, tüm kuru meyve ve meyve suları, avokado, domates, patates, brüksel lahanası, süt, yoğurt, mercimek ve fındık bulunmaktadır (Tablo 1). Yeterli potasyum alımının sürdürülmesi veya potasyum takviyelerinin uygulanması sodyum kısıtlaması olmayan hastalarda genellikle kan basıncını düşürmektedir. Ayrıca daha yüksek potasyum alımı inme riskini azaltmaktadır. Hipertansif hastaların günde en az 120 mEq (4,7 g) diyet potasyumu tüketmeleri gerektiğini önerilmektedir (10).

Tablo 1. Potasyum içeren besinler

Taneler	Tam tahıllı ekmekler, buğday kepeği, granola ve granola barlar
İçecekler	Sporcu içecekleri (Gatorade, vb.), hazır kahvaltı karışımı, soya sütü, kahve/çay (16 sıvı ons ile sınırlıdır)
Atıştırmalık yiyecekler/tatlılar	İncirli kurabiye, çikolata (1,5 ila 2 ons), pekmez (1 yemek kaşığı)
meyveler	Kayısı, avokado (¼ bütün), muz (½ bütün), hindistancevizi, kavun (kavun ve tatlı özsu), kivi, mango, nektarin, portakal, portakal suyu, papaya, armut (taze), muz, nar (ve meyve suyu), kurutulmuş meyveler (kayısı [5 yarım], hurma [5], incir, kuru erik, kuru üzüm), kuru erik suyu, yer elması
sebzeler	Bambu filizleri, fırınlanmış veya kızartılmış fasulye, pancar, brokoli (pişmiş), Brüksel lahanası, lahana (çiğ), havuç (çiğ), pazı, yeşillikler (lahana hariç), alabaşlar, zeytin, mantarlar (konserve), patates (beyaz ve tatlı)), yaban havucu, turşu, kabak, rutabaga, lahana turşusu, ıspanak (pişmiş), kabak (palamut, balkabağı, hubbard), domates, domates sosu, domates suyu ve sebze suyu kokteyli
Süt Ürünleri	Süt ve süt ürünleri, ayran, yoğurt
proteinler	(3 ons porsiyon) İstiridye, sardalya, deniz tarağı, ıstakoz, alabalık, somon (ve diğer balıkların çoğu), kıyma, sığır filetosu biftek (ve diğer birçok sığır eti ürünü), barbunya, barbunya, siyah fasulye, lacivert fasulye (ve diğer bezelye ve fasulyelerin çoğu, porsiyon boyutu ½ fincandır)
Çorbalar	Birçok düşük sodyumlu çorba ve bulyon küpü veya et suyu potasyum eklemiş olabileceğinden, potasyum için etiketi okuyun
çeşniler	Taklit domuz pastırması parçaları, tuz ikameleri veya potasyumla yapılmış hafif tuz
Fındık, tohumlar ve baklagiller	Tofu, mercimek, adzuki fasulyesi, baklagillerin çoğu, fıstık ezmesi, fındıkların çoğu ve tohumların çoğu (ayçiçeği tohumları dahil)

KAYNAKÇA

1. McLean RM, Wang NX. Potassium. Adv Food Nutr Res. 2021;96:89-121. doi: 10.1016/bs.afnr.2021.02.013.
2. Aygencel G. Potasyum Metabolizması Bozuklukları. Yoğun Bakım Dergisi. 2018;12(1):31-42
3. Türkmen A. Potasyum metabolizması. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2014;7:16-9
4. Yeksan M, Bıyık Z. Hipokalemi tanı ve tedavisi. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2014;7:25-32.
5. Güzel FB, Öztürk İ, Güngör Ö. Elektrolit ve asit-baz denge bozuklukları. Sipahi S, editör. Nefrolojik Acillere Pratik Yaklaşımlar.1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022.p.15-25.
6. Internet: https://www.uptodate.com/contents/causes-and-evaluation-of-hyperkalemia-in-adults?search=psodohiperpotasemi&source=search_result&selectedTitle=1~9&usage_type=default&display_rank=1#references. Son erişim tarihi: 05.04.2023.
7. Altun E, Taktakoğlu O, Seyrek N, Karayaylalı İ. Hiperkalemi tanı ve tedavisi. Türkiye Klinikleri J NephrolSpecial Topics 2014;7:20-4
8. Peiris D. A historical perspective on crush syndrome: the clinical application of its pathogenesis, established by the study of wartime crush injuries. J Clin Pathol. 2017 Apr;70(4):277-281. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203984
9. Internet: https://www.uptodate.com/contents/severe-crush-injury-in-adults. Son erişim tarihi: 05.04.2023.
10. Internet: https://www.uptodate.com/contents/low-potassium-diet-beyond-the-basics?search=potasyum%20%20i%C3%A7eren%20besinler&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H5. Son erişim tarihi: 05.04.2023.

SELENYUM

Uzm. Dr. Meryem BETOS KOÇAK
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Balıkesir
mrym_abdullah@hotmail.com

GİRİŞ

Selenyum, periyodik cetvelde 34. sırada bulunan bir element olup, atom ağırlığı 78,96'dır. İlk kez İsveçli Jöns Jakob tarafından keşfedilmiş ve daha sonrasında eser element olarak tanımlanmıştır (1).

Selenyum, birçok metabolik mekanizmaya kofaktör olarak katılan esansiyel bir mineraldir. Özellikle bağışıklık sisteminde, antioksidan sistemde, DNA sentezinde ve tiroid metabolizmasında çok önemli bir yere sahiptir. Hayati sistemlerde hem yapısal hem de kofaktör olarak çalışır. Serbest radikalleri nötralize ederek, hücreyi oksidatif hasardan korur. Kronik hastalılarda, kanserde, nörodejeneratif hastalıklarda, immün sistem hastalıklarında ve yaşlanmada da önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (2). Fakat hâlâ selenyum ile ilgili daha çok çalışma gerekli olup, birçok fonksiyonu gün yüzene çıkmayı beklemektedir (1,3).

Selenyumun, vücuda girişinin en önemli kaynağı besinlerdir. Bitkisel gıdalarda olan selenometiyonin ve hayvansal gıdalarda olan selenosistein şeklinde vücuda alınır. Selenometiyonin besinlerle alınan selenyumun yaklaşık %50'sini oluşturur. Selenyumun bu formunun esas depo yeri %34 ila %40 arasında kas ve iskelet sistemidir.

Bu iki organik bileşik dışında Selenyum ayrıca, sodyum selenat ve sodyum selenit gibi inorganik tuz formlarında da bulunur (7). Organik olan bileşenlerin biyoyararlanımı daha fazladır. Organik olan selenyumun %80-90'ı bağırsaklardan emilmekte olup, inorganik selenyumda emilimi %10 kadardır (13). Emilen selenyum albümin, globülin ve eritrosit ile kan dolaşımına geçmektedir. Selenyum fazlalığında organlarda özellikle böbrek başta olmak üzere karaciğerde, testiste, tiroidde birikme eğiliminde olabilir.

İnsan vücudundaki birçok metabolik yolakta, selenyum bağlanabilen selenyum protein adı verilen bileşenler vardır. Yüze yakın selenoprotein olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde sadece 30 kadar selenoprotein tespit edilmiş ve fonksiyonları hâlâ tam olarak açıklanamamıştır (4). Selenoprotein P antioksidan ve immün sistemde yer alan bir protein olup selenyum transportunda da görevlidir. Tiroksin redüktaz ve glutatyon peroksidaz en önemli bilinen selenoproteinlerdir. Glutatyon peroksidaz-4 spermatogenezde, iyodin deodinaz tiroit hormonu metabolizmasında ve selenoproteinlerin sentezinde görev almaktadır. İmmün sistem dışında, selenoproteinlerin birçok mekanizmada rolleri vardır. Plazmadaki selenyumu en iyi gösteren glutatyon peroksidaz ve selenoprotein P'dir (5). Bu iki selenoprotein selenyum metabolizması ile doğrudan ilişkilidir. Selenoprotein P aynı zamanda, ağır metallerin vücuttan uzaklaştırılmasında da görev almaktadır. Anti-kanser etkinliği konusunda hâlen çalışmalar sürmektedir.

Selenyum ölçümü, kan ve idrardan yapılabilir. Daha fonksiyonel selenyum ölçümü için, glutatyon peroksidaz ve selenoprotein P ölçümü yapılabilir.

SELENOPROTEİNLERİN VÜCUTTAKİ GÖREVLERİ

1. Yapısal Özellikler: Selenoproteinler

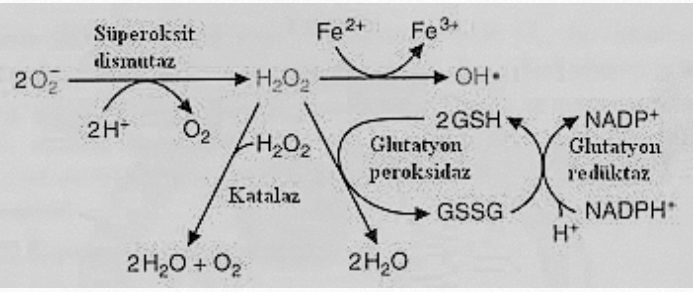
- Selenoprotein P
- Glutatyon peroksidaz
- Tiyoredoksin redüktaz
- Iyoidin deodinaz
- Diğer selenoproteinler

2. Tiroit hormonu sentezi ve metabolizması

3. Antioksidan savunma ve immün etkileri

- Oksidatif hasara karşı hücre yapılarının korur.
- Antioksidan sistemde rol alır.
- Peroksinitrit hasarına karşı endotelyal hücreleri savunur.
- Hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksit gibi bileşenlerin zararlı etkilerine karşı koruma sağlar.
- İmmün hücreleri destekler, bağışıklığı güçlendirir.
- Sitokin salımını azaltır (6).

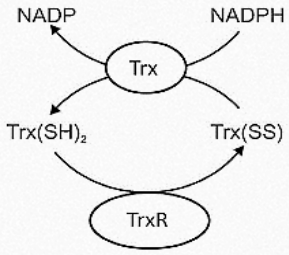
Glutatyon Peroksidaz: Glutatyon peroksidaz; içeriğinde selenyum bulunan bir selenoprotein olup 8 adet izoformu vardır. Bu enzimlerin başlıca görevi hücre membranlarını ve membranda bulunan lipit yapıyı oksidatif hasara karşı savunmaktır. Şekil 1'de görüleceği gibi H_2O_2 ile hidrojen peroksitlerin indirgenme reaksiyonlarında görev alan glutatyon peroksidaz enzimi, ara ürün olarak selenosit veya alkol oluştururlar.



Şekil 1. Glutatyon peroksidaz 1'in katalizlediği reaksiyon (24)

Glutatyon peroksidaz (GPx4), sperm yapısına katılan izoformdur ve selenyum eksiliğinde infertilite riski oluşur.

Tiyoredoksin Redüktaz: Tiyoredoksin Redüktaz (TrxR) enzimi, iyoredoksinin redüksiyonunda görev alır. Ayrıca ribonükleotid redüktaz ve tiyoredoksin peroksidaz gibi enzimlere elektron aktarımı yaparlar. H_2O_2, K vitamini, lipit peroksidazlar ile glutatyon indirgenmesinde rol alırlar (Şekil 2).



Şekil 2. Tiyoredoksin Redüktaz (22)

İyodotironin Deiyodinaz (DIO): İyodotironin deiyodinaz enzimi, tiroksinden T3 dönüşüm reaksiyonunda görev alır. Selenosistein bileşeni içermektedir. Bu nedenle, tiroid metabolizmasında ve selenyum açısından önemli bir yere sahiptir. Tiroid metabolizması düzenleyici olarak, öncelikli mineral iyot olup 2. sırada selenyum yer almaktadır. Üç tip izoformu vardır. Üç tür de membrana bağlı enzimlerdir ve katalitik vasıfları aynıdır. Üç tür de tiroid hormonunun, kanda belli bir düzeyde tutulmasını ve bunun kontrolünü sağlarlar (22). Bu enzimlerdeki bozulma, tiroid metabolizmasının da işleyişini bozar ve bu bozulmanın kaynağında iyot ve selenyum eksikliğinden kaynaklı olduğu görülmüştür (23). Tiroid hormon dönüşümlerinde enzimler çok az aktiviteye sahip olduğundan, selenyum eksikliği çok görülmeyebilir. Yani DIO direkt etkilenmeyebilir. Fakat glutatyon peroksidaz enziminin katalize ettiği reaksiyonlar, selenyum eksikliğinden daha fazla etkilenir ve çalışma düzeni bozulur.

Diğer Selenoproteinler: Selenoprotein W ve selenoprotein N kas dokularında görev yaparlar. Kas dokularının işleyişi ve gelişiminden sorumludurlar. Selenoprotein S, vücutta inflamasyon mekanizmalarında yer alır. Glukoz metabolizmasında da görev üstlenir. Selenoprotein M ise sinir sistemini oksidatif hasara karşı savunur.

SELENYUM VE TİROİD METABOLİZMASI

Tiroid hastalıkları Dünya'da ve ülkemizde sık görülen hastalıklardandır. Hipertiroidide antitiroid ilaçlar (propiltiyourasil, metimazol), cerrahi yöntemler veya radyoaktif iyot verilebilirken; hipotiroidizmde T4 hormonu verilir. Tiroid denilince ilk akla gelen iyot olmasına rağmen, yeni çalışmalar göstermiştir ki, hem tiroid bezinin düzgün çalışması, hem de tiroid hastalıklarında sadece iyot değil; demir, kalsiyum, çinko, bakır ve selenyum gibi birçok element önemli yer tutar. Tiroit çalışmasında, selenyum ve iyot arasında önemli bir denge vardır. Bazı çalışmalarda, selenyumun iyot fazlalığının yan etkilerini nötrleyebildiğini, bazıları ise fazla selenyumun iyot eksikliğini tetiklediği sonucuna varılmıştır.

Selenyumun tiroid, testis ve böbrek için önemli bir element olduğu unutulmamalıdır. Özellikle vücutta bulunan selenositein bağlayıcı protein, selenyum mekanizmasında kritik önem arz eder. Bu proteindeki bozulmalar; tiroid hormonunda da bozulmalara, TSH ve serbest T4'de artış ve serbest T3'de azalmalara neden olabilir. Bu durumda, santral sinir sistemimi belirtileri, motor defisitler, saç dökülmeleri, kemik-kas sıkıntıları oluşabilir.

Yine yapılan bir çalışmada, tiroit bezinin hasarlanmasında, TGF-β'nın sorumlu olduğuna inanılmaktadır. TGF-β, serbest radikallerin varlığında ve TSH yüksekliğinde tiroit doku hasarının oluşmasını destekler. Bu enflamatuvar süreçten korunmada en iyi yol, selenyum ve iyot

olarak gösterilmiştir (22,26). Selenyumun proinflamatuar sitokinleri engellediği, anti-tiroit antikor ve antijenleri miktarını azalttığı, lökotrienler ve prostaglandin seviyelerini düşürdüğü ile ilgili teoriler mevcut olup, antienflamatuvar süreci bu yollarla durdurduğu tahmin edilmektedir.

Selenyum, iyotla beraber tiroid metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. Tiroid hormon sentezinde görev alan iyodotironin (DIO) enziminin işleyişi için selenyum gereklidir. Selenyumun, tiroid üzerinde antioksidan ve anti enflamatuvar etkiyi arttırarak düzenleme yaptığı düşünülmektedir. Aynı şekilde selenyum azlığında glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinin azalmasına bağlı inflamatuar etkinin arttığı tahmin edilmektedir.

Selenyumun, tiroit hastalıklarında özellikle hipotiroidide L-tiroksin tedavisine destekleyici takviye olarak verilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda selenyum takviyeleri ile TSH, serbestT3, serbest T4 ve TPO gibi tiroit belirteçleri belirteçlerin seviyesi ölçülmüş, bazı çalışmalarda anlamlı fark görülürken, bazılarından bu parametrelerde değişim görülmemiştir.

Sonuç olarak selenyum ve tiroit ile ilgili daha çok çalışma yapılması gerektiği ve L-tiroksin ilacı ile selenyum takviyesi alan hastalarda, terleme, iştah sorunları, saç dökülmesi gibi klinik belirtilerde iyileşmeler görüldüğü unutulmamalıdır. Tiroit hastalarında, selenyum desteği, hastalık belirtilerini pozitif yönde etkilemektedir.

SELENYUM VE OKSİDATİF STRES

Selenyum, önemli metabolik reaksiyonlarda rol alan bazı enzimlerin yapısına katıldığı için son derece önemli bir mineraldir. Özellikle glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin redüktaz gibi enzimlerde bulunması selenyum değerini ortaya koymaktadır. Bu enzimler, oksidatif stresten korunmada etkin olup, yeterli selenyum seviyesinin olması da bu enzimlerin düzgün çalışmasını sağladığından, oksidatif hasara karşı selenyum vazgeçilmez bir element hâline gelmektedir. Glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin redüktaz enzimleri, H202 seviyesini azaltarak, immün sistemi destekler. İnflamatuar sürecin gelişmesini önler. Oksidatif hasardan, özellikle bu enzimler sayesinde, tirosit hücreleri korunmaktadır. Böylece tiroit dokusunda oluşabilecek enflamatuvar hadisenin önüne geçilmektedir.

SELENYUM VE İMMÜN SİSTEM

Selenyum, immun sistemin desteklenmesinde değerlidir. Selenyumun immunglobulin M, immunglobulin G, makrofaj, lenfosit gibi bağışıklık sisteminde olan, savunma hücrelerin üretiminde rol alır (20,22). Yapılan bazı çalışmalarda, selenyumun antiviral ve antibakteriyel özelliklerinin olduğu gösterilmiştir. Viral hepatitlerde, selenyumun etkin rol oynadığı görülmüştür (25).

SELENYUM EKSİKLİĞİ

Selenyum eksikliği, bazı coğrafi bölgelerde sıklıkla görülmektedir. Bu da yaşanılan toprakların selenyum bakımından eksik olmasına bağlanmıştır. Çin ve Sibirya gibi ülkeler en çok selenyum eksikliğinin yaşandığı ülkelerdir (15). Selenyum azlığı, birçok metabolik olayı sekteye

uğratarak, bazı hastalıklar ortaya çıkarabilir. Bu hastalıklardan en önemlisi Keshan hastalığı ve Kashin-beck hastalığı'dır (16).

Keshan Hastalığı: Genellikle, genç kadınlarda ve büyük çocuklarda görülmektedir (10 yaş üzeri). Bu hastalarda, kardiyomiyopati gelişir. Hâlen tam olarak mekanizması açıklanamamıştır. Mekanizması tam olarak bilinmese de, görüldüğü yerlerde selenyum eksik olduğu farkedilmiş ve bu nedenle selenyum azlığından kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Keshan hastalarında hem saç, hem tırnak gibi dokularda, hem de plazmada selenyumun düşük seviyede olduğu, ayrıca glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinin de azaldığı tespit edilmiştir (17).

Kashin-Beck Hastalığı: Küçük çocuklarda görülür. Ellerde ve ayaklarda, proksimal eklemlerde, şekil bozukluğu olur. Bu bulgular, romatoid artrit ile karışabilir. Eksiklik giderilmez ise hastalık kıkırdak ve kemik dokuya ilerleyebilir ve deformite oluşturabilir.

Selenyum Eksiklik durumunda diğer görülen hastalıklar (18):

- Tiroid hastalıkları
- İnfertilite (genellikle erkeklerde)
- Kalp hastalıkları, aritmi,
- Ani bebek ölümü
- İmmun yetmezlik hastalıkları
- Otoimmun hastalıklar
- Prostat ca nefropati

SELENYUM FAZLALIĞI

Selenyum fazla alımında toksisite görülebilir. Selenyum fazlalığına selenozis adı verilir. Özellikle sülfo-proteinlerin yapısı değişerek serbest kalan sülfür solunum yolu inhibisyonu yapabilir. Başlıca belirtileri:

- Bulantı ve kusma
- İshal
- Karın ağrısı
- Baş dönmesi
- Saç dökülmesi ve kırılması
- Tırnak kırılması
- Periferik nöropati
- Karaciğer hasarı

Selenyum fazlalığı özellikle endokrin sistemde ciddi bozukluklara yol açar. Tiroid fonksiyon bozukluğu yapar (19). Yine tip-2 diyabet riskini arttırdığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. IGF-1 salınımını bozar (20).

SELENYUM İÇEREN BESİNLER

Selenyumun bulunduğu başlıca besinler aşağıdadır ve bazı besinlerin selenyum içerikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

- Et ve et ürünleri, tavuk ve balık
- Yağlı tohumlar,
- Soğan, sarımsak
- Kabuklu yemişler,
- Lahana, brokoli ve yeşil sebzeler
- Buğday, arpa gibi tahıllar ve
- Süt ve süt ürünleri, yumurta, tereyağı
- Karaciğer, pekmez

Tablo 2. Bazı besinlerin selenyum içerikleri (9)

Besinler	**Selenyum (µg)**
Brezilya fındığı	1917,6
Tuna balığı	108,2
Midye (buharda pişirilmiş)	64,0
Pisi balığı (kuru ısıda pişirilmiş)	55,4
Ay çekirdeği (kuru)	53,0
Karides (buharda pişirilmiş)	49,5
Somon (kuru ısıda pişirilmiş)	46,8
Sığır eti (yağsız, ızgarada pişirilmiş)	36,0
Tavuk eti (fırında pişirilmiş)	30,3
Beyaz ekmek	28,8
Şehriye (zenginleştirilmiş ve pişirilmiş)	20,6
Süt (yağsız)	16,3
Pirinç (esmer, uzun taneli, pişirilmiş)	10,3

Çok fazla ve yüksek ısıda pişirme, besinlerin selenyum değerlerinin düşmesine neden olur. Özgü Beslenme Rehberi (TÖBR)'nde selenyum miktarı yetişkin insanda 55 µg olarak belirtilmiştir (8). Bu rapor 2004 yılında yayınlanmıştır. Daha sonrasında 2016 yılında, Türkiye Beslenme Rehberinde bu miktarı 70 µg olarak belirlenmiştir.

SELENYUM TAKVİYESİ

Dünya Sağlık Örgütü, 400– 700 µg selenyum takviyesinin toksik bulguların ortaya çıkmasına neden olabileceğini açıklamıştır. Bu sebeple selenyumun alımı günlük etkiler ortaya çıkmasına yol açabilir. DSÖ günlük alımın, 70 µg/gün'ü geçmemesi gerektiği şeklinde öneride bulunmuştur.

Ulusal Bilim Akademisi Gıda ve Beslenme Dairesi, günlük selenyum alımının kadınlarda 45–55 µg ve erkeklerde 40-70 µg olmasını açıklanmıştır. Kadınlarda selenyum kan

seviyesi erkeklerdekinden genel olarak düşük bulunmaktadır. Yine gebelerde ve emziren kadınlarda günlük 60–70 µg selenyum önerilmiş olsa da; rutin gebe takviyesinde henüz yerini almamıştır. Bununla beraber, gebelerde de selenyumun düştüğü akılda tutulması gereken bir diğer noktadır. (10)

Dünya'da farklı ülkelerde farklı selenyum kullanımına rastlanmaktadır. Örneğin Amerika'da 109 µg/gün, Avustralya'da 71.4 µg/gün, İzlanda'da 51µg/gün şeklinde önerilir. Türkiye'de ise akademik çalışmalara sonucu günlük selenyum alımının 30-45 µg/gün olması ortaya konulmuştur. Fakat yine çalışmalar ortaya koymuştur ki, ülkemizde beslenme ile alınan selenyum, önerilen ortalama selenyum değerlerimin altında kalmaktadır.

Kişilerin alması gereken selenyum miktarı toplumlara, etnik ve coğrafi şartlara göre farklılık gösterir. Takviye yapılırken hastaların değişken özelliklerine dikkat edilmeli, beslenme özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Selenyum için önerilen günlük alım düzeyleri (12):

- Çocuklarda: 1–3 yaş 20 µg/gün
  4–8 yaş 30 µg/gün
- Ergen kız ve erkeklerde: 9–13 yaş 40 µg/gün
  14–18 yaş 55 µg/gün
- Erkek ve kadınlarda: 19–50 yaş 55 µg/gün
- Yaşlılarda: 55 µg/gün

Değişik coğrafyalarda, selenyum ihtiyacı da değiştiği için selenyum miktarlarını standardize etme ihtiyacı doğmuştur. Bu durumdan yola çıkılarak, RSD yani referans selenyum dozu ifadesi bulunmuştur. Ortalama erişkin bir insanın vücut ağırlığı 70 kg olarak baz alınmış ve RSD değeri de RSD ortalama 350 µg/gün olarak belirlenmiştir. Günlük beslenme ile alınması gereken selenyum miktarı 150 µg olduğu ve takviye selenyum verilmesi gerektiğinde bu miktarın ise günlük alınması gereken 200 µg'ı aşmaması gerektiği vurgulanmıştır. Selenyumun toksik etki gösterme sınırı DSÖ'nün belirttiği gibi 400 µg olduğu düşünülürse günlük hem diyetle alınan zengin selenyum içerikli besinlerle beraber, takviye selenyum da kullanılırsa yan etkiler görülebilir.

Yapılan bazı çalışmalarda da, vücut kitle indeksi ile selenyum arasındaki orantı doğru bir şekilde açıklanamamıştır. BKİ artışı ile selenyum artarken bazı çalışmalarda da tam tersi selenyumun azaldığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da iki parametre arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bunun gibi çelişkili sonuçlar rastlanmaktadır. Dolayısıyla selenyum ile ilgili daha fazla aydınlatılması gereken kısımlar vardır.

Diyetle alınan selenyum günlük olarak ortalama 125 µg olduğunda glutatyon peroksidaz seviyesinde yaklaşık 125 µU/L olduğu, bunun sonucunda plazmaya yansıyan selenyum ölçümünde yaklaşık 79 µg/L olduğu ortaya konulmuştur. (14)

Sigara içen ve alkol tüketen kişilerde de normal insanlara göre serum selenyum seviyeleri daha düşük çıkmaktadır.

Selenyum eksikliğinde, selenyum takviyeleri olumlu sonuçlar vermektedir. Fakat hastaların, doza dikkat edilerek, selenyumun oluşturabileceği toksik etkilerden korunması gerekir (20).

KAYNAKÇA

1. Schomburg L. Dietary Selenium and Human Health. Nutrients. 2016 Dec 30;9(1):22. doi: 10.3390/nu9010022.
2. Rayman MP. Selenium and Human Health. Lancet. 2012;379:1256–68.
3. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. Metallomics. 2014;6(1):25-54.
4. Bal C, Büyükşekerci M, Ercan M, Hocaoğlu A, Çelik HT, Abuşoğlu S, et al. Farklı selenyum seviyelerinin tiroid hormon sentezi üzerine etkisi. Turk Hij Den Biyol Derg. 2015;72(4):311-6.
5. Xia Y, Hill KE, Li P, Xu J, Zhou D, Motley AK, et al. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebocontrolled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects. The American Journal of Clinical Nutrition. 2010;92(3):525-31.
6. Iglesias P, Selgas R, Romero S, Díez JJ. Selenium and kidney disease. J Nephrol. 2013;26(2):266-72.
7. Boosalis MG. The role of selenium in chronic disease. Nutrition in Clinical Practice. 2008;23(2):152-60.
8. Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER). Türkiye için Enerji ve Besin Ögeleri Referans Değerleri Ek 1. (Ed: Başoğu S ve Acar-Tek N.). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Kayıhan Ajans, Ankara. 2016;175.
9. Internet https://fnic.nal.usda.gov/food-composition/vitamins-and-minerals/selenium [Erişim Tarihi: 05.03.2023].
10. Şlencu, B. G., Ciobanu, C., Cuciureanu, R. (2014). Selenium content in foodstuffs and its nutritional requirement for humans. Clujul Medical, 85(2), 139-145
11. Patterson, B. H., Levander, O. A. (1997). Naturally occurring selenium compounds in cancer chemoprevention trials: a workshop summary. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 6(1), 63-69.
12. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, V. E., Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. 7, Selenium. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK225470. Erişim Tarihi: 3 Nisan 2023.
13. Pérez-Corona, M., Sánchez-Martínez, M., Valderrama, M., Rodríguez, M., Cámara, C., Madrid, Y. (2011). Selenium biotransformation by Saccharomyces cerevisiae and Saccharomyces bayanus during white wine manufacture: laboratory-scale experiments. Food Chemistry, 124(3), 1050-1055.
14. Burk, R. F., Norsworthy, B. K., Hill, K. E., Motley, A. K., Byrne, D. W. (2006). Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 15(4), 804-810.
15. Fordyce, F. (2007). Selenium geochemistry and health. AMBIO: a Journal of the Human Environment, 36(1), 94-98.

16. Chen, J.-S. (2012). An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 21(3), 320-326.
17. Zhu, Z., Kimura, M., Itokawa, Y. (1993). Selenium concentration and glutathione peroxidase activity in selenium and magnesium deficient rats. Biological Trace Element Research, 37(2-3), 209-217. doi:10.1007/bf02783796
18. Hendrickx, W., Decock, J., Mulholland, F., Fairweather-Tait, S., v Bao, Y.-P. (2013). Selenium biomarkers in prostate cancer cell lines and influence of selenium on invasive
19. Navarro-Alarcon, M., ve Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: a review. Science of the Total Environment, 400(1-3), 115-141.
20. Drutel, A., Archambeaud, F., Caron, P. (2013). Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. Clinical Endocrinology, 78(2), 155-164.
21. Muller, F. L., Lustgarten, M. S., Jang, Y., Richardson, A., Van Remmen, H. (2007). Trends in oxidative aging theories. Free Radical Biology and Medicine, 43(4), 477-503.
22. Internet: http://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum45/Issue1/45-64.pdf [Erişim Tarihi: 05.03.2023].
23. Chéry CC, Günther D, Cornelis R, Vanhaecke F, Moens L. Detection of metals in proteins by means of polyacrylamide gel electrophoresis and laser ablation-inductively coupled plasma- mass spectrometry: Application to selenium. Electrophoresis. 2003. 24(19-20), 3305-13.
24. Internet: https://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01b.pdf [Erişim Tarihi: 05.03.2023].
25. Hoffmann, P. R., Berry, M. J. (2008). The influence of selenium on immune responses. Molecular Nutrition ve Food Research, 52(11), 1273-1280.
26. Contempre, B., Dumont, J. E., Denel, J.-F., Many, M.- C. (1995). Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. European Journal of Endocrinology, 133(1), 99-109.

ATATÜRK
ÜNİVERSİTESİ
YAYINLARI
ATATURK
UNIVERSITY
PUBLICATIONS

İKİNCİ BÖLÜM

AİLE HEKİMLİĞİNDE VİTAMİN VE MİNERAL DESTEKLERİ

YENİDOĞAN VE SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ

Dr. Salih EREN
Erzincan Merkez Karaağaç Aile Sağlığı Merkezi, Erzincan
Dr. Öğr. Üyesi Ersan GÜRSOY
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzincan
ersangursoy@gmail.com

GİRİŞ

Yenidoğan dönemi, bebeklerin doğumdan sonraki ilk 28 günü içerir. Süt çocukluğu dönemi ise, bu dönemden sonra 12 aya kadar olan dönemi tanımlamak için kullanılır. Her iki dönem de büyüme ve gelişme hızının maksimum düzeyde olduğu özel dönemlerdir ve bu dönemlerde çeşitli vitamin ve minerallere ihtiyaç duyulur. İhtiyaç duyulan bu vitamin ve minerallerin bir kısmı anne sütü ve formül mamalardan elde edilirken bir kısmının dışarıdan alınması gerekmektedir.

Vitamin ve mineraller vücudumuzda birçok reaksiyonda görev alan; sağlıklı bir bünye için enzim ve fonksiyonların tam anlamıyla çalışabilmesi adına ihtiyaç duyulan maddelerdir. Vitaminler vücudumuzda ya üretilemeyen ya da yeterli miktarda üretilemeyen maddelerken, mineraller vücudumuzda üretilemeyip dışarıdan gıda alımı ile temin edilmektedir.

K–VİTAMİNİ

Vitamin K koagülasyonda rol alan faktör II, VII, IX ve X'un sentezinde kofaktör olan ve dolayısıyla koagülasyonda önemli işlevi olan bir vitamindir (1). Yenidoğanlarda genel olarak K vitamini eksikliği vardır. Bu eksikliğin nedenleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Anne sütünde K–vitaminin düşük olması
2. Özellikle yenidoğan döneminde karaciğerde K vitamini sentezinin az olması
3. K vitamininin uteroplasental geçişinin yetersiz olması (2).

Yenidoğanın K–vitamini eksikliğine bağlı olarak hemorajik hastalık gelişebilir ve bu üç tipte görülür: Erken tip; annenin kullandığı ilaçlara bağlı olarak ilk 24 saat içinde ortaya çıkar. Klasik tip; ilk 2-5 gün içinde görülür. Geç tip; ilk haftadan itibaren altı aya kadar olan sürede görülebilir ve sıklıkla intrakranial kanama ile prezente olur (sıklığı 4-10:10000) (3, 4).

Yenidoğan döneminden sonra da K–vitamini eksikliğine bağlı kanamalar görülebilmesi nedeniyle günümüzde; yenidoğan hemorajik hastalığı yerine, vitamin K eksikliği kanaması (VKDB) terimi kullanılmaktadır. Farklı uygulamalar olsa da Amerikan Pediatri Akademisi her yenidoğan bebeğe 0.5 ya da 1 mg K–vitamini intramusküler (IM) yapılmasını önermektedir. Oral profilaksi ise çok önerilmese de ilk doz doğumda, ikinci doz 1-2 hafta arasında, üçüncü doz ise 4. haftada olmak üzere 2 mg K vitamini verilmesi alternatif olarak önerilmiştir (5). Oral K–vitamini desteğinin geç dönem VKDB gelişimini engellemede IM

uygulama kadar etkili olmadığını (özellikle intrakranial kanamalarda) gösteren çalışmalar da mevcuttur (6). K–vitamininin intravenöz yoldan hızlı bir şekilde uygulanması hâlinde hemoliz gelişebileceği için pediatrik hasta grubunda kullanımı önerilmemektedir. Paranteral uygulamanın daha etkili olmasında; çocukluk çağında sık görülen malabsorbtif hastalıklardan etkilenmemesi rol oynamaktadır (7). Ülkemizde yenidoğanlara 1 mg, doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan yenidoğanlara ise 0,5 mg K vitamini IM olarak uygulanır (8).

D–VİTAMİNİ

Vitamin D, vücudumuzun kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli görevleri olan kemik mineralizasyonu ve kemik sisteminin gelişimi için ihtiyaç duyulan, yağda eriyen bir vitamindir (9). Vücudumuzda aktif formu olan kalsitriole dönüşüp; böbrekler, ince bağırsaklar ve kemikler aracılığıyla vücudumuzda serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri düzenlenir. Bu etkiyi, ince barsaklardan kalsiyum emilimini, kemiklerden kalsiyum salınmasını, böbreklerden kalsiyum emilimini ve barsaklardan fosfor emilimini artırarak sağlar (10). Serum ve vücut sıvılarında kalsiyum miktarının artmasını sağlayıp, kemik büyümesine yardımcı olur.

Ciltte, ultraviyole ışınları etkisi ile kolekalsiferol üretilmektedir. Ancak erişkinlerde D–vitamini ihtiyacının temel kaynağı olan bu yol ile yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde yeterince D–vitamini üretilebilmesi mümkün değildir. Yaşamın her döneminde ihtiyaç duyduğumuz D–vitamininin günlük gereksinim miktarını karşılayacak bir besin maddesi doğada bulunmamaktadır. Anne sütü yaklaşık 60 IU/L D-vitamini içermekte olup bu miktar yenidoğan ve süt çocuklarının ihtiyacını karşılamakta yeterli değildir (11).

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD)'ne göre D–vitamini seviyesinin 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) arasında olması yetersizlik, 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) altında olması eksiklik olarak tanımlanmaktadır (12). D–vitamini eksikliğinde rikets (raşitizm), kraniotabes (ilk üç ay görülmesi normaldir), ön fontanelde geç kapanma, kafada şekil bozuklukları (caput quadratum, caput natiforme gibi), gövdede raşitik rozari, harrison oluğu, metafizyel genişlemeler, iskelet anomalileri (X bacak, O bacak, kifoz, skolyoz gibi) görülebilir (13).

Beslenme biçimine bakılmaksızın bütün yenidoğanlara yaşamın ilk gününden itibaren bir yaşına kadar günde 400 ünite olacak şekilde D–vitamini desteğine başlanır. Bir yaşından sonraki dönem için D–vitamini ihtiyacı günde 600 ünite olarak belirlenmiştir (14).

D–vitamini seviyesinin 150 ng/ml'nin üzerinde olmasını ise intoksikasyonu olarak tanımlanmaktadır (12). Günlük 400Ü olarak uyguladığımız D–vitamini takviyesi ile hipervitaminoz /intoksikasyon gelişimi olmamaktadır. Bu durumla; yanlış replasman ürünü kullanımı, doz aşımı durumu veya iatrojenik (kemik gelişimi/büyümeyi hızlandırmak amacıyla yüksek doz D–vitamini replasmanı) olarak karşılaşılır.

D–vitamini fazlalığında bebekler karşımıza hiperkalsemi tablosuyla gelirler. Hiperkalsemi tehlikeli bir elektrolit bozukluğu olup acilen düzeltilmesi gerekir. Hastalarda sıklıkla; karın ağrısı, kabızlık, poliüri, polidipsi semptomları görülür. Daha nadir olarak pankreatit, QT kısalması, nörolojik bulgular (konvülziyon, koma) da görülebilir. Tedavide ilk yaklaşım hidrasyon olup sonrasında emilimi azaltmak için steroid, atılımı artırmak için furosemid (tiyazidlerin yan etkisinin hiperkalsemi olduğu unutulmamalıdır) ve bifosfanatlar (uzun dönemde hiperkalsemiyi tedavi etmede en etkili ilaç) kullanılabilir. Bu tedaviler ile sıvı elektrolit dengesi düzeltilemezse ya da acil tedavi ihtiyacı varsa diyaliz uygulanır (15).

A–VİTAMİNİ

Göz retina hücreleri, akciğer epitel hücresi gibi birçok hücrenin gelişim ve farklılaşmasında görev alan yağda çözünen bir vitamindir. Eksikliğinde gece körlüğü, hiperkeratozis, kseroftalmi, malabsorbsiyon problemleri, gelişme geriliği (özellikle kemik dokuda) ve immün sistem fonksiyon bozukluğu görülebilir. A vitamini, prematüre bebeklerde özellikle solunum yolları epitel hücrelerinin entegrasyonu ve akciğerlerin normal gelişimini sağlamak için gereklidir. Birçok çalışmada A vitamini eksikliğinin prematürelerin kronik akciğer hastalığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

DSÖ, A vitamini eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde 6-12 ay arası bebeklere oral tek doz 100,000 İÜ (30 mg retinol) uygulanması önermektedir. Endemik bölgelerde yaşayan bebeklerde; kızamık, ishal, malnütrisyon, pnömoni görülürse, 6 aydan küçük bebeklere 50,000 IU/g, 6-12 ay arası bebeklere 100,000 IU/g dozlarında oral A vitamini verilmesi önerilmektedir. Kızamık nedenli ölümlerin sık görüldüğü bölgelerde, kızamık geçiren bebeklere iki gün aynı doz tekrarlanır. Ancak sağlıklı bebeklere rutin olarak vitamin A desteği önerilmemektedir. Toksisite genellikle iatrojenik kaynaklı olup; ishal, kusma, kafa içi basıncın artması, ön fontanelde şişlik görülebilir (16, 17).

E–VİTAMİNİ

E–vitamininin; doymuş yağ asitlerinin oksidasyonunu engelleyerek antioksidan; lenfosit proliferasyonun artırıp, prostaglandin E2 ve lipid peroksitlerin üretimini azaltarak immünomodülasyon ve trombosit adezyonu ve agregasyonunu engelleyerek antitrombosit etki gösterir. Eksikliğinde; ataksi, yukarı bakma güçlüğü ve hiporefleksi görülebilir. En şiddetli semptomlar körlük ve kardiyak aritmilerdir.

Anne sütü ve formül mamalar ile E–vitamini ihtiyacı karşılandığı için rutin olarak E vitamini desteği verilmesi gerekli değildir. Ancak eksikliği olan bebeklerde öncelikle altta yatan patolojiyi giderip, 0-6 ay arasında 3mg, 7-12 ay arasında 4 mg E vitamini desteği uygulanmalıdır. (18).

B VİTAMİN GRUBU

B vitaminleri suda eriyen 8 vitaminden oluşan bir gruptur. Vücut depolanmaz, bu nedenle günlük olarak alınması gerekir. Görevleri; enerji üretimine yol açan katabolik metabolizma ve biyoaktif moleküllerle sonuçlanan anabolik metabolizma olarak ayrılabilir. Aksonal taşıma, nörotransmiterlerin sentezi ve birçok hücresel metabolik yol için kritik kofaktörlerdir. B vitaminleri, RNA ve DNA'nın biyosentezinde yer alan birçok temel enzim için kofaktördür.

Vitamin B1 (Tiamin): Eksikliğinde Wernicke-Korsakoff Sendromu ve Beriberi hastalığı görülebilir. Wernicke-Korsakoff Sendromunda ataksi, ensefalopati, oftalmopleji, mental durum değişiklikleri, kalıcı hafıza kaybı, deliryum görülebilir. Beriberi hastalığında ise mide bulantısı, iştah kaybı, kabızlık, yorgunluk, mental problemler, periferik nöropati ve kilo kaybı

görülebilir. Hastalık ilerledikçe; kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, ödem, plevral efüzyon, pulmoner ödem, parestezi, düşük ayak ve ayak bileği reflekslerinin kaybolmasına neden olabilir.

Vitamin B2 (Riboflavin): Eksikliğinde cilt anormalliklerine, stomatite, saç dökülmesine, depresyona, yorgunluğa, anemiye, karaciğer toksisitesine ve sinir sistemi sorunlarına yol açabilir. Atılımının iyi olması nedeniyle toksisitesi nadirdir.

Vitamin B3 (Niasin): Eksikliğinde 3D olarak adlandırılan diyare, dermatit, demans ile karakterize pellegra hastalığı görülür. Hafıza kaybı, depresyon, oryantasyon bozukluğu, baş ağrıları, yorgunluk, kusma eşlik edebilir. Pellagra tedavi edilmezse öldürücü olabilir. Toksisite durumunda; karaciğer hasarı, maküler ödem, maküler kistler, hiperglisemi ve hiperürisemiye yol açabilir.

Vitamin B5 (Pantotenik asit): Hemen hemen tüm yiyeceklerde bulunması nedeniyle eksikliği nadirdir. Eksikliğinde eklem ağrıları, yorgunluk, sinirlilik, baş ağrıları ve gastrointestinal sorunlar görülebilir.

Vitamin B6 (Piridoksin): Eksikliği; genellikle folik asit ve B12 vitamini gibi diğer B vitamini eksiklikleri ile ilişkilidir ve tek başına nadirdir. Eksikliği, mikrositer anemi, dermatit, glossit, depresyon, konfüzyon ve zayıflamış bağışıklık fonksiyonu ile ilişkilidir. Bebeklerde piridoksin eksikliği, sinirlilik, anormal derecede akut işitme ve konvülsif nöbetlere neden olabilir. Toksisitesi periferik nöropatiye yol açabilir.

