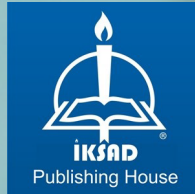


SUDA ERİYEN VİTAMİNLERİN BİYOKİMYASAL ROLÜ

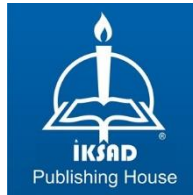
Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ



SUDA ERİYEN VİTAMİNLERİN BİYOKİMYASAL ROLÜ

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17742934>



Copyright © 2025 by iksad publishing house

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by

any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social

Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2025©

ISBN: 978-625-378-402-7

Cover Design: İbrahim KAYA

November / 2025

Ankara / Türkiye

Size: 16x24cm

ÖNSÖZ

Bu kitap ön lisans ve lisans programlarında okutulan biyokimya derslerinde eksikliği çekilen kaynak ve ders materyali eksikliğini gidermek amacıyla yazılmıştır. Bu kitapta yer alan B grubu vitaminleri ve C vitamini konuları ön lisans ve lisans programlarında kaynak olarak kullanılabilir. Bu kitabın hocalar ve öğrenciler için kaynak olması dileğiyle.

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ¹

¹ Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü, Adıyaman, Türkiye. sbilgic@adiyaman.edu.tr

TEŞEKKÜR

Bizi kitap yazmaya cesaretlendiren ve ayrıca kitabın hazırlanmasında emeği geçen İKSAD Publishing House yönetim kuruluna ve çalışanlarına da teşekkür ederiz.

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ

Ankara-2025

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
BÖLÜM 1	5
B1, B2 ve B3 VİTAMİNLERİ.....	5
GİRİŞ	5
1. B VİTAMİNLERİNİN İŞLEVLERİ VE KULLANIMLARI.....	5
1.2. B1 Vitamini (Tiamin)	9
1.2.1. Tiamin’ın Sinir Sistemindeki Rolü.....	14
1.3. Vitamin B2 (Riboflavin).....	17
1.3.1. Riboflavin Eksikliği.....	25
1.4. B3 Vitamini (Niasin)	27
1.4.1. Niyasin Eksikliği	30
BÖLÜM 2	33
B5, B6 ve B7 VİTAMİNLERİ.....	33
GİRİŞ	33
1. B5 VİTAMİNİ (PANTOTENİK ASİT).....	33
1.1. Pantotenik Asit Biyoyararlanımı, Dozu ve Etkinliği.....	36
2. VİTAMİN B6 (PİRİDOKSİN).....	39
2.1. Piridoksin’in Kullanım Alanları ve Eksikliği.....	44

3. VİTAMİN B7 (BİOTİN).....	46
BÖLÜM 3	54
B9 ve B12 VİTAMİNLERİ	54
GİRİŞ	54
1. B9 VİTAMİNİ (FOLAT).....	54
1.1. Biyokimyasal Fonksiyonları.....	58
1.2. Folat Eksikliği	58
2. B12 VİTAMİNİ (KOBALAMİN)	61
2.1. Biyokimyasal Fonksiyonları.....	65
2.2. Kobalamin Eksikliği	68
BÖLÜM 4	72
C VİTAMİNİ.....	72
GİRİŞ	72
1. C VİTAMİNİ’NİN GENEL ÖZELLİKLERİ	72
1.1. Biyolojik İşlevleri.....	74
1.2. C Vitamini’nin Antioksidan Özellikleri	75
1.3. Farmakokinetik Etkileri.....	78
KAYNAKÇA	88

BÖLÜM 1

B1, B2 ve B3 VİTAMİNLERİ

GİRİŞ

B vitaminleri, suda çözünen ve 8 vitaminden oluşan bir gruptur. Vücut bunları depolayamaz, bu nedenle günlük olarak alınmaları gerekir. B vitaminleri hayvansal proteinlerde, süt ürünlerinde, yeşil yapraklı sebzelerde ve fasulyede bulunur. Genel olarak, işlevleri enerji üretimine yol açan katabolik metabolizma ve biyoaktif moleküllerle sonuçlanan anabolik metabolizma olarak ikiye ayrılabilir. Aksonal taşıma, nörotransmitter sentezi ve birçok hücrel metabolik yol için kritik yardımcı faktörlerdir. B vitaminleri, RNA ve DNA biyosentezinde yer alan birçok temel enzimin yardımcı faktörüdür. B vitamini eksiklikleri, çeşitli nörolojik bozuklukların ve çok çeşitli patolojik durumların gelişiminde etiyolojik faktörler olarak kabul edilmektedir. Geriatrik popülasyonların dahil olduğu bazı popülasyonlarda, gıda alımına ve emilim verimliliğinde azalmalara, diyetlerdeki B vitamini düzeylerine dikkat edilmesi gerekir. B vitamini, zenginleştirilmiş gıda veya takviyelerle ulaşılan alım düzeylerinde bile genellikle güvenlidir.

1. B VİTAMİNLERİNİN İŞLEVLERİ VE KULLANIMLARI

B vitaminleri, B kompleks vitaminleri olarak da bilinmektedir. Bu vitaminler, katabolik ve anabolik metabolizmada önemli rol oynarlar. Bu grupta yer alan ve suda çözünen 8 vitamin idrarla atılır. Ayrıca bu vitaminlerin depo edilmemesinden dolayı günlük olarak temin edilmeleri gerekmektedir. B vitaminleri şu şekilde tanımlanır: tiamin

(B1), riboflavin (B2), niasin (B3), pantotenik asit (B5), piridoksin (B6), biotin (B7), folat (B9) ve kobalamin (B12). B vitaminleri, beyin ve sinir sistemi içindeki önemli işlevler de dahil olmak üzere hücrel fizyolojik işleyişi destekleyen çeşitli enzimatik süreçlerde koenzim olarak görev yapmaktadır. B vitamini eksikliği durumunda, sitrik asit döngüsü ve elektron taşıma zinciri yoluyla amino asitlerin, glikozun ve yağ asitlerinin mitokondriyal metabolizmaları olumsuz etkilenebilir (Kennedy, 2016).

B vitaminleri tüm hücrel yaşam için gerekli olan mikro besin öğeleridir. B1, Tiamin PiroFosfat (TPP), B2, Flavin MonoNükleotid/Flavin Adenin Dinükleotid (FMN/FAD), B3, Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD), B5, Koenzim A(CoA), B6, Piroksidal Fosfat (PLP), B7, Biyotin-Adenin MonoFosfat (biyotin-AMP) ve B9, TetraHidroFolat (THF) ve B12, kobalamin gibi B vitaminlerinin elzemliği kritik hücrel fonksiyonları yürüten yüzlerce enzim için gerekli olan yolların temel ara maddeleri olmasından kaynaklanmaktadır. B vitaminlerinin pleyotropik yapısı, hücre fonksiyonu ve homeostaz açısından önemlerini vurgulamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), yetişkin beslenmesinde B vitaminlerinin günlük minimum tüketimi için kılavuzlar sunmaktadır (B1: 1,1-1,2 mg, B2: 1,0-1,3 mg, B3: 11-12 mg, B5: 5 mg, B6: 1,3-1,7 mg, B7: 30 g, B9: 400 g ve B12: 2,4 g). Bu vitaminlerin gereksinimindeki farklılıklar, emilim, stabilite ve yardımcı faktörleri gerektiren enzim sayısı arasındaki karmaşık ilişkiden kaynaklanmaktadır (Whatham et al. 2008).

Besinlerle alınan B vitaminleri, bitkiler ve hayvansal ürünler tarafından bol miktarda karşılsa da çeşitli durumlar, B vitaminlerine olan talebi

arttırabilir ve eksikliklere yol açabilir. Dünya genelinde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın bir sorun olmaya devam eden yetersiz beslenme, egzersiz, stres, uyuşturucu kullanımı, alkol tüketimi ve gebelik de hücresele düzeyde B vitaminlerine olan talebi arttırır. Özellikle, B12 vitamini bitkiler tarafından üretilmediğinden, veganlar ve vejetaryenler yalnızca mikrobiyal kaynaklara bağımlı kalmakta ve bu da onları takviye almadıkları takdirde B12 eksikliği riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır (Revuelta et al. 2016).

1.1. B Vitaminlerinin Etki Mekanizmaları ve İşlevleri

B vitaminleri, hücresele fizyolojik işleyişin her yönünü destekleyen enzimatik süreçlerin önemli bir kısmında koenzim görevi görürler. Bir koenzim olarak vitaminin biyolojik aktif formu, bir protein olan "apoenzim"e bağlanarak "holoenzim" oluşturur. Böylece ortaya çıkan enzimin katalize edebileceği reaksiyonların çeşitliliği açısından yeterliliğini arttırır. Bu şekilde, B vitaminleri hücresele işlevlerin çoğunda önemli etkileşim rolleri oynarlar. Yaygınlıklarına bir örnek olarak, B6 vitamininin birincil biyoaktif formu olan piridoksal 51-fosfat, amino asitlerin sentezi, parçalanması ve birbirine dönüşümü için gerekli olan 140'tan fazla ayrı yaygın enzimin işleyişinde temel bir yardımcı faktördür. Ayrıca pantotenik asidin aktif koenzim formu olan CoA, tüm memeli enzimlerinin yaklaşık %4'ü için zorunlu bir yardımcı faktördür. B vitaminleri metabolik substratların doğrudan öncülleri olarak da işlev görürler. Bu bağlamda CoA asetillenerek hem hücresele enerji üretiminde hem de çok sayıda biyoaktif bileşiğin sentezinde ara bileşik olan asetil-CoA'yı oluşturur. Benzer şekilde, niasin, çok sayıda enzimatik olmayan

hücrel rolde görev alan ADP-ribozun öncüsüdür (Daugherty et al. 2002).

Genel olarak B vitaminlerinin üstlendiği çok sayıda işlev bulunmaktadır. Ancak bunların başlıcaları, enerji üretimini sağlayan katabolik metabolizmadaki rolü ve biyoaktif moleküllerin yapımını, dönüşümünü sağlayan anabolik metabolizmadaki rolü olmak üzere ikiye ayrılabilir.

B vitaminleri, hücreler içinde enerji üretimi gibi son derece önemli katabolik süreçlerin her aşamasında rol oynarlar. Herhangi bir B vitamininin eksikliği bu süreç için olumsuz sonuçlar doğurur. Özellikle, tiamin, riboflavin, niasin ve pantotenik asidin aktif formlarının, sitrik asit döngüsündeki, elektron taşıma zincirinde işlev görürler. Bunun sonucunda hücrenin enerji birimi olan adenozin trifosfatın (ATP) oluşumundaki doğrudan rolleri aracılığıyla mitokondriyal aerobik solunum ve hücrel enerji üretiminde temel koenzimleri oluştururlar. Pantotenik asit içeren Asetil-CoA, bu döngünün ana substratını sağlar (Kerns et al. 2015). Ayrıca, tiamin ve biotin/B12 vitamini, glikoz ve yağ asitleri ile amino asitlerin mitokondriyal metabolizmasında temel roller oynarlar. Böylece sitrik asit döngüsüne substrat sağlarlar. B vitaminlerinin sitrik asit döngüsüne ve mitokondrideki merkezi katabolik süreç olan elektron taşıma zincirine olan karşılıklı katkıları bulunmaktadır (Huskisson et al. 2007).

Vitamin bağımlı sitrik asit döngüsü sadece enerji sağlamakla kalmaz, aynı zamanda amino asitler, yağ asitleri ve pirimidinler de dahil olmak üzere çok sayıda önemli bileşiğin biyosentezi için araçlar da sağlar. Birçok B vitamini de tek karbon metabolizmasının tüm aşamalarında önemli roller oynarlar. Bu süreçte, moleküllerin biyokimyasal

reaksiyonlara katılabilmeleri için ihtiyaç duydukları amino asitler, purinler ve pirimidinler gibi fonksiyonel bileşikler ile metil grupları, tek karbon birimlerinin eklenmesiyle hücreler içerisinde üretilirler (Bâ, 2008).

B vitaminleri eksikliğinin sonuçları arasında homosisteinin doğal parçalanması ve geri dönüşümünün engellenmesi, birikmesi ve bir dizi potansiyel olumsuz hücresel sonuca yol açması da bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli patolojilerden muzdarip kişilerde homosistein düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum, B vitaminlerinin beyin fonksiyonu üzerindeki etkileri üzerine yapılan insan araştırmalarının çoğunu yönlendiren "homosistein hipotezi"nin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Raichle, 2010).

1.2. B1 Vitamini (Tiamin)

Tiamin, yağ asitlerin, steroidlerin, nükleik asitlerin, çeşitli nörotransmitterlerin ve beyin fonksiyonları için gerekli diğer biyoaktif bileşiklerin aromatik amino asit öncüllerinin sentezinde gerekli bir adım olan pentoz fosfat yolunda bir koenzimdir. Tiamin, metabolik süreçler sırasında bir kofaktör olarak, asetilkolin nörotransmitter sisteminde nöromodülatör bir rol oynar. Ayrıca tiamin, nöronlar ve nöroglialar da dahil olmak üzere hücre zarlarının yapısına ve işlevine katkıda bulunur (Hirsch ve Parrott, 2012).

Tiamin barındıran zengin kaynakların başında tam tahıllar, domuz eti, balık ve maya bulunmakla birlikte çoğu besinde yer almaktadır. Tahıllar, ekmek, süt ürünleri ve bebek mamaları gibi işlenmiş gıdalar, işleme

sırasında tiamin kısmen uzaklaştırılır. Daha sonra işlem bitiminde tiamin ile tekrardan zenginleştirilirler (Frank, 2015).

Tiamin duodenumda emilir ve kofaktör olarak magnezyumla birlikte aktif formu olan tiamin pirofosfata (TPP) dönüştürülür. TPP, sitrik asit döngüsünün ve pentoz fosfat yolunun kritik adımlarında yardımcı faktör olarak görev yapar. Ayrıca TPP enerji üretimi için glikozun aerobik metabolizmasında da önemli bir rol oynar (Osiezagha et al. 2013).

Düşük tiamin seviyeleri, mitokondriyal aktivitede değişikliğe, oksidatif metabolizmada bozulmaya ve enerji üretiminde azalmaya neden olabilir. Özellikle yüksek enerji ihtiyaçları nedeniyle daha savunmasız olan nöronlarda hücre ölümü meydana gelebilir. Ayrıca tiamin, serbest radikal temizleyici olarak da işlev görebilir.

TPP, asetilkolin, miyelin üretimi, glutamat, aspartat ve gama-aminobütirik asit düzeylerinin korunması için gereklidir. Tiamin eksikliğinde, düşük asetilkolin düzeyleri, azalmış gama-aminobütirik asit düzeyleri ve prekürsör glutamat düzeyindeki artış nedeniyle nöronal uyarılma ve deliryum meydana gelebilir (Alim et al. 2017).

Kronik alkolizm, tiamin alımını azaltabilir, emilimini ve depolanmasını bozabilir. Ayrıca, alkol hücresel fonksiyon için gerekli olan tiamin fosforilasyonunu da engeller. Tiamin serumda veya idrarda ölçülebilse de, bu ölçüm depolama seviyelerini yansıtmaz. TPP’de dahil olmak üzere eritrosit transketolaz aktivite testi, tiamin fonksiyonel durumunun en güvenilir ölçümüdür.

Tiamin eksikliğinin yaygın belirtileri çoğunlukla alkolizmde görülür. Bu eksiklik durumu iki sendromu kapsar: Wernicke-Korsakoff sendromu ve

beriberi. Wernicke-Korsakoff sendromu iki bozuklukla ortaya çıkabilir.

1) Wernicke ensefalopatisi, hastalığın başlangıcında ortaya çıkar. Daha sonra ataksi, oftalmopleji ve mental durum değişikliği üçlüsüyle kendini gösterir. Baş görüntülemesinde, inflamatuvar olmayan beyin lezyonları, peteşiyal kanama ve demiyelinizasyon görülebilir. 2) Tedavi edilmediği takdirde deliryum ve kalıcı hafıza kaybından oluşan Korsakoff psikozu gelişebilir. Wernicke-Korsakoff sendromu, hastalığın ilerlemesini ve kalıcı beyin hasarını önlemek için acilen tedavi edilmelidir (Attaluri et al. 2018).

Beriberi hastalığının erken belirtileri arasında mide bulantısı, iştahsızlık, kabızlık, yorgunluk, zihinsel baskılanma, periferik nöropati ve kilo kaybı yer alır. Hastalık ilerledikçe belirtiler ıslak beriberi veya kuru beriberi olarak ortaya çıkabilir. Islak beriberi, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, ödem, ekstremitelerde sıcaklık artışı, plevral efüzyon ve pulmoner ödem ile kendini gösterir. Kuru beriberi ise esas olarak periferik sinir sistemini etkileyerek parestezi, düşük ayak, kas erimesi, uyuşukluk ve ayak bileği reflekslerinin kaybolmasına neden olur (Attaluri et al. 2018).

Tiamin eksikliğinin potansiyel olarak yıkıcı etkileri, özellikle Wernicke ensefalopatisi nedeniyle oluşmuş ise yeterli emilimi sağlamak için acil parenteral takviye önerilir. Tiamin, herhangi bir karbonhidrat uygulamasından önce başlanmalıdır. Genel olarak tiamin eksikliği durumlarında 3 gün boyunca günde 3 kez 500 mg intravenöz (IV) tiamin ve ardından 5 gün boyunca veya klinik iyileşme durana kadar günde bir kez 250 mg IV veya intramüsküler (IM) tiamin uygulanması önerilmektedir. Şiddetli alkol yoksunluğu, kötü beslenme ve yetersiz

beslenme vakalarının tümüne profilaktik IV veya IM tiamin, 3-5 gün boyunca günde bir kez 100 mg dozunda verilmelidir (Alim et al. 2017).

İnsan konakçıda tiamin türevi moleküller, özellikle trikarboksilik asit (TCA) döngüsü yoluyla enerji üretiminde rol oynayanlar olmak üzere çok sayıda enzim için önemli bir yardımcı faktör olarak görev yapar. Tiamin'in aktif formu tiamin pirofosfattır (TPP). Mitokondri içinde pirüvat dehidrojenaz ve ketoglutarat dehidrojenaz, TPP'yi kofaktör olarak kullanır. Ayrıca TPP amino asitleri ve yağ asitlerini Asetil CoA'ya dönüştürmede de önemlidir. TPP, RNA ve DNA sentezi için riboz-5-fosfat üreten transketolaz için bir kofaktördür (Mathis ve Shoelson, 2011).

Farelerde yapılan bir çalışmada ksilen kaynaklı ödem bağlamında intraperitoneal olarak farklı dozlarda tiamin (50, 100 ve 125 mg/kg) enjeksiyonu yapılmıştır. Tüm tiamin dozlarının ağrı kesici ve daha yüksek dozların daha uzun süreli etki gösterdiği tespit edilmiştir. Benzer şekilde, ödem, tiamin'in tüm dozları tarafından azaltıldığı ve anti-inflamatuar bir etki gösterdiği doğrulanmıştır (Moallem et al. 2008). Tiamin eksikliği, Alzheimer Hastalığı (AH) gibi nörodejeneratif hastalıkların köklü bir özelliğidir. Bu modeldeki tiamin eksikliği, tiamin bağımlı enzim aktivitelerinin azaldığı beyin bölgelerinde meydana gelen nöronal ölümlerin uyumlu örüntülerini göstermektedir. Ayrıca tiamin eksikliği, beynin hassas bölgelerindeki aktif mikrogliya hücrelerinde ferritin ekspresyonunu tetikler. Mikroglial hücreler, doğrudan AH'de oksidatif strese ve nöronal ölüme katkıda bulunabilen redoks aktif demir ile yüklüdür (Calingasan et al. 1999). Tiamin-bağıışıklık hücresi etkileşimleri, çeşitli integrinleri ifade eden hücreleri lokalize eden Hücre

İçi Yapışma Moleküllerinin (ICAM) salınımını etkileyen hemin bağımlı oksijenazlar aracılığıyla gerçekleşir. Tiamin, hücre yüzeyindeki sülfidril gruplarını koruyan nötrofiller üzerinde antioksidan etkilere sahiptir (Aktaş, 2016; Aktaş et al. 2019). Makrofajlarda tiamin, oksidatif stres kaynaklı NF- κ B aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını baskılar (Yadav et al. 2010).

Septik hastalarda tiamin eksikliği yaygındır (%20-70) ve septik şokla ilişkili çeşitli fenotiplere katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında ATP üretiminin azalması ve Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) artması da yer alır. Sepsisli 88 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tiamin tedavi grubunda laktat seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu, mitokondriyal fonksiyon ve ATP üretiminin düzeldiği ve buna bağlı olarak ölüm oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (Cruickshank et al. 1988).

Tiamin'in kanserdeki rolüne dair spekülasyonlar, tümör hücrelerinin çoğalması ve buna bağlı enerji ihtiyaçlarıyla ilgili enzim aktivitelerini düzenlemedeki rolünden kaynaklanmaktadır. Meme kanseri hücre hattı MCF7 ile tümör oluşturmeyen hat MCF10A'nın çeşitli dozlarda tiamin ile karşılaştırılmasıyla yapılan bir *in vitro* çalışma, yüksek dozların (24 saat boyunca 1 mg ve 2 mg/mL) yalnızca MCF7 hücrelerinde hücre çoğalmasını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu azalma, glikolizin azalması ve pirüvat dehidrogenaz (PDH) kompleksinin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Liu et al. 2018).