Vitamin B7 (Biotin): Eksikliği; saç incelmesi, göz, burun, ağız ve perine çevresinde pullu döküntü, tırnak değişiklikleri, ataksi, nöbetler, depresyon, uyuşukluk ve parestezi gibi nörolojik semptomlarla ilişkilidir.

Vitamin B9 (Folik asit): Eksikliğinde megaloblastik anemi gelişir. Çok yüksek dozlarda bile toksisite gelişimine dair yeterli kanıt yoktur.

Vitamin B12 (Kobalamin): Eksikliğinde nörolojik bulguların eşlik ettiği megaloblastik anemi görülür. Tedavi edilmemesi hâlinde geri dönüşü olmayan nörolojik hasarlar gelişebilir. Çok yüksek dozlarda bile toksisite gelişimini olası değildir (19).

Enteral beslenen term bebekler için anne sütündeki niasin, folik asit, piridoksin term bebekler için yeterli düzeydedir. Tiamin ve riboflavin düzeyleri ise sınır düzeylerdedir. Kobalamin eğer annenin diyetinde yetersizse düşük olabilir. En fazla kırmızı ette bulunduğu için, vejetaryen annelere kobalamin desteği önerilir (16).

C–VİTAMİNİ

C–vitamini (askorbik asit), birçok hücre içi ve hücre dışı reaksiyonda oldukça etkili bir indirgeyici ajandır. C–vitamini, bakır ve demire bağımlı enzimlerin bir kofaktörüdür. C–vitamini, serbest radikalleri; süperoksit, hidroksil radikalleri ve hipoklorik asit gibi diğer reaktif oksijen ve nitrojen türlerini temizleyen güçlü bir antioksidandır. Böylece lipitler gibi biyomolekülleri ve muhtemelen DNA'yı da oksidatif hasara karşı korur. C–vitamini eksikliği skorbüt olarak bilinir. Skorbüt hastalığının tipik semptomları kas güçsüzlüğü, şiş ve kanayan diş etleri, diş kaybı, peteşiyal kanama, spontan ekimozlar, anemi, bozulmuş kemik iyileşmesi, hiperkeratoz, hâlsizlik, miyalji, artralji ve kilo kaybıdır. Dispne de görülebilir. Skorbüt hastalığında; beyin kanaması, miyokardiyal kanama veya pnömoninin bir sonucu olarak ani ölüm görülebilir.

Emzirilen bebeklerde anne sütünden C–vitamini alımı, muhtemelen bebeklerdeki gereksinimden daha yüksektir. Anne sütündeki C–vitamini konsantrasyonu, annenin C–vitamini arzına bağlıdır, bu nedenle bebeğin ihtiyacından çok annenin alımını desteklemek gerekir. Avrupa Gıda Güvenliği Komitesi (EFSA) yaşamlarının ilk yılındaki bebekler için C vitamini gereksinimini, 20 mg /gün olarak belirlemiştir. Bu miktar skorbüt hastalığını önlemek için gerekli olan miktarın (7 mg/gün) yaklaşık 3 katıdır (20, 21).

Çok yüksek dozlarda bile (200 g) IV C–vitamini, çoğu hastada iyi tolere edilir. Geçici ozmotik diyare, batında distansiyon ve poliüri görülebilir. C–vitamini insan organizmasında kısmen oksalata metabolize edilir. C–vitamini doza bağlı olarak idrardaki oksalat düzeylerini artırır ve idrar taşı oluşumundan endişe edilir (22).

DEMİR

Demir eksikliği, ülkemizde ve dünyada en sık rastlanan nutrisyonel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları, adolesanlar, gebe kadınlar ve düşük sosyoekonomik şartlarda yaşayanlar için önemli bir sağlık sorunudur. Çocukluk çağında en sık karşılaşılan anemi demir eksikliği anemisidir (DEA) ve genellikle iki yaş altında, özellikle de büyümenin en hızlı olduğu, 6-24 aylar arasında görülür. Büyüme hızındaki azalmanın demir ihtiyacını azaltması nedeniyle 2 yaşından sonra DEA riski de azalmaktadır. Gelişmiş ülkelerle kıyasladığımızda, ülkemizde demir eksikliği ve DEA görülme sıklığı, daha yüksek seviyelerdedir.

Demir eksikliği klinik olarak en sık anemi ile karşımıza çıkar. İlk bulgusunun anemi olması ve kolaylıkla tanınıp tedavi edilebilmesi nedeniyle, eksikliğinde karşılaşılan hematoloji dışı komplikasyonlar uzun süre gözden kaçmıştır. En sık karşılaşılan semptomlar; solukluk, yorgunluk, tekrarlayan enfeksiyonlar, yara iyileşmesinde gecikme, nöroentellektüel bozukluklardır (en sık unutkanlık). Ağır seviyeli eksikliğinde dilde papillalarda düzleşme, özefagusta striktür, kaşık tırnak, skleraların mavi renk alması gibi epitel değişiklikleri görülebilir. DEA'nın temel sebepleri;

1. Yetersiz demir alımı,
2. Hızlı büyüme ve
3. Kan kayıplarıdır.

Siyanotik kalp hastalıkları (polisitemiye bağlı) ve kronik kan kaybına yol açabilen; günlük 500ml'den fazla inek sütü kullanımı, kancalı kurt enfeksiyonları, polip, peptik ülser, meckel divertikülü, hiatus hernisi, özofagus varisi, gastroözofageal reflü, intestinal duplikasyon, hemorajik telenjiektazi, malabsorbsiyon sendromu, giardiazis, postenfeksiyöz enterit, kronik diyare ve enflamatuar barsak hastalıkları da eksikliğin sebeplerindendir. Demir duodenumdan emilmekte olup emilimini; C vitamini, aminoasidler ve süksinat artırırken; tatnatlar, fitatlar ve anti asit kullanımı azaltır (23-26).

Demir desteğinin temel hedef grubu gebeler ve iki yaşından küçük çocuklardır. Yapılan çalışmalar okul öncesi dönem çocukların, adolesanların ve doğurganlık çağındaki kadınların da hedef gruba alınması gerektiğini göstermektedir. Demir depoları dolu olarak gebe kalan kadınlarda, gebelik sürecinde uygulanan demir desteği daha etkili olacak ve doğum sonrasında hem bebek hem de annede demir eksikliği gelişmesi riski daha az olacaktır (24).

Eksiklik durumunda önce depo demiri kullanılır. İlk olarak kandaki depoyu gösteren ferritin azalır. Daha sonra transferrin reseptör düzeyi artar, demir (D) düşer, demir bağlama

kapasitesi (DBK) artar, transferrin satürasyonu (D/DBK) %16'nın altına düşer, eritrositlerde serbest eritroporfirin düzeyi artar sonra anemi oluşur. Anemi demir eksikliğinde geç bir bulgudur. Anemi hipokrom, mikrositer özellikte olup periferik yaymada poikilositoz ve anizositoz görülür. Anemi nedeniyle artan eritropoetine bağlı olarak trombopoetin artar ki bu da trombositoza neden olur. Anemisi olan bir çocukta trombositoz görüldüğünde aklımıza mutlaka DEA gelmelidir. Ancak ağır DEA'de trombositopeni de görülebilir. Prusya mavisi ile boyandığında kemik iliğinin boş olduğu görülür. Hipokrom mikrositer anemi yapan (talasemi, sideroblastik anemi, kurşun zehirlenmesi) bütün sebepler ayırıcı tanıda düşünülmelidir (26, 27).

Tedavide temel yaklaşımlar;

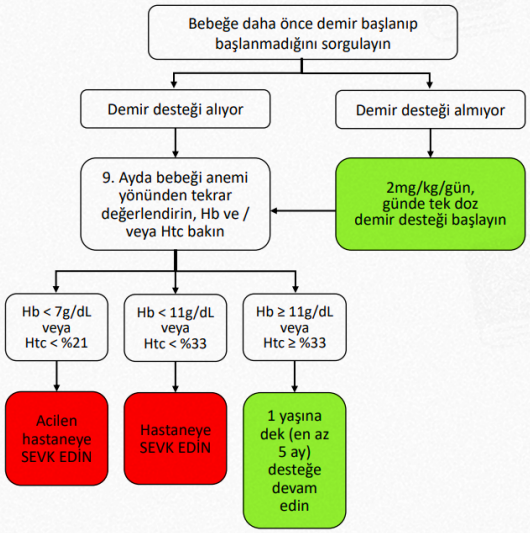
1. Sebebi ortadan kaldırmak,
2. Eksikliği yerine koymak,
3. Beslenmeyi düzenlenmek ve
4. Aile ve hastanın eğitimidir.

DEA tedavisinde sebep olan durumu ortadan kaldırmadan yapılacak tedaviler kalıcı etki gösteremeyeceği için öncelikle altta yatan patolojiyi gidermek temel hedef olmalıdır. Pediatrik yaş grubunda; anaflaksi riskinin yüksek olması nedeniyle paranteral tedavi çok tercih edilmez. Oral tedaviden fayda görmeyenlerde ve gastrointestinal (GİS) emilim kusuru olan bebeklerde paranteral tedavi uygulanır. Oral tedavide; +2 (ferröz) ve +3 (ferrik) değerlikli demir preparatların avantaj ve dezavantajları bulunmakta olup 1 mg/kg/gün dozunda uygulanır. Ferröz demirin emilimi daha iyi olup, hemoglobin seviyesini daha hızlı yükseltir ancak GİS yan etkileri daha fazladır. Ferrik demirin GİS yan etkileri daha azdır ancak emilimi daha az olup, hemoglobin seviyesini daha geç yükseltir. Tedavi süresi en az üç ay olup, hemoglobin seviyelerini daha hızlı yükseltmesi nedeniyle ferröz demir tedavisi daha sık tercih edilir. Tedavi ile önce hücre içi enzimler düzelir, bununla birlikte bebekte klinik düzelme gözlenir. Daha sonra anemi düzelir, en son depolar dolar. Yani eksiklikte ilk azalan ferritin, en son normale döner. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde tedavi başlangıcından 5 ila 10 gün sonra retikülosit yanıtının elde edilmesi gerekir. Tedaviye rağmen retikülositoz görülmediyse tanı tekrar gözden geçirilmelidir (24, 28).

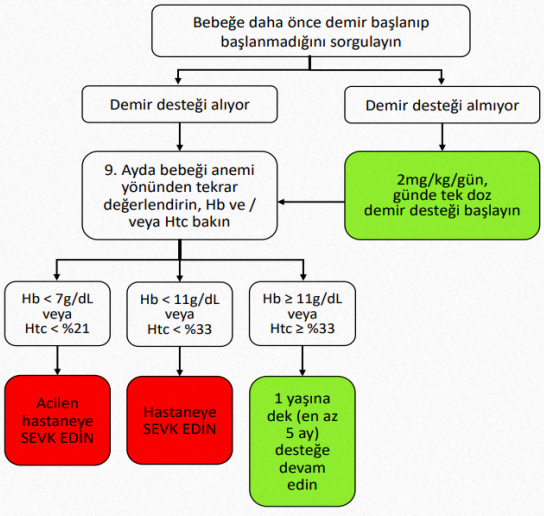
Gebelik sürecinde fetusa demir transferi bir ve ikinci trimesterde önemsenmeyecek düzeyde iken üçüncü trimesterde günde 4 mg seviyesine ulaşır. Demir depoları; term bir bebek 5-6 aylık olana kadar demir ihtiyacını karşılarken, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hem büyümenin daha hızlı olması nedeniyle demire daha fazla gereksinim duyulması hem de demir depolarının yeterli düzeyde olmaması nedeniyle 2-3 aylıkken tükenir. Demir depoları tükenip DEA ortaya çıkmaması için term bebeklerde 4. ayda, preterm veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 2. ayda demir replasmanına başlanması gerekir (28).

Anne sütündeki demir miktarı düşük olmasına rağmen %50'si emilebilmekte olup vücut ağırlığı doğum ağırlığının iki katına ulaşana kadar yeterlidir. Anne sütü ile birlikte verilen ek besinler anne sütü içindeki demirin emilimini azaltır. Anne sütü ile beslenen bebeklere ek besin başlanacak olursa, anne sütü ve ek besinler ayrı öğünler şeklinde verilmelidir (24). Bazı yayınlarda ilk altı ay anne sütü ile beslenmenin yeterli olduğu, bazı yayınlarda ise 4. aydan itibaren demir takviyesine başlanması gerektiği belirtilmektedir. Ülkemizde ise 4. aydan itibaren 10mg/gün profilaktik demir desteği başlanmaktadır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr) bebeklerde ise 2. aydan itibaren 2mg/kg/gün profilaktik demir desteği başlanmaktadır. Profilaktik demir desteğinde hem maliyetinin uygun olması, hem de hemoglobin seviyesinin hızlı bir şekilde yükseltilmesi ihtiyacı olmaması nedeniyle GİS yan etkileri az olan ferrik preparatlar

tercih edilmektedir. 9.ayda bebeklerin hemogram kontrollerinde anemi saptanmaması hâlinde demir desteği 1 yaşına kadar devam ederken anemi saptanırsa ileri merkeze sevki planlanmalıdır. Hemoglobin seviyesi 7 gr/dl'nin veya hematokrit seviyesi %21'in altında olan her bebeğin acilen hastaneye sevk edilmesi gerekir (29). Term ve preterm demir destek şemaları Şekil 1 ve 2'de sunulmuştur.



Şekil 1. Term 4-12 ay bebekler içim demir desteği ve tedavisi akış şeması (29)



Şekil 2. Preterm ya da düşük doğum ağırlıklı 2-12 ay bebekler için demir desteği ve tedavisi akış şeması (29)

SELENYUM

Selenyum'un (Se) oksidanların etkilerini azaltan endojen antioksidan sistemlerindeki rolü giderek belirginleşmektedir. Term yenidoğanlarda eksikliği ile pek karşılaşılmasa da fetomaternal transportunun büyük kısmının 3. trimesterde gerçekleşmesi nedeniyle preterm bebekler Se eksikliği açısından risk altındadır. Se eksikliği kalp yetmezliği, kalp büyümesi ve

kardiyak şok ile karakterize olan Keshan Hastalığı olarak adlandırılan ölümcül bir hastalığın etyolojisinde rol oynamaktadır. Preterm bebekler için; Amerikan Klinik Beslenme Derneği (ASCN) 2µg/kg/gün, Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi (AAPCN) ise 1,3-4,5 µg/kg/gün enteral Se desteğini önermektedir. Se desteğinin; preterm bebekler için artmış olan bronkopulmoner displazi gelişim riskini azaltmasa da yoğun bakım ünitesinde kalış süresini ve geç başlangıçlı sepsis epizotlarını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (30, 31).

ÇİNKO

Çinko (Zn); birçok enzimin yapısal ve katalitik işlevi için gereklidir. Transkripsiyon faktörlerinin yapısal bir bileşeni olarak, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde anahtar bir role sahiptir ve sinyal iletimi ile nöronal iletimde yer alır. Hücre büyümesi, gelişimi, farklılaşması ve çoğalması süreçlerinde yer alan hayati bir eser elementtir. Anne sütü, zamanında doğmuş yenidoğanlar için tipik olarak yeterli çinko konsantrasyonları sağlasa da, nispeten yüksek metabolik hızları göz önüne alındığında erken doğmuş bebekler için yetersiz olabilir. Yetersiz diyet alımı, takviye olmaksızın uzun süreli paranteral beslenme ve malabsorbsiyon gibi enteral nedenler sebebiyle eksiklikler meydana gelebilir. Çinko eksikliğinde; gelişme geriliği (öz. boy kısalığı), solunum yolu enfeksiyonları, enterit ve dermatit ile yakından ilişkilidir.

Prematüre bebeklerin 27 ila 40. gebelik haftaları arasında doğan bebekler için 200 ila 500 µg/kg/gün arasında değişen çinko takviyeleri almaları önerilir. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin (<1500 gr), ilk haftadan başlayarak 10 mg/gün Zn takviyesi almaları önerilir. Term bebekler için yaşamın ilk yılı içinde rutin çinko desteği uygulanması gerekmese de 7. aydan itibaren çinkodan zengin diyet (3-8 mg/gün) önerilmektedir (32).

MANGANEZ

Manganez (Mn) tüm dokularda bulunan esansiyel bir eser metal olup normal karbonhidrat, aminoasit ve lipit metabolizması için gereklidir. Kemik ve kıkırdak gelişimi ile yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Temel bir besin olarak kabul edilir ve ATP üretimi ve kan pıhtılaşması gibi birçok biyolojik sürecin işlevi için çok önemlidir. Daha belirgin olarak Mn, karbonhidrat (piruvat karboksilaz) ve protein (arginaz) metabolizmasında yer alan birçok enzimin bir bileşenidir, süperoksit dismutaz (MnSOD) gibi çeşitli antioksidan enzimler tarafından kullanılır.

Çok düşük seviyelerde ihtiyaç duyulması nedeniyle eksikliği son derece nadir görülen Mn eksikliği, kilo kaybı ve kan pıhtılaşma sorunları ile karakterizedir. Eksikliği son derece nadir olmakla birlikte, Mn'ye aşırı maruz kalmaya bağlı toksisite daha yaygındır. Beyin dokusu özellikle savunmasızdır. Kronik olarak Mn'ye aşırı maruz kalma, manganizm olarak adlandırılan ve Parkinson hastalığına benzeyen motor semptomlarla ortaya çıkan nörolojik bir fenotipin başlamasına neden olur. Yenidoğanlarda hepatik fonksiyonların olgunlaşmamış olmasından dolayı Mn nörotoksisitesine yakalanma riski taşımaktadırlar. Uzun süreli paranteral beslenme (özellikle >0,1 mg/gün Mn sağlayan preparatlar ile) de risk faktörlerindendir. Hava ve su bile Mn kaynağı olup eksikliğinden çok toksisitesi ile karşılaşılması nedeniyle rutin olarak Mn desteği önerilmemektedir (33).

KROM

Krom (Cr), metalloenzimlerin bir bileşeni olarak bulunur ve çeşitli metabolik reaksiyonlarda koenzim olarak işlev görür. İnsülin etkisinin düzenleyicisi olarak da görev alır. Optimal Cr seviyelerinin varlığında, Cr insülin aktivitesini arttırdığı için daha az insülin gerekir. Eksikliğinde glukoz toleransında bozulma meydana gelir. Yetersiz beslenen bebeklerde bozulmuş glukoz toleransı, oral tedaviye yanıt verebilir. Cr toksisitesi nadir görülmekle birlikte uzun süre (≥6 hafta) yüksek dozda (≥600 µg/gün) alım sonrası gelişebilir. Önce böbrek yetmezliği, daha uzun süre (≥4 ay) ve daha yüksek doz alımı (1200-2400 µg/gün) sonrası karaciğer fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Rutin olarak Cr desteği önerilmemektedir. Ancak paranteral beslenmek durumunda olan; preterm ve 3000 gramın altındaki yenidoğanlar için 0,05-2 µg/gün, term 3-10kg arası yenidoğanlar için 2 µg/gün Cr'nin diyetle alımı tavsiye edilmektedir (34).

BAKIR

Bakır; hem sentezi ve demir emilimi için önemli bir katalizör olan temel bir eser elementtir. Malabsorbsiyon, yüksek doz çinko alımı veya genetik (Menkes hastalığı) kaynaklı olarak eksikliği görülebilir. Yeterli mineral takviyesi olmaksızın total paranteral beslenme uygulanan bebeklerde risk altındadır. Prematüre bebeklerde, hızlı büyüme kaynaklı gereksinim daha fazladır. Bakırın fetusa en çok üçüncü trimesterde transfer olup depolanması; eksikliğinin özellikler prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sık görülmesinin bir diğer sebebidir. Klinik olarak anemi, ataksi, miyelonöropati gelişebilir. Ağır eksiklik durumunda nötropeni, kırıklar dahil kemik değişiklikleri ve demir tedavisine dirençli anemi de görülebilir. Erken doğum yapan annelerin sütündeki bakır içeriği, miadında doğum yapan annelere göre biraz daha yüksektir. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve DSÖ, anne sütü almayan bebeklerin en az 50 µg/kg/gün bakır sağlayan formüllerle beslenmesini önermektedir (35, 36).

Önceleri sütün; bakır veya pirinç kaplarda ısıtılması veya saklanmasından kaynaklanan toksisite vakaları bildirilse de bu durumun aydınlatılıp, terk edilmesi sonrası bakır toksisitesi nadir görülmektedir. Bakır maruziyetinin akut toksik etkileri, yanlışlıkla veya kasıtlı olarak büyük miktarlarda bakır tuzları alan kişilerde tanımlanmıştır. Bakıra karşı ilk ve en sık bulgu mide bulantısıdır. Doza bağlı olarak, büyük miktarlarda bakır tuzu; GİS semptomlara (kusma, ishal, karın ağrısı, yoğun salya salgılama), çok organlı sistem yetmezliği, şok, koma ve sonunda ölüme yol açabilir. Yapılan çalışmalar; 3 aydan büyük çocuklarda 2 mg/L bakır içeren su tüketiminin hem ihtiyacı karşıladığını hem de güvenli olduğunu göstermektedir (36).

FLORÜR

Florür, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde diş çürüğü oluşumunu ve prevalansını azaltan tek besindir. Remineralizasyonu uyarıp, asit çürümesine karşı direnci artırarak dişleri korur, diş yapısını iyileştirir ve çocuklarda kalıcı dişlerin oluşumuna yardımcı olur. Florür toksisitesi bir endişe kaynağı olabilir. Serum Flor konsantrasyonunu arttığında; ilk belirtiler dişlerde beneklenme ve yaygın hasar görülmesidir. Kemik gelişim hızında artma ve ekzositoz da görülebilir. Temel kaynağı florlu içme suyudur. DSÖ içme sularında bulunması gereken flor

miktarını 0.5-1.5 ppm arasında, Sağlık Bakanlığı ise 1,5 ppm düzeyinde olmasını önermektedir. Oral flor takviyesi, sudaki flor seviyesi yetersiz olan bölgelerde yaşayan hastalarda diş çürüklerini önler. Ancak oral flor takviyesinin dozajı ve zamanlamasını özel olarak ele alan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Rutin olarak Flor takviyesi önerilmemektedir (37-39).

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde vitamin ve minerallerde eksiklik durumunda ortaya çıkabilecek klinik durumlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Vitamin ve minerallerin eksikliğinde görülen klinik durumlar (40)

Eksiklik	**Klinik Durum**
Selenyum	Dilate Kardiyomiyopati
Flor	Dişlerde çürüme
Manganez	Koagülasyon faktörlerinde azalma, kanama problemleri
Molibden	Hipoürisemi, konvülziyon
Krom	Glukoz toleransında bozulma
Bakır	Mikrositer anemi, nötropeni, osteoporoz
Çinko	Yara iyileşmesinde, kemik gelişiminde, boy uzamasında gecikme
A vitamini	Karanlıkta adaptasyonun azalması, malabsorbsiyon problemleri, gelişme geriliği
D vitamini	Rikets, hipokalsemi, tetani
E vitamini	Derin tendon reflekslerinde azalma, prematüre bebeklerde eritrosit hemolizi
K vitamini	Faktör 2,7,9,10, protein C ve S seviyelerinde azalma; kanama problemleri
B1 vitamini	Beri beri, Wernicke-Korsakoff Sendromu, kardiyomegali
B2 vitamini	Konjunktivite, glossit, fotofobi, keliatis, büyüme geriliği
B3 vitamini	Pellegra (Dermatit, Diyare, Demans), deliryum
B6 vitamini	Dirençli konvülziyon, hipokrom anemi, oksalüri
B7 vitamini	Propionik asidemi, Biotinidaz eksikliği, alopesi, konjunktivite
B9 vitamini	Megaloblastik anemi (nörolojik bulgu olmadan), glossit, büyüme geriliği
B12 vitamini	Megaloblastik anemi + nörolojik bulgular, hiperpigmentasyon
C vitamini	Skorbüt, diş eti kanamaları

Bazı hastalıkların tedavisinde vitamin ve mineraller kullanılmaktadır. Bronkopulmoner displazi gelişiminin engellenmesinde (preterm ve 1000 gr'dan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde), malnütrisyonu olan bebekte kızamık gelişirse tedavinin bir parçası olarak A vitamini; DEA ve yenidoğanın geçici tirozinemisinin tedavilerinde C vitamini; abetalipoproteinemi ve kistik fibrozis hastalıklarının tedavisinde E vitamini kullanılmaktadır. Akut gastroenteritte ve pnömonide çinko verilmesi hastalık süresini kısaltmaktadır. Bu gibi özel durumlarda ve eksikliklerine bağlı görülen hastalık ve klinik durumlarda vitamin ve mineral destekleri uygulansa da bunlar rutin uygulamalar değildir.

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde vitamin ve minerallerin fazlalığı durumunda ortaya çıkabilecek klinik durumlar Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Vitamin ve minerallerin fazlalığında görülen klinik durumlar (29-39)

Fazlalık	Klinik Durum
Selenyum	Ağızda sarımsak kokusu, saç-tırnak değişiklikleri
Flor	Dişte lekelenmeler
Manganez	Parkinson benzeri tablo
Molibden	Hiperürisemi
Krom	GİS bulguları
A vitamini	Kemiklerde ağrı, hepatosplenomegali, alopesi, hiperkeratonemi
D vitamini	Hiperkalsemi (kabızlık, polidipsi, poliüri)
E vitamini	Hipertansiyon, yorgunluk, görme ve gonadal problemler
B3 (Niasin)	Karaciğer hasarı, ülser
C vitamini	Oksalat taşı

KAYNAKÇA

1. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, Pavlic A, Bohan F, Anderson E, et al. Vitamin K: double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. 2019;20(4):896.
2. Akçay B, Alkan D. Yüksek Doz A, D, E ve K Vitamini Uygulamalarının Prematüre Komplikasyonları Üzerine Etkisi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2021;8(1):134-47
3. Araki S, Shirahata AJN. Vitamin K deficiency bleeding in infancy. 2020;12(3):780.1
4. Katar S, Özbek MN, Güzel A, Devecioğlu C, Eser S, Doçenti Y, et al. Yenidoğanlarda K vitamini eksikliğine bağlı intrakranial kanama. 2006;49:296-300
5. Ng E, Loewy ADJP, health c. Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns. 2018;23(6):394-7.
6. Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. British J Haematol 104: 430-437, 1999.
7. Sutor A, von Kries, Cornelissen EAM, McNinch AW. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. Thromb Haemost 81:456- 461,1999
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı; Yenidoğanlarda K vitamini Uygulaması. Genelge 2021/11; Sayı:67414668-010.06.02
9. Saner G. Besin Gereksinimleri. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediyatri. 4.baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi; 2011. p207-208.
10. Fettah-Dinlen, N., ‘‘Preterm bebeklerde kordon kanı 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile respiratuar distres sendromu gelişmesi arasındaki ilişkinin araştırılması’’, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 9-10 (2013).
11. Holick, M. F. Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine 2007;357(3):266-281.

12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD). Osteoporoz Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2022. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/OSTEOPOROZ_MKH2022.pdf?a=1 (Son erişim: 15.04.2023).
13. M.Akyuz, E.A. Ozkan; Nutritional Rickets Disease; Klinik Tıp Pediatri Dergisi, Cilt: 10 Sayı: 3 Mayıs - Haziran 2018
14. T.C. Sağlık Bakanlığı, D–vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-bp-liste/d-vitamini-eksikli%C4%9Fi-%C3%B6nleme-ve-kontrol-program%C4%B1.html, (2018).
15. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiewicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Sep 20;9:550. doi: 10.3389/fendo.2018.00550. PMID: 30294301; PMCID: PMC6158375
16. N. Üstün, F.Ovalı; 0-1 Yaş Bebeklerde Vitamin, Mineral ve Eser Element Desteği; Klinik Tıp Pediatri Dergisi Cilt: 10 Sayı: 1 Ocak - Şubat 2018
17. Gannon BM, Rogers LM, Tanumihardjo SA. Metabolism of Neonatal Vitamin A Supplementation: A Systematic Review. Adv Nutr. 2021 Jun 1;12(3):942-958. doi: 10.1093/advances/nmaa137. PMID: 33216111; PMCID: PMC8262574.
18. Kemnic TR, Coleman M. Vitamin E Deficiency. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30085593.
19. Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine. Perm J. 2022 Jun 29;26(2):89-97. doi: 10.7812/TPP/21.204. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35933667; PMCID: PMC9662251.
20. German Nutrition Society (DGE). New Reference Values for Vitamin C Intake. Ann Nutr Metab. 2015;67(1):13-20. doi: 10.1159/000434757. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26227083.
21. European Food Safety Authority: Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA J 2013;11:3408.
22. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, Mercolini L, Remião F, Nováková L, Mladěnka P, on behalf of The OEMONOM. Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*. 2021; 13(2):615. https://doi.org/10.3390/nu13020615
23. S.S. Yalçın, G. Pekcan, B. Tezel ve ark.;12-23 Aylık Çocuklarda Demir Kullanımı Araştırma Raporu; Ankara 2009
24. Özge Yılmaz. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisini Önleme Yaklaşımları. Journal of Health and Sport Sciences (JHSS), Vol.4, No.2, 2021
25. H. Cipil, S. Degirmencioglu. Demir Eksikliği Anemisi. Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2016;7(3):34-7
26. Ünal S,Yetkin S.Demir Eksikliği Anemisi.Katkı Pediatri Dergisi 2004; 16:327-345.
27. Oski AF, Brugnara C, Nathan GD. A Diagnostic Approach to the Anemic Patient. In: Nathan and Oski's ed. Hematology of İnfancy th and Childhood. 6 ed. W.B Saunders Company, Philadelphia. 2003; 409-419
28. B. Tunc: Iron Deficiency Anemia In Children. Turkhis J Pediatr Dis 2008;2(2):43-57
29. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokolleri, 2018
30. Tindell R, Tipple T. Selenium: implications for outcomes in extremely preterm infants. J Perinatol. 2018 Mar;38(3):197-202. doi: 10.1038/s41372-017-0033-3. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29298985; PMCID: PMC5967885.

31. Darlow BA, Austin NC. Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003312.
32. Ackland ML, Michalczyk AA. Zinc and infant nutrition. Arch Biochem Biophys. 2016 Dec 1;611:51-57. doi: 10.1016/j.abb.2016.06.011. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27317042.
33. Erikson KM, Thompson K, Aschner J, Aschner M. Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate. Pharmacol Ther. 2007 Feb;113(2):369-77. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.09.002. Epub 2006 Sep 22. PMID: 17084903; PMCID: PMC1852452.
34. Moukarzel A. Chromium in paranteral nutrition: too little or too much? Gastroenterology. 2009 Nov;137(5 Suppl):S18-28. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.048. PMID: 19874946.
35. WHO/FAO/IAEA. Trace elements in human nutrition and health. Geneva: World Health Organization, 1996:123–143
36. Araya, Magdalena*; Koletzko, Berthold†; Uauy, Ricardo*. Copper Deficiency And Excess In Infancy: Developing A Research Agenda. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 37(4):p 422-429, October 2003.
37. Fawell J., Bailey K., Chilton J., Dahi E., Fewtrell L., Magara Y. 2006. Fluoride in Drinking Water. IWA Publishing, London
38. Sağlık Bakanlığı. 2006. İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete, Sayı: 26290, Tarih, 15.09.2006.
39. Gupta, U. C. and Gupta, S. C. 2014. Sources and deficiency diseases of mineral nutrients in human health and nutrition: A review. Pedosphere. 24(1): 13–38.
40. R.M. Kliegman, B.F. Stanton, J. W. St. GEME III, Nelson Textbook of Pediatrics, Nineteenth Edition, Türkçe Çeviri; 2015; s 188-211

OYUN VE OKUL ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ

Uzm. Dr. Pınar GÜRSOY GÜVEN
Filiz Dolunay Aile Sağlığı Merkezi, Yakutiye, Erzurum
drpinargursoy@hotmail.com

GİRİŞ

Oyun çocukluğu dönemi 1-6 yaş, okul çocukluğu dönemi 6-12 yaş arası dönemi kapsar. Oyun ve okul çocuğu dönemlerinde, büyüme ve gelişmede, yeterli beslenme, vitamin ve mineral desteği en önemli belirleyicilerdir. Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) belirlemelerine göre Türkiye vitamin ve mineral desteğinde, Avrupa için geçerli önerilere dahil edilmektedir (1).

VİTAMİN DESTEKLERİ

A–Vitamini: Büyüme döneminde oldukça önemlidir**.** Büyüme, immun sistem, görme işlevleri ve birçok hücresel faaliyette görev alır. A vitamini eksikliği ülkemizde çok nadir görülmektedir. Avrupa bölgesinde profilaktik vitamin desteğine ihtiyaç yoktur. Eksiklik ile başvuran 1-5 yaş arası çocuklarda 200.000 IU A vitamini bir kez oral olarak verilebilir. Önceki yıllarda kızamık komplikasyonlarını önlemek için tavsiye edilen A vitamin desteğine artık gerek görülmemektedir.

Günlük diyetle alınması gereken A vitamini dozu 1-3 yaş için 300 µg/gün, 4-8 yaş için 400 µg/gün, 9-13 yaş için 600 µg/gün önerilmektedir. Toksik dozu aşmaması için çocuklarda 1800 retinol eş değeri (RE) geçmemesi gerekir. 2-6 yaş arasında günlük gereken A vitamini yarım kâse koyu yeşil yapraklı sebze veya 2,5 yemek kaşığı havuç ile karşılanabilir. A vitamini, yeşil sebzeler, havuç, kayısı, yumurta sarısı, karaciğer, balık yağı, süt ve peynirde bulunur (2,3).

C–Vitamini: Antioksidan olan C vitamini, immun sistem fonksiyonlarında, kollajen sentezinde, yara iyileşmesinde, skorbütün önlenmesinde ve demir emiliminde görevlidir. Diyette alınan C vitamini vücut çinko ve demirinin de daha yüksek oranda emilimini sağlar. C vitamini, annede eksiklik yoksa, ilk 6 ay bebek için sütten geçen miktar yeterliyken, sonrası için günlük beslenmede yer alan meyve ve sebzelerden ihtiyaç olan miktar karşılanabilir. DSÖ verilerine göre günlük alınması gereken C vitamini miktarı 6 yaşa kadar 20 mg dır. 1-3 yaş arası 15 mg/gün, 4-8 yaş 25 mg/gün, 9-13 yaş için 45mg/gün'dür. Yeşil yapraklı sebzeler, portakal, limon, mandalina gibi turunçgiller, brokoli, patates, lahana, kırmızı biber, kivi, üzüm, çilek C vitamininden zengin besinlerdir. C vitamini içeren besinler, bekledikçe zarar gördüğü için taze tüketilmelidir (2,6).

D–Vitamini: Çocuklarda büyüme ve gelişmesinde çok önemli bir yere sahiptir. Kemik ve kalsiyum metabolizması için, kalsiyum ve fosfor emilimi kilit vitamindir. Çocuklarda büyümenin hızlı olması nedeniyle D vitamin gereksinimi yüksek ve eksiklik riski fazladır. Günlük 30 dakika yüz veya üst/alt ekstremitelerin alt kısımlarının güneş ışığı ile teması, 6 yaşa kadar günlük diyette alınması tavsiye edilen 400 IU D vitaminin sentezlenmesi için yeterlidir. Dünya Sağlık Örgütü D vitamini destekli günlük gereken miktarda süt tüketmeyen, günlük düzenli D vitamini sentezi için güneşe çıkmayan çocuklar için tüm çocukluk döneminde 200IU/gün D vitamini almalarını önermektedir. Bu miktar günlük 5µg a denk gelir. 1µg=40IU Vitamin D' ye

eş değerdir. D vitamini besinler içinde en çok balık yağında bulunur. Karaciğer, süt ve yumurta da D vitamini içerir. D vitamini ile güçlendirilmiş sütlerin litresinde ortalama 400IU D vitamini bulunmaktadır (2,3).

K–Vitamini: Başta pıhtılaşma faktörleri olmak üzere vücutta çok önemli yapıların sentezinde görev alan vitamindir. Yenidoğan dönemi tek doz uygulanan proflaksi sonrası, ilerleyen yaşlarda çocuklarda özel durumlar dışında eksikliğine sık rastlanan bir vitamin değildir (karaciğer hastalıkları, uzun süreli ishaller vs). Günlük gereken K vitamini 1-3 yaşta günlük 30 gr, 4-8 yaşta günlük 55 gr, 9-13 yaşta günlük 60 gr'dır. Uygun bir diyetle günlük 100-150 gr K vitamini alınabilir. K vitamini bitkisel veya hayvansal çoğu kaynakta bulunur. En çok yeşil yapraklı sebzeler yeşil çay olmak üzere kuru baklagiller, yumurta, karaciğer, tereyağı, peynir ve balıkta bulunur (2,4).

MİNERAL DESTEKLERİ

İyot: Beyin gelişimi ve büyümenin düzenlenmesinde kritik rolü olan iyot, tiroid hormonu sentezi için gerekli eser elementtir**.** Eksikliğinde hipotiroidi ve guatra neden olur. İyot eksikliği olan bölgelerde bebeklik döneminde destek tedavisi verilir. İlerleyen dönemlerde iyotlu tuz ile eksikliğin etkin bir şekilde önüne geçilebilir. İyot eksikliğinin önlenmesi için 1-5 yaşta 90 µg/gün, 6-12 yaşta 120 µg/gün iyot gerekir. İyotlu tuz ve tuzlu su balıkları başlıca iyot kaynaklarıdır. İyot eksikliklerinin önlenmesinde tuz iyotlanması evrensel bir çözümdür (2,7).

Çinko: Nükleik asit metabolizması, protein sentezi ve immün sistem üzerindeki etkileriyle büyüme ve gelişme üzerinde oldukça etkilidir. Besin desteği ile ihtiyaç karşılanamıyorsa takviyesi önerilir. 1-3 yaşta 3 mg/gün, 4-8 yaşta günlük 5 mg/gün, 9-13 yaşta 8mg/gün alınması gerekir. Çoğu besin maddesinde bulunan çinko hayvansal besinlerden alınırsa emilimi daha yüksektir. Et, karaciğer, balık, peynir, kuru yemiş, kabuklu deniz mahsulleri ve baklagiller çinkodan zengin besinlerdir (2,4).

Kalsiyum: Kemik ve kas yapısı için çok önemlidir. Hem hücre içi, hem hücre dışında, vücut için çok sayıda fonksiyonda görev alır. Büyüme ve gelişmenin ana elementlerindendir. Diyetle alınması gereken günlük kalsiyum miktarı 1-3 yaşta 500mg/gün, 4-8 yaşta 1000mg/gün, 9-18 yaş 1300mg/gündür. Çocuklarda diyette eksiklik olması çok önemli kemik ve iskelet sistemi başta olmak üzere patolojilere sebep olabilir. Bu nedenle çocuklarda beslenmenin kalsiyumdan zengin besinler ile desteklenmesi gerekir. En önemli kalsiyum kaynağı süt ve süt ürünleridir. Sonrasında pekmez, kuru yemişler, kuru meyveler, yeşil sebze ve kuru baklagillerdir. Yumurta, çilek, turunçgiller de kalsiyum içeren besinlerdir. 1 su bardağı sütte ortalama 220 mg kalsiyum vardır. 1-3 yaşta günlük 2 bardak, 4-8 yaşta 3-4 bardak süt günlük kalsiyum ihtiyacını karşılar (2,3,4,6).

Florür: Florür başlıca diş ve kemiklerin yapısına katılır. Eksikliğinde diş çürüklerine sık rastlanır. Günlük olarak 1-3 yaşta 0,7 mg, 4-8 yaşta 1 mg flor alınmalıdır. En önemli kaynak sudur. İçme suyu ile yeterli flor alınamıyorsa 6 ay itibari ile sistemik ya da yerel florit desteği tavsiye edilir. Yerel uygulama diş hekimleri tarafından uygulanabilir veya florürlü diş macunları kullanılarak yapılabilir. Sistemik uygulama için en kolay yol içme suların florlanmasıdır. Sütlerin florlanması, flor damlası veya çiğneme tabletlerinin kullanımı da yapılabilir. Ayrıca çay ve deniz ürünlerinde de flor bulunur (2,7).

Demir: Vücuttaki en önemli elementlerden demir, başta hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar ve çeşitli enzimlerin yapısında bulunur. Ülkemizde ve dünyada en sık karşılaşılan nutrisyonel eksiklik demir eksikliği anemisidir. Çocuklarda enfeksiyonlara yatkınlığı artırırken, büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle demirde eksiklik oluşmadan önce önlem almak gerekir. Miadında doğan bebeklerde depolardaki doluluk nedeniyle ilk 4 ay anemi beklenmezken, sonrasında artan ihtiyaç, diyete inek sütünün girmesi ile emilimin azalması gibi nedenlerle demir eksikliği anemisi görülme riski artar. Bunu önlemek için uygun zamanda diyete kırmızı et eklenmeli, demir emilimini artıran C vitamini desteği sağlanmalı, anne sütü alımı 2 yaşa ve sonrasına kadar devam ettirilmeli, bebek-çocuk anne sütü almıyorsa demirden zengin mamalarla beslenme desteklenmelidir.

Ülkemizde 4-12 ay arası profilaktik demir tedavisi uygulanmaktadır. Sonrasında anemi varsa tedaviye başlanmalıdır. Günlük gereken demir miktarı 1-3 yaş çocuklar için; 7 mg/gün, 4- 8 yaş için; 10 mg/gün, 9-13 yaş için; 8mg/gündür. Kırmızı et ve balık en önemli demir kaynaklarının başında gelir. Karaciğer, kuru baklagil ve tahıllar, koyu yeşil sebzeler, incir, üzüm, mayalı ekmek de demir kaynakları olarak sayılabilir. Süt, süt ürünleri ve ekmek de demir ile zenginleştirilebilirler. Besinlere eklenen veya beraber alınan C vitamini de demir alınımını artırır. Hayvansal gıdalardaki demirin emilimi daha yüksektir. Bitkisel gıdalardaki demir hayvansal gıdalarla birlikte alınırsa biyoyararlanımı artar (2,5,7).

Çocuklarda günlük olarak besinlerle alınması önerilen vitamin ve mineral miktarları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çocuklarda Bazı Vitamin ve Mineraller için Diyet Referans Alımları

YAŞ	A µg	C mg	D µg	E mg	K µg	B1 mg	B2 mg	B3 mg	B6 mg	Folat µg	B12 µg	Zn mg	Fe mg
1-3	300	15	15	6	30	0,5	0,5	6	0,5	150	0,9	3	7
4-8	400	25	15	7	55	0,6	0,6	8	0,6	200	1,2	5	10
9-13	600	45	15	11	60	0,9	0,9	12	1	300	1,8	8	8

ÇOCUKLARDA ÇOKLU VİTAMİN-MİNERAL KULLANIMI

Çocuklarda büyüme ve gelişmeyi sağlamak, iştahını artırmak, hastalıklara karşı direnci artırmak gibi sebeplerle çoklu vitamin ve mineral preparatları çoğunlukla ailelerin isteği üzerine sağlık çalışanları tarafından başlanmaktadır. Ancak şu bilinmelidir ki; sağlıklı bir çocukta uygun, düzenli ve yeterli beslenme sağlanması, tüm gereken vitamin ve mineral ihtiyaçlarını karşılamak için yeterlidir. Çoklu vitamin ve mineral desteği yeterli beslenmenin sağlanamadığı, yeterli kalori alamayan, beslenme için yeterli ekonomik gücü olmayan, kronik hastalığı olan (kistik fibrozis, karaciğer hastalıkları, barsak hastalıkları vs.), ihmale uğrayan çocuklar için düşünülmelidir. Ayrıca ciddi iştahsızlık sorunu olan, gıda seçme ve gıda reddi nedeniyle sağlıklı bir beslenme sağlanamayan çocuklarda destek tedavisi başlamak gerekir. Bu çocuklara doğru zamanda ve doğru dozda vitamin ve mineral desteği yapılmalıdır (2,6,7).