Erlich'in asit tümör modeli kullanılarak, tiamin için FDA kılavuzlarına kıyasla 25 kat fazla tiamin uygulanması tümör büyümesini artırdığı,

ancak önerilen günlük alımın 2500 katı tiamin uygulandığında, tümör büyümesinde bir inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Tümör büyümesindeki bu azalma, tümör aşılmasından 7 gün önce yüksek doz tiamin uygulandığında daha da arttığı doğrulanmıştır. Bu sonuçlara göre, tiamin'in analiz edilen kanser türüne veya hücre içi TPP'nin etkili dozuna veya miktarına bağlı olarak tümör oluşumunu teşvik edebileceğini yada engelleyebileceğini düşündürmektedir (Comin-Anduix et al. 2001).

Tiamin takviyesinin, kanser riski ve tümör oluşumu üzerindeki etkileri konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda genel olarak tiamin'in östrojen ve progesteron reseptörü negatif HER2 pozitif vakalarda koruyucu olduğu gösterilmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise azaltılmış tiamin diyetinin etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada tiamin eksikliğinin kolonda anormal kript odaklarının artan sıklığıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Bruce et al. 2003).

1.2.1. Tiamin'in Sinir Sistemindeki Rolü

Tiamin'in sinir sistemi fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Tiamin eksikliği ile polinörit ve kardiyovasküler semptomlarla periferik sinir sistemini (PSS) etkileyen beriberi sendromu ve nöropsikiyatrik Wernicke-Korsakoff sendromu gibi ölümcül durumların gelişimi arasındaki bağlantılar olduğu biliniyordu. Genel olarak tiamin birçok fizyolojik fonksiyon için gereklidir. Ayrıca tiamin, glikoz metabolizmasında, sinir zarı fonksiyonunun sürdürülmesinde, miyelin ve çeşitli nörotransmitter türlerinin (örneğin asetilkolin, serotonin ve amino asitler) sentezinde de rol oynamaktadır (Isenberg-Grzeda et al. 2012).

Tiamin'in en önemli fonksiyonunun hücrel enerji metabolizmasına büyük ölçüde katkıda bulunması ve karbonhidratların dönüşümünde önemli bir yardımcı faktör olarak sinir hücrelerine enerji sağlanmasına yardımcı olması olduğu düşünülmektedir. Beyindeki sinir hücrelerinin işlevlerini sürdürmeleri için sürekli enerji tedariki gereklidir. Ayrıca erken yaşlanmayı önlemek için de büyük miktarda enerji tüketimine gereksinim vardır. Tiamin'in temel faaliyetlerinden biri, enerji üreten süreçler olan pentoz fosfat yolu, glikoliz ve Krebs döngüsünde (sitrik asit döngüsü) biyokimyasal adımları etkinleştirmektir. Bu süreçler sinirlere esas olarak adenosin trifosfat (ATP) veya nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) formunda enerji sağlar. Bunlar da sinirlerdeki diğer birçok hücrel süreç ve reaksiyon için gereklidir (Martin et al. 2003).

Tiamin, dolaylı olarak nükleik asitlerin, nörotransmitterlerin ve miyelin'in enerji üreten sentezi için de gereklidir. Bu nedenle tiamin, miyelin kılıflarının korunmasında rol oynadığı için sinir iletim hızına bile katkıda bulunur. Bahsedilen yollar sadece enerji üretmekle kalmayıp aynı zamanda indirgeyici güç de sağladığından, tiamin'in sinir hücreleri üzerinde antioksidan, yani koruyucu bir etkiye de sahip olduğu düşünülmektedir (Aktaş ve Sevimli, 2020; Aktaş ve Bayram, 2020). Tiamin, koenzimatik fonksiyonlarına ek olarak hücre zarlarının yapısı ve işlevine katkıda bulunmaktadır. Aynı zamanda tiamin'in, iyon kanallarını düzenleme yeteneği nedeniyle sinir uyarımında koenzimatik olmayan bir şekilde doğrudan rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca antioksidan özellikleri sayesinde tiamin, hiperglisemiden kaynaklanan hücre hasarlarını da önleyebilir (Page et al. 2011).

Serbest tiamin, fosforile edilerek biyokimyasal aktif tiamin difosfat (TDP) oluşturulur. TDP, eşanlamlı olarak tiamin pirofosfat (TPP) olarak da bilinir. TPP, glikoz metabolizmasının üç ana yolunda tiamin kullanan enzimler için bir koenzim görevi görür. Dolayısıyla TPP, pentoz fosfat yolunda transketolaz (TK), glikolizde pirüvat dehidrojenaz (PDH) ve Krebs döngüsünde alfa-ketoglutarat dehidrojenaz (AKD) için koenzim işlevi yapar. Bu enzimlerin her biri, yalnızca birkaç bileşenden oluşan bir holoenzim olarak işlevini yerine getirebilir. Bu nedenle, komplekse tiamin eklenmesi, enzimlerin işlevselliği açısından hayati önem taşır (Martin, 2001).

B1 vitamini; enerji (ATP ve NADPH) üretimi ve sinir hücrelerinin normal işleyişi için gerekli olduğundan, eksikliği nöronların ölmesine veya hasar görmesine neden olabilir. Tiamin eksikliği hem merkezi sinir sistemini (MSS) hem de periferik sinir sistemini (PSS) etkiler ve klinik olarak çok yönlü durumları ortaya çıkarabilir. Genel olarak, tiamin eksikliğinin nörolojik semptomları arasında konfüzyon, psikomotor retardasyon, içgörü eksikliği, bozulmuş hafıza-bilişsel işlev, konfabülasyon, ataksi, titreşim ve pozisyon duyusunun kaybı yer alır. Tiamin'in merkezi sinir sistemi için yeterli miktarda bulunmaması durumunda, talamus ve mamiller cisimler (hipotalamusun bir parçası) gibi beynin hassas bölgeleri hasar görür (Parra et al. 2018).

Günümüzde tiamin eksikliği, gelişmiş ülkelerdeki genel nüfusu çok az etkilemekle birlikte, bazı hassas gruplarda sıklıkla yetersiz seviyeler görülmektedir. Örneğin, alkoliklerin %80'ine, diyabet hastalarının %98'ine ve ruhsal durumu bozuk diyaliz hastalarının yaklaşık üçte birine uygulandığı varsayılmaktadır. B1 vitamini hücrelerde indirgeyici güç

oluşturan yollarda da büyük oranda yer aldığından, eksikliği hücrelerin oksidatif strese maruz kalmasına neden olur. Bu durumda tiamin eksikliği, hücre hasarına ve hücre ölümüne yol açabilir. Ayrıca bu eksiklik, daha fazla semptom ve eşlik eden hastalıklara katkıda bulunabilir. Bu örnekler, tiamin'in sinir sistemi fonksiyonu açısından ne kadar önemli olduğunu, nöronal uyarılabilirliğini ve metabolizmayı aktive edici rolünü antioksidan etkileri nedeniyle açıkça göstermektedir (Sriram et al. 2012; Aktas ve Ozgocmen, 2020; Bilgiç et al. 2022).

1.3. Vitamin B2 (Riboflavin)

Kimyasal açıdan riboflavin, ribitol adı verilen bir glikoz yan zincirinden ve bir flavin izoaloksazin halkasından oluşan 7, 8-dimetil-10-ribitil-izooaloksazindir. Riboflavin'in bir diğer adı, suda çözünen, ısıya dayanıklı B2 vitaminidir. Pişirme radyofrekans seviyelerini etkilemese de, ışığa maruz kalmak etkileyebilir. Süt, sakatatlar (dana karaciğeri), yumurta, balık, kuruyemişler, bazı meyve ve baklagiller, yabani pirinç, mantar, koyu yeşil yapraklı sebzeler, bira, peynir ve besin takviyeleri dahil olmak üzere birçok yiyecek ve doğal kaynağın riboflavin içerdiği bilinmektedir. Riboflavin'in diyetten yaklaşık %95 gibi nispeten yüksek bir biyoyararlanım kapasitesiyle karakterize edildiği gözlemlenmiştir. Riboflavin, insan sağlığını korumak için son derece önemlidir. Bu nedenle, keilit, dil iltihabı ve skrotum veya vulvada pullu döküntüye neden olan ariboflavinozisi önlemek için, besleyici bir diyetle ağızdan riboflavin uygulanması gereklidir (Buehler, 2011).

Hücreler içinde riboflavin, flavin mononükleotid (FMN) üretmek için fosforilasyona uğrar ve bu daha sonra flavin adenin dinükleotidine

(FAD) parçalanır. Enerji metabolizmasında yardımcı faktörler olarak FMN ve FAD, tüm aerobik yaşam formlarında çeşitli oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında koenzim işlevi için gereklidir. 90'dan fazla genin veya yüzlerce farklı flavoenzimin ürünleri, topluca insan flavoproteomunu oluşturur. Bunların %84'ü kofaktör olarak FAD kullanırken, yalnızca %16'sı FMN'ye bağlıdır. Bunlardan farklı olarak her iki kofaktöre de aynı anda ihtiyaç duyan metiyonin sentaz redüktaz da yer alır (Lienhart et al. 2013).

İmmünolojik etkiler açısından, açısız keilit, glosit, sepsis, katarakt ve migren baş ağrıları gibi iltihaplı hastalıklara yönelik ek diyetler ve tedavilerin hepsinde riboflavin takviyesi önerilmektedir. Mekanizmalar NO, IL-1, IL-1 β , IL-6 ve IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinlerin baskılanmasını içerir. Benzer şekilde riboflavin, katalaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) üretimini artırarak oksidatif stresin azalmasına katkıda bulunur. Riboflavin, *Staphylococcus aureus* ve *Listeria monocytogenes*'in neden olduğu bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede ROS optimizasyonu için gereklidir.

Ayrıca riboflavin, takviye olarak pirince, mısıra ve una eklenir. Bu durum, riboflavin eksikliğinin nadir görülmesine neden olur. Riboflavin'in aktif formları, niasin, folik asit, B6 vitamini ve tüm hem proteinlerinin sentezlenmesinde önemlidir. Ayrıca karbonhidrat, protein ve yağın glikoza dönüşümü için de gereklidir. Antioksidan etkisi, hücresel solunum ve bağışıklık sisteminin işlevi için hayati önem taşır (Suwannasom et al. 2020; Aktaş et al. 2020).

Antikonvülzanlar, antikolinergikler ve fenotiyazin riboflavin emilimini azaltır. Riboflavin eksikliği, karaciğer hastalığı, alkolizm ve

hemodiyalizde görülebilir. Eritrosit glutatyon redüktaz aktivite katsayısı, B2 vitamini düzeylerini ölçmek için kullanılan en hassas testtir. Florometrik ölçümde 24 saatlik idrar atılımının 40 mcg/gün'den düşük olması, eksikliği gösterir. Riboflavin toksisitesi, böbrekler tarafından etkili bir şekilde atıldığı için nadir görülür. Ancak eksikliği cilt anormalliklerine, ağız iltihabına, dudak şişmesine, depresyona, yorgunluğa, anemiye, boğaz ağrısına, saç dökülmesine, karaciğer toksisitesine ve sinir sistemi sorunlarına yol açabilir. Riboflavin eksikliği ve semptomları çoğunlukla diyet ve takviyelerle geri döndürülebilir. Riboflavin, kataraktları önlemek ve homosistein düzeylerini düşürmek için kullanılabilir. Ayrıca riboflavin, migren baş ağrısı profilaksisi için B seviyesi kanıt olarak derecelendirilmiştir (Plantone et al. 2021).

İnsanlarda, glutatyonun redoks döngüsünü kolaylaştıran glutatyon redüktaz gibi FAD'ye bağlı birkaç enzim, riboflavinin oksidatif stres düzenleyicisi olduğunu göstermektedir. Nitekim, klinikte ariboflavinoz olarak adlandırılan riboflavin eksikliği, yüksek oksidatif strese yol açar. Riboflavin akciğerlerde oksidan aracılı inflamasyon hasarına karşı koruma sağlar. Detaylı biyokimyasal analizler, riboflavin'in veya FAD'nin enfeksiyona yanıt olarak süperoksit anyonları üreten fagositik NADPH oksidazın aktivitesini düzenlemede merkezi bir rol oynadığını göstermiştir. Riboflavin; makrofajların, nötrofillerin fagositozunu ve çoğalmasını aktive ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu konudaki çalışmalarda riboflavin'in, periferik bölgelerde nötrofil göçünü, infiltrasyonunu ve aktive edilmiş granülositlerin birikimini engellediği tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu durum, inflamatuvar yanıtları azaltabilir. Riboflavin, NF-kB aktivasyonuna yol açan lipopolisakkarit (LPS)

kaynaklı reaktif oksijen türlerini inhibe ederek çeşitli deneysel modellerde TNF- α ve NO'yu aşağı düzenler. Riboflavin, bir analizde hücre göçünü önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca sitotoksik CD8⁺ T hücresi efektör fonksiyonlarını azaltan kontrol noktası proteini PD-L1'in ekspresyonunu azalttığı da doğrulanmıştır (Mikkelsen et al. 2019).

Riboflavin için öne sürülen çeşitli bağışıklık düzenleyici etkiler arasında en yoğun şekilde incelenen, Mukozal İlişkili Değişmez T (MAIT) hücrelerinin aktivasyonundaki rolüdür. MAIT hücreleri, mikropların bir arada yaşadığı bariyer dokularda ağırlıklı olarak bulunur. Bu hücreler, doğuştan gelen lenfoid hücrelerlerdir. Nitekim, MAIT hücrelerinin birincil işlevi, konağı bakteriyel enfeksiyondan korumaktır. Germsiz farelerde, geleneksel farelere kıyasla MAIT hücre miktarı çok düşüktür. MAIT hücre ligandları, polimorfik olmayan majör histokompatibilite kompleksi sınıf I benzeri bir molekül olan MR1 tarafından sunulan riboflavin türevi molekülleri içerir (Corbett et al. 2014).

Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışmada, riboflavinin farelerde IL-1, IL-1 β , IL-6, IFN- γ ve NO gibi bir dizi inflamatuvar sitokini azaltarak LPS kaynaklı septik şokta mortaliteyi azalttığı gösterilmektedir. Ayrıca, riboflavin, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve katalaz ekspresyonunu artırarak oksidatif stresin azaltılmasında rol oynar. *Listeria monocytogenes* ve *S. aureus* kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede ROS'un optimizasyonu riboflavine bağlıdır. Ayrıca riboflavin, karsinojenik indükleyiciler kullanan hayvan modellerinde karaciğer kanseri ilerlemesini tersine çevirmiştir. Bu etki için öne sürülen mekanizma, apoptotik genlerin ekspresyonunun artması ve antiapoptotik

faktörlerin azalmasıdır. Literatürde özofagus tümörlerini indüklemek için *N*-nitrozometilbenzen ile tedavi edilen riboflavin eksikliği olan sıçanlarda çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda normal riboflavin diyeti uygulanan kontrol hayvanlarına kıyasla daha yüksek olan kronik inflamasyonla ilişkili genomik instabilitede artış gösterilmiştir. Riboflavin, hayvan modellerinde melanomun akciğere metastazını engellemiştir (Machado et al. 2013).

Riboflavin eksikliği genel olarak kanser için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Yaklaşık 50.000 vaka ve 1,2 milyondan fazla bireyi kapsayan 27 çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, riboflavin ve diğer B vitaminleri analiz edilmiştir. Meta-analiz sonuçlarına göre, B2 vitamininin meme kanseri riskini azaltabileceği sonucuna varılmıştır. Benzer raporlar riboflavinin, potansiyel olarak FAD'ye bağlı metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) aracılığıyla kadınlarda kolorektal kanser riskini azaltabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca sigara içmeyen kadınlarda, artan riboflavin alımının akciğer kanseri riskinde azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür (Takata et al. 2012; Aktas ve Yahyazadeh, 2022).

Riboflavinden türetilen iki flavoprotein koenzimi olan FMN ve FAD, çoğu hücresel enzimatik süreçte önemli hız sınırlayıcı faktörlerdir. Örneğin bu faktörler; niasin, folat ve B6 vitamininin sentezi, dönüşümü ve geri dönüşümü ile hemoglobin, nitrik oksit sentazlar, P450 enzimleri ve elektron transferi ile oksijen taşınması ve depolanmasında rol oynayan proteinler de dahil olmak üzere tüm hem proteinlerinin sentezi için hayati öneme sahiptirler. Flavoproteinler aynı zamanda beyin

lipitlerindeki esansiyel yağ asitlerinin metabolizmasında, demirin emiliminde ve kullanımında, tiroid hormonlarının düzenlenmesinde yardımcı faktörlerdir. Riboflavin eksikliği nedeniyle bu süreçlerden herhangi birinin düzensizliği, beyin fonksiyonları üzerinde geniş kapsamlı olumsuz sonuçlara yol açabilir. Ayrıca riboflavin türevleri doğrudan antioksidan özelliklere sahiptir ve glutasyon redoks döngüsünde temel yardımcı faktörler olarak endojen antioksidan durumunu artırır (Powers et al. 2011; Aktas ve Gur, 2021).

Aşırı besin riboflavini ve komensal bakteriler tarafından üretilen riboflavin, distal bağırsakta bulunan riboflavini oluşturur. Bağırsakta riboflavin üretmesiyle bilinen laktik asit bakterilerine ek olarak, 256 insan bağırsak mikrobiyotasının genomik analizleri, bunların yarısından fazlasının (%56) yeni riboflavin biyosentezi için bir grup geni koruduğunu ortaya koymuştur. Fareler ve insanlarda fonksiyonel riboflavin transporter 3 kalın bağırsakta bulunur (Thakur et al. 2016).

Yapılan çalışmalar, ince bağırsak ve kolondaki riboflavin alım sürecinin spesifik ve taşıyıcı aracılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, insan bağırsağının bilinen üç riboflavin taşıyıcısını da (sırasıyla SLC52A1, SLC52A2 ve SLC52A3 genlerinin ürünleri olan RFVT-1, 2 ve 3) ifade ettiği ve RFVT-3 ifadesinin en yaygın olduğu gösterilmiştir. İnsan bağırsağında iki riboflavin kaynağı mevcuttur. Bunlardan birincisi besinsel bir kaynaktan gelir ve ince bağırsakta emilir. İkincisi bakteriyel bir kaynaktan gelir ve kalın bağırsağın normal mikrobiyotası tarafından sağlanır ve bağırsak yolunun o bölgesinde emilir. Bakteriler tarafından önemli miktarda serbest (emilebilir) riboflavin formu üretilir. Bu kaynak, vücudun genel vitamin alımına, özellikle de lokal kolonositlerin

sağlığına ve hücrel beslenmeye faydalı olabilir. Diyetle, ribitol yan zincirine bağlı izoalloksazin halkası formunda çok fazla serbest riboflavin bulunmaz. FMN ve FAD, diyetle alınan riboflavin'in iki ana koenzim formudur (Powers, 2003).

B vitaminleri arasında en az suda çözünen riboflavin, normal doku solunumu, triptofanın niasine (B3 vitamini) dönüşümü, piridoksin aktivasyonu, yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması ve glutatyon redüktaz aracılı detoksifikasyon için önemli olan FMN ve FAD olarak bilinen iki koenzimin öncüsüdür. Riboflavin, izoalloksazin trisiklik halkasına sahip flavin kısmından oluşur. İnsanlar tarafından sentezlenemediği için beslenmeyle alınması gereken temel bir besindir. Riboflavin içeren besinler aynı zamanda diğer B vitaminleri ve flavoenzimlerin de tipik kaynaklarıdır. Bu nedenle, riboflavin eksikliğine genellikle diğer B vitaminlerinin eksikliği eşlik eder. Fermente etme, haşlama, süt ürünlerinin şeffaf şişelerde uzun süre saklanması (ultraviyole ve görünür ışık) riboflavini inaktive etmesi ve gıda işleme ile meyve ve sebzelerin güneşte kurutulması gibi işlemler, vitaminlerin fiziksel olarak uzaklaştırılmasına, bozulmasına veya fotooksidasyonuna neden olabileceğinden, riboflavinin biyoyararlanımı büyük ölçüde değişebilir (Pinto ve Zempleni, 2016). Riboflavin'in kanser, hipertansiyon, hiperglisemi, diyabet ve oksidatif stres gibi çeşitli sağlık sorunlarının önlenmesinde doğrudan veya dolaylı bir rol oynadığı belirtilmektedir. Riboflavin eksikliği, çeşitli sonuçlarla ilişkili nadir bir durumdur. Bunlar arasında endokrin anormallikler, cilt bozuklukları, hiperemi, mitokondri disfonksiyonu, beyin disfonksiyonu, karaciğer sisteminde dejenerasyon bulunur (Thakur et al. 2017).