KAYNAKÇA

1. Guidelines For The WHO European Region With Emphasis on The Former Soviet Countries. Chapter 4: Vitamins In: Feeding and Nutrition of Infants and YoungChildren. Revised 2003. No:87 s:69- 80.
2. Maqbool A.,Parks E.P., Shaikhkhalil A.,Panganiban J., Mitchell J. A., Stallings V. A. Nutritional Requiremens. Kliegman R.M.,ST Geme J.W., Blum N.J. Shah S.S.,Tasker R.C. Nelson Textbook of Pediatrics.21th.edu. 2021Part 5. Syf: 1754-92
3. Bereket A. Kalsiyum ve D vitamini metabolizması. Türkiye Klinikleri:119-123. Vitaminler ve Mineraller Özel Sayısı 2006;2:47-55.
4. Merdol Kutluay T. Vitamin ve mineral kaynakları. Türkiye Klinikleri Vitaminler ve Mineraller Özel Sayısı 2006;2:12-25.
5. Türk Hematoloji Derneği Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011,Syf 16-20.
6. Sarı S. Çocuklarda Vitamin ve Mineral Desteği Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2017;13(1):52-7.
7. Çamurdan D.A. Bebeklikten Okul Öncesi Döneme kadar Vitamin ve Mineral Desteği Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2007;1:52-9

ADOLESAN DÖNEMDE VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ

Uzm. Dr. Hacı Ahmet AYDEMİR
Kayakyolu Aile Sağlığı Merkezi, Palandöken, Erzurum
ahmetaydemir29@gmail.com

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre adolesan dönem çocukluktan yetişkinliğe geçişteki 10-19 yaş arası dönemi kapsamaktadır. Hayatın bu döneminde bireyde gerek fiziksel gerekse psikososyal açıdan yetişkin dönemi etkileyecek pek çok değişiklik meydana gelir.

Fiziksel gelişmedeki artışla beraber deri altı yağ dokusunda, vücut kas kitlesinde, kemik mineral yoğunluğunda değişiklikler olur. Vücutta meydana gelen bu değişimlerde besin, vitamin, mineral gereksinimleri hayatın önceki dönemlerine göre belirgin olarak artış gösterir. Dolayısıyla adolesan dönemdeki doğru beslenme yetişkin döneme geçişte oldukça önemlidir (1).

Osteoporoz bilindiği üzere dünya genelinde milyonları etkileyen bir metabolik hastalıktır (2, 3). Osteoporoz erişkin dönemin hastalığı olarak bilinse de aslında temelleri adolesan dönemde atılmaktadır. Adolesan dönemde kemik mineral yoğunluğunun artışı ile erişkin dönemdeki kemik kitlesinin yaklaşık %37'si kazanılır ve birey 20 yaşına geldiğinde erişkin kemik kitlesine erişilmiş durumdadır (1). Ayrıca birey adolesan dönemde erişkin dönemde erişeceği boyun yaklaşık %15-20'si ve kilonun yaklaşık %50'sini kazanmaktadır (4). Bu durum göz önüne alındığında adolesan dönemde kemik mineral yoğunluğunu destekleyecek doğru beslenmenin kişinin geri kalan hayatında ne kadar önemli olduğu tartışmasızdır. Kas, kemik, yağ doku bileşenlerinde artan sentez artan kalori ihtiyacının yanı sıra vitamin B, folik asit, vitamin A, vitamin C, çinko, demir gibi sayısız bileşende de ihtiyaç artışı ile sonuçlanır.

Fiziksel gelişimin yanında bireyde benzer şekilde psikososyal gelişimde de bir gelişim atağı yine bu dönemde meydana gelmektedir. Bireyin beden algısı değişiklik göstermekte, vücudu ile daha fazla ilgilenmekte ve psikososyal ve cinsel açıdan erişkin döneme adım atılmaktadır. Değişen beden algısı ile kadın cinsiyette daha fazla olmak üzere birey kilosuna daha fazla dikkat etme davranışı geliştirmektedir. Değişen beden algısı ile birlikte birey dış görünüşüne daha fazla önem vermekte ve yeme bozukluğu davranışı gelişebilmektedir. Genel olarak kadın cinsiyeti daha fazla etkileyen yeme bozukluklarının temeli de yine adolesan dönemde atılmaktadır (5-7). Tüm bunlar göz önüne alındığında erişkin dönemde bireyin doğru beslenme davranışı kazanması ve fiziksel, psikososyal, cinsel yönden doğru şekilde gelişimini tamamlaması açısından adolesan dönem beslenmesi önemlidir.

ADOLESAN DÖNEMDE VİTAMİN DESTEĞİ

Adolesan dönemde günlük vitamin ve mineral ihtiyacı ve bu vitaminlerin bulunduğu besin kaynakları Tablo 1'de sunulmuştur (8).

Tablo 1. Adolesan dönemde alımı önerilen vitaminler ve bulunduğu besinler (8)

	Yaş Grubu	Günlük Önerilen Miktar	Kaynak
Vitamin A- Retinol (vitamin A1) *	9-13 yaş 14-18 yaş	600 (1700 üst limit) 900 (Erkek), 700 (Kız) (Kız ve Erkek için 2800 üst limit)	Karaciğer, süt ürünleri (yağsız süt hariç), yumurta sarısı, yeşil sebzeler, turunçgiller
Tiamin (Vitamin B1)	9-13 yaş 14-18 yaş	0,9 mg/gün Kız: 1,0 mg/gün Erkek: 1,2 mg/gün	Karaciğer, et, süt, tahıl, bakliyat, fındık
Riboflavin (Vitamin B2)	9-13 yaş 14-18 yaş	0,9 mg/ gün Kız: 1,0 mg/gün Erkek: 1,3 mg/gün	Süt, süt ürünleri, karaciğer, et, tüm tahıllar, yeşil lifli sebzeler
Niasin (Vitamin B3)	9-13 yaş 14-18 yaş	12 mg/gün Kız: 14 mg/gün Erkek: 16 mg/gün	Et, balık, tüm tahıllar, yeşil lifli sebzeler
Pridoksin (Vitamin B6)	9-13 yaş 14-18 yaş	1 mg/gün Kız: 1,2 mg/gün Erkek: 1,3 mg/gün	Et, karaciğer, tüm tahıllar, fıstık, soya
Pantotenik asit (Vitamin B5)	9-13 yaş 14-18 yaş	4 mg/gün 5 mg/gün	Et, sebzeler
Biyotin	9-13 yaş 14-18 yaş	20 µg/gün 25 µg/gün	Et, sebzeler
Folik asit	9-13 yaş 14-18 yaş	300 µg/gün 400 µg/gün	Et, balık, peynir, yumurta
Kobalamin (Vitamin B12)	9-13 yaş 14-18 yaş	1,8 µg/gün 2,4 µg/gün	Et, yumurta sarısı, bira mayası, intestinal flora
Askorbik asit (Vitamin C)	9-13 yaş 14-18 yaş	45 mg/gün Kız: 65 mg/gün Erkek: 75 mg/gün	Meyve, sebze
Vitamin D3 (3-kolekalsiferol)	İnfant dönem sonrası	600 IU/gün	Güneş ışığına maruz kalma, süt, tahıl, ekmek, yumurta sarısı, balık yağı
Vitamin E (Vitamin E/Serum lipid oranı)	İnfant dönem sonrası	>0,8 mg/gün**	Bitkisel yağlar, tohumlar, ceviz, yeşil lifli sebzeler

*1 µg retinol=3,3 IU vitamin A=1 RAE-Retinol Activity Equivalent

** Vitamin E düzeyi serum lipid düzeyi ile artar. Bu nedenle vitamin E durumu Vitamin E/serum lipid oranı ile belirlenir. Malabsorbsiyonu olmayan bir bireyde Vitamin E eksikliği beklenmez.

Vitamin K: Pıhtılaşmadaki rolü haricinde kemik sağlığı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Vitamin D, kalsiyum ile birlikte kemik mineral yoğunluğunu artırmasının yanı sıra

ileri yaşta gözlenen kemik kırıklarını azalttığı bilinmektedir. K1 (filloquinon) yeşil bitkilerden, K2 (menaquinon) ise balık ve etten elde edilir. Yapay şekli olan menadion (K3) barsak florası tarafından K2'ye dönüştürülür. Özellikle K2'nin osteoblastik aktiviteyi artırırken osteoklastik aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (9-12).

ÖNERİLEN DOZUN ÜZERİNDE OLUŞABİLECEK TOKSİK DURUMLAR

Vitaminlerin günlük önerilen dozlardan daha yüksek miktarda alınması sonucu oluşabilecek toksik etkiler aşağıda sunulmuştur (8):

Vitamin A: Çocuklarda kronik olarak günlük 6000 μg alımda toksik etkiler görülebilir. Çocuk yaş grubu erişkin popülasyona göre toksik etkilere daha duyarlıdır (13). Baş ağrısı, kusma, kuru kaşıntılı deri, ağız kenarında fissürler, kellik, kemik anomalileri, hepato-splenomegali, kafa içi basınç artışına bağlı diplopi, irritabilite, stupor görülebilir. Ekstrem durumlarda ölümle bile sonuçlanabilir (8).

Tiamin (Vitamin B1): Doğal yoldan alımında yan etki, toksisite bildirilmemiştir. Aşırı alımda kaşıntı, anaflaksi gözlenebilir.

Riboflavin (Vitamin B2): Doğal yoldan alımında yan etki toksisite bildirilmemiştir.

Niasin (Vitamin B3): Doğal yoldan alımında toksisite gözlenmemiştir. İlaçlarla ve destek ürünleriyle fazla alımda yanma, karıncalanma, kaşıntı ayrıca yüzde, göğüste, kollarda kızarıklık gözlenebilir. Çok fazla miktar alımlarda kolestatik sarılık, hepatotoksisite, gastrointestinal yan etkiler gözlenebilir. Genel olarak tolere edilebilen doz günlük önerilen dozun iki katı şeklindedir.

Piridoksin (Vitamin B6): Doğal yollardan alımda toksisite bildirilmemiştir. Fakat uzun süre günlük 100 mg/gün olacak şekilde alımlarda yetişkinlerde ataksi ve sensoriyal nöropati bildirilmiştir.

Biyotin: Çok yüksek dozlarda bile toksik etki bildirilmemiştir.

Folik asit: Normal yollardan yüksek dozlarda alımında toksik etki bildirilmemiştir. Ancak fazla alımı Vitamin B12 eksikliğinin geç tanı almasına sebep olabilir. Enjeksiyon ile alımı nörotoksisite sebebi olabilir.

Kobalamin (Vitamin B12): Hematopoeziste, santral sinir sisteminin myelinizasyonunda ayrıca zihinsel ve psikomotor gelişimde oldukça önemli rolü vardır. Maternal B12 eksikliği bağımsız bir risk faktörü olarak bebekte nöral tüp defektine sebep olabilir. Çocukluk çağındaki vakaların çoğu spesifik emilim defektlerinden kaynaklanır. Çocukluk döneminde erken tespiti önemlidir. Çünkü dönüşümsüz nörolojik hasara sebebiyet verebilir. Vitamin B12'nin fazla alımı böbreklerden atılır. Ancak kas ağrıları, anksiyete, gastrointestinal yan etkiler, görmede bulanıklık gözlenebilir.

Vitamin C: Günlük <2 g olması hâlinde yetişkinlerde yan etki gözlenmemiştir. Çok fazla miktarda alımı karın ağrısı ve osmotik diyare gibi gastrointestinal etkilere sebep olabilir. Tolere edilebilir alım 9-13 yaşta 1,2 g, 14-18 yaşta 1,8 g dır.

Vitamin D: Günlük tolere edilebilir doz 1 yaş üzeri çocuklarda ve yetişkinlerde 2000 IU dur. Güneşe maruziyetle intoksikasyon gözlenmez. Dışardan alımla intoksikasyon mevcuttur. D–vitamini intoksikasyon bulguları hiperkalsemiye sekonder gelişir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, pankreatit gibi gastrointestinal yan etkiler ayrıca QT uzaması ve aritmiler gibi hiperkalseminin

kalp üzerine etkileri görülebilir. Letarji, hipotoni, bilinç değişikliği, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyonlar ve hatta koma hiperkalseminin santral sinir sistemini etkilenmesi sonucunda gözlenebilir (8). Kalsiyum adolesan dönemde demir ile birlikte artan büyüme gereksinimlerinin önemli kaynağıdır. En önemli kaynağı süt ve süt ürünleridir. Ortalama bir bardak süt yaklaşık 300 mg kalsiyum içerir. Adolesan dönemde günlük ortalama 1200-1500 mg kalsiyum alınması önerilmektedir (14). Süt ve süt ürünlerini yeterli miktarda tüketmeyen bireylerde kuru baklagil, yeşil yapraklı sebzeler, taze ve kuru meyveler, tahin gibi besin maddeleri açığı kapatmak için tüketilmelidir (15).

ADOLESAN DÖNEMDE MİNERAL DESTEKLERİ

Mineraller (eser elementler) vücut ağırlığının <%0,01 kadarını oluşturmasına rağmen sahip oldukları fonksiyonlar açısından oldukça önemlidir. Normal beslenen bir bireyde eser element eksikliği gözlenmesi beklenmez. Çocukluk ve adolesan çağda bireyler eser element eksikliklerine karşı hassastır. Büyümenin artışı ile bu elementlere talep artmaktadır. Artan talebin karşılanmaması durumunda eksikliğin sebep olduğu hasar belki de bireyin yaşamının tamamını etkileyebilir. Demir eksikliği ve iyot eksikliği durumunda beyin gelişiminin olumsuz etkilenmesi buna en iyi örneklerdendir. Adolesan dönemde alımı önerilen eser elementler ve besin kaynakları Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Eser Elementler (8)

Eser Elementler	**Kaynak**
Demir	Et, yumurta, tahıllar
Bakır	Karaciğer, et, kabuklu yemişler, tahıl, bakliyat,
Çinko	Et, tahıl, peynir, kabuklu yemişler, balık ve deniz ürünleri
Selenyum	Et, sarımsak, deniz ürünleri, tüm tahıllar
Krom	Et, tahıllar, meyve ve sebzeler
Flor	Deniz ürünleri, su
İyot	Deniz ürünleri, iyotlu tuz
Molibden	Bakliyat, tahıl, karaciğer
Manganez	Ceviz, et, tahıl, çay
Magnezyum	Yeşil yapraklı sebzeler, tam tahıl ürünleri, kurubaklagiller ve sert kabuklu meyveler (16)

Demir ve Çinko: Adolesan dönemde artan ihtiyaç sebebiyle demir eksikliği oluşabilmektedir. Çinko eksikliği demir eksikliği ile birlikte sıklıkla gözlenmektedir. Demir eksikliğinin demir eksikliği anemisine sebep olmasının haricinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, psikiyatrik hastalıklar (unipolar depresyon, bipolar duygudurum bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, anksiyete bozukluğu) açısından risk faktörü olduğu, ayrıca kognitif fonksiyonlar, sensorimotor gelişim üzerinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (17, 18). Çinko

destekleri diyare, pnömoni şiddetini azaltmaktadır (8). Çinkonun bağışıklık sistemi, yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bilinmektedir.

İyot: İyot eksikliği başta hipotiroidizm olmak üzere başka birçok hastalığa ve büyüme gelişmede geri kalmaya sebep olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı doğumdan itibaren ve büyüme atağının en fazla olduğu adolesan dönemde de iyot alımı doğru beslenme ile desteklenmelidir. Tuz alımı azaltılmalı ancak kullanılan tuzun iyotlu olmasına dikkat edilmelidir.

Sodyum ve Potasyum: Erişkinden farklı olarak K miktarı 90 nmol/gün dozunun altında, Na miktarı ise 2g/gün civarında olmalıdır. Potasyum ve sodyum pek çok biyokimyasal süreçte önemli rol alan elementlerdir. Sebze ve meyvelerde eser miktarda bulunan bu elementlerin en çok alındığı besin maddesi tuzdur. Tuzun önerilen miktarların üzerinde tüketilmesi hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski başta olmak üzere böbrek hastalıkları, osteoporoz, hipertansiyona bağlı inme ve bazı kanserlerin riskini artırmaktadır. Tuz tüketme davranışı büyük ölçüde bir alışkanlık olup bireylerin çocukluklarında tuzlu besleniyorlarsa gençlik ve yetişkinlikte de öyle devam etmektedir (4).

Adolesan Beslenmesinde Tuz Önerileri:(15)

- Tuz tüketimi azaltılmalıdır ve DSÖ önerileri uygulanmalıdır. (Günde 1 tepeleme çay kaşığı veya 1 silme tatlı kaşığı.)
- Besinlerin içeriğinde sodyum zaten bulunduğundan yemek pişirilirken fazla tuz atılmamalıdır.
- Sofrada tuzluk bulunmamalı, yemek esnasında ekstradan tuz eklenmemelidir.
- Paketli gıdalarda bulunan monosodyum glutamat, sodyum nitrat, sodyum bikarbonat, sodyum sitrat, sodyum askorbat gibi besinin tuz oranını artıran sodyumlu katkı-koruyucu bileşiklerin tüketimine dikkat edilmelidir.
- Soya sosu, ketçap, barbekü sos, tartar sos, salsa sos, hardal, makarna sosu gibi hazır sosların, atıştırmalık ürünlerin (cips, tahıllı bar, meyveli bar, patlamış mısır vb.), tuzlanmış kuru yemişlerin, turşu ve salamura, balık konserveleri, tuzlanmış, tütsülenmiş ve/veya salamura edilmiş et ve balık ürünleri ile aromalı/aromasız, doğal/doğal olmayan mineralli içeceklerin tüketimi yüksek tuz içerikleri nedeniyle azaltılmalıdır.
- Geleneksel olarak evde hazırlanan turşu, salça, tarhana, kurut, yaprak salamurası vb. yiyecekler hazırlanırken tuz oranı azaltılmalı, tüketilmeden önce suda bekletilip yıkanmalı ve aşırı tüketiminden kaçınılmalıdır.
- Satın alınan işlenmiş ürünlerin etiket bilgisi mutlaka okunarak tuzsuz ya da tuzu azaltılmış ürünler tercih edilmelidir.
- Ev dışı beslenmede tuz içeriği az olan besinler tercih edilmelidir.
- Tuz kullanımı yerini alabilecek doğal lezzet arttırıcılar (soğan, sarımsak, baharatlar, limon, sirke, biber vb.) kullanılmalıdır.

Adolesanda Vejetaryen Beslenme:

Vejetaryen beslenme erişkin dönem ve adolesan dönemde artış göstermektedir. Sağlıklı bir erişkin olmanın temelini oluşturan adolesan dönemde bu tarz beslenen bireylerin vitamin ve mineral gereksinimlerini karşılaması oldukça önemlidir. Birey kısıtlı hayvansal ürünlerin tüketildiği vejetaryen beslenme tiplerinden birini benimsemişse günlük olarak kesinlikle 1-2 porsiyon hayvansal ürün diyetinde bulunmalıdır. Diğer yandan bireyin beslenme tarzında hiçbir hayvansal ürün bulunmuyorsa gereksinimleri karşılayacak kuru baklagiller/soya (2 porsiyon) ve yağlı tohumların (1 porsiyon) günlük diyete eklenmesi önemlidir. Ayrıca bireyin

adolesan dönemde akranlarından kilo olarak geri kalmaması açısından sağlıklı atıştırmalıkların diyete eklenmesi gerekmektedir (19, 20). Vejetaryen beslenmede alımı azalan veya artan besin kaynakları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Vejetaryen Beslenmede Alınan Besinlerin Oranı (15)

Yüksek	**Düşük**
Karbonhidrat	Protein
Lif	Doymuş yağ
Omega-6	Omega-3
Karotenoid	Retinol
Folik asit	B12 vitamini
Vitamin C	Demir
Vitamin E	Çinko
Magnezyum	Kalsiyum

Vejetaryen beslenenlerde normal beslenen bir bireye göre vitamin D düzeyleri de düşüktür. Kalsiyum alımı ve vitamin D'nin erişkin dönemdeki kemik sağlığı üzerine etkileri bilindiğinden bu bireylerde vitamin D ve kalsiyum destekleri faydalı olacaktır. Ayrıca bu bireyler vitamin B12 düzeyleri düzenli takip edilmeli vitamin B12'den zenginleştirilmiş gıdalar tüketilmeli ve eksiklik durumunda desteklenmelidir.

EPA-omega 3 ve DHA-omega 6 diyetle alınan esansiyel yağ asitlerinin vücuttaki uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi şekilleridir. Vejetaryen bireyde EPA-omega 3 eksik alınmaktadır. Bu eksikliği kapatacak EPA-omega 3'ün bol olduğu ürünler diyete eklenmelidir.

Vejetaryen beslenen bireylerde demir eksikliği hayvansal gıdalarla beslenen bireylerden daha sıktır. Askorbik asit (vitamin C)'in demir emilimini artırdığı bilinmektedir. Bitkisel demirin biyoyararlanımı hayvansal demire göre düşük olsa da öğünlerde vitamin C alımı demirin eksik alımını önlemek açısından önemlidir.

KAYNAKÇA

1. Hochberg Ze, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. Hormone Research in Paediatrics. 2002;58(1):39-51.

2. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. The Lancet. 2011;377(9773):1276-87.

3. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. European journal of rheumatology. 2017;4(1):46.

4. Organization WH. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world: World Health Organization; 2019.

5. Demirer B, Yardimci H. Güncel Dsm-V Kilavuzuna Göre Yeme Bozukluklarinin İncelenmesi. Sağlik Bilimlerinde Multidisipliner Araştirmalar. 2020:275.

6. Hasan HÇ. Ergenlerde yeme bozukluğu görülme sıklığı ve ruhsal semptomlarla ilişkisi. Turkish Journal of Public Health. 2017;15(2):96.

7. Köseoğlu SZA, Tayfur AÇ. Adolesan Dönemi Beslenme ve Sorunları Nutrition and Issues in Adolescence Period. Güncel Pediatri. 2017;15(2):44-57.

8. Robert M. Kliegman M. Nelson Textbook of Pediatrics. 20 ed. Robert M. Kliegman M, editor2016.

9. Weber P. Vitamin K and bone health. Nutrition. 2001;17(10):880-7.

10. Ahmad SS, Karim S, Ibrahim IM, Alkreathy HM, Alsieni M, Khan MA. Effect of Vitamin K on Bone Mineral Density and Fracture Risk in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. Biomedicines. 2022;10(5):1048.

11. Alonso N, Meinitzer A, Fritz-Petrin E, Enko D, Herrmann M. Role of vitamin K in bone and muscle metabolism. Calcified Tissue International. 2023;112(2):178-96.

12. Liu Y, He Y, He B, Kong L. The anti-osteoporosis effects of vitamin K in postmenopausal women. Current Stem Cell Research & Therapy. 2022;17(2):186-92.

13. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. The American journal of clinical nutrition. 2006;83(2):191-201.

14. Büyükgebiz B. Adolesanda Beslenme. Adolesanda Beslenme. 2016:103.

15. Gülerman HF, Ünal F, Çetin F. Okul Çocukluğu ve Ergen Beslenme Rehberi. Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği. 2020. Available at: https://www.pedgastro.org/doc/rehber/ergen_beslenmesi.pdf

16. Baysal A. Magnezyum ve Sağlığımız. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2013;41(2):97-8.

17. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren M-C. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2004;158(12):1113-5.

18. Chen M-H, Su T-P, Chen Y-S, Hsu J-W, Huang K-L, Chang W-H, et al. Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. BMC psychiatry. 2013;13:1-8.

19. Karabudak E. Vejetaryen beslenmesi. Ankara: Sağlık Bakanlığı. 2012.

20. Özcan T, Baysal S. Vejetaryen beslenme ve sağlık üzerine etkileri. Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi. 2016;30(2):101-16.

ERİŞKİN DÖNEMDE VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ

Doç. Dr. Kenan TAŞTAN
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum
k.tastan@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Günümüzde sağlıklı bir yaşam sürdürmek için beslenme alışkanlıklarına dikkat etmek önemli bir konu hâline gelmiştir. Sağlıklı bir diyet, vücudun ihtiyaç duyduğu vitamin ve mineralleri karşılayarak genel sağlık durumunu iyileştirir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, besinlerden alınan vitamin ve mineral miktarları yetersiz olabilir veya bazı bireylerin vücutları vitamin ve mineral emiliminde zorluklar yaşayabilir. Bu gibi durumlarda, vitamin ve mineral destekleri önemli bir rol oynayabilir. Bu makalede, erişkin dönemde vitamin ve mineral desteğinin önemi ve etkileri üzerine odaklanılacaktır.

VİTAMİN DESTEKLERİ

Erişkinler için vitamin destekleri, vücudun optimal sağlığını desteklemek için kullanılan takviyelerdir. Özellikle yoğun çalışma temposuna sahip kişiler, stres altında olanlar veya beslenme düzeninde eksiklikleri olanlar için bu destekler faydalı olabilir. B vitamini kompleksi, C vitamini, D vitamini ve E vitamini gibi vitaminler, genellikle erişkinlerin ihtiyaç duyduğu temel takviyeler arasında yer alır. Araştırmalar, B vitamini takviyelerinin enerji metabolizmasını destekleyerek yorgunluğu azaltabileceğini ve bağışıklık sistemini güçlendirebileceğini göstermektedir. C vitamini, antioksidan özellikleri sayesinde serbest radikallerle savaşır ve bağışıklık sistemini destekler. D vitamini, kemik sağlığını ve kalsiyum emilimini iyileştirirken, E vitamini ise hücreleri oksidatif stresin neden olduğu hasara karşı korur.

MİNERAL DESTEKLERİ

Mineral destekleri, vücudun normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gereken mineralleri sağlamak amacıyla kullanılan takviyelerdir. Kalsiyum, magnezyum, demir ve çinko gibi mineraller, erişkinler için önemli olan bazı temel desteklerdir. Kalsiyum, kemik sağlığını korurken, magnezyum sinir sistemi ve kas fonksiyonları için önemlidir. Demir, oksijen taşıma kapasitesini artırır ve enerji üretimine yardımcı olurken, çinko bağışıklık sistemini güçlendirir ve hücre büyümesini destekler.

VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİNİN YARARLARI

Erişkin dönemde vitamin ve mineral desteklerinin çeşitli yararları vardır. İyi bir beslenme düzenine sahip olamayanlar veya belirli sağlık sorunları olanlar, bu destekleri kullanarak vücutlarının eksikliklerini gidermeye yardımcı olabilirler. Ayrıca, bazı durumlarda

besinlerden yeterli miktarda vitamin ve mineral almak zor olabilir, bu nedenle takviyeler bu eksikliği tamamlamada yardımcı olabilir. Örneğin, vegan veya vejetaryen bir diyet uygulayanlar için B12 vitamini takviyeleri önerilir, çünkü bu vitamin genellikle hayvansal kaynaklardan elde edilir. Vitamin ve mineral desteklerinin düzenli kullanımı, genel enerji seviyelerini artırabilir, bağışıklık sistemini güçlendirebilir ve kronik hastalık riskini azaltabilir.

ERİŞKİNLER İÇİN ÖNERİLEN VİTAMİN VE MİNERAL TAKVİYELERİ

Erişkinler için önerilen vitamin ve mineral takviyeleri, yaş, cinsiyet, sağlık durumu ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değişebilir. Bununla birlikte, bazı genel öneriler vardır. Amerikan Diyetisyenler Birliği, erişkinler için günlük olarak alınması önerilen vitamin ve mineral miktarlarını belirleyen "Referans Günlük Alım" (Recommended Daily Allowance, RDA) tablolarını yayınlamaktadır. Bu tablolara göre, erişkinler için günlük olarak alınması önerilen vitamin ve mineral miktarlarını takip etmek önemlidir.

VİTAMİN VE MİNERAL DESTEKLERİNDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

Vitamin ve mineral destekleri kullanırken dikkat edilmesi gereken bazı faktörler vardır. Öncelikle, herhangi bir takviye kullanmadan önce bir sağlık uzmanıyla görüşmek önemlidir. Sağlık uzmanı, bireyin sağlık durumunu değerlendirebilir ve kişiye uygun olan vitamin ve mineral takviyelerini önerebilir. Ayrıca, takviyelerin dozajı ve kullanım süresi konusunda da sağlık uzmanının talimatlarına uyulmalıdır. Aşırı dozda vitamin veya mineral alımı bazı sağlık sorunlarına yol açabilir, bu nedenle takviyelerin kullanımıyla ilgili olarak önerilen dozajı aşmamak önemlidir.

Etkinlik ve Emilim: Vitamin ve mineral desteklerinin etkinliği, takviyelerin kalitesi, doğru dozajı ve düzenli kullanımıyla ilişkilidir. Bazı takviyelerin emilimi vücut tarafından daha iyi yapılırken, bazıları daha az etkili olabilir. Bununla birlikte, takviyelerin etkinliğini artırmak için genellikle düzenli kullanım ve beslenme düzeniyle dengelenmiş bir kombinasyon önerilir. Ayrıca, takviyelerin emilimini artırabilmek için bazı besinlerle birlikte alınması da önerilir. Örneğin, C vitamini demir emilimini artırırken, yağlı gıdaların alınması bazı vitaminlerin emilimini artırabilir.

Potansiyel Riskler ve Yan Etkiler: Vitamin ve mineral desteklerinin genellikle güvenli olduğu kabul edilir, ancak bazı potansiyel riskler ve yan etkileri vardır. Aşırı dozda alınan vitaminler veya mineraller bazı sağlık sorunlarına yol açabilir. Örneğin, yüksek dozlarda A vitamini almak karaciğer hasarına neden olabilirken, fazla miktarda demir alımı toksik etkilere yol açabilir. Ayrıca, bazı bireyler belirli vitaminlere veya minerallere alerjik reaksiyon gösterebilir. Bu nedenle, herhangi bir yan etki veya alerjik reaksiyon belirtisi ortaya çıkarsa, takviyelerin kullanımı derhal durdurulmalı ve bir sağlık uzmanına danışılmalıdır.

Beslenme ve Yaşam Tarzı Önlemleri: Vitamin ve mineral destekleri sağlıklı bir beslenme düzeni ve yaşam tarzıyla birlikte kullanılmalıdır. Beslenme düzeninde çeşitli gıdaların yer alması, vücudun ihtiyaç duyduğu vitamin ve mineralleri karşılamak için en önemli faktördür. Daha fazla meyve, sebze, tam tahıllar, protein kaynakları ve sağlıklı yağlar içeren bir diyet, genel

sağlık üzerinde olumlu etkiler sağlar. Ayrıca, düzenli fiziksel aktivite, stres yönetimi ve yeterli uyku da sağlıklı bir yaşam tarzının önemli bileşenleridir.

SONUÇ

Erişkin dönemde vitamin ve mineral desteği, optimal sağlık için önemlidir. Bu destekler, besinlerden alınan miktarların yetersiz olduğu durumlarda veya belirli sağlık sorunları olan bireylerde kullanılabilir. Vitamin ve mineral desteklerinin düzenli kullanımı, genel sağlık durumunu iyileştirebilir, enerji seviyelerini artırabilir ve bağışıklık sistemini güçlendirebilir. Ancak, herhangi bir takviye kullanmadan önce bir sağlık uzmanıyla görüşmek önemlidir, çünkü her bireyin ihtiyaçları farklı olabilir. Ayrıca, sağlıklı bir beslenme düzeni ve yaşam tarzı değişiklikleri vitamin ve mineral ihtiyaçlarını karşılamak için en önemli faktörlerdir.

KAYNAKÇA

Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. Nutrients, 9(11), 1211. doi: 10.3390/nu9111211

Kwok, T., Wu, Y., Ning, Y., et al. (2019). Vitamin B-12 Supplementation and Long-Term Risk of Dementia in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Clinical Nutrition, 110(4), 1014-1022. doi: 10.1093/ajcn/nqz229

National Institutes of Health. (2021). Calcium Dietary Supplement Fact Sheet. Office of Dietary Supplements. Erişim tarihi: [ekleme tarihi], https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/

Office of Dietary Supplements. (2021). Vitamin B Complex Dietary Supplement Fact Sheet. National Institutes of Health. Erişim tarihi: [15.06.2023], https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminBComplex-HealthProfessional/

Rautiainen, S., Manson, J. E., Lichtenstein, A. H., et al. (2018). Dietary Supplements and Disease Prevention - A Global Overview. Nature Reviews Endocrinology, 14(7), 387-398. doi: 10.1038/s41574-018-0051-2

Smith, A. B., & Jones, C. D. (2020). Importance of Vitamin and Mineral Supplementation in Adulthood. Journal of Nutritional Science, 10, e32. doi: 10.1017/jns.2020.28

PREKONSEPSİYONEL DÖNEMDE VE GEBELİKTE VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ

Op. Dr. Eda BİNGÜL
Erzurum Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Erzurum

GİRİŞ

Üreme dönemi, daha sonraki zamanlarda çocuklarda kronik hastalık risklerini belirlemek için kritik bir zamandır. Beslenme, bu gelişim döneminde hayati rol oynar ve yaşam boyu hastalık riskinin belirleyicisi olduğu için aynı zamanda potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörüdür (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) doğum öncesi bakım için yönergeler sunsa da, gebelik öncesi dönemden gebelik ve emzirmeye kadar kadınların üreme boyunca beslenme ihtiyaçlarını detaylandıran kapsamlı bir kılavuzu eksiktir (2).

Düşük ve orta gelirli ülkelerde, birçok kadının beslenmesi yetersizdir. Sağlık için gerekli olan besinler, vitaminler ve mineraller açısından da yetersizdir. Vitaminler ve mineraller, rakamsal olarak oldukça küçük miktarlarına vücudun ihtiyaç duyduğu, ancak vücudun işleyişi ve büyüme gelişme için oldukça büyük işlevleri olan önemli maddelerdir. Hamilelik sırasında, bu kadınlar genellikle bebeğe de beslenme sağlama ihtiyacı nedeniyle daha fazla eksiklik yaşarlar ve bu, bebeğin sağlığı ile birlikte kendi sağlıklarını da olumsuz etkileyebilir. Birden fazla mikro besini tek bir takviyede birleştirmek, hamilelik sırasında kadınlar için birden fazla fayda elde etmenin uygun maliyetli bir yolu olarak önerilmiştir. Vitamin ve mineral eksikliklerinin etkileşime girdiği bilinmektedir ve tek besin takviyesinden ziyade çoklu takviye ile sinerjik bir etki elde edilebilir. Bununla birlikte, etkileşimler aynı zamanda bazı besinlerin zayıf emilimine de yol açabilir. Asla unutulmamalıdır ki; bazı besinlerin yüksek dozları da anneye veya bebeğe zarar verebilir. Çoğu besin maddesi için gereksinimler anne yaşına göre değişiklik gösterir. İdeal olarak, vitamin ve minerallerin çoğu, besin açısından yoğun ve güçlendirilmiş, bütün ve işlenmemiş, yiyecek ve içeceklerden oluşan bir diyet yiyerek elde edilebilir (3).

VİTAMİNLER

A–Vitamini

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 60 yıldan daha uzun bir süredir halk sağlığı önceliği olarak A vitaminini kabul etmektedir. İnsan vücudunda sentezlenemediğinden A–vitamini diyetle alınmalıdır (4,5).

A–vitamini, hücre bölünmesi, farklılaşması ve çoğalmasının yanı sıra organların gelişmesinde de önemli rol oynar. Eksikliği ise erken doğum intrauterin büyüme kısıtlaması ve düşük doğum ağırlığının yanı sıra anne ölümlerinde artış ile ilişkilendirilmiştir. A vitamini bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar ve prekonsepsiyonel veya gebelik dönemine eşlik eden hastalıkların oluşumu veya şiddetlenmesini engelleyebilir. Anne ve fetüsün sağlığını desteklemek için gebelik sırasında uygun A vitamini seviyelerini korumak esastır (6).

Gebelikte A vitamini eksikliği, A vitamininden zengin gıdaların tüketilmemesi, diabetes mellitus ve gestasyonel diyabetes mellitusta daha yaygındır (7).

Hayvan deneyleri göstermiştir ki; A vitamini eksikliği, embriyonik dönemde fetus üzerinde oluşan olumsuz etkilerle ilişkilidir (8-10).

Farklı türleri içeren hayvan çalışmaları, aşırı A vitamininin teratojenik etkilere yol açabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, malformasyon tipinin bu vitaminin seviyesinin yanı sıra uygulama sırasındaki gebelik haftasından da etkilendiği göstermiştir (10,11). İnsanlarda yapılan çalışmalar ise gebelik sırasında diyette düşük miktar veya aşırı A vitamini düzeylerinin fetüs üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceğini düşündürmektedir (12).

A vitamini eksikliğinin, prematüre plasental dekolmanı ve preeklampsiyi kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Preeklampsinin patofizyolojisinde oksidatif stresin rolüne ilişkin son teoriler, hamilelik sırasında β-karotenin etkisine büyük ilgi uyandırmıştır. Serbest radikallerin maternal vasküler fonksiyonu olumsuz etkileyen toksik elementler olduğuna inanılmaktadır. Randomize bir çalışmada, preeklampsinin nedeni olarak oksidatif stres teorisinin doğrulandığını göstermiştir. Antioksidan olan E, C vitaminleri ve β-karotenin düşük seviyelerinin artmış preeklampsi riski ile ilişkili olduğunu gösteriyor. Bu çalışmaya katılan kadınların anormal uterin arteriyel doppler nedeniyle çalışmaya alındığına dikkat edilmelidir, bu nedenle popülasyona dayalı takviyenin etkileri çok daha düşük olmalıdır (13). A vitamini takviyesiyle anne ölüm oranlarına ve yenidoğan ağırlığına fayda sağladığına veya erken doğumları azalttığına dair henüz tartışmasız bir şekilde aydınlanmış çalışma olmamıştır. Halk sağlığı araştırmalarında A vitamini eksikliğinin sorun olduğu bölgelerde yaşayan kadınların serum retinol seviyelerini korumak için gebelik sırasında A vitamini uygulaması gereklidir, ancak gebelik sırasında A vitamini takviyesinin genel bir yararı olduğuna dair güçlü bir kanıt tespit edilmemiştir (14). Bu kanıtlar göz önünde bulundurulduğunda gebelik sırasında A vitamini takviyelerinin reçetelenmesini destekleyecek kadar kesin bir bilgi mevcut değildir.

C–Vitamini

Hemodilüsyon ve fetüse aktif geçişin bir sonucu olarak, C vitamini seviyeleri gebelerde gebe olmayan kadınlara göre genellikle daha düşük seyreder. Gebelerin C vitaminine olan gereksinimi artar (15). C vitamini askorbik asit olarak da bilinir ve antioksidan özelliği olan bir vitamindir. Sigara içenlerde, meyve ve sebze tüketimi yetersiz olan kişilerde C vitamini alımını artırmanın gerekliliği bilinmektedir. Ayrıca, sigara içenlerde yeterli C vitamini alımı olsa dahi serum seviyeleri daha düşüktür (16).

Conde- Agudelo ve arkadaşlarının hazırladığı bir derlemede C vitamini alan gebeler ile almayanlar karşılaştırıldığında plasenta dekolman riskinde azalma olduğunu, preeklampsi görülmesi açısından fark oluşmadığını bunun yanı sıra erken membran rüptürü ve gestasyonel hipertansiyon riskinde ise artma görüldüğünü göstermiştir (17)

Casanueva ve arkadaşları ise, 100 mg/gün C vitamini kullanımının erken membran rüptürü görülme sıklığını azalttığını belirtmiştir (18). Rumbold ve arkadaşları ise, intauterin büyüme kısıtlılığı, fetal ölüm veya yenidoğan ölümü, preterm eylemi veya preeklampsiyi önlemek için gebelikte rutin C vitamininin tek başına veya diğer vitaminlerle beraber kullanılmasını desteklememektedir (19). Sonuç olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), C vitamini desteğinin gebelerde; maternal ve perinatal sonuçları iyileştirmek için kullanmanın gerekli olduğunu ifade etmemiştir. Bunun sebebini ise besin kaynaklarından C vitamini sağlamanın daha kolay olduğu şeklinde açıklamıştır (20).

E–Vitamini

E–vitamini veya tokoferol, seyrinde ilerleyen bir gebelik için önemli bir antioksidandır. Sağlıklı yetişkinlerde E vitamini eksikliği nadir olmakla birlikte, gebelerde yetersiz E vitamini alımı, preeklampsi veya plasentanın erken ayrılması gibi komplikasyonlara yol açabilir (21). Gebelikte diyet referans alımları yetişkin kadınlarınkinden farklı değildir (22).

Cochrane'de bulunan sistematik bir gözden geçirme çalışması; gebelikte rutin E vitamini takviyesinin önerilmediğini göstermiştir (23). DSÖ, E vitamini kullanımının gebelik ve prekonsepsiyonel dönemde maternal ve perinatal sonuçları iyileştirmede etkili olmadığını ve kullanımının gerekliliğini düşünmediğini ifade etmiştir (20)

D–Vitamini

D–vitamini kalsiferol, ergokalsiferol (D2) veya kolekalsiferol (D3) olarak da adlandırılır. Vücut D vitaminini güneşe maruz kalma yoluyla sentezleyebilir veya diyetle alabilir. Kalsiyum ve fosfor homeostazının düzenlenmesi yoluyla kemik mineralizasyonunun sürdürülmesi için gereklidir. D vitamininin faydalanılabilecek bir forma dönüşümünde güneşin ultraviole (UV) ışını mutlaka gereklidir. D vitamininin vücuda gerekli olan kısmı; yaklaşık %90 güneş ışınından, %10'u ise besinlerden temin edilir. D vitamini kemik mineralizasyonuna ek olarak diğer birçok hücresel işlevi düzenler. Perinatal dönemdeki zayıf D vitamini durumunun kemik, bağışıklık sistemi ve genel sağlık üzerinde kısa veya uzun vadeli sonuçları olabilir, ancak gebelik sırasında optimal D vitamini durumu için kesin eşik ve yüksek doz takviyesinin etkileri ile gebelik sonuçları iyi tanımlanmamıştır (24). Serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin vücudumuzda düşük olması düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyonel yaş (SGA) riskini arttırmaktadır. Yetersiz D vitamini alımı erken gebelik döneminde preeklampsi riskini arttırmaktadır. İlk trimesterde düşük 25 (OH) D vitamini düzeyi, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) oluşumunda da risk artışı ile ilişkilidir (25). Yapılan bir başka çalışmada gebelerin dolaşımındaki 25 (OH) D vitamin düzeyi 50 nmol/l'den düşük olduğunda preeklampsi, GDM, preterm eylem ve SGA riskinin arttığı ifade edilmiştir (26).