Riboflavin, esas olarak besin alımına bağlıdır. Riboflavin olarak veya FMN ve FAD gibi çeşitli reaksiyonların koenzimleri olarak farklı formlarda aktiftir. Riboflavin çok çeşitli süreçlerde rol oynar ve kritik bir nöroprotektif fonksiyona sahiptir. Birincil bir antioksidan olduğundan glutatyonun indirgenmesinde rol oynar (Aktaş et al. 2024a,b). FAD, oksidatif strese ve lipid peroksidasyonuna karşı etki eden indirgenmiş, aktif glutatyon oluşturan bir yardımcı faktördür. B2 vitamini, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini artırır. Riboflavin'in, enfarktüs sonrası tavşan kalpleri, iskemik fare karaciğer hücreleri ve sıçan beyinleri üzerinde yapılan çalışmalarda, serbest radikaller üzerinde doğrudan etki göstererek reperfüzyon sonrası oksidatif hasarı azalttığı görülmektedir (Aktaş et al. 2025a,b). Bu vakalarda, B2 vitamini travmatik beyin hasarından sonra ödem ve nöron ölümünü azaltır. Riboflavin, folat ile birlikte homosistein düzeylerini düşürerek damarsal ve toksik hasarların önlenmesine yardımcı olur. FAD, 5,10-metilentetrahidrofolatı (5,10-MTHF) 5-metil THF'ye indirmek için tek karbonlu metabolizma döngüsünde gereklidir. Bu durumda homosistein'in metiyonine yeniden metilasyonu için metil grubu sağlar. Hayvan çalışmalarında kanıtlandığı gibi, bu vitamin glutamat nöronal salınımının doğrudan inhibisyonu yoluyla glutamat eksitotoksitesinin azaltılmasında rol oynayabilir. Ayrıca, glutamat reseptörlerini etkileyebilecek nöroaktif bileşiklerin üretildiği triptofan-kinürenin yolu için de önemlidir (Marashly ve Bohlega, 2017).

Ayrıca, B2'nin NF-kB ve yüksek hareketlilik grubu protein B1'in (HMGB1) inhibisyonu yoluyla doğrudan bir anti-inflamatuvar yeteneğe sahip olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra riboflavin, mitokondriyal

işlevselliğe dahil olup, FAD ve FMN, elektron taşıma zincirinin kompleks I ve kompleks II'si için yardımcı faktörlerdir. Son olarak, bu işlevlerden bazıları B6 vitaminiyle paylaşılır. B6, aktif formu piridoksal 5' fosfata (PLP) dönüşebilmek için yardımcı faktör olarak B2'nin aktif formu FMN'ye ihtiyaç duyar (Porter et al. 2016).

1.3.1. Riboflavin Eksikliği

Riboflavin eksikliği, çoğunlukla pirinç bazlı beslenme, yetersiz hayvansal protein alımı, gebelik, çocukluk, yaşlanma, genetik bozukluklar veya malabsorpsiyon durumları gibi yüksek gereksinim koşulları sonucu yetersiz beslenmeden kaynaklanır. Ayrıca eksiklik ilaç ve madde etkileşimleriyle de ilişkilidir. Furosemid veya alkol, riboflavinin azalmasına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Riboflavin eksikliği açlık ve düşük gelir gruplarında bilinmektedir. Ayrıca bu eksiklik, düşük süt tüketimi olan ergenlerde de bulunmuştur. Bu konuda yapılmış bir çalışmada, Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda dahil olmak üzere Batı dünyasında 65 yaş üstü insanların %40'ının tahmini ortalama gereksinimin altında olduğu gösterilmiştir (Powers, 2003).

Ariboflavinozis, anemi, keilozis, glosit, angular stomatit, katarakt ve seboreik dermatit gibi çeşitli rahatsızlıklara yol açabilir. Sıklıkla diğer vitamin eksiklikleriyle ilişkilidir. Belirti ve semptomlar nadiren izoledir. Bozulmuş sinir fonksiyonları, hem edinilmiş hem de genetik bozukluklar (örneğin Brown-Vialetto-Van Laere nöropatisi) olarak riboflavin eksikliğiyle de ilişkilendirilmiştir. Riboflavin'in subklinik düzeyleri Parkinson hastalığı, migren ve multipl skleroz gibi farklı nörolojik

hastalıklarla ilişkili olabilir. Uygulandığında, riboflavin'in nöroprotektif işlevlere sahip olduğu görülmektedir. Klinik çalışmalarda bu vitaminin yüksek alımının Parkinson hastalığı (PD) olan hastalarda motor bozukluğunu nasıl azalttığı ve yetişkinlerde migren profilaksisi için yararlı olduğu bildirilmiştir. Riboflavin ile demans, özellikle de küçük damar hastalığı/subkortikal vasküler demans arasındaki doğrudan ilişkili araştırmalar yapılmıştır. B2 vitamininin endotelial nitrik oksit salınımı ve homosistein katabolizması ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Ayrıca bunların her ikisinin de serebral küçük damar hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Thompson ve Saluja, 2017).

Bazı çalışmalar ise olası doğrudan moleküler mekanizmaları incelemekten B2 ve bilişsel gerileme arasındaki ilişkiyi analiz etmiştir. Bir çalışmada, yazarlar daha önce 11 yaşında zekâ bölümü için değerlendirilmiş 70 yaşındaki bir katılımcı grubunu çalışmaya dahil etmişlerdir. Katılımcılar, 70 yaşında Mini Zihinsel Durum Testi (MMSE) ve Ulusal Yetişkin Okuma Testi (NART) dahil olmak üzere bir dizi nöropsikolojik testi tamamlamış ve B vitaminleri ve riboflavin de dahil olmak üzere çeşitli besin maddelerinin alımıyla ilgili gıda anketlerini doldurmuşlardır. Beslenme ve bilişsel performanslar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Buna paralel olarak, Kore'de yapılan bir gözlemsel çalışma, 60 yaş üstü üç grup denekte riboflavin de dahil olmak üzere B vitamini alımı ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Riboflavin alımı, hem Alzheimer grubunda hem de Hafif Bilişsel Bozukluk grubunda, bilişsel test puanlarıyla pozitif korelasyon gösterirken, sağlıklı deneklerde herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Başka bir Kore çalışması, MMSE-K ile puanlanan zayıf bilişsel

performans ile riboflavin alımı arasında bir ilişki bulmuştur. Ancak bu çalışmada, ortalama puan alan deneklerde de korelasyon pozitif bulunmuştur. Bilişsel bozukluğun varlığını araştıran daha önceki iki çalışma, daha yüksek riboflavin seviyeleriyle daha iyi bir hafıza fonksiyonu ve bilişsel performans ile B2 arasında bir korelasyon olmadığını bildirmiştir (Cunha et al. 2019).

Bu sonuçlar, riboflavin'in bilişsel işlevlerle nasıl ilişkili olabileceğini göstermektedir. Serebrovasküler hasar ve küçük damar hastalıkları için iki risk faktörü bilinmektedir. Bunlar; endotel hasarı, iskemi ve oksidatif hasar yoluyla etki eden hiperhomosisteinemi ve mikro, makrovasküler hasara yol açarak AD'yi hızlandırabilen ileri glikasyon son ürünü (AGE) oluşumudur. Riboflavin, homosistein düzeylerinin bağımsız bir belirleyicisidir. Eksikliği, daha yüksek homosistein düzeyleriyle ilişkili olup vasküler komplikasyonları artırır. B2 vitamini aynı zamanda B6 vitamini aktivasyonu için de gereklidir. Ancak, B2'nin bilişsel gerilemedeki rolünü daha iyi değerlendirmek için, daha güçlü biyobelirteçler (yani gıda alım anketleri yerine plazma seviyeleri) kullanan ek çalışmalara ve deneysel yaklaşımlara ihtiyaç vardır (Jacques et al. 2002).

1.4. B3 Vitamini (Niasin)

Niasin (nikotinik asit), vücuttaki birçok enzim tarafından kullanılan bir kofaktör olan NAD ve NADP'nin öncüsüdür. Diğer B vitamini türevi kofaktörlerin aksine, insan hücreleri niasinden bağımsız bir dizi kurtarma yoluyla NAD sentezleyebilir. NAD'nin (oksitleyici ajan) ve NADH'nin (indirgeyici ajan) birbirine dönüştürüldüğü çok sayıda

redoks reaksiyonu bulunmaktadır. NAD'nin ikinci bir rolü, deasetilasyon reaksiyonlarına aracılık eden ve aynı zamanda bir dizi ADP-ribozilasyon enziminin aktivitesini kolaylaştıran sirtuinler için bir substrat görevi görmektir. Ayrıca NAD genomik stabilitenin korunmasında ve epigenetik düzenlemede yer alan enzimlerin düzenlenmesinde de rol oynar. NAD bağımlı enzimler baz eksizyon onarımında rol oynar. Yüksek NAD seviyeleri (NAD/NADH), ROS üretimini engeller (Choi et al. 2015).

NAD kinaz tarafından NAD'nin NADP'ye dönüştürülmesi, yağ asidi sentezi gibi anabolik biyosentetik reaksiyonlarda ağırlıklı olarak rol oynayan enzimler için bir kofaktör formu üretir. NAD ise daha çok TCA döngüsünden enerji üreten katabolik reaksiyonların karakteristiğidir. Niasin eksikliği, gelişmiş ülkelerde nadir görülen iltihaplı cilt, ishal ve bunamaya neden olan Pellagra hastalığına yol açabilir. Triptofan metabolizması bir NAD kaynağıdır. Triptofan eksikliği olan diyetler de pellagraya veya niasin'in kullanılamamasına yol açabilir. Karsinoid sendromu, triptofanı enerji kaynağı olarak kullanan ve hem niasin hem de triptofanın kullanılabilirliğini sınırlayan büyük miktarda serotonin üreten gastrointestinal nöroendokrin tümörleri içerir. Metabolik dengesizliğin bir sonucu olarak kabul edilen obezite, artık iltihaplı bir hastalık olarak görülüyor. Obezitenin temel bileşenlerinden biri, yağ dokusundaki makrofajların LPS aktivasyonudur. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde niasin, adiponektin (yağ asidi katabolizmasını düzenleyen hormon) gen ve protein ekspresyonunu arttırmış, MCP-1, IL-1 ve aktive M1 makrofaj sıklığını azaltmıştır (Wanders et al. 2013).