DSÖ, vitamin D takviyesini, gebelerin maternal ve perinatal sonuçlarını iyileştirmek için önermemiştir. Sağlık profesyonelleri; gebeleri güneşin D vitamini için en önemli kaynak olduğu konusunda bilgilendirmeli, sağlıklı ve dengeli beslenmeyle D vitamini ihtiyaçlarını yeterli ölçüde karşılayabilecekleri konusunda bilinçlendirmelidir. DSÖ, gebelerde D vitamini eksikliği var ise günde 200 IU vitamin D desteği önermektedir (20).

Amerikan Jinekoloji ve Obstetisyen Derneği (ACOG), D vitamininin rutin takviyesini önerirken, miktarını ise günde 1000-2000 IU güvenli olduğunu belirtmektedir (27).

Sağlık Bakanlığı gebelerde D vitamini eksikliğiyle mücadele için bir program başlatmış ve aşağıdaki önerilerde bulunmuştur (28):

- Gebelerde kandaki düzeyine bakılmaksızın D vitamini desteği başlanır.
- Gebeliğin 12. haftasında başlamak suretiyle gebeliğin tamamında ve doğum sonrası altı ay sürdürmeyi önermiştir.
- Gebelik ve postpartum dönemde tek doz 1200 IU (dokuz damla) /gün D vitamini önerilmiştir.
- D vitamini alan kadınların; iştahsızlık, bulantı, kabızlık, poliüri ve polidipsi gibi kalsiyum yüksekliğine ilişkin semptomları olması hâline ilişkin ilgili bilgilendirilme yapılmalı, izlenmeli ve değerlendirilmeli, gereken hâllerde kalsiyum ve 25 (OH) D vitamininin serum düzeyleri ve spot idrar kalsiyum seviyesi bakılması için sevk edilmesi belirtilmiştir.

- D vitamini damla formundaki preparat; bu program kapsamında ödeme gücü olmayan kadınlar için ücretsiz olarak temin edilmekte ve sosyal güvencesi olanlara ise reçete edilmektedir.

K–Vitamini

K–vitamini, kan pıhtılaşması, kemik metabolizması, damar mineralizasyonunun önlenmesi ve çeşitli hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde yer alan; glutamik asit kalıntılarının karboksilasyonu için gerekli K vitamini bağımlı proteinin kofaktörüdür. K vitamini eksikliğinde gebelerde ve özellikle yenidoğanlarda muhtemel kanamalara neden olabilir. Protrombin, kan pıhtılaşması için K vitamini gerektirir. K vitamini alımına ilişkin gebelik sırasında farklılaştırılmış önerilen alımları belirlemek için yeterli veri yoktur. Düzenli diyetler, prekonsepsiyonel dönem için de gebelikte de bu vitaminin yüksek katkısını içerir, bu nedenle özel tavsiyelere gerek yoktur. Ancak epilepsi ve diğer bozulmuş durumları olan gebelerde ve gebelikte heparin ve karbamazepin gibi bazı ilaçlar tüketildiğinde eksikliği görülebileceği gibi mevcut eksiklik olması hâlinde tablonun daha da derinleşebileceği akılda tutulmalıdır (29).

Folik asit ve Vitamin B12

Folik asit, DNA ve protein sentezine katılan folatlar olarak bilinen grubun üyesidir. Bu nedenle, hücre replikasyonunun yüksek olduğu, metabolik aktivitenin yüksek olduğu gebelik gibi dönemlerde gereklidir. Nöral tüp kusurlarının (NTD'ler) oluşumunu ve tekrarını en az yüzde 70 oranında azaltmak için folik asit takviyesi ve diyet takviyesinin etkinliğini desteklemektedir. Genellikle bir multivitaminin parçası olarak folik asit takviyesi, gebelik sırasında hipertansif bozukluk riskinde azalma ve NTD'ler dışındaki konjenital anomalilerin ortaya çıkması da dahil olmak üzere çeşitli faydaları olduğu belirtilmektedir (30).

Folik asit ve folik asit ile metabolik olarak ilişkili B12 vitaminini ortak alımı ile nöral tüp defektleri dahil olmak üzere genetik olmayan konjenital malformasyon riskinde azalma olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra maternal plazma folik asit ve B12 vitamin düzeylerinin yüksekliği ile otizm spektrum bozukluğu riskinde artış olduğu izlenmiştir (32,42,43,44).

Sağlık Bakanlığı, NTD riskinden korumak için prekonsepsiyonel dönemden başlayarak, diyete ek günlük 400 mcg folik asit desteğini ve gebeliğin ilk üç ayı boyunca da bu desteğin devamını önermektedir. Planlayarak ve profesyonel bir danışmanlık alarak gebelik bu anlamda önem arz etmektedir. DSÖ ise, 400 mcg/gün folik asit desteğini maternal anemi, puerperal sepsis, SGA ve preterm eylemin önlenmesi için önermiştir (20,28).

MİNERALLER

Kalsiyum ve Magnezyum

Kalsiyum insan vücudunda en çok bulunan mineraldir. Gebelikte anneden fetüse geçişin daha anlamlı olabilmesi için metabolizması ve alımı değişiklik gösterir. İkinci ve üçüncü trimesterde emilimi ciddi şekilde artar. Fetal iskelet gelişimi, öncelikle son trimesterde olmak üzere, gebelik boyunca yaklaşık 30 gr kalsiyum gerektirir. Bu rakam, toplam maternal kalsiyumun nispeten küçük bir yüzdesidir ve gerekirse maternal depolardan kolayca mobilize edilir. Kalsiyumun bağırsaktan emilimi ve böbreklerde tutulması gebelik boyunca progresif olarak artar (38).

Düşük kalsiyum seviyeleri anne ve bebekte olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir, ancak bu düşük seviyelerin olumsuz sonuçların nedensel bir faktörü mü yoksa kötü anne sağlığının bir göstergesi mi olduğu açık değildir (39).

DSÖ'nün de önerdiği gibi yaklaşık 18 bin gebeyi kapsayan randomize kontrollü çalışmada düşük kalsiyum alımı olan gebelerde verilen kalsiyum takviyesinin preeklampsi ve erken doğum riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak bunun daha kapsamlı ve geniş popülasyonları içeren çalışmalarla desteklenmesi şarttır. Bu sebeple gebelikte mutlak kalsiyum takviyesi önerilmez (20,40).

Magnezyum ile ilgili ise öncelikle preeklampsi sıklığının magnezyum takviyesi ile azalacağı ileri sürüldü. Ardından gestasyonel hipertansiyon ve gebelikte kan basıncı artışı üzerine çalışıldı. Ancak kapsamlı ve geniş popülasyonlar ile yapılan bu çalışmalar gösterdi ki bu duruma yararlı bir etki yoktur (41).

İyot

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde küresel bir sağlık sorunu olan iyot eksikliği gebelik sonuçları üzerine olan etkisi nedeniyle dikkat çekmektedir. İyot eksikliğinin teşhisi ve düzeltilmesine önem ve özen gösterilmelidir (26). İyot eksikliği birçok patolojik durumun sebebi olarak karşımıza çıkar (27). Gebelikte iyot eksikliğinin; tekrarlayan abortlar, mental retardasyon, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan, artmış yenidoğan ölüm oranları, işitme bozukluğu ve bozulmuş motor becerilere yol açması bizim için önem arz eden kısmını oluşturur (20).

Ulusal Tıp Akademisi, gebelik sırasında 220 mcg ve emzirme döneminde 290 mcg günlük iyot alımını önermektedir (24). DSÖ, iyot eksikliğini dünyada aşırı açlıktan sonra önlenebilir zekâ geriliği ve beyin felcinin önde gelen nedeni olarak tanımlamış olmakla beraber iyotlu tuz kullanımını, genel popülasyondaki iyot eksikliğini düzeltmek için gerekli ve acil bir önlem olarak tanımlamıştır. Halk sağlığı hususunda küresel bir öncelik olduğunu ifade etmiştir. Gebe kadınlarda, sadece tuz alımıyla elde edilemeyecek daha yüksek günlük iyot dozları (200 µg daha fazla) gerektiğinden, bu önlemin yetersiz olduğunu, bu nedenle iyotlu tuz tüketimine ek olarak potasyum iyodür şeklinde takviyelerin kullanılması gerektiğini belirtmiştir (20).

Beyin gelişiminin tiroid hormonlarına ihtiyaç duymaya devam ettiği bir dönemde anne sütü çocuk için tek iyot kaynağı olduğundan, takviyeye gebelikten önce başlanması ve emzirme döneminde sürdürülmesi önerilir (31).

Demir

Maternal eritrosit kitlesini plasental gelişim nedeniyle genişletmek ve fetal beyin gelişimi için gebelikte demir gereklidir. Kan volümünün artışı ve fetal plasental dolaşımın da maternal olarak karşılanması sebebiyle yüksek oranda ikinci ve üçüncü trimesterde demir ihtiyacı artar. İkinci trimesterde olan hemodilüsyon nedeniyle maternal hemoglobin konsantrasyonu azalır (33). Gebelikte demir eksikliği; fetal ve maternal mortalite ve morbiditede ve düşük doğum ağırlığı riskinde artışa sebep olur (31).

Gebelikte demir için diyet referans değerleri dünya çapında değişiklik gösterir. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC- Centers for Disease Control and Prevention), demir eksikliği anemisini önlemek için gebelik sırasında 27 mg/gün demir alımını (gebe olmayan/emziren kişilerde 18 mg/gün'e kadar) önermektedir (34).

Amerikan Jinekoloji ve Obstetisyen Derneği (ACOG), birinci ve üçüncü trimesterde Hb düzeylerinin 11,0 g/dL'nin altında ve ikinci trimesterde 10,5 g/dL'nin altında olması

durumunda anemi etiyolojisinin araştırılması uygun olduğunu ifade etmiştir. Tedavinin amacı anemiyi düzeltmek ve demir depolarını doldurmaktır (27).

DSÖ, 30 ila 60 mg elementer demir içeren günlük oral demir takviyesi önermektedir. Bu miktar, doğum öncesi vitamin formülasyonlarının çoğu tarafından kolayca karşılanır ve anemik olmayan bireyler için yeterli takviyedir (20).

Anemik olmayan hamile kadınlar için iki ana demir takviyesi yaklaşımı vardır. Birincisi, serum ferritini tarafından demir konsantrasyonlarının tahmin edilmesiyle verilen seçici takviyeye dayanır. Serum ferritin değeri 70 µg/L'nin üzerine çıktığında demir konsantrasyonu gebeliği desteklemek için yeterli kabul edilir, bu nedenle demir takviyesi gerekmez. Bununla birlikte, serum ferritini 30 µg/L'nin altına düştüğünde, olmayan veya neredeyse hiç olmayan demir depolarını değiştirmek için hastaya oral olarak 80-100 mg elementer demir/gün verilir. Ferritin seviyeleri bu iki eşik arasında olan hastalar, günde 30-40 mg gibi düşük bir demir dozu ile tedavi edilir (35,36). Diğer bir seçenek gün aşırı 325 mg demir sülfat/ 65 mg. elementer demirdir. Demir emilimi, artan dozla azalır, bu nedenle daha büyük takviye miktarları gün içinde birkaç doza bölünmelidir. Aralıklı demir takviyesi (haftada bir ila üç kez), termde anemiyi önlemek için günlük takviye kadar etkili görünmektedir ve daha iyi tolere edilir (37).

Avrupa ve Birleşik Krallık, gebelik sırasında demir depolarının yeterli olması koşuluyla, gebelik sırasında takviye demire gerek olmadığı sonucuna varmışlardır. Ulusal Tıp Akademisi (eski adıyla Tıp Enstitüsü [IOM]) tarafından gastrointestinal yan etkilere dayalı olarak belirlenen 45 mg/gün'lük tolere edilebilir üst sınır, uluslararası tavsiyelerden çok daha düşüktür ve itiraz edilmiştir. Kayda değer bir şekilde, demir emilimi, ilerleyen gebelik yaşı ile önemli ölçüde artar. Ancak kanıtlar, bu artışın aşırı kilolu annelerde köreldiğini göstermektedir. Oral demiri tolere edemeyen bireyler için, demir intravenöz olarak güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilir (24).

Sağlık Bakanlığı, gebelikte demir eksikliği ile meydana gelebilecek maternal ve fetal etkiler nedeniyle 'Demir Destek Programı' oluşturmuştur. Gebelerde klinik olarak anemi izlenmese de günlük demir ihtiyacı göz önünde bulundurularak bütün gebelere gebeliğin dördüncü ayından itibaren altı ay ve postpartum ilk üç ay olmak üzere toplam dokuz ay boyunca 40-60 mg/gün elementer demir verilmesini önermektedir (28).

KAYNAKÇA

1. Barker, D. J. P. (2004). The developmental origins of adult disease. Journal of the American College of Nutrition, 23(sup6), 588S-595S.
2. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience: Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. PMID: 32783435
3. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD004905.
4. McCauley ME, van den Broek N Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. Cochrane Database Syst. Rev. 2015 doi: 10.1002/14651858.CD008666.pub3

5. Oomen H.A., McLaren D.S., Escapini H. Epidemiology and public health aspects of hypovitaminosis A. A global survey on xerophthalmia. Trop. Geogr. Med. 1964;16:271–315
6. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. Nutrients. 2019 Feb 20;11(2):443. doi: 10.3390/nu11020443. PMID: 30791647; PMCID: PMC6413112.
7. Dairo MD, Ige OK. Supplementation of micronutrient in community micronutrient deficiency prevention programmes. Ann Ib Postgrad Med. 2009 Jun;7(1):6-9. doi: 10.4314/aipm.v7i1.64053. PMID: 25161455; PMCID: PMC4142532.
8. Wilson J.G., Roth C.B., Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin a deficiency. Effects of restoration of vitamin a at various times during gestation. Am. J. Anat. 1953;92:189–217. doi: 10.1002/aja.1000920202.
9. Zile M.H. Function of Vitamin A in Vertebrate Embryonic Development. J. Nutr. 2001;131:705–708. doi: 10.1093/jn/131.3.705.
10. Wolbach S.B., Howe P.R. Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin. J. Exp. Med. 1925;42:753–777
11. Hayes W.C., Cobel-Geard S.R., Hanley T.R., Murray J.S., Freshour N.L., Rao K.S., John J.A. Teratogenic Effects of Vitamin a Palmitate in Fischer 344 Rats. Drug Chem. Toxicol. 1981;4:283–295. doi: 10.3109/01480548109018135.
12. Venkatachalam PS, Belavady B, & Gopalan C. (1962). Studies on vitamin A nutritional status of mothers and infants in poor communities of India. The Journal of Pediatrics, 61(2), 262-268.
13. Beaton GH, Martorell R, Aronson KJ, Edmonston B, McCabe GP, Ross AC & Harvey B (1993). Effectiveness of Vitamin A Supplementation in the Control of Young Child Morbidity and Mortality in Developing Countries. CIDA, Toronto.
14. Rajwar, E., Parsekar, SS, Venkatesh, BT ve Sharma, Z. (2020). A vitamini, kalsiyum ve D vitamini takviyesinin ve takviyesinin kadınların beslenme durumuna etkisi: Sistematik derlemelere genel bakış. Sistematik İncelemeler, 9 (1), 1-11.
15. Birlouez-Aragon I, Delcourt C, Tessier F, Papoz L; POLA Study Group. Pathologies Oculaires Liées à l'Age. Associations of age, smoking habits and diabetes with plasma vitamin C of elderly of the POLA study. Int J Vitam Nutr Res. 2001 Jan;71(1):53-9. doi: 10.1024/0300-9831.71.1.53.
16. Chatterjee IB. Ascorbic acid metabolism. World Rev Nutr Diet. 1978;30:69-87. doi: 10.1159/000401236.
17. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2011 Jun;204(6):503.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.020.
18. Casanueva E, Ripoll C, Tolentino M, Morales RM, Pfeffer F, Vilchis P, et al. Vitamin c supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial. The American Journal of Clinical Nutrition 2005;81 (4):859- 63. doi: 10.1093/ajcn/81.4.859.

19. Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin c supplementation in pregnancy. Cochrane Database Systematic Review 2015;29 (9). doi: 10.1002/14651858.CD004072.pub3
20. World Health Organization (WHO). 2017. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Erişim: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancyexperience/en/ (erişildi: 25.01.2023).
21. Moreiras, G. V. (2006). Nutrients in Pregnancy. Team Pharma SL: Madrid, Spain.
22. Monsen, E. R. (2000). Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 100(6), 637.
23. Rumbold A, Ot, E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Vitamin e supplementation in pregnancy. Cochrane Database Systematic Review 2015; 9. doi: 10.1002/14651858.CD004069.pub3
24. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. The National Academies Press, Washington, DC 2006.
25. NICE. 2021. Antenatal Care. https://www.nice.org.uk/guidance/ng201 (erişildi: 25.01.2023).
26. Nutrition during pregnancy: Part 1: Weight gain, Part 2: Nutrient supplements. Institute of Medicine.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2017. Nutrition during pregnancy. Erişim: https://www.acog.org/-/media/Womens-Health/nutrition-in-pregnancy.pdf?dmc=1&ts=20171126T1444446640.
28. Nutrition during pregnancy. ACOG Technical Bulletin Number 179--April 1993. Int J Gynaecol Obstet. 1993 Oct;43(1):67-74. PMID: 7904962.
29. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı. 2014. Doğum öncesi bakım yönetim rehberi. Ankara. Erişim: https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/dogumonubakim.pdf
30. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, & Tucker KL. (2020). Modern nutrition in health and disease. Jones & Bartlett Learning.
31. Keats EC, Haider BA, Tam E, & Bhutta ZA. (2019). Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, (3).
32. Santander Ballestín S, Giménez Campos MI, Ballestín Ballestín J, Luesma Bartolomé MJ. Is Supplementation with Micronutrients Still Necessary during Pregnancy? A Review. Nutrients. 2021 Sep 8;13(9):3134. doi: 10.3390/nu13093134.
33. Daily iron and folic acid supplementation during pregnancy. World Health Organization.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Breastfeeding: Iodine. Available at: https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special- circumstances/diet-and-micronutrients/iodine.html
35. Milman, N. (2006). Iron prophylaxis in pregnancy—general or individual and in which dose?. Annals of Hematology, 85, 821-828.
36. Means RT. (2020). Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. Nutrients, 12(2), 447.

37. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, & Dowswell, T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet], 19.
38. Domínguez MC, Martínez MC, Méndez JI, & Rodríguez MJ. (2010). Supplements in pregnant women: Controversies, evidence and recommendations. Nat. Health Syst, 34, 1-12.
39. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. Lancet 2018; 391:1830.
40. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, & Torloni MR. (2018). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane database of systematic reviews, (10).
41. Makrides M, Crosby DD, Shepherd E, & Crowther C. A. (2014). Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, (4).
42. Czeizel AE, & Dudas I. (1992). Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. New England journal of medicine, 327(26), 1832-1835.
43. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. (1999). Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. New England journal of medicine, 341(20), 1485-1490.
44. Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, et al. (2018). Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B12 levels and autism spectrum disorder risk in offspring. Paediatric and perinatal epidemiology, 32(1), 100-111.

LOHUSALIK VE LAKTASYONEL DÖNEMDE VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ

Uzm. Dr. Furkan ŞAKİROĞLU
Şerif Efendi Aile Sağlığı Merkezi, Yakutiye, Erzurum
fsakiroglu@gmail.com
Uzm. Dr. Hatice Ela ÇAKMAK ŞAKİROĞLU
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum
hc.sakiroglu@gmail.com

GİRİŞ

Lohusalık dönemi, doğum eyleminin sona erip plasentanın çıkması ile doğum sonrası 6. hafta arasındaki dönemi kapsar (1). Gebeliği henüz sona ermiş anne için sağlığın sürdürülebilmesi önemlidir. Sağlığı yerinde olmayan annenin bebeğine etkili bakım sunması beklenemez. Bundan dolayı bu dönemde yapılacak takviyeler daha çok önem arz etmektedir. Anne sütü ve emzirme konularının kıymeti kadar lohusa anne değerlendirmeleri de önemlidir (2).

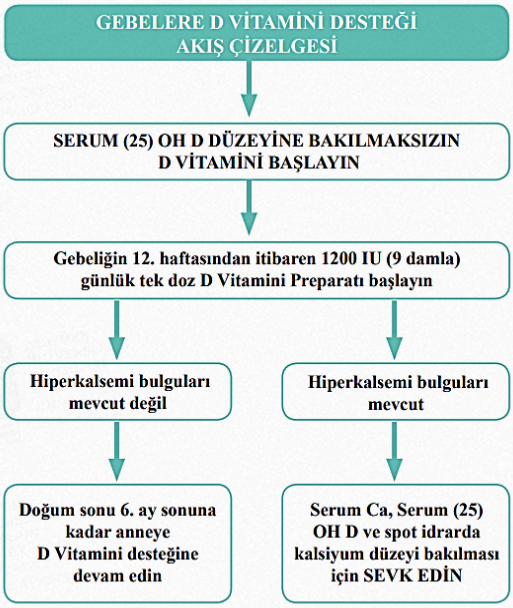
Laktasyonel dönem doğum sonrası bebeğin beslenmesi için meme bezlerinden sütün gelmesi ile başlar (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) ilk altı ay yalnızca anne sütü olmak üzere bu dönemin tamamlayıcı besinler ile iki yaşına kadar sürdürülmesini önermektedir (4). Anne, özellikle ilk altı ayda bebeğin tüm hidrasyon ve besin ihtiyacını anne sütü ile giderir. Emzirme dönemi olarak da bilinen bu dönem anne-bebek için fizyolojik bir süreçtir. Anne sütü bebeğe sağladığı yararlar nedeni ile en ideal besin maddesi olarak kabul edilir. Bebek için yaşamın yalnız ilk iki yılında değil tamamında sağlıkla ilgili önemli rol oynamaktadır (5). Vitamin-mineral açısından da zengin bir besin olan anne sütü annede birtakım eksikliklere neden olabilmektedir. Hâlihazırda gebelik dönemi vitamin-mineral eksikliklerine sebep olabilirken bu dönemle beraber mevcut eksiklikler aşikâr hâle gelebilmektedir (6).

Laktasyonel dönemde annenin besin depoları azalabilir. Bu dönemde diyetle yeterli vitamin alamayan annenin sütünde yağda eriyen vitaminler azalır ve takviyeyi takiben artar. Mineraller için durum farklıdır. Bazı eser mineraller dışında anne sütündeki mineraller genel olarak anne diyeti ve serum konsantrasyonundan bağımsızdır. Bu mineraller anne diyet değişikliklerinden etkilenmez. Kalsiyum, magnezyum, fosfor, demir, bakır ve çinko verilebilecek örneklerdendir. Anne beslenmesinin yeterli olmaması durumunda bu sabit içeriğin maternal depolar ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır (7). Bu durum kısmen depoların mobilizasyonu ile sağlanır. Bu bağlamda anne sağlığının etkilenmemesi için, anne emzirme dönemi boyunca yeterli ölçüde beslenmeli, gerekli durumlarda vitamin-mineral desteği almalıdır (8).

Aile hekimliği bireylerin en hızlı ve kolay sağlık hizmeti aldıkları kuruluşlardır (9). Bu kuruluşlarda koruyucu, iyileştirici ve rehabilite edici sağlık hizmetlerine yer verilmektedir. Sunulan bu hizmetlerin temel amacı daha sağlıklı bir toplum oluşturmaktır. Bu kapsamda toplumun önemli kısmını oluşturan lohusalar ve emzirme döneminde olan kadınlar eksiksiz değerlendirilmelidir. Ülkemizde 2003 yılından beri uygulanan Sağlıkta Dönüşüm Programı gereği lohusa ve emziren kadınlara özel önem verilmiştir. Lohusalık ve emzirme dönemi üreme yaşındaki kadınların daha ayrıntılı değerlendirilmesi gereken dönemler olarak kabul edilebilir.

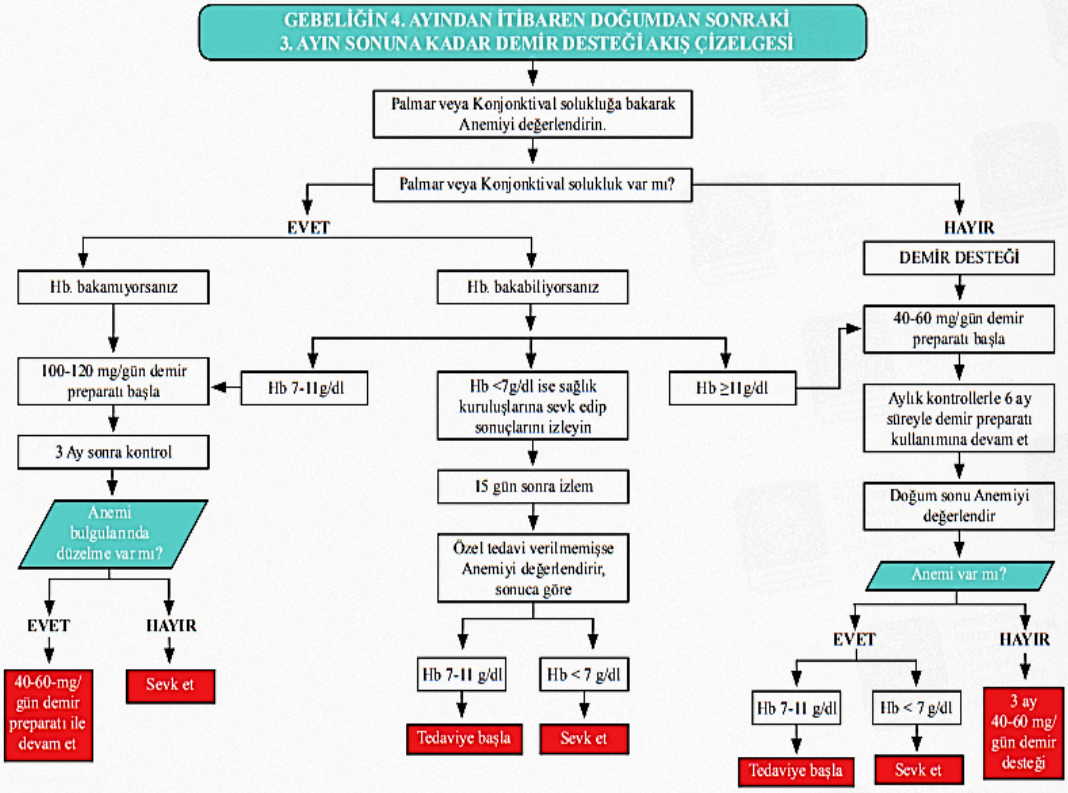
Birçok ülkede gelişmişlik göstergesi ve sağlık hizmetleri sunumunun kalitesi olarak değerlendirilmektedir (10). Bu dönemlerde mortalitenin engellenmesi kadar morbiditenin önüne geçilmesi de önemlidir. Bu bağlamda emzirme dönemindeki kadınlara verilecek vitamin-mineral desteklerine özen gösterilmelidir. Sağlık kuruluşlarından en kolay ve hızlı erişilebilen aile hekimliğinde bu hizmetin sunulması daha doğru ve eksiksiz olabilir (11).

Sağlık bakanlığının hazırlamış olduğu Doğum Sonu Bakım Yönetim Rehberi'ne göre lohusa kadın en az altı kez izlenmelidir. Bunların üç tanesi hastanede iken kalan üç tanesi de evde ya da sağlık kuruluşunda olmalıdır. Aile hekimliğinde lohusa anne en az iki kez izlenmelidir. Lohusa kadına ait tüm bilgiler alınmalı ve kaydedilmelidir (12). Bu izlemlerde değerlendirilmesi gerekenler; ayrıntılı anamnez, fizik muayene, danışmanlık-eğitim, D vitamini ve demir takviyelerinin sağlanmasıdır. Gerekli görüldüğü durumlarda kan tetkiki istenmelidir. Eksiklik görülmesi durumunda vitamin ve mineral desteği verilmelidir. Ancak D vitamini ve demir için durum farklıdır. Kan tetkiki alınmaksızın gebelik döneminde başlanan D vitamini ve demir destek tedavisi doğum sonrası bir süre daha devam etmelidir (13). Ülkemizde gebeliğin 12. haftasından itibaren 1200 IU (9 damla) günlük tek doz D Vitamini desteği önerilmektedir. Hiperkalsemi bulguları meydana gelmesi durumunda anne sevk edilmelidir. Hiperkalsemi bulguları gerçekleşmediği sürece D vitamini desteğine doğum sonrası 6. aya kadar devam edilmelidir (14) (Şekil 1).



Şekil 1. Gebelik Süreci ve Postpartum Dönemde D Vitamini Desteği Akış Çizelgesi
(Doğum Sonu Bakım Yönetim Rehberi sayfa 44)

Yine ülkemizde gebeliğin üçüncü ayında annede anemi olmaması durumunda 40-60 mg/gün demir desteği verilmektedir. Aylık kontrollerle altı ay süreyle demir preparatı desteği sürdürülür. Doğum sonrası anemi değerlendirilir. Anemi olmaması durumunda üç ay 40-60 mg/gün demir desteğine devam edilir (Şekil 2).



Şekil 2. Gebelik Süreci ve Postpartum Dönemde Demir Desteği Akış Çizelgesi
(Doğum Sonu Bakım Yönetim Rehberi sayfa 45)

Ülkemizde üreme sağlığı çalışmaları genelde doğum öncesi ve doğum sırasında yapılmakta olup doğum sonrası yetersizdir. Gebe kadınlara verilen-mineral vitamin takviyelerinin lohusalık ve emzirme döneminde de devam etmesi gerekmektedir. Yerinde takviyelerle hem anne sağlığı korunmuş hem anne sütü içeriği sağlanmış olur (11).

Laktasyonel dönemde vitamin-mineral kullanımına ait bilimsel veriler gebeliğe kıyasla oldukça azdır (15). Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre gebelik döneminde destek tedavi kullanımları daha fazla iken; lohusalık ve emzirme döneminde bu tedavilerin ciddi anlamda ihmal edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada diğer önemli bir tespit de; laktasyonel dönemde metabolik gereksinimlerin artması ve beslenmeye yaşamın diğer dönemlerinden daha çok dikkat edilmesi gerekirken, bakanlık tarafından önerilen D vitamini ve demir kullanımında bile yetersizliklerin oluşuydu (7). 2021 yılında yayımlanan hamilelik ve emzirme döneminde besin gereksinimlerini içeren bir derleme; gebelikte kullanılan takviye edici besinler ile ilgili çok sayıda çalışmalardan bahsedebilmişken emzirme döneminde yalnızca birkaç makaleye yer verebilmiştir (15). Lohusalık ve laktasyonel dönem çalışmaları artırılması ve daha düzenli takiplerin yapılması gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün Doğum Sonrası Kadınlarda A Vitamini Takviyesi Kılavuzu'na göre emzirme dönemindeki kadınlarda A vitaminin morbidite ve mortaliteyi değiştirmediği ifade edilmiştir. Bununla beraber sağlıklı beslenme ile vitamin-mineral ihtiyaçlarını karşılamaları önerilmiştir (16). A vitamini eksikliğinin endemik olduğu ülkelerde yakın zamana kadar rutin A vitamini takviyesi önerilirken günümüzde önerilmemektedir. Bunun

sebebi rutin takviyenin anne sağlığına herhangi bir yararı olmaması ve bebek için yan etkilere sebep olabilmesidir (8).

Emzirme döneminde günlük kalsiyum ihtiyacı 1000 mg'dır (15). Günlük tüketilen bir su bardağı süt ya da yoğurt yaklaşık 300 mg kalsiyum ihtiyacını karşılar. Yapılan çalışmalara göre yetersiz kalsiyum alımı ile postpartum dönem depresyon riski arasında ilişki tespit edilmiştir (17). Bu durum emzirme fonksiyonunda da değişikliklere neden olabilmektedir. Emzirme döneminde kalsiyumdan zengin besinler olan süt ve süt ürünlerinin, baklagillerin, yeşil yapraklı besinlerin tüketimi yeterli ölçüde olmalıdır.

Birçok fizyolojik görevi olan magnezyum emzirme döneminde eksiksiz alınmalıdır. Laktasyonel dönemde günlük magnezyum ihtiyacı 390 mg'dır. D vitamininin aktifleşmesinde magnezyuma ihtiyaç duyulur. Günlük yeterli miktarda magnezyum alan bireylerde D vitamini eksikliği daha az tespit edilmiştir (18). Düşük magnezyum seviyesi kas ağrısı, yorgunluk, irritabl barsak sendromu, baş ağrısı ile ilişkili olabilmektedir (19). Koyu yeşil yapraklı bitkiler, tohumlar, tahıllar ve kuru baklagiller magnezyumdan zengin besinlerdir.

Lohusalık ve emzirme döneminde yara iyileşmesinde büyük rol oynayan çinko alımı da önemlidir. Günlük alınması gereken çinko miktarı 19 mg'dır (15). Et, yumurta, deniz ürünleri, karaciğer, süt ve süt ürünleri, baklagiller, tahıllar ve yağlı tohumlar çinko bakımından zengindir.

Suda çözünen vitaminlerin sütteki konsantrasyonu anne beslenmesine bağlıdır. Ayrıca anne bu vitaminleri yüksek miktarda alsa bile anne sütündeki oran üst sınırı geçmez (20). Lohusalık ve laktasyonel dönemde alınması gereken C vitamini miktarı 130 mg'dır. Bağışıklık sistemi için önemli olan C vitamini depolanmaz. Bundan dolayı düzenli alımına dikkat edilmesi gerekir. Turunçgiller, çilek, domates, marul, ıspanak, yeşil biber C vitamini açısından zengin besinlerdir. Bu besinleri taze tüketmek önemlidir.

Omega-3 yağ asitlerinin emzirme döneminde günlük 100 mg olarak alınması önerilir. Vücutta sentezlenmediği için dışardan alınması zorunludur. Postpartum dönemde omega-3 kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Yapılan çalışmalar daha çok postpartum depresyon ve anne sütü içeriği ile ilgilidir. Anne sütünde bulunan omega-3 miktarının bebeğin nörodavranışsal fonksiyonları ile alakalı olduğu bildirilmiştir. Laktasyonel dönemde yeterli miktarda omega-3 alımı bebeğin beyin gelişimi için de önemlidir (21). Uskumru, somon gibi balıklar, keten tohumu, ceviz, kanola yağı omega-3 bakımından zengin besinlerdir.

Folik asitin günlük alınması gereken miktarı 400 mcg'dır. Laktasyonel dönemde ihtiyaç 500 mcg'a yükselir. Karaciğer, sakatat, yeşil yapraklı sebzeler, maya ve kuru baklagiller folat bakımından zengindir. Vücutta depolanmadığından düzenli alımı önemlidir. Şiddetli folat eksikliğinde sütteki konsantrasyonu azalır (22).

Vitamin B12 ihtiyacı günlük 2 mcg'dır. Laktasyonel dönemde ihtiyaç 2,6 mcg'a yükselir. Balık, et, süt ve yumurta B12 vitamininden zengin besinlerdir. Bitkisel besinlerde bulunmadığından vegan annelere destekleyici tedavi verilmelidir. Sadece anne sütü alan bebeklerin annelerinde B12 vitamin eksikliği olması durumunda bebeklerde gelişimsel gecikme olduğunu gösteren çalışmalar vardır (23)

SONUÇ

Sonuç olarak 'hastalık yok hasta vardır' prensibi gereği her lohusa kendi içinde özel değerlendirilmelidir. Aile hekimliğinde doğum sonrası her anneye -eksiklik olamaması

durumunda koruyucu olarak 6 ay 1200 IÜ D vitamini ve 3 ay 40-60 mg/gün demir desteği verilmelidir. Düzenli kontroller yapılıp gerekli görüldüğü durumlarda tetkik alınmalıdır. Uygun görülmesi durumunda diğer vitamin ve mineral destekleri de tedaviye eklenmelidir.

Yaşamın her döneminde olduğu gibi lohusalık ve laktasyonel dönemde de vitamin-mineral takviyeleri için kişiselleştirilmiş yaklaşımlar gerekmektedir. Ticari pazarlanan vitamin-mineraller doktor önerisi olmadan kullanılmamalıdır. Bu dönemdeki kadınlar sağlıklı beslenme ve doğal besinlerle vitamin-mineral ihtiyaçlarını karşılama konusunda teşvik edilmelidir (16). Bugün için ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından D vitamini ve demir dışında önerilen takviye bulunmamaktadır. Ancak emzirme döneminde, çinko, magnezyum, folat ve vitamin B6 eksikliklerinin sık yaşandığı unutulmamalıdır. Bu vitamin ve minerallerin annede eksik olması durumunda anne sütü içeriklerinin de azalabileceği bilinmelidir. Bu dönemlerde alınacak takviyeler yalnızca anne için değil bebek için de önemli yer oluşturmaktadır. Sağlıklı bir anne ile sağlıklı toplumlar meydana gelebilecektir (15). Anneler insandır, biz insanoğlu!

KAYNAKÇA

1. Subay Orbatu D. Nutritional Supplement in Breastfeeding Mothers and Related Reasons. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital.30(1):66-71.

2. Samur F. Gebelik ve Emzirme (Lohusalıkta) Döneminde Beslenme. 2021.

3. Radke SM. Common Complications of Breastfeeding and Lactation: An Overview for Clinicians. Clin Obstet Gynecol. 2022;65(3):524-37.

4. Erçin E, Köseoğlu SZA. Güncel bilgilerle laktasyon dönemi ve etkileyen faktörler. İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2022;4(2):94-9.

5. Ayran G, Çelebioğlu A, Küçükoğlu S, Özkan H. Doğum Sonu Dönemdeki Annelerin Anne Sütü Sağma Oranları ve Etkileyen Faktörler. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2023;8(1):123-9.

6. Gizem K, Demir EG. Gebelikten Emzirmeye Beslenme Serüveni: Akademisyen Kitabevi; 2021.

7. Orbatu DS. Emziren Annelerde Beslenme Takviyesi Kullanımı ve Buna İlişkin Sebepler.

8. Arslan Ş, Çoban M, Elgin T, Güney E. Emzirme Döneminde Annenin Beslenmesi. Sağlik & Bilim. 2022:107.

9. Durmuş A. Birinci Basamak Sağlik Hizmetlerinin Güçlendirilmesi: Sağlikli Hayat Merkezleri. Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler-I.25.

10. Beji NK, Gizem K, Savaşer S. Ülkemizde kadın sağlığının öncelikli sorunları. Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi. 2021;4(1):105-12.

11. Gün EÖ, Öner C, Çetin H, Şimşek EE. Yeni Doğum Yapmış Kadınların Aile Hekimlerinden Aldıkları Doğum Sonu Bakım Hizmetlerinin Değerlendirilmesi. TJFMPC. 2020;14(4):576-87.

12. Koçak YÇ, Habibe B, Can HÖ. Doğum Sonu Muayenede Farkindalik: Diastazis Rekti Ve Bakimi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020;23(2):304-10.

13. Karadeniz H, Yildiz H. Klinik Uygulamada Rehberler: Doğum Sonu Döneme Ait Örnekler. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi. 2021;14(3):296-307.

14. Bulut E, Dilcen HY. D Vitamininin Doğurganlik, Gebelik Ve Emzirme Dönemindeki Rolü. Sağlik & Bilim 2022: Ebelik-IV. 2023:117.

15. Jouanne M, Oddoux S, Noël A, Voisin-Chiret AS. Nutrient Requirements during Pregnancy and Lactation. Nutrients. 2021;13(2).

16. McGuire S. WHO Guideline: Vitamin A Supplementation in Pregnant Women. Geneva: WHO, 2011; WHO Guideline: Vitamin A Supplementation in Postpartum Women. Geneva: WHO, 2011. Advances in Nutrition. 2012;3(2):215-6.

17. Biyikli ET. Postpartum Depresyon ve Beslenme. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2018;27(2):136-42.

18. Yücel K. Bölüm 5. Güncel Biyokimya Çalışmaları III. 2022.

19. Altun Ö, Yoldemir ŞA. Tip 2 Diyabetes Mellitus, Fibromiyalji Sendromu ve Serum Magnezyum İlişkisi. Abant Tıp Dergisi.10(2):241-6.

20. Daniels L, Gibson RS, Diana A, Haszard JJ, Rahmannia S, Luftimas DE, et al. Micronutrient intakes of lactating mothers and their association with breast milk concentrations and micronutrient adequacy of exclusively breastfed Indonesian infants. The American journal of clinical nutrition. 2019;110(2):391-400.

21. Şener N, Yilmaz T, Hüsniye D. Gebelik Ve Doğum Sonrasi Dönemde Omega-3 Kullanimi: Güncel Literatürün Gözden Geçirilmesi. Sağlık Akademisyenleri Dergisi.9(2).

22. Karaağaoğlu N, Samur GE. Anne ve çocuk beslenmesi: Pegem Akademi; 2017.

23. Von Schenck U, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. Archives of disease in childhood. 1997;77(2):137-9.

AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI İÇİN VİTAMİN VE MİNERALLER

Dr. Öğr. Üyesi Doğan DURNA
Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Erzurum
dogandurna@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Ağız boşluğu olarak da adlandırılan ağız, dudaklardan başlar ve boğazda son bulur. Sağlıklı bir ağız ve iyi çalışan dişler, nefes alma, konuşma ve yemek yeme gibi insan işlevlerini destekledikleri için yaşamın her aşamasında önemlidir. Sağlıklı bir ağızda dokular nemli, kokusuz ve ağrısızdır. Sağlıklı bir ağızdan bahsederken sadece dişlerden değil, aynı zamanda periodonsiyum olarak bilinen dişeti dokusundan (veya diş etlerinden) ve destekleyici kemikten de bahsediyoruz. Diş etinin rengi mercan pembesinden yoğun pigmente kadar değişebilir ve farklı kişiler arasında renk açısından farklılık gösterebilir. Sağlıklı diş eti serttir, kırmızı veya şiş değildir ve fırçalandığında veya diş ipi kullanıldığında kanamaz. Sağlıklı bir ağızda tedavi edilmemiş diş çürüğü bulunmaz ve dil, yanaklar veya diş etlerinin üzerinde veya altında topaklar, ülserler veya olağan dışı renkler görülmez. Dişler sallanmamalı, diş etine ve kemiğe sıkıca bağlı olmalıdır. Dişlerle çiğnemek veya fırçalamak acı vermemelidir.

AĞIZ SAĞLIĞI VE BESLENME

Tıpkı sağlıklı bir vücut gibi, sağlıklı bir gülümseme de iyi beslenmeye bağlıdır. Yeterli besin içeren dengeli bir beslenme sağlıklı bir ağız için gereklidir ve sağlıklı bir ağız da beslenme sağlığını destekler. Gıda seçimleri ve beslenme alışkanlıkları diş çürümelerini ve diş eti hastalıklarını önlemede önemlidir.

Kalsiyum ve fosfor gibi mineraller diş minesini koruyarak ve yeniden inşa ederek diş sağlığına katkıda bulunur. Mine dişin sert dış koruyucu tabakasıdır; hatta mine insan vücudundaki en sert maddedir. Peynir, süt, sade yoğurt, kalsiyum takviyeli tofu, yeşil yapraklı sebzeler ve badem gibi kalsiyum ve diğer besinler açısından zengin gıdalar tüketmek diş sağlığına yardımcı olabilir (1). Et, kümes hayvanları, balık, süt ve yumurta gibi protein açısından zengin gıdalar ise harika fosfor kaynaklarıdır.