Niasin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyesini artırma ve serum trigliserit seviyelerini düşürmede ilaç benzeri etkinliğiyle öne çıkmaktadır. Bu etkiler arasında, ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu insanlarda görülen ve niasin tedavisi sonrası hs-CRP'nin önemli ölçüde azaldığı anti-inflamatuar etkide bulunmaktadır. Kolesterol düzeyleri yüksek olan ApoE/farelerde niasin, inflammatuar sitokinleri ve adezyon moleküllerini, NF- κ B'yi ve vasküler düz kas apoptozunu baskılayarak aterosklerozun ilerlemesini engeller. Karaciğer yağlanması yüksek yağlı diyet (YDY) modelinde, niasin sıçanlarda karaciğer yağ içeriğini ve oksidatif ürünleri azalttığı tespit edilmiştir. Bu etkiler, niasin tedavisinden önce mevcut yağlanması olan farelerde de kaydedilmiştir. Niasin tedavisi, trigliserit sentezinde rol oynayan bir enzim olan diasilgliserol asiltransferazın azalmasına neden olduğu raporlanmıştır. Bu sonuçlar insanlarda da tekrarlanmıştır. Başka bir çalışmada, niasinin hepatik makrofajı azaltma etkileri yoluyla karaciğer kolesterol ester transfer proteini (CETP) ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Niasin, farelerde karragenanla aktive olan nötrofil göçünü inhibe ederek, kemoatraksiyondaki değişiklikleri içeren mekanizmalar yoluyla anti-inflamatuar rolünü arttırdığı rapor edilmiştir (Ferreira et al. 2013).

Kan-beyin bariyeri (BBB) kusurlarını ve nöroinflamasyonu indüklemek için doymuş yağ asitleriyle zenginleştirilmiş bir diyetle beslenen fareler, niasin veya nikotinamid tedavisiyle tamamen korunduğu tespit edildi. Düşük dozda niasin verilen Parkinson Hastalığı hastalarında, M1 makrofajı pahasına M2 makrofajında artış görüldü. Bu durum, yaşam kalitesinde iyileşme ile ilişkilendirildi. Farelerin LPS, TNF- α veya IL-1

ile tedavisiyle bağışıklık aktivasyonu, yağ dokusunda GPR109A ekspresyonunda artışa neden oldu. Nikotinamid, terapötik aktiviteye sahip bir B3 vitamini'dir. NAD, deasetilasyon reaksiyonlarında rol oynayan sirtuin 1 (SIRT1) ve poli ADP-ribozilasyonda rol oynayan poli ADP-riboz polimeraz (PARP1) enzimlerinin bir substratıdır. Niasin'in belirli kanser türlerinde faydalı bir rol oynadığına dair kanıtlar redoks kofaktörleri olarak NAD/P'ye veya sirtuin bozunmasıyla oluşan ürünlere atfedilebilir (Galli et al. 2020).

Niasin, triptofandan metabolize edilir ve nikotinamid adenin dinükleotid ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat koenzimlerinin öncüsü olarak görev yapar. Her ikisi de DNA onarımı ve kolesterol sentezi için gereklidir. Düşük demir, riboflavin veya B6 vitamini seviyeleri, triptofanın niasine dönüşümünü azaltır. Niasin, soya, kuruyemişler, tohumlar, baklagiller ve tahıllar dahil olmak üzere hayvansal ve bitkisel gıdalarda bulunur. Ekmek ve tahıl gevrekleri gibi birçok tahıl ve bebek mamaları niasin ile zenginleştirilmiştir (Gasperi et al. 2019).

1.4.1. Niasin Eksikliği

Niasin eksikliğinden kaynaklanan pellagra, gelişmiş ülkelerde nadir görülür. Beslenme düzenleri önerilen ortalama niasin miktarını içerir. Pellagra, "3 D" ile karakterizedir: demans, ishal ve dermatit. Diğer ilişkili belirtiler arasında hafıza kaybı, depresyon, yönelim bozukluğu, baş ağrısı, ilgisizlik, yorgunluk, kusma, ağızda şişlik ve güneşe maruz kalan ciltte pullu döküntü bulunur. Pellagra tedavi edilmezse ölümcül olabilir. 3 g/gün'ün üzerindeki dozlarda toksisite meydana gelebilir. Bu durum, kızarma, makula ödemi, makula kistleri, hiperglisemi, hiperürisemi ve ciddi vakalarda karaciğer toksisitesine yol açabilir.

Diyetle alınacak üst sınır 35 mg/gün'ü geçmemelidir. Niasin'in nikotinamid formu, kızarıklık, kaşıntı veya yanma hissine neden olmadığı için eksikliğin tedavisinde tercih edilir. Nikotinamid, akut pellagra tedavisinde, önemli akut semptomlar ortadan kalkana kadar 6 saatte bir 100 mg oral dozda, ardından tüm cilt lezyonları iyileşene kadar 8-12 saatte bir 50 mg oral dozda önerilir. Pellagra hastaları güneşe maruz kalmaktan ve alkol alımından kaçınmalıdır. Niasin düşük yoğunluklu lipoprotein ve trigliseridleri düşürüp yüksek yoğunluklu lipoproteini arttırsa da, mevcut kanıtlar mortalitede veya kardiyovasküler olaylarda bir azalma göstermemiştir (Wan et al. 2011).

Periferik ve beyin hücresi fonksiyonlarının her aşamasında rol oynayan çok çeşitli süreçler ve enzimler, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve NAD fosfat (NADP) gibi niasin türevi nükleotitlere bağlıdır. Enerji üretiminin yanı sıra, oksidatif reaksiyonlar, antioksidan koruma, DNA metabolizması ve onarımı, hücresel sinyalleşme olayları (hücre içi kalsiyum yoluyla) ve folatın tetrahidrofolat türevine dönüşümü de bunlara dahildir (Aktaş ve Satılmış, 2025a,b). Niasin, yüksek niasin alımıyla ilişkili cilt kızarıklığından sorumlu olan yüksek afiniteli Niasin reseptörü 1 (NIACR1) ve düşük afiniteli NIACR2 olmak üzere iki G protein reseptörüne agonistik olarak bağlanır. Niasin reseptörleri, hem bağışıklık hücrelerinde ve yağ dokusunda periferik olarak hem de beynin her yerinde dağılmıştır. Niasin'in bilinen rolleri arasında, yağ dokusunda inflamatuvar kaskadların modülasyonu ve anti-aterojenik lipoliz yer almaktadır. Şizofreni hastalarının ön singulat korteksinde NIACR1 reseptör popülasyonlarının aşağı regüle edildiği, Parkinson hastalarının (genellikle düşük niasin seviyelerine sahip bir grup) ise substantia

nigrasında ise yukarı regüle edildiği gösterilmiştir. Bu seviyeler, bu gruptaki daha kötü uyku düzeniyle ilişkilidir. Yakın zamanda yapılan bir vaka çalışması, 250 mg niasin uygulamasının periferik bağışıklık hücresi NIACR1 ekspresyonunu düzenlediğini ve Parkinson hastalığıyla ilişkili bozulmuş uyku düzenini hafiflettiğini göstermiştir (Wakade et al. 2015).

BÖLÜM 2

B5, B6 ve B7 VİTAMİNLERİ

GİRİŞ

Çoğunlukla meyve, sebze, tahıl ve süt ürünleri gibi besinlerle alınan suda çözünen B vitaminleri, DNA sentezi, onarımı, metilasyon ve enerji metabolizması dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal süreçlerde yardımcı faktör olarak görev yapar. Bu vitaminler arasında B5 (Pantotenik Asit), B6 (Piridoksin), B7 (Biyotin) bulunmaktadır. Son çalışmalar, B vitaminlerinin temel fizyolojik rollerinin yanı sıra glikoliz (Warburg etkisi), mitokondriyal fonksiyon ve nükleotid biyosentezi gibi onkojenik metabolik yolları da etkilediğini göstermiştir. Bu vitaminlerin eksiklikleri çeşitli komplikasyonlarla ilişkili olsa da, ortaya çıkan kanıtlar, belirli B vitaminlerinin aşırı alımının kanser ilerlemesine katkıda bulunabileceğini ve bozulmuş metabolik ve genetik fonksiyonlar nedeniyle tedaviyi etkileyebileceğini düşündürmektedir.

1. B5 VİTAMİNİ (PANTOTENİK ASİT)

B5 vitamini, yaygın olarak bulunan CoA'nın sentezi için bir substrattır. Bu vitaminin oksidatif metabolizmadaki rolünün yanı sıra, CoA, kolesterol, amino asitler, fosfolipitler ve yağ asitlerinin sentezindeki rolüyle beyin hücrelerinin yapısına ve işlevine katkıda bulunur. Özellikle pantotenik asit, CoA aracılığıyla, birden fazla nörotransmitter ve steroid hormonunun sentezinde de rol oynar. Pantotenik asit genellikle tüm gıdalarda az miktarda bulunmaktadır. Ayrıca B5 vitamini, zenginleştirilmiş tahıllarda, bebek mamalarında, kurutulmuş gıdalarda,

mantarlarda, yumurtada, balıkta, avokadoda, tavukta, sığır etinde, domuz etinde, ayçiçeği çekirdeğinde, tatlı patatesten ve mercimekte daha büyük miktarlarda bulunur. Pantotenik asit, koenzim A, kolesterol, yağ asitleri ve asetilkolinin biyosentezinde gereklidir. Bu vitaminin, ilaçlar veya besinlerle ilgili bilinen herhangi bir klinik etkileşimi bulunmamaktadır. Pantotenik asit, P-5-P olarak da bilinmektedir. B5 vitamini, radyoimmünolojik test veya 24 saatlik idrar atılımı ile ölçülebilir. Pantotenik asit atılımının, günlük 1 mg'ın altında olması genellikle eksikliğini gösterir. Serum pantotenat konsantrasyonu, eksikliğin durumuyla ilişkili değildir. Ancak 50 mcg/mL'nin altındaki bir seviye, B5 vitamini eksikliğini gösterir. B5 vitamini eksikliğinin belirtileri arasında artmış artrit ağrısı, yorgunluk, sinirlilik, baş ağrısı ve gastrointestinal sorunlar yer almaktadır. Pantotenik asit'in yara iyileşmesini hızlandırdığı, trigliserid düzeylerini düşürdüğü ve romatoid artrit semptomlarını iyileştirdiği bilinmektedir. Bu gibi durumlarda B5 vitamininin klinik kullanımını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır (Gheita et al. 2020).

Pantotenik asit, TCA döngüsünde ve yağ asidi metabolizmasında önemli bir yardımcı faktör olan KoA'nın sentezi için gerekli temel bir vitamindir. Ayrıca KoA asilasyon reaksiyonları için de gereklidir. B5 çeşitli bitki ve hayvansal ürünlerde bulunmaktadır. Dolayısıyla B5 eksikliği, çok nadir görülmektedir. Pantotenik asit emilimi, sodyum bağımlı multivitamin taşıyıcısı (SMVT) aracılığıyla gerçekleşir. Bağırsaklarda SMVT'nin silinmesi, bodur büyümeye, kendiliğinden ve şiddetli inflamasyona, bağırsak geçirgenliğinin artmasına ve erken

ölüme neden olur. Yapılan çalışmalarda farelere pantotenik asit ve biotin takviyesinin yapılması bu fenotipleri azaltmıştır (Sabui et al. 2018).

Pantotenik asidin rolüne dair yeni veriler, vanin genleri tarafından kodlanan bir protein ailesinin incelenmesinden elde edilmiştir. CoA katabolizması, pantetein üretmektedir. Elde edilen pantetein, panteteinazlar olarak da bilinen vaninler tarafından etkilenir. Vaninler, pantotenat ve sisteamin üretir. Daha sonra sisteamin ise iltihabı güçlendirir. Vanin-1 eksikliği olan fareler, γ -radyasyon veya paraquat'un neden olduğu apoptotik oksidatif doku hasarına dirençlidir. Ayrıca bu fareler kolit modellerinde kimyasal olarak indüklenen inflamasyonu da hafifletmiştir. PPAR γ inhibitörleri, vanin-1 eksikliği olan farelerin anti-inflamatuar fenotiplerini bloke ederek, vanin-1 aktivitesinin PPAR γ 'ı antagonize ettiğini göstermektedir. İnsan mononükleer hücrelerinin oksidatif stres indükleyicilerine maruz kalması, vanin-1 ekspresyonunda artışa ve PPAR γ ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır. Vanin-1 eksikliği olan fareler üzerinde yapılan çalışmalar, *Shistosoma mansoni* ve *Coxiella burnetii* enfeksiyonlarını kontrol etme yeteneğinin azaldığını göstermektedir. Bu durum, vanin-1'in enfeksiyonlara karşı inflammatuar yanıtları tetiklemedeki rolünü düşündürmektedir. Vanin-1 eksikliği olan farelerde, birçok dokuda yüksek seviyelerde indirgenmiş glutatyon gözlenir. Sisteamin, proteinleri inaktive eden disülfür bağlarını kırar ve glutatyon sentezinde hız sınırlayıcı adım olan glutamilsistein sentazı doğrudan inhibe eder. Bu bulgular, vanin-1 eksikliği olan farelerde inflamasyon sırasında oluşan oksidatif stresin kaynağının pantotenat değil, sisteamin olduğunu göstermektedir. Vanin-1 farelerine sisteamin verilmesi, gözlenen

inflamasyonu, doğal tip farelerle karşılaştırılabilir seviyelere geri döndürmektedir (Pouyet et al. 2010).

Sindirim sisteminde B5 Vitamininin, besinler ve bakteriyel olmak üzere iki kaynağı bulunmaktadır. Aktif taşıma ve basit difüzyon yolları ile pantotenik asit kolonda emilip kısa sürede kan dolaşımına girer. Bununla birlikte, bağırsak hücreleri fosfopanteteinin defosforile edilmiş hali olan pantoteini emer. Bu pantoteini, dolaşıma vermeden önce pantotenik aside dönüştürür. Vücut tarafından emilen toplam pantotenik asit miktarına katkısı bilinmemekle birlikte, bağırsak florası da pantotenik asit üretir. Sodyum bağımlı multivitamin taşıyıcısı (SMVT, SLC5A6), düşük lüminal konsantrasyonlarda serbest pantotenik asidin aktif bir taşıyıcısıdır. Kırmızı kan hücreleri pantotenik asidi tüm vücuda taşır. Ancak, daha az miktarda serbest pantotenik asit veya asil taşıyıcı protein olarak bulunur. Vitamin B5, CoA'nın biyosentezi için temel öncü olduğundan, dokulardaki pantotenik asidin çoğu CoA olarak bulunur (Chatterjee et al. 1999).

1.1. Pantotenik Asit Biyoyararlanımı, Dozu ve Etkinliği

Vitamin B5'in doğal kaynakları arasında çeşitli bitkiler ve hayvanlar (sığır eti, kümes hayvanları, yumurta, süt, sebzeler ve tam tahıllar) bulunur. CoA ve fosfor-pantetein, gıdalarda bulunan pantotenik asidin yaklaşık %85'ini oluşturur. Ayrıca bu vitamin, gıdalara sentetik olarak da eklenir. *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* ve *Corynebacterium glutamicum* dahil olmak üzere bakterilerin çoğu, valin biyosentezinde bir adım olan aspartattan pantotenat üretir. Vitamin B5 eksikliği, birçok gıdada bu vitaminin bulunması nedeniyle nispeten nadirdir. Ancak aşırı yetersiz beslenen kişilerde de görülebilir. Vitamin

B5 eksikliğine özgü sonuçları bulmak zor olabilir. Bu durumun asıl nedeni, vitamin B5 eksikliği olan bir kişi sıklıkla diğer besin öğelerinde de eksiklik yaşamasıdır. Bu vitamin eksikliği üzerine yapılan deneysel bir çalışmada, bitkinlik, baş ağrısı, halsizlik, kişilik değişiklikleri, uyuşukluk, kas krampları, parestezi, kas/karın krampları, mide bulantısı ve zayıf motor koordinasyonu görülmüştür. Dolayısıyla B5 vitamini eksikliğinde görülen semptomlar bu durumla ilişkilendirilmiştir (Kurian ve Hayflick, 2013).

Pantotenik asit eksikliği, pantotenat kinaz 2 (PANK2) geninde mutasyon olan kişilerde de olasıdır. PANK2 mutasyonları pantotenat kinaz 2 aktivitesini azaltır. Bu durum da pantotenik asidin CoA'ya dönüşümü azalabilir. Daha düşük CoA seviyelerine neden olabilir. Pantotenat kinazla ilişkili nörodejenerasyon (PKAN) da PANK2 gen mutasyonları tarafından ortaya çıkar. Beyinde demir birikimiyle oluşan "kaplan gözü" işareti, PKAN'lı kişilerin karakteristik bir özelliğidir. Vakadan vakaya büyük ölçüde farklılık gösterebilen diğer semptomların yanı sıra, bu hastalık aynı zamanda ilerleyici bir hareket bozukluk da gösterir. Asetilkolin ve melatonin sentezi, pantotenik asidin varlığını gerektirir. Koenzim A, asetil-CoA sentezini destekleyerek, hücre içindeki karbon atomlarının hareketini sağlayan bir mekanizma olarak da kullanılır. Sonuç olarak, pantotenik asit, enerji açısından trikarboksilik asit döngüsünün uyarılması için gerekli olan pirüvattan asetil-CoA'ya ve α -ketoglutaratın süksinil-CoA'ya dönüşümünde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, lipid metabolizmasında da önemli bir fonksiyona sahiptir. Ayrıca, beyaz kan hücrelerindeki metabolik yollar vitamin B5'i aktif olarak koenzim CoA'ya dönüştürür. Bu yolların kesintiye uğraması

beklenmedik inflamatuvar reaksiyonlara yol açabilir. Bunların yanı sıra, oksidatif stres yönetimi, hücrel yapışma ve polinükleer etkinlik, pantotenik asit metabolizmasından etkilenir (Nitto ve Onodera, 2013).

Vitamin B5 takviyesi, *Mycobacterium tuberculosis*'in temizlenmesine yardımcı olur. Ayrıca bu takviye, hem izole makrofajlarda hem de enfekte hayvanlarda antibakteriyel sitokinlerin üretimini teşvik eder. Vitamin B5'in ateroskleroz etyolojisine doğrudan katkısı henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, CoA seviyelerini yükselterek ve oksidatif stresi azaltan glutatyon (GSH) sentezini teşvik ederek inflamatuvar süreci destekleyebilir. Vitamin B5 türevi olan Pantethin, kardiyovasküler hastalık riski düşük ila orta düzeyde olan hastalarda tedavi olarak kullanılır. Ayrıca B5 vitamininin kolesterol fraksiyonlarını ve toplam kolesterol düzeylerini düşürdüğü tespit edilmiştir. Vitamin B5'in etkileri öncelikle doza bağlıdır, bu nedenle yüksek dozlar ishale veya sindirim sistemi fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Bununla birlikte, takviyeli vitamin B5'in çok çeşitli ilaçlarla nasıl etkileşime girdiği henüz bilinmemektedir. Kombine kullanımları, ilaca karşı aşırı duyarlılık veya alerji ile karakterizedir. Ayrıca, bir tıbbi raporda, vitamin B5 tüketiminin bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Enerji içeceklerinde vitamin B5 dozu, günlük önerilen dozdan %37,3 daha yüksektir (Lee et al. 2018).

CoA sentezinin bir substratı olan vitamin B5, beyin hücrelerinin normal işleyişinde rol oynar. Bu, farklı amino asitlerin, fosfolipitlerin ve yağ asitlerinin sentezindeki rolünden kaynaklanır. Ayrıca, vitamin B5, CoA sinyal yolları aracılığıyla çeşitli steroid hormonlarının ve bazı kimyasal araçların sentezini de etkiler. Yüksek vitamin B5 alımı, CoA aktivitesini

artırır. Bu durum, vücudun savunmasında rol oynayan, iltihapla ilişkili akut tepki proteinleri, proinflamatuvar sitokinler ve adezyon molekülleri gibi immünolojik olarak aktif bileşiklerin üretiminin artmasına yol açabilir. Ayrıca, insan vücudunun bağışıklık tepkisi üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Başka bir araştırmada ise 16 hafta boyunca pantotenik asit takviyesinin erkek bisikletçilerde iskelet kası kompozisyonunda asetil-CoA konsantrasyonunda ve egzersiz performansında bir değişikliğe yol açmadığı görüldü. Bazı çalışmalarda ise akne ve romatoid artrit tedavisinde pantotenik asit kullanımından sonra yalnızca hafif yan etkiler bildirilmiştir. Son zamanlarda pantotenol, dekspantenol ve hopantenik asit gibi pantotenik asit türevleri ilaç olarak kullanılmaktadır. Örneğin, Japonya’da kompartman anomalileri ve zihinsel gerilikte kullanılmış olmasına rağmen herhangi bir olumlu etki tespit edilmemiştir. Kalsiyum hopantenat tedavisinden sonra en tehlikeli reaksiyonlar kaydedilmiştir. Bunlar arasında semikoma, Reye benzeri sendrom ve ensefalopati yer almaktadır. Yaşlılarda gastrointestinal bozukluklar ve karaciğer fonksiyon bozuklukları da bildirilmiştir (Erdmann et al. 2021).