Sağlıklı bir gülümseme söz konusu olduğunda, meyve ve sebzeler de su ve lif bakımından yüksek oldukları için iyi seçimlerdir, bu da içerdikleri şekerleri dengeler ve dişlerin temizlenmesine yardımcı olur (1). Bu gıdalar aynı zamanda asitleri ve yiyecekleri dişlerden temizlemeye yardımcı olan tükürüğün uyarılmasına yardımcı olarak hem asidi nötralize eder hem de dişleri çürümekten korur. Birçok meyve ve sebzede ayrıca sağlıklı diş eti ve iyileşme için önemli olan C vitamini ve diş minesinin yapımında bir diğer önemli besin olan A vitamini gibi vitaminler bulunur. Su, dişleri için en iyi içecek olarak açık ara çok önemlidir. Ağızı temiz tutmaya ve ağız kuruluğuyla savaşmaya yardımcı olur. Dişleri çürümeye karşı korumak için gerekli bir element ise florürlü su içmek, çürükleri önlemeye yardımcı olmak için yapabilecek en kolay ve en faydalı şeylerden biridir (2).

DİŞ ÇÜRÜKLERİ

Yaşam boyunca dişler ve ağız dokuları, hastalığa ve/veya diş kaybına yol açabilecek birçok çevresel faktöre maruz kalır. En yaygın ağız hastalıkları diş çürüğü ve periodontal hastalıklardır. Ağız ve diş sağlığı denilince ilk akla gelen sağlık problemi diş çürükleri, bakterilerin veya bir enfeksiyonun neden olduğu hasar nedeniyle bir diş çürüdüğünde ortaya çıkar. Bakteriler dişlerde kalan yiyecekleri sindirir ve fermente ederek asit üretir. Asit, dış koruyucu diş minesini yavaş yavaş aşındırır. Zamanla çürük dişin iç tabakasına veya dentine kadar uzanabilir. Bakteriyel asit daha yumuşak olan dentine hızla zarar vererek bir girintiye veya daha da ilerleyerek bir oyuğa neden olur. Tedavi edilmezse, çürükler enfeksiyonlara, diş ağrısına ve diş kaybına yol açabilir ve kilo alımı, bozulmuş yaşam kalitesi ve hatta olumsuz okul performansı ile ilişkilidir (3).

Ağız ve diş sağlığında en önemli mineral olan florürün yeterli miktarda alımı, antibakteriyel etkilere sahip olduğu, diş minesini parçalanmaktan koruduğu ve dişin sağlıklı büyümesini desteklediği için diş çürüğü gelişme riskini azaltmaktadır.

Ağız sağlığını desteklemek için atabilecek bazı adımlar şunlardır: (4)

- Florürlü su için ve florürlü diş macunu ile fırçalayın.
- İyi bir ağız hijyeni uygulayın. Dişleri günde iki kez iyice fırçalayın ve diş plağını temizlemek için diş aralarını her gün diş ipiyle temizleyin.
- Doğal dişleriniz olmasa veya protez dişleriniz olsa bile yılda en az bir kez diş hekiminizi ziyaret edin (ortalama bir kişi yılda iki kez gitmelidir).
- Hiçbir tütün ürününü kullanmayın. Sigara içiyorsanız, bırakmaya çalışın.
- Alkollü içecekleri tüketmeyin. Bazı alkollü içecekler çok asidik olabilir, bu da diş minesinin aşınmasına neden olabilir ve yüksek alkol içeriğine sahip olanlar ağız kuruluğuna yol açabilir. Ayrıca, şeker oranı yüksek ve diş çürümesi riskini artırabilen başka içeceklerle karıştırmayın.
- Diyabetiniz varsa, hastalığın kontrolünü sağlamaya çalışın. Bu, diş eti hastalığı da dahil olmak üzere diğer komplikasyon riskini azaltacaktır. Diş eti hastalığını tedavi etmek kan şekeri seviyenizi düşürmeye yardımcı olabilir.
- Kullandığınız ilaçlar ağız kuruluğuna neden oluyorsa, bu duruma neden olmayan başka ilaç seçeneklerini doktorunuzla görüşün. Ağız kuruluğu önlenemiyorsa, bol su için, şekersiz sakız çiğneyin ve tütün ürünleri ve alkolden kaçının.
- Tat ve kokuda ani değişiklikler yaşarsanız doktorunuza veya bir diş hekimine görünün.
- Öğün aralarında ve/veya yemekten sonra dişlerinizi fırçalayamadığınızda şekersiz ksilitol sakızı çiğneyin.

FLORÜR

Florür, çeşitli gıdalarda doğal olarak az miktarda bulunan bir eser mineraldir. En çok diş çürüklerini önleme ve tersine çevirme ve güçlü dişler ve kemikler oluşturmadaki rolü ile tanınır (5). Florürün çoğu bağırsaklarda emilir ve kemiklerde ve dişlerde depolanır. Emilmeyen florür idrarla atılır. Çocuklar, dişleri ve kemikleri hızla oluştuğu için florürü yetişkinlerden daha etkili bir şekilde emerler.

Beslenme gereksinimleri belirlenmediği için florür için Önerilen Diyet Miktarı yoktur. Bununla birlikte, yeterli alım miktarı veya yeterli beslenmeyi sağladığı varsayılan miktar, 19 yaş ve üstü yetişkinler için erkekler için günde 4 mg ve kadınlar için 3 mg olarak belirlenmiştir. Hamile veya emziren kadınlar için 3 mg'dır (6). Florür için Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesi ise 19 yaş ve üstü tüm yetişkinler ile hamile ve emziren kadınlar için günde 10 mg'dır; bu değer, sağlık üzerinde zararlı etkilere neden olması muhtemel olmayan maksimum günlük alım miktarıdır.

FLORÜRÜN BESİN KAYNAKLARI

Eser miktarda florür çeşitli gıdalarda doğal olarak bulunur, ancak insanlar florürün çoğunu florlanmış su ve diş macunlarından elde eder. Demlenmiş siyah çay ve kahve, bitkiler topraktaki minerali emdiği için doğal olarak florür içerir. Kabuklu deniz hayvanları, kabuklarında ve kaslarında birikmesi nedeniyle florürü içerebilir.

Florür içeren besinler şunlardır:

- Demlenmiş siyah çay ve kahve
- Florürlü su
- Karides ve mavi yengeç gibi konserve kabuklu deniz ürünleri
- Yulaf Ezmesi
- Kuru Üzüm
- Patates

DİŞ ÇÜRÜKLERİ VE FLORÜR

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1945 yılından bu yana diş çürüklerinin önlenmesi için toplum musluk suyu florlanmaktadır. Şu anda önerilen miktar litre başına 0,7 mg'dır ve bu miktar çürük riskini azaltmaya yardımcı olmakla birlikte florozis gelişme riskini de azaltacak kadar düşüktür. Kohort çalışmaları, florlanmış suyun çocuklarda ve yetişkinlerde diş çürüğü ve erken diş kaybı riskini azalttığını göstermiştir (7). Florür takviyeleri, diş macunları ve ağız gargaraları da çocuklarda diş çürüklerini önlemede etkilidir ve florürlü su mevcut değilse kullanılabilir. ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü ve Amerikan Diş Hekimleri Birliği, musluk suyu kaynağının çok az florür içermesi veya hiç içermemesi durumunda, 6 ay ila 16 yaş arası çocuklarda günde 0,25 mg ila 1 mg arasında değişen florür takviyeleri önermektedir (8). Florür içeren diş macunu veya gargara ile fırçalamak veya durulamak gibi topikal olarak florür elde etmek de diş minesini etkili bir şekilde güçlendirir ve diş çürüklerine karşı korur (9).

FLORÜR İLE İLGİLİ TARTIŞMALAR

Florürün diş sağlığı ile ilgili önemi bilinmekle birlikte, aşırı florür alımı ve potansiyel olumsuz sağlık etkileri ile ilgili endişeler nedeniyle kafa karışıklığı olabilmektedir. Yangına körükle giden üst düzey bir tıp dergisi, florürü insan gelişiminde nörotoksik bir madde olarak nitelendirerek kurşun ve arsenik gibi toksik metallerle aynı kategoriye yerleştirmiştir (10). Bilinen durum, aşırı florüre maruz kalan çocukların dişlerinde diş yüzeyinde kalıcı beyaz lekelerin

oluştuğu dental florozisdir. Ancak çoğu vaka hafiftir ve dişin görünümünü değiştirse de diş fonksiyonunu etkilemez veya olumsuz sağlık etkileri yoktur. Çocukların günde en fazla iki kez bezelye büyüklüğünde florürlü diş macunu ile dişlerini fırçalamaları ve florürlü diş macunu ve ağız gargaralarını yutmak yerine tükürmeleri sağlanarak önlenebilir. Bu özellikle dental florozis riski yüksek olan 6 yaşından küçük çocuklar ve diş macunlarını ve ağız gargaralarını yutma olasılığı daha yüksek olan 2 yaşından küçük çocuklar için önemlidir (11). Florozis riski, diş minesi oluşumu tamamlandığında 8 yaş civarında azalır (12).

Daha tartışmalı bir iddia ise aşırı florür alımının (büyük ölçüde toplum tarafından florlanan sudan) çocuklarda bilişsel eksikliklere ve zekâ düşüklüğüne neden olduğunu öne sürmektedir. Epidemiyolojik, hayvan ve laboratuvar çalışmalarının kapsamlı bir incelemesi bir ilişki bulmuştur, ancak yazarlar, düşük doğum ağırlığı, sosyoekonomik durum ve diğer nörotoksik kimyasallara maruz kalma dahil olmak üzere bilişsel eksikliklere katkıda bulunabilecek çeşitli karıştırıcı faktörlerin mevcut olduğunu belirtmişlerdir (12). Hayvan çalışmalarında da sıçanlara litre başına 100 mg'dan fazla florür verildiğinde, öğrenme ve hafızadaki eksiklikler arasında bir ilişki bulunmuştur. Ancak, bu yüksek seviyelerin toksik olduğu ve eksikliklere muhtemelen katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Diğer hayvan çalışmalarında litre başına 2-50 mg'lık daha düşük florür miktarları, toplumda florlanmış suda sağlanandan hâlâ çok daha yüksektir. Florürlü suya maruz kalan çocuklarda IQ'nun düştüğünü tespit eden kesitsel çalışmaların yaygın olarak alıntılanan bir analizi, veri eksikliği, doğrulanmamış IQ testlerinin kullanımı ve çocukların yüksek derecede kirli bölgelerde yaşamaktan kaynaklanan diğer toksik maddelere (kurşun, cıva) maruz kalması gibi karıştırıcılar nedeniyle eleştirilmiştir (10). Bu çalışmaların çoğu, düşük gelirli ve muhtemelen sağlık hizmetlerine ve besleyici diyetlere erişimi daha düşük olan kırsal nüfusları içermektedir. Bir başka eleştiri de, kesitsel gözlemsel çalışmaların doğrudan neden-sonuç çıkarımı yapmak için tasarlanmadığıdır. Bazı bilim insanları, toplumda florlanmış suyun kullanılmaya başlanmasından bu yana IQ'ların genel olarak arttığını, ancak gelişmiş eğitim ve erken müdahale hizmetlerinin de diğer muhtemel katkı sağlayıcılar olduğunu savunmaktadır (12).

Yetişkinlerde, kemiklerde aşırı florür birikiminin kırık riskini artırabileceği endişesi vardır. Araştırmalar, pozitif bir ilişkiden, hiçbir ilişkiye ve hatta florürün koruyucu bir etkisine kadar karışık sonuçlar göstermiştir. Yapılan 13 kohort çalışmasını inceleyen bir meta-analiz, içme suyundan florüre maruz kalma (7 ila 44 yıl arasında değişen) ile yaşlı yetişkinlerde kalça kırığı riskinin artması arasında bir ilişki bulamamıştır (13). Yazarlar, bu yaş grubunda florür emilimini azaltabilecek kalsiyum takviyesi kullanımının artması gibi potansiyel karıştırıcı faktörlere dikkat çekmiştir. Kemik oluşumu da yaşla birlikte azalır, bu nedenle kemik dokusu tarafından daha az florür emilir ve ihtiyaç duyulur. Buna karşılık, 2021 yılında yayınlanan ve menopoz sonrası kadınlarda kırıklar ile idrar ve diyet alımlarında ölçülen florür arasındaki ilişkiyi inceleyen bir kohort çalışmasında, en yüksek ve en düşük florür ve idrar florür alımları karşılaştırıldığında daha yüksek kalça kırığı oranları bulunmuştur. Ortalama diyet alımı, litre başına yaklaşık 1 mg florürlü içme suyunu içeren günlük yaklaşık 2 mg idi (14).

Ayrıca, insanların maruz kalmaları hâlinde fazla florürü atamayabilecekleri ve toksisite riskini artırabilecekleri böbrek hastalığı gibi belirli durumlarla ilgili potansiyel sağlık riskleri sorusu da devam etmektedir. Yeraltı suyundaki alışılmadık derecede yüksek seviyeler nedeniyle aşırı florüre maruz kalan ve KBH gelişen kişilerle ilgili çalışmalarda gösterildiği gibi, florürün kronik böbrek hastalığına (KBH) neden olma riski de vardır (15). Bu senaryoların toplum tarafından florlanan sularda değil, yerel suların doğal olarak aşırı seviyeler içerdiği durumlarda görüldüğü belirtilmektedir. Yine de, florür vücut tarafından sadece eser miktarda gereklidir ve KBH gibi özel durumlarda toplum suyu ve florür takviyeli diş ürünleri yoluyla florüre ömür boyu

maruz kalmanın etkileri bilinmemektedir. KBH'li kişilerde florürün sağlık üzerindeki etkilerini ve florür alımının sınırlandırılmasından fayda görüp görmeyeceklerini görmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

ABD'de ve başka ülkelerde 1940'lardan beri su florlanmaktadır ve bugüne kadar yapılan araştırmalar genel nüfus için koruyucu faydalarından daha ağır basan olumsuz sağlık sonuçları göstermemiştir. Çocuklarda ve yetişkinlerde diş çürükleriyle ilişkili ciddi sağlık sorunları riskinin bilinmesi nedeniyle, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA) gibi ulusal sağlık kuruluşları, toplumda florlanmış suyun güvenliğini, etkinliğini ve maliyet etkinliğini desteklemeye devam etmektedir. Şu anda önerilen miktar litre su başına 0,7 mg florür olup, bu miktar çürük riskini azaltmaya yardımcı olmakla birlikte florozis gelişme riskini de azaltacak kadar düşüktür.

KAYNAKÇA

1. American Dental Association. n.d. Nutrition: What you eat affects your teeth. Mouth Healthy. [Internet]. https://www.mouthhealthy.org/nutrition/food-tips Son erişim tarihi: 01/10/2023.
2. Kohn WG, Maas WR, Malvitz DM, Presson SM, Shaddix KK. Recommendations for using fluoride to prevent and control dental caries in the United States. (2001).
3. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements: Fluoride Fact Sheet for Health Professionals. Son erişim tarihi: 01/10/2023.
4. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Oral Health Tips. [Internet] https://www.cdc.gov/oralhealth/basics/adult-oral-health/tips.html Son erişim tarihi: 01.10.2023.
5. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc Washington, DC: National Academy Press; 2001.
6. National Institutes of Health (NIH) Office of Dietary Supplements. Floride. [Internet]. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Fluoride-HealthProfessional/ Son erişim tarihi: 01/10/2023.
7. Iheozor-Ejiofor Z, Worthington HV, Walsh T, O'Malley L, Clarkson JE, Macey R, Alam R, Tugwell P, Welch V, Glenny AM. Water fluoridation for the prevention of dental caries. Cochrane database of systematic reviews. 2015(6).
8. Moyer VA. Prevention of dental caries in children from birth through age 5 years: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Pediatrics. 2014 Jun;133(6):1102-11.
9. Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Marinho VC, Jeroncic A. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. Cochrane database of systematic reviews. 2019(3).
10. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. The lancet neurology. 2014 Mar 1;13(3):330-8.
11. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Oral Health. Fluorosis. https://www.cdc.gov/fluoridation/faqs/dental_fluorosis/index.htm. Son erişim tarihi: 01/10/2023.
12. Guth S, Hüser S, Roth A, Degen G, Diel P, Edlund K, Eisenbrand G, Engel KH, Epe B, Grune T, Heinz V. Toxicity of fluoride: critical evaluation of evidence for human developmental

neurotoxicity in epidemiological studies, animal experiments and in vitro analyses. Archives of toxicology. 2020 May;94(5):1375-415.
13. Yin XH, Huang GL, Lin DR, Wan CC, Wang YD, Song JK, Xu P. Exposure to fluoride in drinking water and hip fracture risk: a meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2015 May 28;10(5):e0126488.
14. Helte E, Donat Vargas C, Kippler M, Wolk A, Michaëlsson K, Åkesson A. Fluoride in drinking water, diet, and urine in relation to bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women. Environmental health perspectives. 2021 Apr 6;129(4):047005.
15. Dharmaratne RW. Exploring the role of excess fluoride in chronic kidney disease: a review. Human & experimental toxicology. 2019 Mar;38(3):269-79.

GÖRME SAĞLIĞI İÇİN VİTAMİN VE MİNERALLER

Op. Dr. Bahadır UTLU
Erzurum Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Erzurum
bahadirutlu@gmail.com

GİRİŞ

Görme, beş duyunun arasında en değerlisidir. Görme bozukluğu, dünya çapında 285 milyon insanı etkileyen, yaşlılar arasında yaygın ve neredeyse kaçınılmaz bir sağlık problemi olduğundan, görme kaybının yaşlıların en büyük korkuları arasında olması ilginç değildir. Sağlıklı beslenme ile alınan ve sağlıklı emilim ile kanda belli seviyelere ulaşabilen vitaminlerin ve minerallerin eksikliği yaşla beraber artmakta birlikte belirgin hastalıklara sebep olmaktadır. Yaşlılığa bağlı birçok hastalığın önlenmesinde beslenme önemli bir rol oynamaktadır (1). Aşağıda özellikle yaşa bağlı gelişen sık görülen göz hastalıkları ile vitamin ve minerallerin ilişkisini anlatmaya çalışacağız.

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), halk arasında sarı nokta hastalığı olarak bilinen, tüm dünyada yasal körlüğün en sık nedenlerinden biridir. Fotoreseptör tabakası, hemen altında retina pigment epiteli ve Bruch membranı ve koriokapillarisin çoğunlukla birlikte etkilendiği, progresif ve dejeneratif bir retina patolojisidir (2). Genellikle yaş ve kuru tip olarak iki gruba ayrılır. Hastalığın büyük bir kısmı kuru tip YBMD olmakla birlikte görme kaybı yaş tip YBMD daha sıktır. YBMD erken aşamada metamorfopsi, bulanık görme gibi şikayetlerle başlarken ileri evrelerde merkezi görmenin bütünüyle kaybına sebep olabilir. Makula bölgesinin tutulumuna bağlı olarak merkezi görme kaybının yanında görme alanı defektleri, kontrast duyarlılıkta azalma, yakın okumanın kaybedilmesi gibi şikayetlerle sonuçlanabilirler (3). Ciddi görme kaybı olan hastalar alışveriş yapma, ev temizliği, tamir işleri, kitap okuma, yemek hazırlama, kişisel hijyeni sağlama gibi günlük yaşam aktivitelerini sürdürmekte ciddi sıkıntılar yaşamaktadırlar. Ayrıca yapılan bir çalışmada geç evre YBMD olan yaşlıların, yatarak tedavi alma sürelerinin, görme problemi olmayan yaşıtlarına göre 2,4 gün daha uzun olduğu, yine bu hasta grubunda fizik tedavi ve rehabilitasyon programlarının 3 kat daha sık uygulandığı görülmüştür (4).

YBMD patogenezi karmaşıktır. Öne çıkan iki teoriden biri vasküler temelli olup yaşla birlikte skleral sertleşmenin Buch membran ve koryokapillerise olumsuz etkileri ve oluşan iskemiye bağlanırken daha çok ön planda düşünülen enflamatuvar teoride ise lokal inflamatuar bir duruma bağlı oluşan retinadaki artık birikimlerin (druzen) sitokin, kompleman sistemi ve akut faz reaktanlarını progrese ederek enflamatuar cevabın tetiklediğini savunmaktadır. Retina, yüksek oksijen tüketimi, çoklu doymamış esansiyel yağ asitleri içeriği ve yüksek seviyelerde kümülatif ışınlamaya (UV, güneş ışığı, mavi ışık) maruz kalması nedeniyle oksidatif strese duyarlı olarak kabul edilir. Bu nedenle, retinanın antioksidan kapasitesinin artırılması, YBMD ilerlemesini önlemek ve/veya geciktirmek için potansiyel bir yol olarak hedeflenmiştir (5).

YBMD en önemli risk faktörünü yaş olmakla birlikte sigaranın YBMD riskini artırdığı ve sigara içmeyenlere göre içenlerde YBMD gelişme riskinin en az 5 veya 10 yıl daha erkene çekildiği bilinmektedir (6). Sigara kullanımının ana değiştirilebilir risk faktörü olmasının yanı sıra diyet ve beslenme durumu gibi modifiye edilebilen risk faktörlerinin düzeltilmesi YBMD yıkıcı etkilerini azaltma yolunda büyük öneme sahiptir (7). Antioksidan vitaminlerin ve mineral desteğinin foveayı (sarı nokta) görme kaybına karşı korumaya yardımcı olması mümkündür. Gıda takviyelerinde yaygın bulunan antioksidan mikronutrisyonlar Vitamin C, E, D, lutein, zeaksantin ve çinkodur. Geniş kapsamlı bir çalışmada elde edilen veriler, tek başına veya antioksidanlarla (yüksek doz vitamin C, vitamin E ve beta karoten) kombine hâlinde çinko tedavisinin katılımcılarda ileri YBMD'ye ilerleme riskini azalttığını göstermiştir (8). Bazı araştırmalar, YBMD'da RPE ve koroid dokularında çinko içeriğinin %24 oranında azaldığını ileri sürmektedir (9).

YBMD'de çinkonun rolü ve idame desteğini değerlendirmedeki en büyük problem retina ve civar dokulardaki normal işlevi hakkındaki bilgi zayıflığıdır. Çinko azlığı ya da fazlalığının retina üzerine toksik etkileri araştırılmaya muhtaçtır. Çinkonun antioksidatif önemi olan birçok enzim başta olmak üzere gözdeki metabolik olarak aktif birçok enzimin kofaktör olduğu bilinmektedir. Belirtildiği gibi, retinadaki oksidatif stres YBMD ile ilişkilendirir. Reaktif oksijen ve nitrojen türleri, oksidasyon ve glutatyon konjugasyonu ile proteinler dahil olmak üzere hücre içi moleküllere zarar verir. Bu tür bir protein hasarı, proteazomal bozulma veya yaşlanma ve nörodejenerasyonda işlev bozukluğuna bağlı olarak tamir edilemezse oksitlenmiş proteinlerin birikmesine yol açabilir. RPE hücrelerinde biriken oksitlenmiş proteinler otofajinin azalmasına, lipofuksin birikmesine ve enflamasyonun aktivasyonuna yol açabilir, bu da sonunda drusen oluşumuna ve retinada düşük dereceli kronik iltihaplanmaya neden olarak dejenerasyon sürecini hızlandırır. Ayrıca YBMD başka bir risk faktörü olan fototravmada çinko eksikliği retinal pigment epitel hücrelerinin UV ile indüklenen DNA hasarı yoluyla UV hasarına karşı hassasiyetini belirgin şekilde artırır (10).

C ve E vitaminleri, yaş tip YBMD progresyonuna sebep olan retinal oksidatif strese karşı koruma sağlayan non-enzimatik antioksidanlardır. Yapılan çalışmalarda diyetle a-tokoferol ve C vitamini alımının YBMD riskinin indirgenmesi ile ilişkili olabileceği gösterilmiş olup bu ilişkinin çinko ile birlikte alımı ve normal diyet ile alınan miktarından daha yüksek doz alınması ile mümkün olduğu belirtilmiştir (11-12). Ayrıca diyetle bazı karotenoidlerin alımının daha düşük YBMD riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İçerdikleri lutein ve zeaksantin sebebiyle koyu yeşil yapraklı sebzelerin tüketiminin artırılması ile yaşlı popülasyonda gündelik hayattaki rutin faaliyetleri engelleyecek boyutlara ulaşabilecek şekilde santral görme kaybına neden olan yaş tip YBMD gelişme riskinin azaltılabileceği belirtilmiştir (13). Yine Vit D alımının D vitamininin erken YBMD riskini azalttığı ve birçok çalışmada antienflamatuvar özelliklere sahip olduğu bulunmuştur (14). *AREDS formula* olarak adlandırılan, 500 mg C vitamini, 400 IU E vitamini (α-tokoferol), 15 mg beta-karoten, çinko ve bakır gibi yüksek doz antioksidan maddeleri içeren bir formula geliştirilmiş ve bu formulanın beş yılın üzerinde kullanıldığında yaş tip YBMD gelişim riskini azalttığı rapor edilmiştir (8).

YBMD bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzde YBMD'yi ortadan kaldıran bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Sadece mevcut görme seviyesi ve görme alanın korunması ve hatta bir ölçüde iyileştirilmesini sağlayan çeşitli tedavi olanakları mevcuttur. Gündelik hayattaki olumsuz etkilerin göz önüne alınarak yapılan tedavilere ek olarak hastayı oksidatif stresten korumak, hastalığın ileri evrelere geçmesini önlemeye çalışmak ve koruyucu tıp kuralları

çerçevesinde önlenebilir nedenleri olabildiğince azaltmak, hastanın bilgilendirilerek beslenme ve yaşam tarzı gibi konularda destek verilmesi önemlidir.

Gıdalar alınan vitamin ve bazı minerallerin koruyucu olarak görev yapması için yeterli miktarda emiliminin olduğu bilinmektedir. Fakat özellikle yaşlı popülasyonda çeşitli emilim problemleri vs. gibi patolojilerin sonucunda ortaya çıkan vitamin ve mineral defisitinin desteklenmesi gerektiği açıktır. Ayrıca bazı vitaminlerin ve minerallerin çalışmalarla gösterilen etki dozlarının gıdalarla alınması mümkün olamamakla birlikte bu durum yüksek doz vitamin ve mineral içeren takviye formulaların önemini ortaya çıkarmaktadır.

SAYDAM LENSİN KESAFET KAZANMASI: KATARAKT

Katarakt, yani lensin opasifikasyonu, dünya çapında tahminen 16 milyon insanı etkileyen düzeltilebilir görme kaybının en yaygın nedenlerinden biridir. İlerlemiş yaş en önemli faktör olmakla birlikte genetik yapı, sigara, UV maruziyeti ve diyabet gibi risk faktörleri de gündemde olanlardır. Lensin temel amacı gelen ışığı retinada odaklamak ve akomodasyondur. Bunları sağlarken lensin saydam ve dehidrate yapısını mutlaka koruması gereklidir. Kusursuz düzeyde olan lensin saydamlığı, çoğunlukla hücresel organellerden yoksun olan lens liflerinin sıkı ve zarif organizasyonu ile mümkün olur. Lens yaşlandıkça, proteinleri fotooksidatif olarak hasar görür ve çapraz bağlanır, çökelir ve böylece ışık saçılması ve lens opasifikasyonunun temeli olan yüksek moleküler ağırlıklı protein agregatları oluşur (15).

ANTİOKSİDANLAR VE LENS

Lens proteinleri ışık, sigara ve oksijen tarafından çeşitli değişikliklere tabi tutulur, ancak dolaylı olarak antioksidan enzimler tarafından ve doğrudan antioksidanlar tarafından korunur. Lens katalaz, süperoksidaz dismutaz ve glutatyon redoks döngüsünün enzimleri dahil olmak üzere çok sayıda antioksidan enzim içerir. Bu enzimler, oksidatif stresi azaltmak için oksijen dahil diğer oksidanlar ve antioksidanlarla etkileşime girerler. Antioksidanların en önemlisi olan Glutatyonun katarakt oluşumuna karşı fonksiyonel rolü protein tiyollerini indirgenmiş durumda tutarak protein agregatlarının oluşumunu önlemektir. Ayrıca ikinci bir işlevi, katyon taşınmasında ve geçirgenlikte önemli olan membran- organosülfür gruplarını korumak olabilir. Üçüncü bir işlevsel rol ise hidrojen peroksit ve diğer organoperoksitleri detoksifiye etmektir (16). Yaşlanma ile birlikte birçok antioksidan enzimin aktiviteleri değişikliğe uğrar. Artan oksidasyonun yanı sıra, protein glikasyonu (karbonhidrattan zengin diyet), deamidasyon ve transglutaminasyonun tümü çapraz bağlanmaya ve ardından proteinlerin çözünmezliğine ve lens opasifikasyonuna katkıda bulunur (17).

Lenste ve aköz hümörde plazmada bulunan konsantrasyonun 50 -70 katından daha fazla bulunan Vitamin C (askorbat) tanımlanan en etkili ve en az toksik antioksidandır. Serbest oksijen radikallerinin ortadan kaldırmasına yardımcı olmakla birlikte aynı zamanda hücrelerin antioksidan kapasitesini daha da artırmak için E vitamini (α- tokoferol) ve Glutatyonun yeniden sentezini destekler (16). Aköz hümörde yüksek konsantrasyondaki C vitamini, UV ışığını absorbe etme yeteneği ile UV ışığının dokulara penetrasyonunu ve foto-kaynaklı oksidatif hasarı önleyen fizyolojik bir "güneş kremi" olarak anılmaktadır (18). Vit C bünyesindeki karbonlardan serbest radikallere elektron verme ve reaktivitelerini söndürme yeteneği sayesinde antioksidan davranış

sergiler. Fakat bazı memeliler insanlarda gibi Vit C endojen sentezlenemez. *Gulonolakton Oksidaz* enzimi tarafından katalize edilen bir dizi reaksiyon sonucu oluşan Vit C, bazı mutasyonlar nedeniyle enzimin insanlarda çalışamamasından ötürü üretilemez. İnsanlar Vit C idamesi için dışa bağımlıdırlar (19). Yapılan çalışmalarda, 49 µM kan düzeylerinin veya 135 mg/gün Vit C alımının katarakt riskini azaltabileceği yönündedir (20). 50 yaşın üzerindeki 1.443 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada ise en yüksek plazma C vitamini konsantrasyonlarına sahip kişilerin yaklaşık %40 oranında daha düşük katarakt riskine sahip olduğunu göstermiştir (21). Günlük yüksek meyve, sebze alımı ve C ve E vitaminleri alımının, katarakt veya katarakt cerrahisi prevalansında önemli ölçüde azalma ile ilişkili olduğu ve günlük 107 mg'ın üzerindeki diyet C vitamini alımlarının katarakt riskini azalttığı gösterilmiştir (22). C vitamini içeren meyve ve sebzelerin diyetle bol miktarda tüketilmesinin katarakta karşı koruyucu olabileceği görülmekle birlikte bu durumun kataraktogeneziste oksidatif stresin rolü göz önüne alındığında, Vit C'nin antioksidan rolü gereği şaşırtıcı değildir.

Bir diğer yağda çözünen bir antioksidan olan E Vitamini ile ilgili yapılan çalışmalarda katarakt riski ile E Vitamini alımının çok az ya da hiç etkisi olmadığı gösterilmiş olmasında rağmen *INDEYE* çalışmasında kan E vitamini düzeyi yüksek olan deneklerde katarakt riskinde %42'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir. Yine 12.000'den fazla deneğin analiz sonuçlarına göre, en az 2 µg riboflavin alımının, özellikle yetersiz beslenen popülasyonlarda kortikal ve nükleer katarakt riskini azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca folat yetersizliği olanlarda katarakt riskinde artma olduğu gösterilmiştir. (15). Başka çalışmanın sonuçlarına göre antioksidan minerallerden çinkonun eksikliğinin senil katarakt gelişiminden sorumlu faktörlerden biri olabileceği hipotezini ortaya koymaktadır (23). Bu durumlar daha kapsamlı çalışma gerektirmektedir.

Özetle katarakt başlangıcını 10 yıl geciktirmenin insidansını yarıya indireceği dolayısıyla katarakt cerrahisine bağlı maliyeti azaltacağı göz önüne alınarak katarakt oluşum riskini azaltan etkili stratejilerin tasarlanmasında herhangi bir nutrisyonel desteğin önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

DİYABETE BAĞLI RETİNOPATİ

Diyabetik Retinopati, kontrolsüz diyabetin ana sorunu kronik hipergliseminin retina damar endotelinde çeşitli enzimatik reksiyonlarla hasar oluşturması ile başlayan ve tedavi edilmezse körlükle sonuçlanması muhtemel bir iskemik enflamatuar durumdur. Diyabet hücresel düzeyde oksidatif strese neden olur ve komplikasyonların gelişimini teşvik ettiği varsayılmaktadır. Diyabette oksidatif stres glikozun otooksidasyonu, Glutatyon kaynaklı redoks dengelerindeki kaymalar, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerinin aktivitelerinin azalması kaynaklı olabilir. Ayrıca bu durumların yanı sıra, redoks homeostazının düzenlenmesi için biyolojik olarak var olan C vitamini, E vitamini ve β-karoten gibi enzimatik olmayan antioksidanlar da hiperglisemi kaynaklı oksidatif stres sırasında baskılanır (24).

Diyabette antioksidan vitamin ve minerallere olan ihtiyacın artması kuvvetle muhtemeldir. Vit C ve Vit E serbest oksijen radikalleri azalttığı ve glisemik kontrolü yardımcı olduğu bildirilmiştir (25). E vitamininin, sağlıklı ve diyabetik bireylerde insülin yanıtının artması antioksidan etkisine bağlanmaktadır. Antioksidan özelliklere sahip suda çözünür bir E vitamini analoğu olan Troloksun diyabetik ratlarda membran lipid peroksidasyonunu azaltarak perisit

kaybını kısmen önlediği gösterilmiştir (26). Vitamin C ve E kombinasyonu verilen diyabetik sıçanlarda retinal aselüler kılcal damarların ve perisit hayaletlerinin gelişiminde kısmi azalmalar görülmüştür (27). Antioksidan özelliklere sahip bir eser element olan çinkonun retinada diyabete bağlı glutatyon kaybını önlediği gösterilmiştir (28). C vitamini kollajen doku oluşumuna katkıda bulunarak yaraların iyileşmesini sağlar. Ayrıca diyabet hastalarında olası damar hasarlarını da önleyerek retinopatiye karşı da koruma sağlar (29). Yine yapılan çalışmalarda D vitamini yetersizliğinin insülin sekresyonunu azaltabileceği ve diyabetiklerde hipomagnezeminin retinopatinin gelişimini artırdığı gösterilmiştir (30).

Türkiye'de 20-79 yaş aralığında yaklaşık 7 milyon diyabet hastası olduğunu ve bu rakamın toplam yetişkin nüfusun yaklaşık %15'ine denk geldiğini söylenmektedir. Diyabet bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetik hastaların beslenmeleri kişiden kişiye değişmekle birlikte diyetlerinde antioksidan özelliklere sahip taze sebze ve meyvelerin eklenmesi ya da multi vitamin desteklerinin komplikasyonları azaltmada ve diyabetin kontrolünde önemli olduğu anlaşılmıştır.

Göz hastalıkları ile ilişkili vitaminler diğer hastalıklar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Vitaminler ile İlişkili Diğer Göz Hastalıkları

A Vitamini	Eksikliğinde gece körlüğü, kuru göz sendromu, kserozis görülür (31).
B1 Vitamini	Eksikliğinde nutrisyonel ambliopi denilen vizyon seviyesinde azalma ve optik nöropati görülebilir (32) Ayrıca bir optik nöropati olan glokom progresyonunu da azalttığı gösterilmiştir (33).
C Vitamini	Korneal kök hücrelerinin bölünmesini uyararak yara iyileşmesini sağlamaktadır. Eksikliğinde korneal hasarların iyileşmesi daha güç olup korneal ülserasyon hatta perforasyonlara kadar ilerleyebilmektedir (34).
D Vitamini	Myopinin D vitamini ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda da myopik hastalarda serum D vitamini düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (35).

GÖZ SAĞLIĞI İÇİN SADECE HAVUÇ MU YİYELİM?

Göz sağlığı için akla ilk gelen besin olan beta karoten, havucun içeriğinde bol miktarda bulunmaktadır. Aynı zamanda mükemmel bir A vitamini kaynağı olan havucun standart boyu günlük A vitamini ihtiyacımızın 2 katından fazlasını barındırmaktadır. Havuçtan başka domates A ve C vitamini, folik asit, β-karoten ve lutein açısından zengindir. Domatesin rengini veren pigment olan likopen antioksidan özelliklidir. Sebze olarak bilinen fakat gerçekte meyve olan bal kabağı bünyesinde A vitamini ve beta karoten içerir. Bal kabağı demir, potasyum, protein, kalsiyum ve magnezyumdan da oldukça zengindir. Bal kabağı sindirimi kolay düşük kalorili bol lifli bir besin olarak göz sağlığı için oldukça faydalıdır. Kinoa, göz sağlığına faydası olan A vitamini, antioksidan özelliğinin yanısıra yaşlanmayı geciktiren E vitamini açısından zengindir. Karalahananın içinde bol miktarda beta-karoten, lutein ve de zeaksantin bulunur.

Yumurtada lutein ve zeaksantin vardır. Ispanak da bol miktarda A, C, E, magnezyum, demir, kalsiyum, potasyum, selenyum, omega-3 yağ asitleri, folik asit ve çinko bulunur. Ceviz E vitamini, çinko ve potasyum içerir. DHA yağ asitleri, gözdeki retinal fonksiyonları geliştirmekte, göz kuruluğunu önlemenin yanısıra makula dejenerasyonunun progresyonunu da engeller. Somon, orkinos, hamsi, sardalya ve ton balığı gibi yağlı balıklar ise bu faydalı DHA yağ asitleri bakımından oldukça zengindir ve göz sağlığı için çok yararlıdır. C vitamini açısından zengin olan narenciye, brokoli, çilek, biber, kivi, portakal gibi yiyeceklerin düzenli olarak tüketilmesi göz sağlığı için çok önemlidir. Üzüm içeriğindeki zengin flavonoidler göz ve görme kayıplarını önlemede yardımcı olur. Seçici olarak maküla lutea (sarı nokta) tarafından absorbe edilen antioksidan ve UV ışığı absorbe edici bir flavonoid olan zeaksantin hurmada bol miktarda bulunur (36).

SONUÇ

Meyve ve sebzeler açısından zengin sağlıklı bir diyetin yaşam tarzıyla değişikliği ile birlikte göz sağlığını artıracağı, yaşa bağlı katarakt ve sarı nokta hastalığı riskini azaltmaya yardımcı olabileceği açık gibi görünmektedir. Hastalıkların yaşam kalitesi üzerinde yarattığı olumsuz etkileri de göz önüne alarak yapılan tedavilere ek olarak hastayı oksidatif stresten korumak ve önlenebilir nedenleri olabildiğince azaltmak amacıyla önleyici tıp kuralları çerçevesinde beslenme, yaşam tarzı gibi konularda destek verilmesi önemlidir.

KAYNAKÇA

1. Kılıç, Nermin, Gökçe Demir, and Çiğdem Er Çalışkan. "Kronik hastalığı olan yaşlılarda vitamin ve mineral kullanım özelliklerinin belirlenmesi." Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi 13.2: 123-130.
2. Duker JS: Retina and Vitreous. Yanoff M, Duker JS (eds): Ophthalmology. Mosby, 2004: 8.
3. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet. 2012; 5;379(9827):1728-38
4. Stein JD, Brown MM, Brown GC, Hollands H, Sharma S. Quality of life with macular degeneration: perceptions of patients, clinicians, and community members. Br J Ophthalmol 2003;87:8-12.
5. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 2000;45:115Y34.
6. Algvere PV, Seregard S. Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities. Acta Ophthalmol Scand 2002;80:136-143.
7. Downie, Laura Elizabeth; Keller, Peter Richard†. Nutrition and Age-Related Macular Degeneration: Research Evidence in Practice. Optometry and Vision Science 91(8):p 821-831, August 2014
8. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol. 2001 Oct;119(10):1417-36.

9. Carneiro Â., Andrade J.P. Erratum to “Nutritional and Lifestyle Interventions for Age-Related Macular Degeneration: A Review” Oxid. Med. Cell. Longev. 2017;2017:2435963.
10. Blasiak J, Pawlowska E, Chojnacki J, Szczepanska J, Chojnacki C, Kaarniranta K. Zinc and Autophagy in Age-Related Macular Degeneration. Int J Mol Sci. 2020 Jul 15;21(14):4994.
11. Michikawa, T. et al. Serum antioxidants and age-related macular degeneration among older Japanese. Asia Pac J Clin Nutr 18, 1–7 (2009).
12. Delcourt, C. et al. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. Pathologies oculaires liées à l’âge. Arch Ophthalmol 117, 1384–1390 (1999).
13. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary Carotenoids, Vitamins A, C, and E, and Advanced Age-Related Macular Degeneration. JAMA. 1994;272(18):1413–1420.
14. Pahl, L. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D decreases HTRA1 promoter activity in the rhesus monkey—a plausible explanation for the influence of vitamin D on age-related macular degeneration? Exp Eye Res 116, 234–239 (2013).
15. Karen A Weikel, Caren Garber, Alyssa Baburins, Allen Taylor, Nutritional modulation of cataract, Nutrition Reviews, Volume 72, Issue 1, 1 January 2014, Pages 30–47,
16. Reddy, Venkat N. "Glutathione and its function in the lens—an overview." Experimental eye research 50.6 (1990): 771-778.
17. Wan XH Lee EH Koh HJ , et al. Enhanced expression of transglutaminase 2 in anterior polar cataracts and its induction by TGF-β in vitro. Br J Ophthalmol. 2002;86:1293–1298.
18. Rinvold, A. The significance of ascorbate in the aqueous humour protection against UV-A and UV-B. Exp. Eye Res. 1996, 62, 261–264.
19. Lim JC, Caballero Arredondo M, Braakhuis AJ, Donaldson PJ. Vitamin C and the Lens: New Insights into Delaying the Onset of Cataract. Nutrients. 2020 Oct 14;12(10):3142.
20. Chiu CJ Taylor A. Nutritional antioxidants and age-related cataract and maculopathy. Exp Eye Res. 2007;84:229–245.
21. Dherani M Murthy GV Gupta SK, et al. Blood levels of vitamin C, carotenoids and retinol are inversely associated with cataract in a North Indian population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:3328–3335.
22. Pastor-Valero, M. Fruit and vegetable intake and vitamins C and E are associated with a reduced prevalence of cataract in a Spanish Mediterranean population. BMC Ophthalmol. 2013, 13, 52.
23. KO, Young-Sook, et al. "Serum concentration of antioxidant minerals in cataract patients." Journal of the Korean Ophthalmological Society (2003): 2358-2363.
24. Kowluru, Renu A., and Pooi-See Chan. "Oxidative stress and diabetic retinopathy." Experimental diabetes research 2007 (2007).
25. G. T. Mustata, M. Rosca, K. M. Biemel, et al., “Paradoxical effects of green tea (Camellia sinensis) and antioxidant vitamins in diabetic rats: improved retinopathy and renal mitochondrial defects but deterioration of collagen matrix glycoxidation and cross-linking,” Diabetes, vol. 54, no. 2, pp. 517–526, 2005.
26. N. H. Ansari, W. Zhang, E. Fulep, and A. Mansour, “Prevention of pericyte loss by Trolox in diabetic rat retina,” Journal of Toxicology and Environmental Health—Part A, vol. 54, no. 6, pp. 467–475, 1998.
27. R. A. Kowluru, J. Tang, and T. S. Kern, “Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy,” Diabetes, vol. 50, no. 8, pp. 1938–1942, 2001.

28. S. A. Moustafa, “Zinc might protect oxidative changes in the retina and pancreas at the early stage of diabetic rats,” Toxicology and Applied Pharmacology, vol. 201, no. 2, pp. 149–155, 2004.
29. Meneilly GS. Diabetes in the elderly. The Medical Clinics of North America, Geriatric Medicine, 2006; 90(5): 909-923.
30. Bilen H. Tip 1 Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Özel Dergisi, 2012: 5(3), 47-52.
31. Bozkurt B, İrkeç MT, Atakan N. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. Eur J Ophthalmol. 2002;12:173-176
32. Ramdas WD, Wolfs RC, Kiefte-de Jong JC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Nutrient intake and risk of open angle glaucoma: the Rotterdam Study. Eur J Epidemiol. 2012;27:385-393
33. Sia PI, Sia DI, Crompton JL, Casson RJ. Nerve fiber layer infarcts in thiamine deficiency. J Neuroophthalmol. 2015; 35: 274-276
34. Pfister RR, Paterson CA. Ascorbic acid in the treatment of alkali burns of the eye. Ophthalmology. 1980;87:1050-1057
35. Yazar S et al. Myopia is associated with lower vitamin D status in young adults. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2014;55: 4552-4559.
36. Özcan K. 2020. "Bilimsel Bulgular Işığında Beslenme ve Retina." Novartis.

SAÇ SAĞLIĞI İÇİN VİTAMİN VE MİNERALLER

Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum
erdal.pala@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Çağımızda güzel ve sağlıklı saçlara sahip olmak insanların önemli tutkularından biridir. Saçlar dış görünüm dışında kişinin genel sağlık ve beslenme durumu hakkında da fikir verebilir. Bu doğrultuda gösterilen çabalar çeşitlenerek artmaya devam etmektedir. Saç ve tırnaklar için gerekli olan yapısal proteinler, vitaminler ve minerallerin birçoğu sağlıklı diyetlerle alınmaktadır. Bunun için dengeli beslenme gerekmektedir. Bazı hastalıklarda veya diyette genel ya da spesifik bir eksiklik veya fazlalık olması bu dengeyi bozar. Bu durum saçların sağlıklı yapısında değişikliklere neden olur (1). Kıl folikülü hücrelerinin turnoveri çok hızlıdır. Bunun için aktif metabolizmaları için iyi bir enerji ve vitamin kaynağı gerekmektedir. Protein, mineral ve vitaminlerin yetersiz alımları nedeniyle saçlarda pigmentasyon değişiklikleri ve saç dökülmeleri ortaya çıkabilmektedir (2).

Sağlıklı bir saç yapısı için yeterli protein ve kalori yanında, demir, çinko, bakır, selenyum, kalsiyum gibi mineraller; biyotin, Vitamin A, B, C, D ve E gibi vitaminler de gereklidir. Gelişmiş olan ülkelerde bu maddeler sağlıklı kişilerde normal beslenme ile karşılanabilmektedir. Ancak yetersiz beslenme, emilim bozuklukları, eşlik eden diğer sağlık problemleri gibi nedenlerle sık olmamakla birlikte bazen eksiklikleri ortaya çıkabilmektedir.

Saç folikülünün ana maddesi olan keratin, sülfür içeren sistein, sistin ve bir sistin prekürsörü olan metionin gibi aminoasitlerden oluşmaktadır. Dolayısıyla sağlıklı bir saç yapısında bu aminoasitler oldukça önemlidir. Alınan protein miktarının azalması veya emilim bozukluğu durumlarında anagen kıl folikülünün bulbusların da atrofi gelişir daha sonra saç incelir, elastisitesi ve pigmentasyonu bozulur, zayıf ve güçsüz bir hale gelir (3).

SAÇ VE VİTAMİN İLİŞKİSİ

Bazı vitaminlerin eksik veya fazla olması saçlarda pigmentasyon değişiklikleri, yapısal anormallikler ve saç kaybına yol açabilmektedir. Bu vitaminlerden en iyi bilinenler biyotin, Vitamin A, B12, C, D, E ve folik asit'dir.

C–Vitamini (Askorbik asit): Prolin hidroksilaz enzimi başta olmak üzere birçok enzim için kofaktör görevi vardır. Keratin fibriller arasındaki bağların yapımını destekleyerek kıl foliküllerininin güçlenmesini sağlamakla beraber ve kollajen sentezi için de oldukça önemlidir. İnsan vücudunda sentezlenmez. Diyetle alınması gereken bir vitamindir. Vitamin C'nin tek başına eksikliği durumunda saç kaybı oluştuğuna dair veriler yetersizdir, fakat Vitamin C demirin intestinal emilimini artırıcı etkisinden dolayı eksikliğinde demir emiliminde de bozulmalar olabilmektedir. Bu sebeple, dolaylı olarak demir eksikliğine bağlı saç kaybı meydana gelebilir. Bundan dolayı, demir eksikliği saptanan kişilerde diyete vitamin C de eklenmelidir (4). Aynı

zamanda Vitamin C, folik asit metabolizmasında da rol aldığından dolayı, eksikliği saç dökülmesi üzerinde etkili olabilmektedir (5).

Vitamin C eksikliğinde kıl foliküllerinde oluşan değişiklikler; foliküler hiperkeratoz, perifoliküler hemoraji, tirbuşon saç (corkscrew hair), perifoliküler fibröz doku değişiklikleri şeklindedir (2). Tirbuşon saç yapısı erişkinlerde vitamin C eksikliğinin tanısal bir bulgusu olmasına rağmen, çocuklarda oldukça nadirdir. Bir olgu sunumunda skorbüt tanısı ve diffüz alopesisi olan 1 yaşındaki hastada, 8 hafta boyunca uygulanan askorbik asit tedavisinden sonra alopesinin tamamen düzeldiğinden bahsedilmiştir (6).

Folik asit: Folik asit B9 vitamini olarak bilinen, DNA, RNA ve protein sentezinde önemli bir göreve sahip vitamindir. Aktif metaboliti olan folinik asite dönüşmesi için vitamin C'e ihtiyaç duyar (7). Folik asit eksikliğinde saç kaybı ile ilgili yapılan çalışmalar çelişkilidir. Bir çalışmada diffüz saç kaybı olan 100 hastanın sadece %1'de folik asit eksikliği gösterilmiştir (8). Diğer bir çalışmada ise diffüz alopesisi olan 248 hastanın sadece 6 tanesinde folik asit eksikliği gösterilmiştir (9). Alopesi areata'da yapılan bir çalışmada ise folat metabolizmasında görev alan metilen tetrahidrofolat redüktaz enzim geni olan C677T geninde anlamlı derecede mutasyon tespit edilmiştir (10).

Vitamin B12 (Kobalamin): Vitamin B12 deri sağlığını koruyan ve bağışıklık sisteminde görev alan tetrahidro folat (folik asit) oluşumunda etkindir. DNA sentezinde görev alır. Saç dökülmesi ile gelen hastalarda rutin olarak vitamin B12 seviyesi bakılmasına rağmen, aradaki ilişkiyi gösteren kanıtlar oldukça sınırlıdır. Bir çalışmada kronik telogen effluviumlu hastalar ile kontrol grubu arasında vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (11). Bir diğer çalışmada ise kronik telogen effluviumlu hastaların %21,2'sinde vitamin B12 eksikliği olduğu gösterilmiştir (9). Vitamin B12 eksikliği olanlarda erken yaşta saç beyazlanmasının olduğuna dair vakada bildirilmiştir (12).

Niasin: B3 vitamini olarak bilinen suda çözünen vitaminlerden biridir. Antioksidan özelliklere sahip Nikotinamid Adenin Dinükleotit (NAD), Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADP) gibi endojen enzim kofaktörlerinin öncülüdür. Niasin eksikliğinde diffüz saç kaybı olabileceği bildirilmektedir (13).

Pantotenik Asit (Vitamin B5) ve Vitamin B6 (Piridoksin): Vitamin B5 hücre metabolizmasında görevli koenzim A'nın bir bileşenidir. Vitamin A ve yaşlanınca oluşumu azalan vitamin D'nin sentezinde de görev alır. B6 vitamini ise birçok aminoasit ve esansiyel yağ asidi metabolizmasında rol oynar (14). Vitamin B6'nın eksikliğinin selenyum gibi antioksidan besin minerallerinin metabolizmasında da bozukluğa yol açabileceği gösterilmiştir (15). Dolaylı olarak selenyum eksikliğine bağlı alopesi tablosu ortaya çıkabilir. Pantotenik asit ve riboflavin eksikliğinde saç dökülmesi, hipopigmentasyon ve kıvırcık saçlarda düzleşme olduğu bildirilmiştir (2).

Vitamin B2 (Riboflavin/Laktoflavin): Vitamin B2 (riboflavin) glutatyon redüktazın kofaktörü olan bir antioksidandır. Eksikliğinde saçlı deride seboreik dermatit tablosu ortaya çıkabilmektedir (7).

Biotin: Vitamin H veya B7 vitamini olarakta bilinir. Yağ ve karbonhidrat metabolizmasında görevli karboksilaz grubu enzimlerin koenzimdir. Biotin eksikliği kalıtımsal veya kazanılmış olabilir. Kalıtımsal olan otozomal resesif olup, neonatal ve infantil tipleri vardır. Neonatal tipte şiddetli alopesi tablosu vardır. Saçlı deride terminal ve vellus kılları ile birlikte kaş ve kirpikler doğuştan itibaren olmayabilir. İnfantil tip'de ise semptomlar doğumdan 3 ay sonra

ortaya çıkar. Total saç kaybı ile ortaya çıkabileceği gibi seyrek saç, kaş ve kirpik ile de seyredebilir (16). Valproik asit ve karbamazepin gibi antiepileptik ilaçlar biyotidinaz enzim aktivitesini bozup biotin eksikliğine neden olabilirler. Bunun sonucu olarak bu ilacı kullanan hastalarda alopesi tablosu görülebilir (17). Biotin eksikliğinde saçlı deriyi de etkileyen jeneralize seboreik dermatit tablosu da ortaya çıkabilir (18). Bir gözden geçirme çalışmasında incelenen 18 vaka bildiriminde, biotin eksikliğine bağlı saç kaybı olan vakaların tamamının biotin tedavisinden fayda gördüğü bildirilmiştir (19). Buna rağmen biotin eksikliği olmayan sağlıklı bireylerde saç ve tırnak sağlığı açısından biotin takviyesi yapılmasının faydalı olup olmadığıyla ilgili bilimsel veriler kısıtlı ve çelişkilidir (13).

A–Vitamini: Vitamin A eksikliği gelişmiş ülkelerde nadirken, gelişmemiş ülkelerde alım eksikliği veya emilim bozukluğuna bağlı olarak görülebilir. Vitamin A, retinol, retinal ve retinil esterler adı verilen ve yağda çözünen retinoidleri kapsar. Vitamin A'nın eksikliğinden ziyade, aşırı alınması saç dökülmesiyle ilgilidir (20). Vitamin A yağda çözünür ve karaciğerde depolanır. Aşırı alımında taşıma sisteminin kapasitesi aşılır ve dolaşıma fazla miktarda vitamin A salınır. Vitamin A 10.000 IU üzerinde alındığı zaman toksisite yapmaktadır. Vitamin A'nın aktif metaboliti retinoik asittir. Retinoik asit pilosebase ünitedeki kök hücrelerinin farklılaşması ve sebase bezin fonksiyonlarını düzenler. Bir çalışmada retinoik asitin fazlalığının kıl foliküllerinin uzunluğu ve anagen saç yoğunluğunda azalma yaptığı gösterilmiştir (21).

Bazen de Vitamin A eksikliğinde phrynoderma ortaya çıkar ve bu durumda saçlar kaba, kuru ve dağınık olarak görülür ve foliküler hiperkeratoz eşlik edebilir (22).

D–Vitamini: Vitamin D hem vitamin hem de hormondur. Yağda çözünen ve epidermal keratinositlerde sentezlenebilen bir vitamindir. Antiinflamatuar ve immunmodulatör özelliği vardır (23). Vitamin D'nin kıl foliküllerindeki etkisi henüz daha açıklığa kavuşturulamamıştır. Vitamin D kıl foliküllerindeki hızlı turnovere sahip matriks hücrelerinin düzenlenmesinde görev almaktadır. D vitamininin, β-katenin aracılığı ile kıl fölikülü farklılaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir (24). Vitamin D reseptör geninde mutasyon olan rikets hastalarında aynı zamanda, saçlarda dökülme, seyrelme ve vücut kıllarında azalma eşlik edebilmektedir. Bu çocuklar normal saçlarla doğarlar, ancak anajen başlangıcındaki bir kusur nedeniyle 1 ila 3 aylıkken saçlarını kaybederler. Bu da D vitamininin kıl folikülünün fonksiyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir (25).

Bir çalışmada 1255 alopesi areatalı hastanın viatmin D düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş olup, alopesi areatalı hastalarda mutlaka vitamin D desteğinin yapılması gerektiği bildirilmiştir (26). Buna rağmen telogen effluvium'lu hastalarda vitamin D ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Karadağ ve ark. (27)'nın yaptığı bir çalışmada telogen effluvium'lu hastalarda vitamin D düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuşken, bir diğer çalışmada kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (28). Buna rağmen çoğu görüş telogen effluvium'lu hastalarda Vitamin D'ye mutlaka bakılması ve eksikse yerine koyulması gerektiğini bildirmektedir (29).

Almohanna ve ark. düşük D vitamin seviyelerinin alopesi areata, telojen effluvium ve kadın tipi androjenik alopesi ile ilişki olduğuna değinip bu hastalıkların tedavisinde vitamin D takviyesinden yararlanılabileceğini öne sürmüşlerdir (30).

Kadın tipi androjenik alopesi non-skatrisyel bir alopesi olup, saçlı derinin frontal, pariatal ve santral kısımlarında kıl foliküllerinin minyaterizasyonu söz konusudur. D vitamini veya vitamin D resptörü işlevindeki bir hata, kusurlu kök hücre yenilenmesine ve saç döngüsü kaybına neden olur (31).

Alopesi areata T- hücre aracılığıyla ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Alopesi areata'da JAK-STAT yolağının aktivasyonu ve IL 2, IL-7, IL-15, IL-21 ve INF-γ gibi sitokinlerin etkisiyle ortaya çıkar. In vitro çalışmalar, D vitamininin bu yol üzerinde inhibe edici bir etkisi olduğunu ve dolayısıyla alopesi areata'da yer alan majör sitokinlerin etkilerini azalttığını göstermiştir (32).

Bir çalışmada alopesi areata'da topikal vitamin D analoğu olan kalsipotriol losyonun 0.005%'lik formunu 3 ay kullanımında lezyonlarda önemli düzelmeler olduğu gösterilmiştir (33).

E–Vitamini: E vitamini güçlü bir antioksidandır. Hücre membranındaki yağ asitlerini oksidatif stresten korur. Oksidatif stres ile alopesi arasında bir ilişki bulunmaktadır. E vitamininin oksidatif hasarı azaltıcı etkisinden dolayı saç dökülmesi tedavisinde faydalanılmaya çalışılmıştır. Serbest radikaller ve peroksitler gibi reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarlara karşı koruma sağlamak için mevcut olan indirgenmiş glutatyon (GSH) seviyeleri ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin alopesili hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (34).

Bir çalışmada kronik saç dökülmesi olan 21 hastaya 100 mg oral tokotrienol tedavisinin 4 ay uygulanması sonrası saç yoğunluğunda artış olduğu bildirilmiştir (35). Alopesi areta'lı 15 hastada yapılan bir çalışmada serum ve doku vitamin E seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (36).

SAÇ SAĞLIĞI VE MİNERALLER

Demir: Demir vücutta bir taraftan oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında yer alırken diğer taraftan DNA sentezi ile hücre bölünmesi üzerine de etkisi olmaktadır. Demir eksikliği dünyada en sık görülen beslenme eksikliğidir. Demir birçok enzim, sitokrom ve transkripsiyon faktörünün yapısında bulunur. Eksikliği saç dökülmesinin de iyi bilinen bir nedenidir. Demir eksikliğine bağlı keratin üretiminde bozulma olunca, anagen kıl foliküllerinde de incelme olur (37). Buna rağmen hâlen daha demirin kıl folikülündeki biyolojik rolü ve eksikliğinde saç kaybının nedeni belirsizliğini korumaktadır. Demirin biyoyararlanımındaki azalma kıl folikülü matriks hücrelerinde proliferasyonu bozmaktadır. Kıl folikülleri vücutta en hızlı bölünen hücrelerdir. Bölünen hücrelerin ferritin ihtiyacı artmaktadır. Hastalarda anemi ortaya çıkmadan önce bile demir depolarındaki azalmayla birlikte keratin üretimi bozulabilir.

Saç dökülmesi, demir eksikliğine bağlı anemi ortaya çıkmadan önce görülen erken bulgularındandır. Ferritin ile serbest demir arasındaki denge bozulduğu zaman saç büyümesinde anormalliğe neden olabileceği belirtilmektedir (38). Kıl folikülünde demir bağımlı genlerdeki mutasyon sonucu, demirin emilimini azaltan karaciğer kaynaklı hepsidin proteininin arttığı gösterilmiştir (39). Bir çalışmada ise demirin serum seviyelerinin dalgalanmaları ile kıl foliküllerindeki bazı genleri yukarı veya aşağı doğru düzenlendiği gösterilmiştir (40). Telogen effluvium'lu kadınlarda demir eksikliği çok sık görülmektedir. Ferritin demir deposunu yansıtmak açısından oldukça önemlidir ve demir eksikliğine bağlı telogen effluvium'da ferritin seviyesinin 70ng/dL seviyesinde tutulması gerektiği bildirilmektedir (41). Demir eksikliğinde sadece telogen effluvium değil aynı zamanda alopesi areata ve androjenik alopesi de oluşabilir. Yapılan bir çalışmada farklı saç kaybı olan 100 hastada en sık telogen effluvium'lu hastalarda demir eksikliği gösterilmiştir (42). Demir eksikliğine bağlı olarak ayrıca saçlarda prematüre beyazlaşma ortaya çıkabilir. Bir çalışmada erken saç beyazlaşması olan 35 hastanın serum

ortalama ferritin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (43). Tüm bu çalışmalara rağmen bazı çalışmalarda ise telogen effliviumla serum ferritin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (40, 44).

Çinko: Çinko mutlaka diyetle alınması gereken, birçok enzim için kofaktör görevi olan eser bir elementtir. Yara iyileşmesi, immunmodülasyon ve kollajen sentezi gibi birçok fonksiyona sahiptir. Ayrıca protein ve nükleik asit sentezinde de görev almaktadır. Gelişmiş ülkelerde eksikliği çok nadir görülmekle beraber gelişmekte olan ülkelerde eksikliği görülebilir (45).

Çinkonun saç folikülü üzerindeki etkisi henüz daha net olarak bilinmemektedir. Çinko ile ilgili metaloenzimler saç büyümesini düzenleme potansiyeline sahip olabilir, aynı zamanda çinko saç folikülünün gerilemesini engellemekle beraber, kıl folikülünün iyileşme süresini de kısaltabilir (46). Çinkonun endonükleaz ilişkili apopitozu inhibe etmesi yoluyla da kıl foliküllerini koruyucu özelliği olabilir (47). Çinko eksikliğinde telogen efflivium, alopesi areata, androjenik alopesi gibi saç hastalıkları görülebilir. Çinkonun eksikliğinde ince, seyrek, beyaz ve kolay kırılan kıl folikülleri oluşabilir. Aynı zamanda saçlı deride de görülebilen yaygın seboreik dermatite neden olabilir. Telogen efflivium, alopesi areata, androjenik alopesi olan 312 hasta ile yapılan bir çalışmada tüm hasta gruplarının serum çinko düzeyi kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur (48). Çinko düzeyi düşük alopesi areatalı hastalara çinko takviyesi sonrası şikâyetlerinde azalma olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (49).

Bakır: Bakır esansiyel bir mikro besindir. Dermal fibroblastları uyararak kollajen ve elastin üretimini düzenler. Derideki proteinler arasındaki çapraz bağların oluşmasını sağlayan lizil oksidaz enzimini uyarır. Antioksidan enzimlerin kofaktörüdür. Deri ve saç pigmentasyonundan sorumlu olan tirozinaz enziminin kofaktörüdür (50). Bakır saçların sağlıklı büyümesi için önemli bir elementtir. Bakır eksikliği serum serbest bakırı ve seruloplazmin düşüklüğü ile belirlenir. Androjenik alopesili erkek hastalarda serum bakır seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (51).

Menkes sendromu X'e bağlı geçiş gösteren bakır emilim bozukluğu ile seyreden bir hastalıktır. Bu hastalıkta pili torti (kılın uzun ekseni etrafın da 180 derece dönmesi), trikoreksis nodoza, moniletriks ve hipopigmentasyon bulunur (52). Bir çalışmada telogen efflivium, alopesi areata, androjenik alopesili hastalarda serum bakır seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (48). Bakır eksikliğinin prematür saç beyazlaşması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (53). 30 alopesi areatalı hastada yapılan bir çalışmada serum bakır seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiş olup, bu da bakırın yüksek seviyelerinin de kıl folikülünde patolojilere yol açabileceğini göstermektedir (54).

Selenyum: Selenyum bir antioksidan mineraldir. Vücutta birçok proteinin sentezi için gereklidir. Kıl folikülünün morfogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Literatürde selenyum eksikliği ve saç dökülmesi ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Selenyum eksikliğinde alopesi ve lökotrişi ortaya çıkabilir (55). Bir vaka bildiriminde saçları seyrek olan ve selenyum eksikliği tespit edilen bir çocuk hastada selenyum takviyesi sonrası saç bulgularında düzelme olduğu gösterilmiştir (56). Diğer bir çalışmada saçlarda pigmentasyon kaybı olan hastaların selenyum ile tedavisi sonrası repigmentasyon olduğu gösterilmiştir (57). Selenyum akut intoksikasyonu mortal seyredebilir ve alopesi ile birlikte saç ve dişlerde kırmızı pigmentasyona neden olabilir (58).

KAYNAKÇA

1. Piccardi N, Manissier P. Nutrition and nutritional supplementation: Impact on skin health and beauty. Dermatoendocrinol 2009;1(5): 271-4.
2. Rushton DH. Nutritional factors and hair loss. Clin Exp Dermatol 2002;27(5):396–404.
3. Neuberger FM, Jopp E, Graw M, Püschel K, Grupe G. Signs of malnutrition and starvation-reconstruction of nutritional life histories by serial isotopic analyses of hair. Forensic Sci Int 2013;226(1-3):22-32.
4. Valdes F. Vitamin C. Actas Dermosifiliogr. 2006;97(9):557–68.
5. Pala E, Melikoğlu M. Deri yaşlanması ve beslenme. Solak N, editör. Deri ve Beslenme. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.67-75.
6. Ragunatha S, Inamadar AC, Palit A, Sampagavi VV, Deshmukh NS. Diffuse nonscarring alopecia of scalp: an indicator of early infantile scurvy? Pediatr Dermatol 2008; 25: 644-646.
7. Schaefer SM, Hivnor CM. Nutritional Diseases. In: Bolognia JL, Jorizzo JJ, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Elsevier Saunders; 2012. p.737-51.
8. Özden MG, Öztas MO, Gülekon A, Gürer MA. Kadın olgularda yaygın saç kaybı ve eşlik eden bulgular. OMÜ. Tıp Dergisi 2008;25(2): 50-6.
9. Oztürk P, Ataseven P, Kurutas E. Serum levels of ferritin, vitamin B12 and folate in patient with telogen effluvium outside of the menopause in women. Turk J Dermatol 2012; 6(3):117-8.
10. Kalkan G, Yigit S, Karakuş N, Ateş O, Bozkurt N, Ozdemir A, Pancar GŞ. Methylenetetrahydrofolate C677T mutation in patients with alopecia areata in Turkish population. Gene 2013;530(1):109-12.
11. Çiftçi N. Vitamin B12 levels in patients with chronic telogen effluvium. Kocaeli Med J 2019; 8; 1:104–108
12. Niiyama S, Mukai H. Reversible cutaneous hyperpigmentation and nails with white hair due to vitamin B12 deficiency. Eur J Dermatol 2007;17(6):551-2.
13. Finner AM. Nutrition and hair: deficiencies and supplements. Dermatol Clin 2013;31(1):167 72.
14. Paul AA, Southgutc DAT. McCance and Widdowson's The Composition of Foods. Elsevier North-Holland Biomedical Press; 1988.
15. Le Mone P. Vitamins ans minerals. JOGNN. 1999;28:520-33.
16. Yang Y, Yang JY, Chen XJ. Biotinidase deficiency characterized by skin and hair findings. Clinics in Dermatology. 2020; 38(4): 477-483.
17. Castro-Gago M, Pérez-Gay L, Gómez-Lado C, Castiñeiras-Ramos DE, Otero-Martínez S, et al. The influence of valproic acid and carbamazepine treatment on serum biotin and zinc levels and on biotinidase activity. Journal of Child Neurology. 2011; 26(12): 1522-1524.
18. Fujimoto W, Inaoki M, Fukui T, Inoue Y, Kuhara T. Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula. The Journal of Dermatology. 2005; 32(4): 256-261.
19. Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A review of the use of biotin for hair loss. Skin appendage disorders. 2017; 3(3):166-169.

20. Yamamoto K, et al. Hyena disease (prematüre physeal closure) in calves due to overdose of vitamins A, D3, E. Vet Hum Toxicol. 2003; 45(2):85-7.
21. Everts HB. Endogenous retinoids in the hair follicle and sebaceous gland. Biochim. Biophys. Acta- Mol. Cell Biol. Lipids. 2012;1821: 222-9.
22. Chia MW, Tay YK, Liu TT. Phrynoderma: a forgotten entity in a developed country. Singapore Med J 2008; 49: e160-e162.
23. Saini K, Mysore V. Role of vitamin D in hair loss: a short review. Journal of cosmetic dermatology. 2021; 20(11), 3407-3414.
24. Fawzi MMT, Mahmoud SB, Ahmed SF, Shaker OG. Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia. J Cosmet Dermatol. 2016; 15:318-323.
25. Hochberg ZE. Vitamin-D-dependent rickets type 2. Hormone Research in Paediatrics. 2002; 58(6): 297-302.
26. Lee S, Kim BJ, Lee CH, & Lee WS. Increased prevalence of vitamin D deficiency in patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 2012; 32:1214-21.
27. Karadag AS, Ertugrul DT, Tutal E, Akın OA. The role of anemia and vitamin D levels in acute and chronic telogen effl uvium. Turk J Med Sci. 2011;41(5):827-33.
28. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, El-Komy M, Abdel Hay R, Hamid MA, et al. Serum ferritin and vitamin d in female hair loss: do they play a role? Skin Pharmacol Physiol 2013; 26(2):101-7.
29. Demay MB, MacDonald PN, Skorija K, et al. Role of the vitamin D receptor in hair follicle biology. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103(3–5):344-6.
30. Almohanna Hm, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The role of vitamins and minerals in hair loss: a review. Dermatol Ther (Heidelb). 2019;9(1):51-70.
31. Banihashemi M, Nahidi Y, Meibodi NT, et al. Serum vitamin D3 level in patients with female pattern hair loss. Int J Trichology. 2016; 8:116-120.
32. Lin X, Meng X, Song Z. Vitamin D and alopecia areata: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. Am J Transl Res. 2019; 11:5285-5300.
33. Narang T, Daroach M, Kumaran MS. Efficacy and safety of topical calcipotriol in management of alopecia areata: a pilot study. Dermatol Ther. 2017;30: e12464.
34. Naziroglu M, Kokcam I. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with alopecia. Cell Biochemistry and Function. 2000;18(3):169–173.
35. Beoy LA, Woei WJ, Hay YK. Effects of tocotrienol supplementation on hair growth in human volunteers. Trop Life Sci Res. 2010;21(2):91-9.
36. Ramadan R, Tawdy A, Abdel Hay R, Rashed L, & Tawfik D. The antioxidant role of paraoxonase 1 and vitamin E in three autoimmune diseases. Skin Pharmacol. Physiol. 2013; 26:2-7.
37. Trost LB, Bergfeld WF. & Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. J. Am. Acad. Dermatol. 2006; 54:824-44.
38. Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. J Invest Dermatol. 2003; 121:985–8

39. Du X, She E, Gelbart T, Truksa J, Lee P, Xia Y, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron defi ciency. Science. 2008; 320:1088–92.
40. St. Pierre SA, Vercellotti GM, Donovan JC, Hordinsky MK. Iron deficiency and diffuse nonscarring scalp alopecia in women: More pieces to the puzzle. J. Am. Acad. Dermatol. 2010; 63:1070-6.
41. Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. J. Invest. Dermatol. 2003; 121:985-8.
42. Gowda D, Premalatha V. & Imtiyaz D. Prevalence of nutritional deficiencies in hair loss among Indian participants: Results of a crosssectional study. Int. J. Trichology. 2017;9: 101.
43. Park SY, Na SY, Kim JH, Cho S, Lee JH. Iron plays a certain role in patterned hair loss. J Korean Med Sci 2013;28(6):934-8.
44. Olsen EA, Reed KB, Cacchio PB, Caudill L. Iron deficiency in female pattern hair loss, chronic telogen effluvium, and control groups. J Am Acad Dermatol. 2010;63(6):991-9.
45. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice-validity of zinc preparations. Yakugaku Zasshi 2008;128(3):333-9.
46. Plonka PM, Handjiski B, Popik M, Michalczyk D, Paus R. Zinc as an ambivalent but potent modulator of murine hair growth in vivo-preliminary observations. Exp Dermatol. 2005; 14: 844–853.
47. Karashima T, Tsuruta D, Hamada T, Ono F, Ishii N, Abe T, et al. Oral zinc therapy for zinc deficiency-related telogen effluvium. Dermatol Ther. 2012; 25:210–213.
48. Kil MS, Kim CW, & Kim SS. Analysis of serum zinc and copper concentrations in hair loss. Ann. Dermatol. 2013;25:405–9.
49. Park H, Kim CW, Kim SS, Park CW. The therapeutic effect and the changed serum zinc level after zinc supplementation in alopecia areata patients who had a low serum zinc level. Ann. Dermatol. 2009;21:142-6.
50. Borkow G. Using copper to improve the well-being of the skin. Curr Chem Biol. 2014;8(2):89-102.
51. Ozturk P, Kurutas E, Ataseven A, Dokur N, Gumusalan Y, Gorur A, et al. BMI and levels of zinc, copper in hair, serum and urine of Turkish male patients with androgenetic alopecia. J Trace Elem Med Biol. 2014;28(3):266-70.
52. Tümer Z, Moller LB. Menkes disease. Eur J Hum Genet. 2010;18(5):511-8.
53. Fatemi Naieni F, Ebrahimi B, Vakilian HR, Shahmoradi Z. Serum iron, zinc, and copper concentration in premature graying of hair. Biol Trace Elem Res 2012;146(1):30-4.
54. Ozaydin-Yavuz G, Yavuz IH, Demir H, Demir C, Bilgili SG. Alopecia areata different view; heavy metals. Indian J Dermatol. 2019;64(1):7-11
55. Goldberg LJ, Lenzy Y. Nutrition and hair. Clin Dermatol. 2010; 28(4):412-9.
56. Kanekura T. et al. Selenium deficiency: report of a case. Clin.Exp.Dermatol. 2005;30:346-8.
57. Vinton NE, Dahlstrom KA, Strobel CT, Ament ME. Macrocytosis and pseudoalbinism: manifestations of selenium deficiency. J. Pediatr. 1987;111:711-7.
58. Hadrup N, Ravn-Haren G. Acute human toxicity and mortality after selenium ingestion: A review. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2020; 58, 126435.

YARA İYİLEŞMESİNDE VİTAMİN VE MİNERALLER

Dr. Öğr. Üyesi Murat KARTAL
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Erzurum
m.kartal2587@gmail.com
Dr. Ahmet KÜÇÜK
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Erzurum
ahmetkucuk0594@gmail.com

GİRİŞ

Yara iyileşmesi, mevcut besin maddelerine bağlı olan hücresel ve biyokimyasal olayların karmaşık bir sürecidir. Yara iyileşme aşaması her basamakta enerji gerektirir. İyileşme sürecinde hücre proliferasyonu, protein sentezi ve enzim aktivitesinde ki aşırı artış sonucu, enerji ve yapı malzemelerinin tüketimi de artar. Normalde bu substratlar vücut enerji depolarından ve protein rezervlerinden salınır. Bununla birlikte, yetersiz beslenme durumlarında, daha fazla gıda alımına veya yüksek enerji ve protein yoğunluğuna sahip takviyelere ihtiyaç duyulur (1). Bu takviyeler; protein, karbonhidrat ve yağ gibi makro besinlerle birlikte, amino asit, mikro besinler ve tüm elektrolitleri de içermelidir.

NORMAL YARA İYİLEŞME AŞAMALARI

Yara iyileşmesi, hastanın beslenme durumundan etkilenen koordineli ardışık hücresel, moleküler ve biyokimyasal olaylardan oluşur (2). Bu olaylar arasında pıhtılaşma, iltihaplanma, hücre dışı matris oluşumu, fibröz doku oluşumu, epitelizasyon, yara kontraksiyonu ve yeniden şekillenme yer alır. Kollajen, hücre dışı matrisin ana unsurudur ve insan vücudunda en bol bulunan proteindir (3). Hücre dışı matris, kalın bir dinamik ağ olarak düzenlenir; yara izi, kollajen oluşumu, bozulması ve yeniden şekillenmesinin sonucudur. İyileşme süreci 3 farklı aşamaya ayrılır: Enflamatuvar faz, çoğalma ve yeniden şekillenme veya olgunlaşma (4).

Enflamatuvar Aşama: Enflamatuvar faz, yara iyileşmesinin ilk fazıdır ve bir yara açıldıktan ve hücre zarlarından tromboksan A2 ve prostaglandin 2α salındıktan hemen sonra meydana gelir (5). Bu güçlü vazokonstriktörler, geçici bir refleks vazokonstriksiyona ve kanamada azalmaya neden olur. Saniyeler içinde pıhtılaşma kaskadı, hasarlı endotel ve trombositlerin varlığı ile uyarılarak bir pıhtı oluşumuna neden olur. Pıhtı kollajen, trombositler, trombin ve fibronektinden oluşur; bu maddeler, dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF-β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve endotelyal büyüme faktörü (EGF) dahil olmak üzere sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasından sorumludur. Sitokinler ve büyüme faktörleri, nötrofilleri yara bölgesine çeker ve bu da inflamatuar yanıtı başlatır. Nötrofiller, bakteriyel ürünler, interlökin (IL)-1, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), TGF-β ve trombosit faktörü 4 tarafından yaraya göç etmeleri için uyarılır. Yara oluştuktan sonraki 24 ila 48 saat içinde, yara bölgesini bakterilerden ve hücresel artıklardan temizleyen başlıca nötrofillerdir. Monositler, yaralanmadan 48 ila 96 saat sonra yara bölgesine geçer ve burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajların anjiyogeneze aracılık etme, nitrik oksit

sentezleme ve fibröz doku oluşturma dahil olmak üzere bir dizi işlevi vardır. Makrofajlar, parçalayan ve yarayı artıklardan temizleyen kollajenazlar gibi enzimleri ve sitokinleri salgılar; interlökinler ve TNF-α, fibroblastları uyarır ve anjiyogeneze aracılık eder. TGF-β da keratinositleri uyarır. Makrofaj kaynaklı büyüme faktörleri, hücrelerin yara bölgesine yönlendirilmesinden ve fibrinden oluşan bağ dokusu matrisinin olgunlaşmasından sorumludur (3-5).

Proliferasyon aşaması: Yara iyileşmesinin proliferatif fazı genellikle yaralanmadan sonraki dördüncü günde meydana gelir ve yara bölgesinde fibroblastların ortaya çıkması ile karakterize edilir. Bu aşamada: anjiyogenez, epitelizasyon, granülasyon ile doku oluşumu ve kollajen birikimi olarak 4 ana adım vardır (6). Anjiyogenez, granülasyon dokusunun olgunlaşmamış matrisine ve hücresel elemanlarına besin sağlamak için yeni vasküler ağlar sağlar. Eş zamanlı olarak, fibroblastlar ve endotel hücreleri, olgunlaşmamış matrisi kollajenle güçlendirilmiş bir hücre dışı matris ile değiştirir ve yeni granülasyon dokusu oluşturur. Fibroblastlar, yaralanmadan 1 ila 2 hafta sonra granülasyon dokusu geliştirmekten sorumlu ana hücre tipidir; bu süreç PDGF, TGF-β ve FGF gibi büyüme faktörlerine bağlıdır. Fibroblastlar ayrıca tip I kollajen üretimi için TGF-β tarafından uyarılır. Ayrıca fibroblastlar, FGF, TGF-β, PDGF, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve keratinosit büyüme faktörü (KGF) gibi yara iyileşmesi sırasında bir dizi büyüme faktörünün salgılanmasında rol oynar. Endotel hücreleri, vasküler endotel büyüme faktörü, FGF ve PDGF salgılar. Keratinosit TGF-α, TGF-β ve KGF salgılar. Bu büyüme faktörlerinin tümünün etkileri, yara iyileşme sürecinde anjiyogenez, epitelizasyon, granülasyon, doku oluşumu ve kollajen birikimini sağlamaktır (3-5).

Yeniden Modelleme veya Olgunlaşma Aşaması: Yeniden şekillenme veya olgunlaşma aşaması normalde bir yara açıldıktan bir hafta sonra başlar, 1 yıl veya daha uzun sürebilir. Fibronektin, yara iyileşmesinin bu aşamasında bir ön lif ağı oluşturan hücre dışı matristeki ilk bileşendir. Bu ağın; kollajen birikimi için bir şablon olmak ve hücrelerin göçü, hücresel büyüme için bir platform görevi görmek gibi iki önemli görevi vardır. Kollajen, hücre dışı matrisin baskın bileşeni hâline gelmesi yarada sertlik ve gerilme mukavemeti ile sonuçlanır. Gerilme mukavemeti, yaralanmadan sonraki 3 hafta içinde normal yaralanmamış derinin yaklaşık %20'sine geri döner. İyileşme yaklaşık 1 yıl devam ederken, cilt kademeli olarak maksimum %70 ila %80 gerilme direncine ulaşır. Bu fazda kollajenin sentezi ve yıkımı kollajenazlar tarafından düzenlenir. Yara olgunlaşmaya devam ettikçe, hücresellik ve vaskülaritede kademeli bir azalma meydana gelir. Fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşması da yeniden şekillenme fazının bir özelliğidir (3-5).

YETERSİZ BESLENME VE YARA İYİLEŞMESİ

ABD sağlık tesislerinde bakılan önemli sayıda tıbbi ve cerrahi yetişkin hasta, besin alımını tehlikeye attı (7). Amerikan Diyetisyenler Derneği ve Amerikan Aile Hekimleri Akademisi liderliğindeki Beslenme Tarama Girişimi, ABD yetişkin nüfusunun beslenme durumu hakkında yaptığı çalışmada kritik veriler elde etmiştir. Bu çalışmaya göre: hastanede yatan yaşlı yetişkinlerin %40 ila %60'ı ya yetersiz besleniyor ya da yetersiz beslenme riski altında. Yine huzurevinde kalanların %40 ila %85'i ve evde bakım hastalarının %20 ila %60'ı yetersiz besleniyor (7).

Araştırmalar yetersiz beslenmenin yara iyileşme sürecini olumsuz etkilediğini gösteriyor. Yetersiz beslenme, fibroblastların proliferasyonunu ve kollajen oluşumunu azaltmanın yanı sıra gerilme mukavemetini ve anjiyogenezi azaltarak inflamatuar fazı uzatır. Ayrıca T hücre fonksiyonunu, fagositik aktiviteyi, kompleman ve antikor seviyelerini düşürerek hastayı enfeksiyon riski altına sokabilir. Bağışıklık işlevindeki bu değişiklikler, temiz cerrahi yaraların geç iyileşmesi gibi yara komplikasyonlarında artışa neden olabilir (8).

Yara iyileşme aşamalarına göre besin ilişkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Yara iyileşme aşamaları ve besinler arasındaki ilişki

YARA İYİLEŞME AŞAMALARI	BESİNLER VE İŞLEVİ
Hemostaz	**Protein:** Yara iyileşmesinin her aşamasında gereklidir. **C Vitamini**: Hemostazın korunmasına yardımcı olur ve inflamatuar süreci destekler.
İltihaplanma	**Protein:** Hücre çoğalması ve granülasyon dokusu üretimi. **C Vitamini:** Antioksidan ve yaranın enflamasyonu proliferatif aşamaya dönüştürmesine yardımcı olur. **K Vitamini:** Pıhtılaşma faktörlerinde yer alan enzimler için kofaktördür. **Çinko:** Yetersiz tedarik iyileşmeyi geciktirebilir. **Bakır:** Aşırı çinko alımının neden olduğu bakır eksikliği ile lenfosit sentezi azalabilir. **A Vitamini:** Bağışıklık hücrelerinin sentezi için gereklidir.
Üreme	**Protein:** Kollajen birikimi, geliştirilmiş iyileşme ile ilişkili takviye. **Amino Asitler:** Arginin ve glutamin çoğalma sırasında koşullu olarak gerekli hale gelir. **A Vitamini:** Kollajen sentezini kolaylaştırır ve epitelizasyonu destekler. **C Vitamini:** Kollajen oluşumu. **D Vitamini:** Hücresel farklılaşma ve çoğalma dahil olmak üzere çeşitli etkiler. (Not: Bir çalışmada venöz ve diyabetik ayak ülserlerinde düşük seviyeler kaydedildi ve artan seviyeler yaraların boyutunu azaltmıştır.) **Demir:** Hemoglobin sentezi.
Olgunlaşma	Yukarıda belirtildiği gibi ve araştırmaya dayalı yönergelere göre yeterli enerji, protein ve mikro besinler gereklidir.

Yaşlı bakımevi sakinleri, onları basınç ülseri geliştirme riskine sokan yetersiz beslenme açısından yüksek risk altındadır. Yetersiz beslenmenin etiyolojisi, akut yaralanmaya veya kronik bir yaranın varlığına bağlı yetersiz besin alımı ve katabolizma dahil olmak üzere

genellikle çok faktörlüdür. Yara varlığında metabolik hız artar, protein (kas) yıkılması ve vücut sıvı kaybı ile sonuçlanır. Artan enerji talepleri ile kas, glukoneogenez için bir amino asit kaynağı olarak kullanılır. Protein kaybı, yara bölgesinin sürekli drenajı ile karmaşık yaralar için negatif basınçlı yara tedavi cihazlarının kullanılmasıyla da ilişkilidir.

İyi yara bakımı, yeterli yara bölgesi hazırlığı, altta yatan hastalığın yönetimi ve yara iyileşmesini bozabilecek diğer faktörlerin düzeltilmesi yaraların tedavisinde çok önemlidir. Ek olarak, bazı spesifik besinlerin sağlanmasının yara iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir.

YARA İYİLEŞMESİ İÇİN BESİN GEREKSİNİMLERİ

Yara iyileşmesi süreci optimal bir beslenme gerektirir. Klinik araştırmalar, yeterli besin takviyesinin cerrahi hastalarda yara iyileşmesini hızlandırabileceğini göstermiştir. Ameliyat sonrası erken enteral immün beslenmenin hidroksiprolin düzeylerini arttırdığı ve cerrahi yaraların iyileşmesinde pozitif katkı sağladığı gösterilmiştir (3,6). Ameliyat sonrası erken immün beslenme ile cerrahi yara ve enfeksiyon komplikasyonlarındaki iyileşmede de olumlu gelişmeler gösterilmiştir. Preoperatif morbidite ile postoperatif mortalite ve immün beslenme arasındaki ilişkiyi belirlemek için 2006 yılında yapılan bir meta-analizde, ameliyat öncesi IMPACT (arginin, ω-3 yağ asitleri ve nükleik asitlerle desteklenmiş bir enteral formül; Nestlé Nutrition; Minnetonka, MN) takviyesi ile istatistiksel olarak daha az anastomoz kaçağı olduğu görülmüştür (9). Stratton ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan bir meta-analiz 2 ila 26 hafta boyunca verilen oral beslenme takviyelerinin (porsiyon başına 250-500 kcal), standart bakıma göre risk altındaki hastalarda (yaşlılar, ameliyat sonrası, uzun süreli bakım hastaları) önemli ölçüde düşük basınç ülseri gelişimi insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu sistematik derleme ayrıca, oral ve/veya enteral beslenme desteği ile basınç ülseri gelişme riskinin %25 oranında azaltılabileceğini göstermiştir (9). Oral beslenme takviyesi ve enteral tüp beslemelerinin, geliştikten sonra basınç ülserlerinin iyileşmesini hızlandırabileceğine dair eğilimleri doğrulamak için daha fazla araştırma gereklidir. Yara iyileşmesine katkıda bulunan bazı besinler tablo 2'de özetlenmiştir.

Enerji: Anabolizma, nitrojen sentezi, kollajen oluşumu ve yara iyileşmesi için enerji gereklidir. Glikoz, kollajen sentezi için ana yakıt kaynağıdır. Yağ veya protein gibi diğer kaynaklarla karşılaştırıldığında daha verimli bir kaynaktır. Bireysel enerji ihtiyacı yaşa, cinsiyete, beslenme durumuna, bazal metabolizma hızına, vücut kitle indeksine (VKİ), eşlik eden durumlara, aktivite düzeyine, hastalığın stresine, yaraların ciddiyetine ve sayısına, yaranın/yaraların büyüklüğüne ve evreye bağlıdır (7,8).

Ek olarak, diyet lifi ve dirençli nişastalar gibi diyet karbonhidratları, kısa zincirli yağ asitleri (örneğin asetat, propiyonat ve bütirat) üreten kolonda fermantasyon için substratlardır. Kısa zincirli yağ asitleri, kolonositler için birincil yakıt kaynağıdır. Aslında, kısa zincirli yağ asitlerinin intrakolonik infüzyonunun postoperatif kolonik anastomoz iyileşmesini arttırdığı bulunmuştur. Kısa zincirli yağ asitlerinden bütirat, kolonik iyileşme üzerinde en büyük etkiyi göstermiştir (3).

American Society for Paranteral and Enteral Nutrition ve Wound Healing Society'ye göre optimal yara iyileşmesi için önerilen kalori miktarı yaklaşık 30 ila 35 kcal/kg/gün'dür (10). Kronik yaraları olan obez veya geriatrik hastalar için kalori hedefleri belirlenirken metabolik durumlarını değerlendiren bireyselleştirilmiş bir yaklaşım dikkate alınmalıdır. Ayrıca, Ulusal Basınç Ülseri Danışma Paneli (NPUAP), zayıf olan veya kilo vermekte olan bireylerin, yara

iyileşmesini optimize etmek için enerji hedeflerini 35 ila 40 kcal/kg/gün'e yükseltmelerini önerir (10). Her bireyin tahmini besin ihtiyaçlarını karşıladığından emin olmak için günlük olarak alınan yiyecek/sıvının miktarı ve türü sık sık değerlendirilmelidir. Oral beslenme takviyeleri, bu ihtiyaçları karşılamaya yardımcı olmak, kilo kaybı ve yetersiz beslenme ile mücadele etmek ve yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanılabilir (7).

Protein: Protein, yara iyileşmesinde rol oynayan enzimlerin sentezi, bağ dokusu oluşumu, hücrelerin ve kollajenin çoğalması gibi tüm aşamalarda gereklidir. Ayrıca pozitif nitrojen dengesi için yeterli proteinin sağlanması da gereklidir. Şiddetli protein eksikliği, cilt ve fasiyal yaralarda gücün azalmasına ve yara enfeksiyon oranlarının artmasına neden olur, Protein alımının artması, yara iyileşme oranlarının artmasıyla doğru orantılıdır. İleri yaşlı hastalarda, diyette protein takviyesi özellikle önemlidir çünkü yaşlanmayla ilişkili vücut kompozisyonu değişiklikleri ve azalan aktivite seviyeleri sarkopeni (kas kaybı) ve azalmış bağışıklık fonksiyonu ile sonuçlanır (7-11).

Beslenme planının göreceli protein kaybına dayalı bireyselleştirilmiş bir yaklaşımı yansıtmasını sağlamak için yaranın tipi ve ciddiyeti değerlendirilmelidir. Örneğin, evre I basınç ülserindeki protein kaybı, orta ila büyük protein kayıpları ile karakterize edilen ciddi, tam kat yaralar olan evre III veya IV ülserlerden daha azdır. Ayrılmış abdominal cerrahi yaraları gibi diğer kronik yaralarda da orta derecede eksüdalar ve yara drenajından protein kayıpları olabilir. Negatif basınçlı yara tedavisi alan kronik yaraları olan hastalar da bu sürekli drenaj sistemlerinden protein kaybı riski altındadır ve proteinle zenginleştirilmiş oral beslenme takviyelerine ihtiyaç duyabilirler (12).

Sağlıklı yetişkinlerde ekzojen protein gereksinimi 0,8 g/kg/gün'dür (3). Pozitif nitrojen dengesini korumak için daha yaşlı yetişkinlerin protein gereksinimi 1 g/kg/gün artmıştır. Araştırmalar, diyet referans alımlarının üzerinde alınan proteinlerin kronik yaraların iyileşmesini artırdığını göstermiştir. Kronik yaraları olan bireyler için iyileşme ile ilişkili önerilen protein aralığı 1,25 ila 1,5 g/kg/gün arasındadır. Hasta ciddi şekilde katabolikse, birden fazla yarası varsa veya evre III veya IV basınç ülseri varsa, 1,5 ila 2 g/kg/gün proteine ihtiyaç duyabilirler. Bununla birlikte, 2 g/kg/gün gibi yüksek protein seviyeleri, yaşlı erişkinlerde ve böbrek yetmezliği olan kişilerde dehidrasyona katkıda bulunabilir ve dikkatle izlenmelidir. Son olarak, proteinin enerji yakıtı olarak kullanılmasını önlemek için yeterli kalori sağlanmalıdır (6,8).

Amino asitler: Arginin ve glutamin, yara iyileşmesindeki rolleri açısından kapsamlı bir şekilde incelenen 2 amino asittir (13). Arginin, protein sentezi, kollajen birikimi ve hücresel büyüme için bir substrat görevi gören yarı esansiyel bir amino asittir. Arginin takviyesinin nitrik oksit üretimini arttırdığı ve bağışıklık fonksiyonunu geliştirdiği gösterilmiştir. Araştırmacılar, arginin takviyesinin akut yaralarda yara gerilme gücünü artırabileceğini göstermiştir. Hastalık stresi nedeniyle vücut depolarının tükenmesi söz konusu ise yara iyileşmesi için arginin takviyesi önerilir. Arginin, standart tüp besleme formüllerinde bulunur (yaklaşık 2,4–5,4 g/gün). Arginin takviyeli enteral formüller 12,5 ila 18,7 g/L arginin içerir. Oral arginin takviyelerinin 17 ila 30 g/gün kullanımını içeren ve yara iyileşmesindeki faydasını değerlendiren çalışmalar mevcuttur (14).

Yara iyileşme sonuçlarını iyileştirmek için ek arginin kullanımını destekleyen kanıtlar kesin değildir ve kullanımı konusunda hâlâ çözülmemiş tartışmalar vardır; özellikle kritik hastalarda nitrik oksit üretimini artırabilir ve bu da hemodinamik instabiliteye neden olabilir (15). Şu anda, argininin kronik yaraları iyileştirmek için güvenli kullanımını ve dozunu özel olarak ele alan kanıta dayalı kılavuzlar bulunmamaktadır.

Glutamin, plazmada en çok bulunan amino asittir; serbest hücre içi amino asit arzının %60'ını ve dolaşımdaki toplam serbest amino asit havuzunun %20'sini sağlar. Glutamin, diğer amino asitlerin sentezi için bir nitrojen donörüdür. Glutamin ayrıca fibroblastlar, epitel hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere hücrelerde nükleotidlerin sentezi için kritiktir. Glutamin glukoneogenez için gereklidir ve yara iyileşmesi sırasında yakıt sağlar. Glutamin ayrıca lenfosit proliferasyonu yoluyla bağışıklık işleviyle de ilgilidir ve yara iyileşmesinin inflamatuar fazı sırasında inflamatuar yanıtı uyarmada önemlidir. Glutamin takviyesinin nitrojen dengesini iyileştirdiği ve büyük cerrahi, travma ve sepsis sonrası bağışıklık fonksiyonunu geliştirdiği gösterilmiştir. Yaralanmadan sonra plazma ve kastaki glutamin seviyeleri hızla düşer. Bununla birlikte, çalışmalar glutaminin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini incelememiştir (8).

Yetişkinlerde yara iyileşmesi için önerilen ek glutamin dozu 0,57 g/kg/gün'dür (12). Bununla birlikte, özellikle kronik yaraları iyileştirmek için glutaminin güvenli kullanımı ve dozunu ele alan kanıta dayalı kılavuzlar yoktur.

Diğer amino asitler yara iyileşmesini etkileyebilir. Bir sistemin öncüsü olan metiyonin, yara iyileşmesi için gerekli olan fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini uyarır. Sistein, kollajen oluşumundaki enzim süreçleri için bir kofaktör olarak işlev görür. Lizin ve prolin, kollajenin öncüleri olarak yara iyileşmesine katkıda bulunan diğer amino asitlerdir. Şu anda, bu amino asitlerin akut veya kronik yaraların iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendiren hiçbir randomize klinik çalışma bulunmamaktadır.

Yağ: Yaralanma ile esansiyel yağ asitlerine olan ihtiyacın arttığı iyi bilinmektedir (16). Prostaglandinler, hücresel metabolizma ve inflamasyonda önemli roller oynarlar. Prostaglandin sentezi, diyette bulunan 2 doymamış yağ asidi olan linoleik ve araşidonik aside bağlıdır. Bu lipitlerin eksiklikleri, bozulmuş yara iyileşmesinde rol oynar.

Omega-3 yağ asitleri, anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Örneğin, trombosit aktive edici faktör, IL-1 ve TNF-α üretimini inhibe ederler. ω-3 yağ asitleri açısından zengin diyetler, düşük kalite, çapraz bağlanma ve kollajen fibrillerinin organizasyonu ile karakterize edilen zayıf yaralara neden olmuştur. [1] Bununla birlikte, ω-3 yağ asitleri açısından zengin diyetlerin yararlı etkisi, bağışıklık modülasyonundadır. Çalışmalar, diyetleri ω-3 yağ asitleri ile desteklendiğinde yanığı olan hastalarda bağışıklık fonksiyonunun iyileştiğini, enfeksiyon oranlarının azaldığını ve sağ kalımın arttığını göstermiştir (8).

Karbonhidrat: Karbonhidratlar enerji sağlar ve vücut enerji için protein depolarını dönüştürmeye zorlandığında ortaya çıkan glukoneogenezi önler. Bir bireyin toplam kalori alımının yaklaşık %50 ila %60'ı karbonhidratlardan gelmelidir. Glikoz, yara iyileşmesi için gerekli olan kollajen sentezi için ana yakıt kaynağıdır. Karbonhidrat kaynakları öncelikle diyet lifi, vitaminler ve mineraller gibi önemli besinleri de sağlayan tam tahıllar, meyveler ve sebzeler gibi karmaşık kaynaklardan olmalıdır.

Su: Sağlıklı ve iyileşen dokuların perfüzyonu ve oksijenlenmesi için yeterli su alımının sağlanması gereklidir. Ayrıca, cilt bozulmasının önlenmesi ve tedavisi, optimal sıvı alımını gerektirir (17). Çalışmalar, hipoksi mevcutsa akut yaraların iyileşmesinin tehlikeye girebileceğini göstermektedir. Hiperbarik tedavi ve yeterli hidrasyonun kronik yaraların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (18).

Günlük sıvı alımı için öneriler 30 mL/kg'dır. Yüksek protein alımı olan veya yüksek eksudalı yaralardan, emme veya negatif basınçlı yara tedavi cihazlarıyla tedaviden, havayla

akışkanlaştırılmış yatakların kullanımından ve diğer nedenlere bağlı sıvı kayıplarından dolayı önemli sıvı kaybı yaşayan hastalarda artan sıvı talepleri vardır.

YARA İYİLEŞMESİNDE VİTAMİN VE MİNERALLER

Mineralli standart multivitaminler, yaraları olan ve eksiklikleri teyit edilen veya şüphelenilen hastalar için önerilir (18). İki vitamin, A ve C, yara iyileşmesinde özellikle önemlidir.

A–Vitamini: A vitamini, enflamatuar fazda yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar. A vitamini iltihaplanma sırasında yaradaki makrofaj ve monosit sayısını artırarak bağışıklık sistemini uyarır. A vitamininin ayrıca epitelizasyonu uyararak ve fibroblastlar tarafından kollajen birikimini artırarak yara iyileşmesini arttırdığı da gösterilmiştir. Tersine, hastalık ve ciddi yaralanma stresi A vitamini eksikliği ile ilişkilidir. Bu nedenle, yanık veya travması olan hastalarda ve kapsamlı cerrahi geçirmiş hastalarda A vitamini, retinil esterler, retinol bağlayıcı protein ve β-karoten serum düzeylerinin izlenmesi endikedir. A vitamini takviyesinin, komorbiditeleri (diyabet, tümörler ve radyasyon dahil) ve akut veya kronik yaraları olan hastalarda iyileşmeyi hızlandırdığı belirtilir.

Günlük A vitamini tüketimi için referans aralığı, kadınlar için 700 µg/gün ve erkekler için 900 µg/gün'dür (sırasıyla 2.310 ve 3.333 IU). Yaralı hastalarda yara iyileşmesini hızlandırmak için, belgelenmiş tavsiyeler, 10 gün boyunca oral olarak 10.000 ila 50.000 IU/d veya intramüsküler olarak 10.000 IU aralığını içerir (19). A vitamini, kortikosteroidlerin yara iyileşmesi üzerindeki antiinflamatuar etkilerini tersine çevirebilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gerektiren hastalarda topikal veya sistemik A vitamini uygulaması gecikmiş yara iyileşmesini düzeltebilir. Kortikosteroid alan bireylerde, yara iyileşmesini hızlandırmak için 10.000 ila 15.000 IU/gün oral uygulama önerilir.

C–Vitamini: Askorbik asit veya L-askorbik asit olarak da bilinen C vitamini, prokollajenin hidroksilasyonu seviyesinde kollajen bağ dokusu proteininin sentezinde işlev görür. C vitamini, fibroblast proliferasyonu, kılcal damar oluşumu ve nötrofil aktivitesi üzerinde etkilidir. C vitamini eksikliği, şişmiş, kanayan diş etleri ile karakterize edilen klinik iskorbüt ile sonuçlanır. Dişlerin gevşemesi, eklemlerde dahil olmak üzere kanama, hassas ve ağrılı ekstremiteler, zayıf yara iyileşmesi, zayıflık ve yorgunluk, psikolojik rahatsızlıklar gibi klinik bulgular görülebilir. Sigara ve alkol tüketimi C vitamini atılımını artırır.

C vitamini eksikliği veya evre I veya II bası yaraları dahil yaraları olan hastalar için günde 100 ila 200 mg C vitamini takviyesi önerilir. Evre III veya evre IV basınç ülserleri veya ciddi travma dahil daha karmaşık yaralar için, iyileşme gerçekleşene kadar oral olarak 1.000 ila 2.000 mg/gün takviyesi önerilmiştir (20). C vitamini takviyesinin de yara ve yanıkların iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Ancak böbrek taşı oluşturma eğilimi olan hastalarda yüksek doz C vitamini takviyesi sorun olabilir.

Çinko: Çinko, hücresel metabolizmanın çeşitli yönlerinde yer alan temel bir mineraldir. Metaloproteinazlar da dahil olmak üzere yaklaşık 100 enzimin katalitik aktivitesi için gereklidir ve bağışıklık fonksiyonu, DNA sentezi, protein ve kollajen sentezi, hücresel proliferasyonu ve yara iyileşmesinde rol oynar. Çinko takviyesi yalnızca, ishal, malabsorpsiyon veya hipermetabolik durumları (stres, sepsis, yanıklar, venöz ülserler) olan (veya risk altında olan) hastalarda yaygın olarak görülen çinko eksikliği varlığında önerilir (21).

Çinko alımı için öneri erkekler için 11 mg/gün ve kadınlar için 8 mg/gün'dür. Yara iyileşmesini hızlandırmak için çinko takviyesi önerisi 10 gün boyunca 40 mg'a (176 mg çinko sülfat) kadardır. Çinko sülfat 220 mg günde iki kez (25-50 mg elementel çinko) standart yetişkin oral replasman dozu olarak kullanılmıştır, ancak literatürde belirli bir tedavi süresi yoktur. Fazla çinko, demir ve bakır emilimini engeller ve bu önemli minerallerin eksikliğine yol açabilir (21).

Magnezyum: Magnezyum, protein ve kollajen oluşumu ve doku büyümesi için gerekli enzimler için kofaktör olarak işlev gören önemli bir eser elementtir. Magnezyum, yara iyileşmesi sırasında kollajen sentezi süreçlerini desteklemek için adenozin trifosfat ile etkileşime girer.

Bakır: Bakır, sitokrom oksidaz ve sitozolik antioksidan süperoksit dismutaz için önemli bir kofaktördür; kolajen çerçevesinin çapraz bağlanması ve güçlendirilmesi için gerekli olan lisil oksidaz etkileşimi için de gereklidir. Bakır eksikliği karşısında yara iyileşmesinde bozulma gözlenmiştir (22).

Yara iyileşmesi üzerine etkili besinler, işlevleri ve kaynakları Tablo 2'de sunulmuştur, Özet olarak, optimal yara iyileşmesi yeterli beslenmeyi gerektirir. Beslenme eksiklikleri, yara iyileşmesinin aşamalarında ilerlemeye izin veren normal süreçleri engeller. Yetersiz beslenme ayrıca azalan yara gerilme kuvveti ve artan enfeksiyon oranları ile de ilişkilendirilmiştir. Yetersiz beslenen hastalar, kronik iyileşmeyen yaralarla sonuçlanan basınç ülserleri, enfeksiyonlar ve gecikmiş yara iyileşmesi geliştirebilir. Kronik yaralar birçok hasta için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve bu nedenle ciddi bir klinik endişe oluşturur. Kronik yara problemi olan çoğu hasta, bir dereceye kadar mikrobesin durumundaki değişikliklerden ve malnütrisyondan muzdarip olduğundan, mevcut beslenme tedavileri, gecikmiş yara iyileşmesinden sorumlu olan beslenme eksikliklerini düzeltmeyi amaçlamaktadır.

Tablo 2. Yara iyileşmesi üzerine etkili besinler, işlevleri ve kaynakları

BESİNLER	İŞLEV	KAYNAK
Kalori	Enerji sağlamak, kilo kaybını önlemek, yağsız vücut kütlesini korumak.	Karbonhidrat, protein ve yağ, karbonhidrat ve yağ ile tercih edilen kaynaklarla birlikte.
Karbonhidrat	Enerji sağlamak. Proteinin enerji için kullanılmasını önlemek amacıyla enerji ihtiyacı karşılanmalıdır. Glikoz, hücre büyümesini, fibroblastları ve lökositleri destekler.	Tahıllar, meyveler ve sebzeler, karmaşık karbonhidrat ile tercih edilen kaynak.
Protein	Yara iyileşmesi için gerekli azot içerir. Bağışıklık sisteminin bir bileşenidir. Cilt, kıkırdak ve kasların bağlayıcı malzemesini sağlar.	Et, balık, kümes hayvanları, yumurta, baklagiller, süt ve süt ürünleri; yağsız eti ve yağı azaltılmış veya az yağlı süt ürünlerini tercih etmek.
Yağ	Çoğu konsantre enerji kaynağı, yağda çözünen vitaminleri taşır, deri altında yalıtım ve kemik çıkıntıların dolgusu sağlar, iltihaplanmayı ve bağışıklık tepkisini modüle etmeye yardımcı olur.	Et, yumurta, süt ürünleri ve sebze yağları.

Sıvılar	Mineraller ve vitaminler, amino asitler ve glikoz için çözücü; vücut ısısının korunmasına yardımcı olmak; malzemeleri hücrelere ve atık ürünleri hücrelerden taşımak; cilt bütünlüğünü korumak.	Su, meyve suları ve içecekler; meyveler ve sebzeler -95%, çoğu takviyeler 75% su içerir.
A Vitamini	Protein sentezi, kollajen oluşumu, epitelyumun korunması, bağışıklık fonksiyonu için önemlidir. Ayrıca kortikosteroid kullanan yaşlı erişkinlerde iyileşmeyi geciktirebilir. Üst alım sınırı, 3.000 wg'dir; 70 yaş üstü kadınlar 700 wg, 70 yaş üstü erkekler 900 wg'dir.	Dana ciğeri, süt, koyu yeşil ve sarı sebzeler, özellikle havuç, tatlı patates, brokoli, ıspanak, kayısı.
C Vitamini	Kolajen oluşumu için gerekli kalorisiz organik besin suda çözünür; lökositlerin ve makrofajların yara bölgesine aktivasyonunu arttırır; çekme dayanımını artırır; demirin emilimine yardımcı olur.	Turunçgiller ve meyve suları, domates, patates, brokoli.
E Vitamini	Yağ metabolizmasında, kollajen sentezinde, hücre zarlarının stabilizasyonunda önemli olan antioksidan.	Sebze yağları, tatlı patates.
Bakır	İnorganik, kalorisiz besin, kollajen çapraz bağlanmasından ve eritropoezden sorumlu kırmızı kan hücrelerinin oluşumuna yardımcı olur.	Kuru yemiş, kurutulmuş meyve, sakatat, kurutulmuş fasulye, tam tahıl gevreği.
Demir	Kollajen oluşumunda önemli olan hemoglobinin bir bileşeni olarak hücrelere oksijen taşır, hücrelerden enerji oluşturur.	Heme demir; et, kümes hayvanları ve balık. Heme olmayan demir: sebzeler, tahıllar, yumurtalar, et, balık
Çinko	İnorganik kalorisiz besin; kollajen oluşumu için kofaktör; proteini metabolize eder; bağışıklık fonksiyonuna yardımcı olur; A vitamini karaciğerden kurtarır; kanın pıhtılaşmasında trombositlerle etkileşime girer. Mega dozlarda çinko, iyileşmeyi engelleyebilir ve bakır eksikliğine neden olabilir. Üst alım sınırı 40 mg'dır. 70 yaş ve üstü kadınlar için önerilen doz 8 mg, 70 yaş ve üstü erkekler için 11 mg'dır.	Et, karaciğer, yumurta ve deniz ürünleri.

KAYNAKÇA

1. Seiler WO, and A Regeniter. "Dekubitusprophylaxe und-therapie aus ernährungsmedizinischer Sicht." Ernährung in der Chirurgie 5 (2005): 25-35.

2. Stechmiller JK Cowan L Johns P . Nutrition and wound healing. In: M Gottschlich MH DeLegge T Mattox C Mueller P Worthington, eds. The A.S.P.E.N. Nutrition Support Science Core Curriculum: A Case-based Approach—The Adult Patient. Dubuque, IA: Kendall Hunt; 2007: 405– 423
3. Campos ACL Groth AK Branco A . Assessment and nutritional aspects of wound healing. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008; **11**: 281– 288
4. DT Rovee HI Maibach, eds. The Epidermis in Wound Healing. Boca Raton, FL: CRC Press; 2004.
5. Stechmiller JK Schultz G . Bench science advances for chronic woundcare. In: D Krasner G Sibbal G Rodeheaver, eds. Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals. 4th ed. King of Prussia, PA: Health Management Publications; 2007.
6. Stechmiller JK Cowan L Logan K . Nutrition support for wound healing. Support Line. 2009; **31**: 2– 8.
7. Langemo D Anderson J Hanson D Hunter S Thompson P Posthauer M . Nutritional considerations in wound care. Adv Skin Wound Care. 2006; **19**: 297– 298, 300, 303.
8. Arnold M Barbul A . Nutrition and wound healing. Plast Reconstr Surg. 2006; **117**(7 suppl): 42S– 58S
9. Kudsk KA . Immunonutrition in surgery and critical care. Annu Rev Nutr. 2006; **26**: 463– 479.
10. Stechmiller JK Cowan L Whitney JD et al. Guidelines for the prevention of pressure ulcers. Wound Repair Regen. 2008; **16**: 151– 168.
11. Williams JZ Barbul A . Nutrition and wound healing. Surg Clin North Am. 2003; **83**: 571– 596
12. Cheatham ML Safcsak K Brzezinski SJ Lube MW . Nitrogen balance, protein loss, and the open abdomen. Crit Care Med. 2007; **35**: 127– 131.
13. Chernoff R . Policy: nutrition standards for treatment of pressure ulcers. Nutr Rev. 1996; **54**: S43– S44.
14. Thompson C Fuhrman M . Nutrients and wound healing: still searching for the magic bullet. Nutr Clin Pract. 2005; **20**: 331– 347.
15. Ochoa JB Makarenkova V Bansal V . A rational use of immune enhancing diets: when should we use dietary arginine supplementation? Nutr Clin Pract. 2004; **29**: 216– 225
16. Dorner B Posthauer ME Thomas D ; National Pressure Ulcer Advisory Panel. The role of nutrition in pressure ulcer prevention and treatment: National Pressure Ulcer Advisory Panel white paper. Adv Skin Wound Care. 2009; **22**: 212– 221.
17. Hopf HW Hunt TK Blomquist P et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. Arch Surg. 1997; **132**: 997– 1007
18. Gottschlich MM . Fat soluble vitamins in wound healing. In: JA Molnar, ed. Nutrition and Wound Healing. Boca Raton, FL: CRC Press; in press.
19. Wicke C Halliday B Allen D et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. Arch Surg. 2000; **135**: 1265– 1270.

20. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes of Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Beta-Carotene, and other Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000
21. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A, Basile G. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. Int J Mol Sci. 2019 Mar 5;20(5):1119. doi: 10.3390/ijms20051119
22. Quain AM, Khardori NM. Nutrition in Wound Care Management: A Comprehensive Overview. Wounds. 2015 Dec;27(12):327-35

KRONİK HASTALIKLARDA VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Kaan KURT
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Trabzon
abdullahkaankurt@gmail.com

GİRİŞ

Kronik hastalıklar, uzun süreli olarak devam eden ve genellikle tamamen iyileştirilemeyen sağlık sorunlarıdır. Bu hastalıklar, sık sık tekrarlayan semptomlar, uzun süreli tedaviler, yaşam boyu süren izlem ve bakım gerektirir. Diyabet, hipertansiyon, kanser ve osteoporoz gibi birçok hastalık bu grupta yer almaktadır (1). Kronik hastalıkların tedavisi genellikle semptomların kontrol edilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri ve düzenli ilaç kullanımını içerir. Kronik hastalıkların metabolik sürecinde bazı besin öğeleri eksiklikleri yaşanmakla birlikte bazı besin öğe ihtiyaçlarında da artma gerçekleşir. Sağlıklı beslenme ve gerekli durumlarda besin takviyeleri kronik hastalıklara bağlı bu gereksinimleri karşılamada önemli bir rol oynayabilir(2).

Vitamin ve mineral desteği, vücudun sağlıklı bir şekilde çalışabilmesi için ihtiyaç duyduğu besin öğelerinin takviye edilmesidir. Vitamin ve mineraller birçok metabolik sürecin devamlılığı için gerekli olup hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde rol oynar. Kronik hastalıklara bağlı beslenme, emilim ve metabolizma bozuklukları günlük diyetten alınan vitamin ve mineral miktarını negatif yönlü etkileyebilir. Vitamin ve mineral takviyeleri böyle durumlarda sağlıklı beslenmenin yanı sıra eksik besin öğelerinin telafi edilmesi amacı ile en sık kullanılan mikro besin öğelerindendir (3).

Vitamin ve mineraller makro besinlere göre çok az miktarda alınmalarına karşın etkileri çok önemli olan besin öğeleridir (Tablo 1). Bu grupta olup eksiklikleri en sık görülen mikro besin öğeleri D vitamini, A vitamini, demir, çinko, selenyum ve iyottur (4). Suda eriyen vitaminler (B ve C) vücutta depolanmadığı için düzenli olarak tüketilmelidir. Diğer taraftan yağda eriyen vitaminler (A, D, E, K) depolanabilir ancak aşırı miktarda alındığında toksik etki yapabilir. Yağda eriyen vitamin eksiklikleri ve bu duruma bağlı fonksiyon kayıpları yaşanmama için yağların günlük diyet içerisindeki oranı çok fazla düşürülmemeli, dengeli bir beslenme alışkanlığı kazanılmalıdır (4, 5).

Tablo 1. Vitamin ve Mineraller

Vitaminler		**Mineraller**	
Yağda eriyen Vitaminler	Suda eriyen Vitaminler	Macro elementer	Micro elementer
A vitamini D vitamini E vitamini K Vitamini	B Vitamini C vitamini	Kalsiyum Magnezyum Fosfor Potasyum Sodyum Klor	Demir Çinko Bakır İyot Flor Selenyum Krom

Vitamin ve mineral desteklerinin kronik hastalık riskini azaltmadaki etkinliği tartışmalıdır. Gözlemsel çalışmaların aksine randomize kontrollü çalışma sonuç birikimleri klinik beslenme eksikliği olmayan sağlıklı kişilerde kardiyovasküler hastalık, kanser veya Tip 2 diyabet riskini azaltmada vitamin mineral desteklerinin faydalarını desteklememektedir (6).

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kronik hastalıklar içerisinde önemli bir yeri olan kardiyovasküler hastalıklar ülkemizde ve dünyada morbidite ve mortalitenin başlıca sebeplerindendir. Yaşlı nüfus artışı, sağlıksız beslenme, fiziksel aktivitedeki azalma ve sigara kullanma alışkanlığındaki yaygınlığın artması gibi birçok sebep kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır (7). Kardiyovasküler hastalıklarla mücadelede ilaç tedavisinin yanında dengeli ve doğru beslenme programları da oldukça önemlidir.

A vitamini: Ön madde olan karotenoidler yağda çözünen bitki kaynaklı potansiyel antioksidan özelliğe sahip pigmentlerdir. β-karotenin kardiyovasküler sağlık üzerine etkili olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (8). A vitamini ve beta-karoten ile yapılan randomize denemeler, koroner kalp hastalığının önlenmesinde birincil veya ikincil fayda sağlamadığını göstermiş (9).

C vitamini: Uzun zincirli yağ asitlerinin taşınmasında görevli karnitinin sentezi için askorbik asit gereklidir (10). C vitamininin bir antioksidan ve bir enzim kofaktörü olarak işlevleri kronik hastalık riskini azaltabileceğini düşündürse de güncel literatür risk azaltmaya yönelik C vitaminin teröpatik ve profilaktik kullanımını desteklememektedir (11).

B vitamini: Homosistein yüksekliği artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiş olsa da, seviye düşürülmesinin kardiyovasküler olayları önlediği henüz gösterilmemiştir (12). Gerçekleştirilen bir Cochrane incelemesi, plasebo ile karşılaştırıldığında homosistein değerlerini düşürmek amacı ile tek başına veya kombinasyon hâlinde verilen B6, B9 veya B12 vitamin desteklerinin kardiyovasküler risk açısından fark yaratamadığını göstermiştir (12).

D vitamini: D vitamini eksikliği birçok hastalık için risk faktörü olarak gösterilmiş olsa da vitamin desteğinin kardiyovasküler hastalıklarda risk azaltmasına yönelik nedensel bir ilişki kurulamamıştır (13, 14).

Magnezyum: Magnezyumun düz kas tonusu üzerine kalsiyum antagonisti etki yaparak vazorelaksasyona neden olduğu böylece kan basıncını düşürebileceği düşünülmektedir. Magnezyum desteğinin kan basıncı üzerine etkisini inceleyen bir meta analiz desteğin kan basıncı üzerinde küçük ama anlamlı düzeyde azalma sağladığını göstermiştir (15).

Potasyum: Kan basıncı ile potasyum alımı arasında ters ilişki olup potasyum alımının artırılması ile kan basıncında düşüş sağlayabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hipertansif kişilerin taze meyve sebzelerden yüksek potasyum alımını sürdürmeleri önerilmiştir (16). Hipertansiyonlu kişilerde takviye olarak 30 ila 140 mmol/gün arasında değişen potasyum dozları kullanılarak oluşturulan 32 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analiz daha düşük kan basıncı için yeterli potasyum desteğinin önemli olduğunu özellikle bazı riskli gruplarda aşırı potasyum alınımından kaçınılması gerektiğini belirtmiştir (17).

Kalsiyum: Diyet kalsiyum alımı ile kan basıncı arasında ters ilişki varlığı gözükse de kalsiyumun kan basıncı üzerine etkisi belirsizdir (18). Kan basıncını düşürmeye yönelik

kalsiyum desteği önermek güç olmakla birlikte prospektif bir kohort çalışmasında yüksek kalsiyum alımı kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirilmiştir (19).

KANSER

Kanser tedavisi kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi müdahale gibi agresif yöntemlerin yanında hastaların vücut sağlığını korumak ve iyileşme süreçlerine katkıda bulunmak için destek tedavilerini de içerir. Vitamin ve minerallerin vücut metabolizmasındaki önemli rolleri bağışıklık sistemi, hücre yenilenmesi ve kanser hücrelerini büyümesinin engellenmesi üzerine etki edebileceğini düşündürmektedir. Vitamin ve mineral desteği dengeli beslenmeyen, eksiklik olduğu tespit edilen kişilere önerilirken, aşırı desteğin faydadan ziyade zararlı olabileceğini düşündüren bilgiler de mevcuttur (20).

A vitamini: Yapılan bazı meta analizler vitamin A ve retinol ve α-karoten alımının ayrı ayrı meme kanseri riskini azaltabileceğini göstermiştir (21, 22). Beta karoten desteğinin akciğer kanseri üzerindeki etkisini değerlendiren iki büyük çalışmada destek alan erkeklerde riskin arttığı gösterilmiş (23). Seksen dört çalışmanın sistematik olarak incelendiği bir analizde beta karoten yüksek risk altındaki kişilerde artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (9).

C vitamini: C vitamini desteğinin meme kanseri tanısı almış kadınlarda mortalite riskini azaltabileceğini ayrıca diyetle C vitamini alınımının kansere özgü ölüm riskini azaltabileceğini bildirmiştir (24). Yapılan büyük randomize çalışmalar C vitamini desteği verilen bireylerde kanser insidansında azalma olmadığını göstermiştir (25).

D Vitamini: D vitamini desteği ile ilgili bazı çalışmalar kanser bağımlı ölüm riskinin azaltıldığı yönünde sonuç vermiş olsa da randomize kontrollü çalışmalar D vitamini takviyesinin kanser riski üzerine etkisini saptayamamıştır (26).

E vitamini: E vitaminin kanseri önlemedeki durumunu değerlendiren bir çalışmada günlük desteğin (400IU/gün) prostat kanseri riskini artırdığını göstermiştir (27). Gözlemsel çalışmalar E vitamininin kanser üzerine değişken etkilerinin varlığını bildirse de çoğu randomize çalışma koruyucu etkinin varlığını desteklememektedir (28).

Folik Asit: Folik asit eksikliğinin DNA sentez bozukluğuna sebep olarak karsinojeneze katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Yüksek miktarda folik asit desteği alan bireylerin kolon kanseri olma riskinin arttığını gösteren çalışmaların yanında folik asit desteğinin plasebo ile karşılaştırdığı 13 çalışmanın incelendiği bir meta analiz 5 yıllık izlemde kanser insidansında fark olmadığını göstermiştir (29).

Selenyum: Antioksidan özelliği ile tanınan, eser bir mineral olan selenyum desteğinin prostat gibi bazı kanser türlerinde azalmaya neden olabileceğini gösteren çalışmaların yanında bazı çalışmalar yüksek dozda tüketimin bazı kanser türlerinde riski artırabileceğini göstermiştir. Randomize kontrollü çalışmalar genel olarak kanser ölüm oranı veya insidansı üzerine olumlu etkilerini gösterememiştir (30).

Kalsiyum: Kalsiyum desteği kolorektal kanser risk azalması ve prostat kanseri risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Diyet takviyelerinin kolorektal kanser üzerine etkilerini inceleyen toplamda 24 makale değerlendirilerek oluşturulan bir meta analizde kalsiyum takviyelerinin (100 mg/gün ek doz) kullanımı ile kolorektal kanser riskinde istatistiksel anlamlı bir ters ilişki gösterilmiş (31).

DİYABET

Diyabet, kan şekeri seviyelerinin yüksek seviyelerde kalması nedeniyle kronik olarak yüksek glukoz seviyelerinin bir sonucudur. Diyabet, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlarla tedavi edilebilir, ancak beslenme de önemli bir rol oynar. Diyabetli kişilerde, yüksek kan şekeri seviyeleri antioksidanlar ve vitaminlerin oksidasyonunu artırarak vücuttaki besin maddelerinin kaybına neden olabilir (32).

A Vitamini: A vitaminin diyabet hastalığındaki rolü net olarak bilinmemekle birlikte tip 2 diyabetle ilişkisinin incelendiği bazı çalışmalarda hastalık gelişiminin önlenmesine yardımcı olabileceği gösterilmiştir (33). Diyabet gelişiminin önlenmesi için beta karoten desteğinin uzun vadeli etkilerini araştıran bir randomize kontrollü çalışma anlamlı bir genel etkinin olmadığını bildirmiştir (34).

C Vitamini: Anti oksidan özelliği nedeni ile insülin direnci üzerine olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalar C vitamini desteklerinin plazma insülin seviyelri üzerine olumlu etki ettiğini gösterse de güncel kanıtlar sınırlıdır (34).

D Vitamini: Toplam 20 çalışmanın dahil edildiği Tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini desteğinin glisemik kontrol üzerine etkisini inceleyen bir meta analiz desteğin serum 25 (OH) D vitamini seviyesini artırmada ve insülin direncini azaltmada etkili olduğunu ancak açlık kan şekeri, HbA1c ve açlık insülin seviyelerini etkilemediğini göstermiştir (35).

E Vitamini: Yapılan küçük kinik çalışmalarda E vitamini takviyesinin glisemik kontrol üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiş olsa da büyük ölçekli çalışmalar etkinliğin varlığını göstermemiştir (34).

Krom: Tip 2 diyabetli hastalarda krom desteğinin glisemik kontrol indekslerine olan etkisini araştırmak için 28 çalışmanın değerlendirilerek oluşturulmuş olan bir meta analiz; krom desteğinin açlık kan şekeri, serum insülin seviyeleri, HbA1c ve insülin direnci üzerine olumlu yönde etki edebileceğini göstermiştir (36).

Magnezyum: Diyetle yüksek magnezyum alınımının diyabet riskini azalttığı yönünde görüşler olsa da literatür bilgisi kısıtlıdır. Diyabet hastası ya da diyabet riski yüksek olan katılımcılarda plasebo ile karşılaştırıldığında magnezyum desteğinin glukoz ve insülin parametreleri üzerine etkisini değerlendirmek amacı ile oluşturulan 18 randomize kontrollü çalışmadın dahil edildiği bir meta analiz magnezyum desteğin diyabetli kişilerde glukoz parametrelerinde, diyabet riski yüksek kişilerde insülin duyarlılık parametrelerinin faydalı olabileceğini bildirmiştir (37).

Selenyum: Kardiyo-metabolik hastalarda selenyum desteğinin insülin direnci, glukoz homeostazı ve lipid profilleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacı ile oluşturulmuş olan bir meta analiz selenyum desteğinin insülin seviyelerini azaltma, HOMA-IR'yi düşürme ve HDL-C seviyelerini arttırma yönünde faydalı etkileri olabileceğini ancak yeterli öneri düzeyi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu bildirmiştir (38).

OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalması ve kemik kırılmaları riskinin artmasıyla karakterize edilen yaygın bir kemik metabolizma bozukluğudur. Osteoporoz hastalarının

yönetimi, kemik sağlığını korumak ve kırık riskini azaltmak için çeşitli tedavi yöntemleri gerektirir. Bununla birlikte, son yıllarda osteoporoz hastalarına vitamin ve mineral desteği verilmesi de yaygınlaşmıştır.

D vitamini: D vitamini kalsiyum ve fosfor emilimini ve kemik mineralizasyonunu artırarak kemik sağlığını korumaktadır. Beslenme ve diyet sorgulanmakla birlikte tüm yetişkinlerde günlük 800-1500 IU D vitamini alımı önerilmektedir. Serum 20 (OH) D düzeyi 20-50 ng/ml olacak şekilde hedef oluşturulmalıdır. Postmenopozal osteoporotik kadınlarda 1500-2000 IU/gün D vitamini desteği sağlanmalıdır (39).

Kalsiyum: Kemik sağlığı için çocukluk yaşlarından itibaren düzenli takviye önerilmekle birlikte osteoporozdan korumak için 50-70 yaş arasında günlük 1000mg/gün, 51 yaş ve üzeri kadın ile 71 yaş ve üzeri erkeklere 1200mg/gün kalsiyum desteği önerilmekte olup daha yüksek dozlardaki desteğin kemik gücünü artırdığına yönelik kanıtlar bulunmamaktadır (39).

Magnezyum ve Çinko: Magnezyum takviyeleri, osteoporoz tedavisinde kalsiyum ve D vitamini gibi diğer mineral ve vitaminlerle birlikte kullanılabilir. Magnezyum takviyeleri, kemik yoğunluğunu artırmaya ve kırık riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Postmenopozal kadınlarda osteoporoz osteopeni ve normal kemik mineral yoğunluğu olan üç ayrı grubun serum magnezyum, çinko ve bakır konsantrasyonlarının ölçülerek değerlendirildiği bir çalışma başlıca magnezyum ve bakır olmak üzere eser element takviyelerini kemik mineral yoğunluğuna olumlu katkı sağlayabileceğini bildirmiştir (40).

SONUÇ

Vitamin ve minerallerin kronik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde etkili olabileceğini göstermiş çalışmalar bulunmakla birlikte bazı vitamin ve minerallerin kullanımıyla ilgili yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Gereksiz kullanımın yanı sıra gereğinden fazla kullanımın yan etkilere ve zararlı etkilere sebebiyet vereceği unutulmamalıdır. Hastalık seyrinin bireylerde farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurularak vitamin ve mineral desteği en güncel kanıtlar ışığında bireysel olarak planlanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Beaglehole R, Epping-Jordan J, Patel V, Chopra M, Ebrahim S, Kidd M, et al. Improving the prevention and management of chronic disease in low-income and middle-income countries: a priority for primary health care. 2008;372(9642):940-9.

2. Hickson M. Malnutrition and ageing. Postgraduate medical journal. 2006;82(963):2-8.

3. Bailey RL, Gahche JJ, Miller PE, Thomas PR, Dwyer JTJJim. Why US adults use dietary supplements. 2013;173(5):355-61.

4. Tıbbi beslenme ve egzersiz metabolizması kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2020:1-176.

5. Güler MS, Fedai H, Demirbağ RJHÜTFD. Kardiyovasküler Hastalıklarda Sağlıklı Beslenme Önerileri. 2021;18(2):342-8.

6. Zhang FF, Barr SI, McNulty H, Li D, Blumberg JBJb. Health effects of vitamin and mineral supplements. 2020;369.

7. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics. 2008;3:11-35.

8. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Carbonara S, Zito A, Ricci G, et al. Dietary intake of carotenoids and their antioxidant and anti-inflammatory effects in cardiovascular care. 2013.

9. O'Connor EA, Evans CV, Ivlev I, Rushkin MC, Thomas RG, Martin A, et al. Vitamin and mineral supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. 2022;327(23):2334-47.

10. Rebouche CJJM. Renal handling of carnitine in experimental vitamin C deficiency. 1995;44(12):1639-43.

11. Moser MA, Chun OKJIjoms. Vitamin C and heart health: a review based on findings from epidemiologic studies. 2016;17(8):1328.

12. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Dayer MJCdosr. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. 2017(8).

13. Meyer HE, Holvik K, Lips PJB. Should vitamin D supplements be recommended to prevent chronic diseases? 2015;350.

14. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, et al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. 2017;38(29):2279-86.

15. Kass L, Weekes J, Carpenter LJEjocn. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. 2012;66(4):411-8.

16. Adrogué HJ, Madias NEJNEjom. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. 2007;356(19):1966-78.

17. Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, Torres D, Lopes C, Carvalho C, et al. Potassium intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. 2020;9(12):e015719.

18. Dickinson HO, Nicolson D, Cook JV, Campbell F, Beyer FR, Ford GA, et al. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. 2006(2).

19. Michaëlsson K, Melhus H, Lemming EW, Wolk A, Byberg LJB. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. 2013;346.

20. Park S-Y, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LNJAjoe. Multivitamin use and the risk of mortality and cancer incidence: the multiethnic cohort study. 2011;173(8):906-14.

21. Fulan H, Changxing J, Baina WY, Wencui Z, Chunqing L, Fan W, et al. Retinol, vitamins A, C, and E and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression. 2011;22:1383-96.

22. Hu F, Wang Yi B, Zhang W, Liang J, Lin C, Li D, et al. Carotenoids and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression. 2012;131:239-53.

23. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. 1996;334(18):1150-5.

24. Harris HR, Orsini N, Wolk AJEjoc. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. 2014;50(7):1223-31.

25. Coulter ID, Hardy ML, Morton SC, Hilton LG, Tu W, Valentine D, et al. Antioxidants vitamin C and vitamin E for the prevention and treatment of cancer. 2006;21(7):735-44.

26. Manson J, Cook N, Lee I, Christen W, Bassuk S, Mora S, et al. D'Agostino Det al. 2019;380(1):33-44.

27. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). 2011;306(14):1549-56.

28. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. 2009;101(1):14-23.

29. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, Ebbing M, Halsey J, Lonn E, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50 000 individuals. 2013;381(9871):1029-36.

30. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, et al. Selenium for preventing cancer. 2018(1).

31. Heine-Bröring RC, Winkels RM, Renkema JM, Kragt L, van Orten-Luiten AC, et al. Dietary supplement use and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analyses of prospective cohort studies. International journal of cancer. 2015;136(10):2388-401.

32. Asmat U, Abad K, Ismail KJSpj. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. 2016;24(5):547-53.

33. Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Yano MJBODR, Care. High-serum carotenoids associated with lower risk for developing type 2 diabetes among Japanese subjects: Mikkabi cohort study. 2015;3(1):e000147.

34. Song Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Manson JEJTAjocn. Effects of vitamins C and E and β-carotene on the risk of type 2 diabetes in women at high risk of cardiovascular disease: a randomized controlled trial. 2009;90(2):429-37.

35. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2018;10(3).

36. Asbaghi O, Fatemeh N, Mahnaz RK, Ehsan G, Elham E, Behzad N, et al. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2020;161:105098.

37. Veronese N, Watutantrige-Fernando S, Luchini C, Solmi M, et al. Effect of magnesium supplementation on glucose metabolism in people with or at risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. 2016;70(12):1354-9.

38. Ouyang J, Cai Y, Song Y, Gao Z, Bai R, Wang A. Potential Benefits of Selenium Supplementation in Reducing Insulin Resistance in Patients with Cardiometabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2022;14(22).

39. TEMD. Osteoporoz Tedavisi. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu2020. p. 89-96.

40. Mutlu M, Argun M, Kilic E, Saraymen R, Yazar S. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women. The Journal of international medical research. 2007;35(5):692-5.

PALYATİF BAKIM VE EVDE BAKIM HASTALARINDA VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ

Uzm. Dr. Büşra AKPINAR

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

drbusraakpinar@gmail.com

GİRİŞ

Palyatif bakım, kronik ve ağır hastalıklarla karşı karşıya olan hastalar ve aileleri için mümkün olan en iyi yaşam kalitesini desteklemeye, acıyı önlemeye ve hafifletmeye odaklanan disiplinler arası bir tıbbi uzmanlık alanıdır. Palyatif bakımın temel amacı semptom yönetimi; hastanın değerlerine ve tercihlerine uygun bakım planları oluşturmak ve uygulamak; hasta ve onun bakımına dahil olan herkes arasında tutarlı ve sürekli iletişim; hem hastalara hem de aile bakıcılarına psikososyal, manevi ve pratik destek sağlamak ve bakım merkezleri arasında koordinasyon sağlamaktır.

Uluslararası Hospis Palyatif Bakım Derneği [IAHPC] palyatif bakımı, her yaştan bireyin ağır hastalıklar döneminde özellikle yaşam sonu dönemde bütüncül bakım alması olarak tanımlamaktadır.

Evde sağlık kavramı; koruyucu, tedavi ve rehabilite edici sağlık bakımının etkili biçimde sürdürülmesi amaçlayan, birey ve aileye yaşadığı ortamda sunulan sağlık bakım hizmetlerinin tamamıdır. Evde sağlık hizmeti alan bireyin yaşamını etkileyen hastalığın günlük aktivitelerine olan etkisini aza indirerek, fonksiyon görme becerisinin ve yaşam kalitesinin arttırılmasını amaçlayan hizmettir (1).

Palyatif bakım hastalarında gıda alımının azalması, malabsorbsiyon veya metabolik bozukluklar nedeniyle malnütrisyon yaygın olup aynı zamanda vitamin ve mineral eksikliklerine de sebep olur.

Primer olarak; hastalığa bağlı kaşeksi sendromu, disfaji, demans, iştahsızlık, bulantı ve kusma, sekonder olarak palyatif radyoterapi veya opioid tedavisi gibi sebeplerle hastaların beslenme kalitesi bozulabilmektedir (2).

Malnütrisyon gelişmiş veya malnutrisyon riski altında olan palyatif bakım hastalarının enerji ve protein gereksinimlerinin yanı sıra vitamin, mineral ve eser elementler gibi mikro besin gereksinimlerinin de karşılanması kötü prognozu önler.

Metabolik fonksiyonlarına göre B1, B6, folat, B12, C ve D gibi vitaminlerin eksiklik belirtileri karekteristiktir. Subklinik eksiklik durumlarında da ortaya çıkabilen nonspesifik eksiklik semptomları arasında hâlsizlik, yorgunluk, ağrı, nefes darlığı ve iştah kaybı yer alır. Bu semptomlar, palyatif bakım gerektiren hastaların ortak semptomları ile uyumludur. Ancak ağır hasta kişilerin semptomları sadece vitamin eksikliği ile açıklanamaz, varsa vitamin eksikliğinin semptom yüküne katkısını anlayabilmek için ağır hastalığı olan hastalarda vitamin eksikliğinin araştırılması yararlı olabilir (3, 4, 5).

VİTAMİN VE MİNERAL DESTEKLERİ

D–Vitamini: D vitamini eksikliği, osteoporoz gelişimine ve yaşlı erişkinlerde kırık ve düşme riskinde artışa katkıda bulunur. Birçok çalışmada 25-hidroksivitamin D (25[OH]D veya kalsidiol) 20 ng/mL'nin altındaki seviyelerinin iskelet sağlığı için yetersiz olduğu kanıtlanmıştır.

Ulusal Osteoporoz Vakfı [NOF], Uluslararası Osteoporoz Vakfı [IOF], Amerikan Geriatri Derneği [AGS], yaşlı erişkinlerde düşme ve kırılma riskinin artmış olması nedeniyle 25-hidroksivitamin D minimum seviyesinin 30 ng/mL (75 nmol/L) olması gerektiğini öne sürmektedir (6, 7, 8, 9).

Kas zayıflığı ve ağrı, D vitamini eksikliğinin iyi bilinen belirtileridir. Ayrıca D vitamini eksikliği artan depresyon insidansıyla ilişkilendirilmiştir (10, 11).

D vitamini, proinflamatuar sitokinlerin salınımını azaltarak ve T hücre yanıtlarını baskılayarak vücutta antiinflamatuar etkilere sahiptir (12, 13). İn vitro çalışmalar, D vitamininin Prostaglandin E2 sentezini inhibe ettiğini göstermiştir (14). Randomize kontrollü çalışmaların incelendiği bir meta-analizde, kronik ağrısı olan hastalarda D vitamini takviyesinin ağrı skorunda plaseboya kıyasla önemli azalmaya yol açtığı sonucuna varmıştır (15).

Yıl boyunca düzenli ve etkili güneşe maruz kalmayan yetişkinler, günde en az 600 ila 800 uluslararası ünite (15 ila 20 mikrogram) D3 vitamini (kolekalsiferol) tüketmelidir. Uzun süreli kapalı alanda kalan yaşlı kişiler ve diğer yüksek riskli gruplar, bu alım düzeyinde düşük serum 25-hidroksivitamin D (25[OH]D) konsantrasyonlarına sahip olabilir ve bu kişilerde daha yüksek alım gerekebilir (16, 17). Sağlık Araştırmaları ve Kalitesi Ajansı'nın yönergeleriyle uyumlu olarak günlük 800 ila 1000 uluslararası ünite D vitamini önerilir. Amerikan Geriatri Derneği'nin 2014'de düşme önleme yönergesi ise günde en az 1000 uluslararası D vitamini birimi önermektedir.

Kalsiyum: Palyatif bakım veya evde bakım alan hastaların muayeneleri esnasında, yetersiz diyet alımı olan hastalara kalsiyum takviyesi önermek veya yeterli diyet alımı olan hastalarda aşırı kalsiyum alımını önlemek amacıyla diyet kalsiyum alımı tahmin edilir. Diyetle kalsiyum alımını tahmin etmenin kaba bir yöntemi, günde tüketilen süt porsiyonlarının sayısını 300 mg ile çarpmaktır. Bir porsiyon süt veya yoğurt 8 ons (240 mL), bir porsiyon sert peynir 1 ons (29 g) 300 mg kalsiyum içerir. Süzme peynir ve dondurma, 4 ons (113 g) başına yaklaşık 150 mg kalsiyum içerir. Dengeli bir diyetteki diğer yiyecekler (koyu yeşil sebzeler, bazı kuru yemişler, ekmekler ve tahıllar) günde ortalama 100 ila 200 mg kalsiyum sağlar (18).

Kalsiyum eksikliği riski taşıyan gruplar, laktoz intoleransı veya süt alerjisi nedeniyle süt ürünleri yemekten kaçınanlar, vegan beslenenler, malnutrisyonu olan bakım hastaları ve postmenapozal kadınlardır.

Menopoz sonrası osteoporoz için günlük 1200 mg kalsiyum (toplam diyet ve ek) ve 800 uluslararası ünite D vitamini önerilir (19). Premenopozal osteoporozda (veya osteoporozlu erkeklerde) optimal alım miktarı (diyet artı takviye) net olarak belirlenmemiş olsa da, genellikle günde 1000 mg kalsiyum (toplam diyet ve ek) ve 600 uluslararası ünite D vitamini önerilir (20,21). Kalsiyum takviyesi veya diyetle alımı önerilirken palyatif bakım alan kanser hastalarında hiperkalsemi yönünden dikkatli olunmalıdır.

K–Vitamini: K vitamini, karboksiglutamik asit kalıntıları içeren birkaç anahtar proteinin aktivitesi için gerekli bir kofaktör olduğundan, pıhtılaşma yollarında önemli bir role sahiptir. K vitamini eksikliğinin klinik belirti ve semptomları arasında kolay berelenme, mukozal kanama, küçük kanamalar, melena, hematüri veya bozulmuş pıhtılaşma testleri uzamış PT, INR ve şiddetli eksikliğinde uzamış aPTT yer alır.

K vitamini eksikliği, yenidoğanlar ve hepatobiliyer veya pankreas hastalığı gibi predispozan durumları olan hastalar dışında nadirdir. Ancak total paranteral nütrisyon alan hastalar K vitamini desteğine ihtiyaç duyar. K vitamini, paranteral beslenme solüsyonuna eklenen standart multivitamin karışımı markalarının çoğunda bulunur. Paranteral beslenme için tipik bir

yetişkin enjekte edilebilir multivitamin dozu, 150 mikrogram K1 vitamini (fitonadion) içerir. Bu dozda destek yeterlidir.

Palyatif bakım verilen hastaların aspirasyon pnömonisi, dekübit ülseri gibi sık görülen enfeksiyonları nedeniyle geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik kullanımları olabilir. Antibiyotikler, bağırsak bakterilerini etkileyerek ve ayrıca karaciğerde K vitamini aktivasyonunu doğrudan etkileyerek K vitamini eksikliğine sebep olabilir. Alınan K vitamininin çoğu distal ince bağırsakta emilir. Kolon ve distal ileumda kolonize olan bazı mikroorganizmalar emilebilir K vitaminini (K2 vitamini, menakinon) sentezler. Birçok geniş spektrumlu antibiyotik, bu bakteri popülasyonunu azaltır ve menakinon üretimini sınırlar (22). Bu nedenle geniş spektrum antibiyotik kullanan palyatif bakım ve yoğun bakım hastalarında profilaktik olarak günlük 80µg enteral, 2mg paranteral K vit uygulaması önerilir.

K vitamini eksikliği ve pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar için ise tek doz 10 mg oral K vitamini uygulanır. Malabsorbsiyona bağlı K vitamini eksikliği olan veya oral ilaç alamayan hastalarda, 10 mg paranteral K vitamini uygulanır. Tek doz K vitamini uygulamasına rağmen klinik pıhtılaşma bozukluğu belirtileri devam ederse, 10 mg dozu 48 ila 72 saat içinde tekrarlanabilir.

A–Vitamini: A vitamininin iki ana formu vardır provitamin A ve önceden oluşturulmuş A vitamini. Provitamin A karotenoidleri (beta-karoten, alfa-karoten, beta-kriptoksantin ve diğerleri) bitkilerde yeşil yapraklı sebzelerde, tatlı patateste ve havuçta bulunur. Alındıktan sonra A vitaminine metabolize edilir. Önceden oluşturulmuş A vitamini (retinol, retinal, retinoik asit ve retinil esterler), A vitamininin en aktif şeklidir ve hayvansal gıda kaynakları karaciğer, böbrek, yumurta sarısı ve tereyağında bulunur.

Eksikliği bariatrik cerrahi, biliyopankreatik diversiyon veya duodenal geçiş prosedürleri uygulanan cerrahi işlemler sonrasında, kistik fibroz ve diğer pankreas yetmezliklerinde, çölyak hastalığı, primer biliyer kolanjit, kolestatik karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorpsiyonu ile ilişkili bozukluklar, Crohn hastalığı, kısa bağırsak sendromu gibi malabsorbtif durumlarda görülebilir.

A vitamini eksikliği kseroftalmiye sebep olur. Kseroftalmi gözyaşı bezlerinin yetersizliği, konjonktiva ve korneanın patolojik kuruluğu ile karakterizedir. Kerotomalazi, korneal kserozaya ilerleyen Bitot lekeleri (anormal skuamöz hücre proliferasyonu ve konjonktiva keratinizasyonu alanları) ile kendini gösterir. Kseroftalminin ileri evreleri geri döndürülemez olabilir. A vitamini eksikliği ayrıca gece körlüğüne (niktalopi) ve retinopatiye neden olur çünkü A vitamini retinadaki ışığa duyarlı görsel pigmentler için bir substrattır.

A vitamini eksikliği tespit edildiğinde veya kseroftalmi gelişen hastalarda tedavi dozu 600.000 IU'dir. Ancak palyatif bakım veya evde bakım alan kronik hastalığı bulunan kişilerde fagositler ve T hücreleri üzerindeki doğrudan ve dolaylı olumlu etkileri nedeniyle günlük 5000 IU (1500 mikrogram/litre) A vitamini takviyesi yeterli görünmektedir (23).

E–Vitamini: E vitamini, tümü güçlü antioksidan özelliklere sahip olan tokoferoller (alfa, beta, gama ve delta) ve tokotrienoller (alfa, beta, gama ve delta) olarak sekiz doğal formda bulunur. Alfa tokoferol ve gama tokoferol en yaygın formlarıdır. Alfa-tokoferol zeytin ve ayçiçek yağlarında bol miktarda bulunur. Gama-tokoferol, soya fasulyesi ve mısır yağında bol miktarda bulunur.

Eksikliği kolay kolay görülmez. Ancak ciddi protein enerji malnutrisyonu, yağ malabsorbsiyonu, kistik fibrozis, pankreas yetmezliği olan hastalarda görülebilir. Eksikliği nöromüsküler bozukluklara ve hemolize neden olabilir. Semptomatik olan ve E vitamini eksikliği kanıtlanmış hastalar yüksek dozda E vitamini ile tedavi edilmelidir. Sağlıklı popülasyonda ise

takviye önerilmez. Ancak geriatrik popülasyona, palyatif bakım alan veya evde bakım alan hastalara; önerilen günlük alım miktarından daha az vitamin aldıklarından günlük 10-15 mg E vitamini takviyesi verilebilir (3).

Vitamin B12 ve Folik Asit: B12 vitamini ve folat sağlıklı bir hematopoez ve nörolojik fonksiyonlar için gerekli olan suda çözünür B vitaminleridir. B12 Vitamini kobalamin olarak da adlandırılır; et, süt ürünleri ve yumurta dahil birçok hayvansal üründe bulunur. En yüksek konsantrasyonlar istiridye ve karaciğerdedir. Folat aynı zamanda B9 vitamini veya pteroilglutamik asit olarak da adlandırılır gıdada doğal olarak bulunan formdur. Özellikle koyu yeşil yapraklı sebzeler ve karaciğer olmak üzere birçok bitki ve hayvan ürününde bulunur. Folik asit ise vitaminin sentetik şeklidir.

Bu vitaminlerin eksikliğinde görülen semptomlar makrositer anemi, nöropati ve nöropsikiyatrik bozuklukları içerir, ancak geriatrik popülasyonda ve palyatif bakım alan hastalarda nonspesifik yorgunluk veya hâlsizliğe de yol açar.

Evde bakım hastalarının çoğunu oluşturan geriatrik grup özellikle çok az diyet varyasyonu olanlar, gastrik disfonksiyonu olan veya gastrik asidi azaltan histamin-2 reseptör antagonistleri veya proton pompası inhibitörleri gibi ilaçları düzenli olarak alanlar, 4 aydan uzun süreli metformin kullananlar B12 eksiklik eşiğine yakın olabilir. Çoğu otör 75 yaşından büyük yetişkinler için, veganlar veya katı vejetaryenler için kontrol muayeneleri esnasında B12 eksikliği taraması önerir (24).

Palyatif bakım alan hastalarda ise gastrektomi, ileal rezeksiyon öyküsü, distal ileumu içine alan radyoterapi uygulamaları, inflamatuar barsak hastalığı, dört aydan uzun süreli metformin kullanımı, 12 aydan fazla proton pompası inhibitörleri veya histamin H2 blokerleri kullanımı gibi bir veya daha fazla risk faktörü bulunan hastalarda B12 eksikliği için tarama yapılması önerilir.

Ciddi semptomatik anemisi veya eksiklikle ilişkili herhangi bir nörolojik bulgusu olanlarda tedavi başlangıcında paranteral uygulama önerilir. Paranteral yol genellikle iyi tolere edilir ve ilaç uyumu daha kolaydır. Ancak ilaç uyumu iyi olan, terminal ileumu fonksiyonel olan hastalarda yüksek doz oral vitamin B12 tedavisinin emilim bozukluğu olanlarda dahi etkili olduğu gösterilmiştir (25).

B12 eksikliği tedavi dozu eksiklik düzeltilene kadar haftada bir kez ve ardından ayda bir (siyanokobalamin) veya iki ayda bir (hidroksikobalamin) paranteral olarak 1000 mcg'dir. Anemi semptomları ve/veya nörolojik semptomları varsa, haftada bir ila üç kez veya günde 1000 mcg, ardından haftada bir kez uygulanabilir.

Tedavinin süresi, eksikliğin sebebine bağlıdır. Tedavi edilemeyen veya geri dönüşü olmayan gastrektomi, ileal rezeksiyon gibi bir durum eksikliğin sebebiyse ömür boyu replasman gereklidir. Eksikliğin nedeni tedavi edilebiliyor veya ortadan kaldırılabiliyorsa aşırı kısıtlayıcı beslenme, ilaca bağlı eksiklik, geri döndürülebilir malabsorbsiyon gibi sebepler düzeltildikten sonra takviye kesilebilir.

Folat eksikliği tipik olarak oral folik asit (günde 1 ila 5 mg) ile tedavi edilir (26). Bu doz, malabsorpsiyon mevcut olsa bile genellikle yeterlidir, çünkü diyette önerilen alınması gereken 200 mcg (0,2 mg) dozundan oldukça fazladır. Tedavi edilebilir bir eksiklik nedeni olanlar için, tedavi genellikle bir ila dört ay süreyle veya laboratuvarda hematolojik iyileşme görülene kadar verilir. Hemolitik anemi gibi kronik bir folat eksikliği nedeni olanlar için tedavi ömür boyu verilebilir.

Vitamin B1: B1 vitamini tiamin olarak da adlandırılır. Tiamin öncelikle et, maya, baklagiller, kahverengi pirinç, fındık ve tam tahıllı gıdalarda bulunur.

İshal, diüretik kullanımı, kronik alkolizm, malnutrisyon, malabsorbsiyon gibi nedenlerle tiamin eksikliği oluşabilir. Palyatif bakım alan hastalarda ise tiamin eksikliği total paranteral beslenmenin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabileceği gibi malnutrisyonu olan hastanın beslenmesi esnasında refeeding sendromu olarak da ortaya çıkabilir.

B1 eksikliğinin ilk belirtileri anoreksiya, sinirlilik ve kısa süreli hafıza ile ilgili zorlukları içerir. Uzamış tiamin eksikliği beriberi olarak adlandırılan hastalığa sebep olur. Ekstremitelerde bozulmuş refleksler, simetrik motor ve duyu kaybını içerir. Daha ileri aşamasında kalp yetmezliği semptomları, talep iskemisine bağlı göğüs ağrısı, vertigo hissi, çift görme ve hafıza kaybı olabilir. Diğer bir klinik tezahürü ise acil tedavi gerektiren akut bir sendrom Wernicke ensefalopatisidir. Wernice ensefalopatisi mide bulantısı ve kusma ile başlayan, horizontal nistagmus, oküler sinir felci, ateş, ataksi ve ilerleyici zihinsel bozuklukla seyreder. Tedavi edilmezse bozulmuş kısa süreli hafıza ve konfabulasyonlu psikoz ile karakterize Korsakoff sendromu gelişir.

Acil tedavi 3 gün boyunca günde 3 kez 200 mg intravenöz tiamin yapılmalı, semptomlar düzelene kadar ardından 5 ila 30 mg/gün oral tiamin ile devam edilmelidir (27).

Semptomu olmayan palyatif bakım veya evde bakım alan hastalarda malnutrisyon gibi faktörler göz önünde bulundurularak günlük minimum 1-4 mg tiamin içeren paranteral multivitamin preperatları veya oral tiamin içeren preperatlar verilebilir.

Vitamin B2: B2 vitamini riboflavin olarak da adlandırılır. Riboflavin süt, yumurta, et, balık, yeşil sebzeler, maya ve tahıllarda bulunur. Eksikliği malignite, çölyak, kısa bağırsak sendromu gibi malabsorbsiyon durumunda, fenobarbital ve diğer barbitüratların uzun süreli kullanımı, laktoz intoleransına bağlı süt ürünleri alamayanlarda, malnutrisyonu olan bakım hastalarında görülür.

Eksikliğinin klinik belirtileri arasında boğaz ağrısı, faringeal mukoza zarlarında hiperemi, mukoza zarlarında ödem, dudak iltihabı, stomatit, glossit normositik-normokromik anemi ve seboreik dermatit yer alır.

Palyatif bakım veya evde bakım alan hastalarda malnutrisyon gibi faktörler göz önünde bulundurularak günlük minimum 1-1,3 mg riboflavin içeren paranteral multivitamin preperatları veya oral riboflavin içeren preperatlar verilebilir (4).

Vitamin B3: B3 vitamini niasin olarak da adlandırılır. Nikotinik asit ve nikotinamid vitaminin iki yaygın kimyasal formudur. Niasin maya, etler (özellikle karaciğer), tahıllar, baklagiller, alkali ile işlenmiş mısır ve tohumlarda bulunur. Tahıllarda hemiselüloz ile bir kompleks hâlinde bağlı olduğu için besinsel olarak mevcut değildir. Niasin, nixtamalization olarak bilinen bir alkalin solüsyonda ıslatılarak ve pişirilerek tahıldan salınabilir. Niasin metabolizması triptofan ve B6 vitamini ile yakın ilişkilidir.

Eksikliği malabsorbisyon, ağır malnutrisyon, kronik alkolizm, karaciğer yetersizliği, uzun süreli izoniazid kullanımı, florourasil, pirazinamid, 6-merkaptopürin, hidantoin, etiyonamid, fenobarbital, azatiyoprin ve kloramfenikol kullanımı ve triptofan metabolizmasının nikotinik asit yerine fazlaca serotinine dönüştüğü karsinoid sendromda görülür.

Niasin eksikliği pellagraya neden olur. Pellagra'nın en karakteristik bulgusu, cildin açıkta kalan bölgelerinde bulunan, renk ve dağılım açısından güneş yanığına benzer simetrik hiperpigmente bir döküntünün varlığıdır. Boynun güneşe maruz kalan bölgesindeki dermatit "casal kolye" olarak adlandırılan karakteristik bir görünüm verir. Diğer klinik bulgular, kırmızı bir dil ve ishal ve kusma gibi birçok spesifik olmayan semptomdur. Nörolojik semptomlar ise uykusuzluk, anksiyete, oryantasyon bozukluğu, sanrılar, bunama ve ensefalopatiyi içerir (28).

Palyatif bakım veya evde bakım alan hastalarda malnutrisyon, malabsorbsiyondan dolayı gereksinimin artmış olduğu düşünülür. Bu hastalarda günlük minimum 20-40 mg niasin içeren paranteral multivitamin preperatları veya oral niasin içeren preperatlar verilebilir.

Vitamin B5: B5 vitamini pantotenik asit olarak da adlandırılır. Pantotenik asitin başlıca diyet kaynakları yumurta sarısı, karaciğer, böbrek, brokoli, süt, tavuk, sığır eti, patates ve kepekli tahıllardır. Pantotenik asidin ana diyet kaynağı koenzim A (CoA) formundadır. Pantotenik asit vücutta kolondaki bakteriler tarafından da üretilir. Eksikliği nadirdir. Ciddi malnutrisyonu olan hastalarda görülebilir. Klinik belirtileri "yanan ayak sendromu" olarak anılan distal parestezileri ve disestezileri içerir (29).

Günlük ihtiyacı konusunda tartışmalı olsada yeterli alım miktarı 5mg/gün olarak belirlenmiştir. Palyatif bakım alan hastalarda kullanılan multivitamin preperatlarının 15-17 mg pantotenik asit içermesi hasta için oldukça yeterli görünmektedir.

Vitamin B6: B6 vitamini piridoksin olarak da adlandırılır. Pridoksamin ve pridoksal vitaminin iki yaygın kimyasal formudur. Piridoksin ve piridoksamin ağırlıklı olarak bitkisel gıdalarda bulunur; piridoksal ise hayvansal gıdalardan elde edilir. Etler, kepekli tahıllar, sebzeler ve kuru yemişler en iyi kaynaklardır.

Eksikliği malnutrisyon, malabsorbsiyon, kronik alkolizm, izoniazid, penisilamin, hidralazin ve levodopa/ karbidopa kullanımı, böbrek yetmezliği olan ve diyalize giren hastalarda görülür. Ayrıca astım, diyabet, kalp hastalığı, gebelik, meme kanseri, hodgkin lenfoma, otoimmun hastalıklar ve orak hücreli anemide de pridoksin düzeyleri düşük izlenmiştir (30).

Aşikâr B6 vitamini eksikliği nadir görülür. Klinik belirtileri arasında non spesifik dermatit, stomatit, glossit, depresyon, sinirlilik olabilir. Şiddetli eksikliğinde ise seboreik dermatit, konfüzyon, periferik nöropati, mikrositer anemi ve nöbetler görülebilir.

Palyatif bakım veya evde bakım alan hastalarda malnutrisyon gibi faktörler göz önünde bulundurularak günlük 4-5 mg pridoksin içeren paranteral multivitamin preperatları veya oral pridoksin içeren preperatlar verilebilir.

C–Vitamini: C vitamini askorbik asit olarak da adlandırılır. En önemli besin kaynakları turunçgiller, domates, patates, brüksel lahanası, karnabahar, brokoli, çilek, lahana ve ıspanaktır. Ancak oksidatif koşullar gıdadaki aktif C vitamini azaltabilir.

Eksikliği ciddi şekilde yetersiz beslenen kişilerde, uyuşturucu ve alkol kullananlarda, bariatrik cerrahi geçirenlerde veya meyve ve sebzelerden yoksun diyet alanlarda görülür. Geriatrik populasyon, hastaneye yatırılmış veya evde bakım alan kronik hastalığı olanlarda, zayıf diyet alımları nedeniyle C vitamini eksikliği olabilir. Demir birikimi askorbik asit katabolizmasını hızlandırdığı için aşırı demir birikimi olan orak hücre hastalığı veya talasemi gibi hastalıklarda da C vitamini eksikliği görülebilir.

C vitamini eksikliği, yetersiz alımdan 3 ay sonra ortaya çıkan kutanöz belirtiler (peteşi, perifoliküler kanama ve morarma), diş eti iltihabı, eklem ağrıları ve bozulmuş yara iyileşmesi olan skorbüt hastalığına sebep olur. En spesifik semptomlar peteşi ve kıvrılmış tüylerle foliküler hiperkeratoz ve perifoliküler kanamadır. Diğer yaygın semptomlar arasında ekimozlar, diş eti iltihabı (diş eti kanaması, diş eti çekilmesi ve diş çürüğü ile birlikte), Sjögren sendromu, artraljiler, ödem, anemi ve bozulmuş yara iyileşmesi yer alır (31).

Amerika Birleşik Devletleri'nde geriatrik popülasyon için günlük minimum 120 mg askorbik asit ihtiyacı olduğu belirlenmiştir (32). Palyatif bakım ve evde bakım alan hastalarda C vitamininin yara yeri iyileşmesi ve nötrofil fonksiyonlarını arttırması, antioksidan olması, skorbüt gelişimini önlemesi nedeniyle günlük 100-120 mg verilmesi önerilir.

Çinko: Eser elementlerden biridir. Et, tavuk, fındık ve mercimek iyi çinko kaynaklarıdır. Çinko esas olarak duodenum ve jejunumda ve daha az oranla ileum ve kalın bağırsaktan emilir.

Çinko eksikliği, uzun süreli total paranteral beslenme solüsyonu alan hastalarda veya kısa süreli paranteral beslenme ile ishal, inflamatuar barsak hastalığı gibi malabsorbsiyona sebep olacak bir durum bir arada olduğunda görülebilir (33).

Çinko eksikliğinin klinik belirtileri arasında alopesi, disguzi (zayıf tat), bağışıklık disfonksiyonu, gece körlüğü, bozulmuş yara iyileşmesi ve çeşitli deri lezyonları yer alır. Diğer belirti ve semptomları arasında saç değişiklikleri, saç renginde değişiklik ve saç dökülmesi, iştah bozukluğu ve dekübit ülserleri yer alır.

Çinko için önerilen diyet referans aralığı günlük 11 mg'dır. Total paranteral beslenme solusyonu ile beslenen hastalara ise günlük 15-20 mg/gün çinko verilmesi önerilmektedir.

Selenyum: Selenyum birçok biyolojik fonksiyonlarda rol alan ultra eser elementdir. Deniz ürünleri, böbrek ve karaciğer ve et iyi selenyum kaynaklarıdır. Selenyum içeren enzimler lipid peroksidasyonuna karşı hücreleri korur ve inflamatuvar olayı düzenlemede rol alır.

Şiddetli selenyum eksikliği, iskelet kası disfonksiyonu ve kardiyomiyopati ile ilişkilidir. Ayrıca ruh hâli bozukluklarına, bozulmuş bağışıklık fonksiyonuna, makrositoza ve beyazlamış tırnak yataklarına neden olabilir (34).

Total paranteral nutrisyon solüsyonları selenyum ile desteklenmemiştir. Uzun süreli total paranteral nutrisyon alan hastalarda selenyum eksikliği görülür. Selenyum için önerilen diyet referans aralığı günlük 55 mcg iken total paranteral nutrisyon alan hastalarda günlük 120 mcg selenyum verilmesi önerilmektedir.

SONUÇ

Araştırmacılar total paranteral nutrisyon alan hastalarda ve aşikâr vitamin eksikliği tespit edilen semptomatik hastalarda vitamin ve mineral takviyesi verilmesi konusunda hemfikirdirler. Bazı araştırmacılar ise geriatrik populasyonda ve evde bakım alan uzun süreli bakım hastalarında belirli mikro besinlerin günlük önerilen alımlarını sağlamak amacıyla multivitamin takviyesi önermektedir (35). Ancak bu uygulama için kanıtlar çok güçlü görünmemekte. Hangi evde bakım hastasına multivitamin takviyesi verilmesi gerektiği hususunda daha geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Akdemir N, Bostanoğlu H, Yurtsever S, Kutlutürkan S, Kapucu S, Özer ZC. Yatağa bağımlı hastaların evde yaşadıkları sağlık sorunlarına yönelik evde bakım hizmet gereksinimleri. Dicle Tıp Dergisi. 2011;38(1).
2. Özkaya H. Palyatif Bakımda Evde Beslenme. Palyatif Bakım ve Tıp. İstanbul Tıp Kitabevleri. 2019. p. 88-92.
3. Monsen ER. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. J Am Diet Assoc. 2000;100(6):637-40.
4. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference I, its Panel on Folate OBV, Choline. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin,

Vitamin B(6), Folate, Vitamin B(12), Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 1998, National Academy of Sciences.; 1998.
5. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):53-8.
6. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? Prog Biophys Mol Biol. 2006;92(1):26-32.
7. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int. 2010;21(7):1151-4.
8. Judge J, Birge S, Gloth 3rd F, Heaney R, Hollis B, Kenny A, et al. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. J Am Geriatr Soc. 2014;62(1):147-52.
9. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-81.
11. Whitehurst JL, Reid CM. Vitamin D deficiency as a cause of chronic pain in the palliative medicine clinic: Two case reports. Palliative Medicine. 2014;28(1):87-9.
12. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(6):337-45.
13. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. J Immunol. 2004;173(5):2909-12.
14. Liu X, Nelson A, Wang X, Farid M, Gunji Y, Ikari J, et al. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. Am J Respir Cell Mol Biol. 2014;50(1):40-50.
15. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. Pain Physician. 2016;19(7):415-27.
16. Gloth FM, 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Jr., Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. JAMA. 1995;274(21):1683-6.
17. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, Redman C, Bodenner D. Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D. J Am Med Dir Assoc. 2007;8(2):71-5.
18. Sahni S, Mangano KM, Tucker KL, Kiel DP, Casey VA, Hannan MT. Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: results from the Framingham Original Cohort. J Bone Miner Res. 2014;29(8):1756-62.
19. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. 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. Lancet. 2007;370(9588):657-66.
20. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2022;33(10):2049-102.
21. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health

Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. J Clin Densitom. 2008;11(4):473-7.
22. Hooper CA, Haney BB, Stone HH. Gastrointestinal bleeding due to vitamin K deficiency in patients on paranteral cefamandole. Lancet. 1980;1(8158):39-40.
23. Institute of Medicine Panel on M. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2001 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2001.
24. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. Am Fam Physician. 2017;96(6):384-9.
25. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. Arch Intern Med. 2005;165(10):1167-72.
26. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014;166(4):496-513.
27. Sriram K, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. Nutr Clin Pract. 2012;27(1):41-50.
28. Cervantes-Laurean D, McElvaney N, Moss J. Niacin. Modern Nutrition in Health and Disease 9th ed Baltimore: Williams & Wilkins. 1999:401-11.
29. Hodges RE, Bean WB, Ohlson MA, Bleiler R. Human pantothenic acid deficiency produced by omega-methyl pantothenic acid. J Clin Invest. 1959;38(8):1421-5.
30. Leklem JE. Vitamin B-6: a status report. J Nutr. 1990;120 Suppl 11(4):1503-7.
31. Hirschmann JV, Raugi GJ. Adult scurvy. J Am Acad Dermatol. 1999;41(6):895-906; quiz 7-10.
32. Institute of Medicine Panel on Dietary A, Related C. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2000.
33. King JC. Assessment of techniques for determining human zinc requirements. J Am Diet Assoc. 1986;86(11):1523-8.
34. Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS. Advances in understanding selenium's role in the immune system. Ann N Y Acad Sci. 1990;587(1):123-39.
35. Johnson KA, Bernard MA, Funderburg K. Vitamin nutrition in older adults. Clinics in Geriatric Medicine 2002;18(4):773-99.

YAZAR VE KONU DİZİNİ

Abdullah Kaan KURT, 3, 225
Abdulsamet KALKAN, 3, 74
ADOLESAN, 167
AĞIZ, 192
Ahmet KÜÇÜK, 3, 214
Ali GÜR, 2, 62
Askorbik asit, 206
A–Vitamini, 163, 177, 208, 220, 234
A–VİTAMİNİ, 10, 152
Aysun ARAS, 2, 105
Bahadır UTLU, 3, 198
Bakır, 210, 221
BAKIR, 86, 158
Barış KABAN, 3, 80
Biotin, 207
BİOTİN, 80
Büşra AKPINAR, 232
C–Vitamini, 163, 178, 206, 220, 237
C–VİTAMİNİ, 16, 153
Çinko, 164, 210, 220, 238
ÇİNKO, 93, 157
Demir, 165, 181, 209
DEMİR, 99, 154
DİŞ SAĞLIĞI, 192
DİYABET, 228
Doğan DURNA, 2, 192
D–Vitamini, 163, 179, 208, 232
D–VİTAMİNİ, 23, 151
Ebru KAZANDIRMAK, 3, 136
Eda BİNGÜL, 2, 177
Elif Sedanur UTLU, 3, 93
Erdal PALA, 3, 206
Erdal TEKİN, 3, 30
ERİŞKİN, 174
Ersan GÜRSOY, 2, 115, 150
EVDE BAKIM, 232
E–Vitamini, 179, 209, 234
E–VİTAMİNİ, 30, 152
Flor, 164
FLORÜR, 105, 158, 193
Folik asit, 180, 207
Folik Asit, 235
FOLİK ASİT, 35
Furkan ŞAKİROĞLU, 3, 186
GEBE, 177
GÖRME SAĞLIĞI, 198
Gülden SİNCAN, 3, 69, 74
Hacı Ahmet AYDEMİR, 2, 167
Hatice Ela ÇAKMAK ŞAKİROĞLU, 3, 186
H–VİTAMİNİ, 80
İyot, 164, 181
İYOT, 111
Kalsiyum, 164, 180, 233
KALSİYUM, 115
KANSER, 227
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK, 226
KATARAKT, 200
Kenan TAŞTAN, 3, 174
Kobalamin, 207
KOBALAMİN, 74
KROM, 158
KRONİK HASTALIK, 225
K–Vitamini, 164, 180, 233
K–VİTAMİNİ, 41, 150
LAKTASYON, 186
LENS, 200
LOHUSA, 186
Magnezyum, 180, 221
MAGNEZYUM, 129
MANGANEZ, 157
Mehmet Nuri KOÇAK, 3, 45
Mercan YAĞIZ, 3, 16, 99
Meryem BETOS KOÇAK, 3, 23, 139
Muhammet ÇELİK, 2, 35, 52
Murat ALTUNOK, 2, 129
Murat KARTAL, 3, 214
Murat KÖSEDAĞ, 3, 10, 45
Mustafa BAYRAKTAR, 1, 2, 7, 86
Niasin, 207
NİASİN, 57
Nurhan BAYINDIR DURNA, 2
OKUL ÇOCUKLUĞU, 163
OSTEOPOROZ, 228
OYUN ÇOCUKLUĞU, 163
PALYATİF BAKIM, 232
Pantotenik Asit, 207
PANTOTENİK ASİT, 62
Pınar GÜRSOY GÜVEN, 2, 163
Piridoksin, 207
PİRİDOKSİN, 69
POTASYUM, 136
PREKONSEPSİYONEL, 177
RETİNOPATİ, 201
Riboflavin, 207
RİBOFLAVİN, 52
SAÇ SAĞLIĞI, 206
Salih EREN, 2, 150
Selenyum, 210, 238
SELENYUM, 139, 156
Suat SİNCAN, 1, 2, 3, 7, 111, 129
SÜT ÇOCUKLUĞU, 150
Tiamin, 152
TİAMİN, 45
Tuğba ARSLAN ŞEN, 3, 111
Vitamin B1, 152, 235
VİTAMİN B1, 45
Vitamin B12, 180, 207, 235
VİTAMİN B12, 74
Vitamin B2, 207, 236
VİTAMİN B2, 52
Vitamin B3, 236
VİTAMİN B3, 57
Vitamin B5, 207, 237
VİTAMİN B5, 62
Vitamin B6, 207, 237
VİTAMİN B6, 69
YARA İYİLEŞMESİ, 214
YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU, 198
YENİDOĞAN, 150
Zafer BAYRAKTUTAN, 2, 41, 57