2. VİTAMİN B6 (PİRİDOKSİN)

B6 vitamini, 1934 yılında keşfedilmiş ve bugüne kadar 140’tan fazla koenzimatik fonksiyonla ilişkilendirilmiştir. Rolü çok daha öteye uzansa da, özellikle L-DOPA’dan dopamin, 5-HTP’den serotonin ve glutamattan gama-aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterlerin sentezindeki önemli işleviyle bilinmektedir. B6 vitamini, nörotransmitterler üzerindeki işlevine göre adrenerjik, serotonerjik ve glutamaterjik

sistemleri etkiler. Ayrıca piridoksin, glutamaterjik sistemi ve dolayısıyla GABA ve glutamat seviyelerini düzenleme yeteneğiyle bağlantılı görünen nöroprotektif bir role de sahiptir. GABA ana inhibitör nörotransmitter olduğundan, GABA eksikliğinin nöbetler gibi ciddi sonuçlara yol açabileceği açıktır. Uyarıcı bir nörotransmitter olan GABA öncüsü glutamat seviyelerinin artması nöbetlerle ilişkilendirilebilirken, GABA veya piridoksin uygulaması nöbet aktivitesini sonlandırabilir. Ayrıca, piridoksin uygulaması nörotoksin domoik asidin eksitotoksik etkisini azaltır. B6 vitamininin gebelik ve doğum sonrası beyin gelişimi sırasında, GABA seviyelerinin düzenlenmesinde de gerekli olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda B6 vitamini eksikliğine maruz bırakılan sıçanlarda, GABA seviyelerinin önemli ölçüde düşük olduğu ve beyinlerinin kalıcı olarak hasar gördüğü tespit edilmiştir (Stephens et al. 1971).

Sadece fosforile olmamış B6 vitaminleri kan-beyin bariyeri de dahil olmak üzere hücre zarlarını geçebilir. Bu nedenle hücreler tarafından alınabilirken, B6 vitamini hücre içinde fosforile edilerek aktif birbirine dönüştürülebilir. Dolayısıyla 5'-fosfat esterleri olan piridoksin 5' fosfat (PNP), piridoksal 5'-fosfat (PLP; en önemli koenzim çeşidi) ve piridoksamin 5'-fosfat (PMP) oluşturulur. PLP, nörotransmitter üretimindeki temel rolünün yanı sıra, tek karbonlu ünite oluşumunda ve homosistein metabolizmasında koenzim olarak görev yapar. Ayrıca PLP, karbonhidrat-yağ sentezini ve parçalanmasını destekler. Protein ve amino asit metabolizması için PLP, gerekli olan gıdaya bağlı enerjinin serbest bırakılmasına yardımcı olur. Ayrıca PLP, sfingolipid sentezinde

de yardımcı faktör olarak görev alır. Bu nedenle PLP, miyelin oluşumu için önemlidir (Dakshinamurti et al. 2003).

Nörotransmitter sentezi açısından PLP, dopamin ve serotonin üretiminin son basamağını, yani L-DOPA'nın dopamine ve 5-htp'nin serotonine enzimatik dekarboksilasyonunu katalize etmeye yardımcı olur. Her iki yolda da nörotransmitterlerin başarılı bir şekilde oluşumu aromatik L-amino asit dekarboksilazın (AADC) etkisine bağlıdır. Bu durumda esas olarak PLP'ye bağlıdır. Tek karbonlu ünite metabolizmasında, PLP ile aktive edilen serin-hidroksimetiltransferaz (SHMT), serinden tek karbonlu ünitelerin üretildiği ve tetrahidrofolat (THF) ile birleşerek aktive edildiği süreci katalize eder (Zhang, 2016).

Piridoksin sentezinin basitliğine rağmen, piridoksin'in insan hücrelerinde ilişkili vitaminlere dönüşümü karmaşıktır. Piridoksin (PN) ve vitaminleri piridoksal (PL) ve piridoksamin, piridoksal kinaz (PDXK) tarafından fosforile edilerek piridoksin-5'-fosfat (PNP), piridoksol-5'-fosfat (PLP) ve piridoksamin-5'-fosfat (PMP) üretilir. B6 vitamininin her bir formu çeşitli gıdalarda bulunur. Ancak emilmeden önce bağırsak alkali fosfatazi tarafından defosforile edilmeleri gerekir. Bu B6 vitamini formları arasında, insan süreçleri üzerindeki daha önemli etkileri nedeniyle piridoksin ve piridoksol-5'-fosfat en fazla ilgiyi görmüştür. B6 vitamini türevi metabolitler (PLP ve PMP), >140 enzimatik reaksiyon için dönüştürücü kofaktör (transaminaz) görevi görür. Bu metabolitlerin, insan genomundaki tüm enzim aktivitelerin %4'ü için gerekli olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca bu reaksiyonlar amino asit, karbonhidrat, yağ asidi metabolizması ve nörotransmitter üretimi için önemlidir. PLP,

dekarboksilaz ve rasemazların bir kofaktörüdür ve PLP, PMP'ye dönüştürülmez. PLP, glikojen fosforilaz için bir kosubstrat (fosfat donörü) görevi görür. Çeşitli çalışmalar, B6 vitamininin *in vitro* kanser modellerinde hücre çoğalmasının inhibitörleri, kemoterapi sitotoksitesinin artırılması ve gen ifadesindeki değişiklikler olarak biyoaktivitesini göstermiştir. PN, hem fare hem de insan melanom hücre hatlarının büyümesini inhibe eder. Bu bağlamda PL, PN'den önemli ölçüde daha büyük etkiler göstermiştir (DiSorbo et al. 1985). Bu gözlemler, hepatoma HepG2 ve mide kanseri MKN45 hücreleri, MCF-7 meme kanseri ve PANC-1 insan pankreas kanseri hücreleri de dahil olmak üzere ek hücre hatlarına genişletilmiştir. Bu modellerde hücre çoğalmasının inhibisyonunun, yüksek PLP ile ilişkili olduğu varsayılmış veya doğrulanmıştır.

Hayvan kanser modellerinde PN ve PLP üzerine yapılan çalışmalarda karışık sonuçlar tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda PLP ile farklı kanser türleri arasında ters korelasyon olduğu bildirilmiştir. Kolorektal kanser (KRK) gelişimi için risk faktörü olan safra asitleri incelendiğinde, B6 takviyesinin dışkı mukus seviyelerini arttırdığı ve litokolik asit/deoksikolik asit oranını doza bağlı olarak azalttığı görülmüştür. Bağırsak hasarı oluşturmak amacıyla 1,2-dimetilhidrazin uygulanan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, B6 vitamini takviyesinin bağırsak hasarının bir belirteci olan alkalen fosfataz ekspresyonunu ve hücre çoğalmasını azalttığı gözlemlenmiştir. B6 vitamininin kan ve dalak lenfositlerinin çoğalmasını uyardığı da rapor edilmiştir. Farklı dozlarda B6 ile beslenen BALB/c fareleri kullanılarak, çok yüksek dozlarda B6 (7,7 ve 74,3 mg/gün) tümör hacminin azaltılmasında en

büyük etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca lenfosit proliferasyonu artışı gösteren bu farelerde PLP ve tümör hacmi arasında güçlü negatif korelasyonlar kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, B6 beslenmesini takiben oluşan tümör inhibisyonunun, tümör büyümesi üzerindeki içsel bir etkiye mi yoksa alternatif olarak antitümör bağışıklık tepkisinin daha fazla uyarılmasına mı bağlı olduğu konusunda net bir ayırım yapılmasına izin vermemektedir (Gebhard et al. 1990).

Piridoksin sığır etinde, kümes hayvanlarında, nişastalı sebzelerde, turunçgiller dışındaki meyvelerde ve zenginleştirilmiş tahıllarda bulunur. Aktif form olan Piridoksal 5'-fosfat, homosisteinin normal düzeylerinin korunması, bağışıklık fonksiyonunun ve beyin sağlığının desteklenmesi, karbonhidrat, protein ve yağların parçalanması gibi çeşitli işlevleri yerine getirmede çok sayıda enzime destek olan bir koenzimdir. İzoniazid ve sikloserin (seromisin), penisilamin, hidralazin, levodopa ve B6 vitamini antagonisti olan bazı antikonvülzanlar dahil olmak üzere birçok ilaç piridoksin metabolizmasını etkiler. Piridoksin fonksiyonu, piridoksal 5'-fosfat ile ve piridoksal 5'-fosfat olmadan eritrosit transaminaz aktivitesi ile en iyi şekilde değerlendirilir. İdrarda 3,0 mmol/günden fazla piridoksik asit atılımı, yeterli kısa süreli piridoksin durumunun bir göstergesidir. Piridoksin eksikliği genellikle folik asit ve B12 vitamini gibi diğer B vitamini eksiklikleriyle birlikte görülür. Aktif piridoksin eksikliği kronik alkol bağımlılığı, kronik böbrek yetmezliği veya otoimmün bozukluklar, obezite, gebelik, preeklampsi, eklampsi, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve bariatrik cerrahi gibi malabsorbtif durumlarda görülür. Piridoksin eksikliği mikrositer anemi, elektroensefalografi anormallikleri, keilozisli

dermatit, glosit, depresyon, konfüzyon ve zayıflamış bağışıklık fonksiyonu ile ilişkilidir. Hafif eksikliği olan kişilerde aylarca veya yıllarca hiçbir belirti ve bulgu görülmeyebilir. Bebeklerde piridoksin eksikliği sinirlilik, anormal derecede keskin işitme ve konvülsif nöbetlere neden olur. Toksisite periferik nöropatiye yol açabileceğinden önerilen üst sınır 100 mg/gündür (Ueland et al. 2015).

2.1. Piridoksin'in Kullanım Alanları ve Eksikliği

Piridoksin'in, çeşitli alanlarda terapötik kullanımları bulunmaktadır. Piridoksin, serotonin ve dopamin sentezinde önemli bir rol oynar. Ayrıca piridoksin'in, gözlemsel çalışmalarda, depresyonda, agresif davranışlarda ve migren baş ağrılarının tedavisinde faydalı olduğuna dair bazı kanıtlar gösterilmiştir. Piridoksin eksikliğinin idiyopatik karpal tünel sendromuna neden olduğu da öne sürülmektedir. Piridoksin'in (folik asit ve B12 ile birlikte) homosistein düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak takviyenin kalp hastalığı, felç veya Alzheimer demansı riskini azalttığına dair bir kanıt yoktur (Romero ve Kuczler, 1998). Premenstrüel sendromu da azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Piridoksin'in yaygın kullanım alanları arasında monoterapi veya doksilamin ile kombinasyon halinde gebelik kaynaklı bulantı ve kusma tedavisi de yer almaktadır. Piridoksin, izoniazid (INH) aşırı dozu, hidralazin, etilen glikol ve gyromitrin mantar zehirlenmesi için acil panzehirdir (Lheureux et al. 2005).

B6 vitamininin diyetle alımının azalması, kanser gelişimi için bir risk faktörü olduğu belgelenmiştir. Farklı çalışmalarda ise bazı kanser türleri ile B6 vitamini ve serum PLP seviyeleri arasında ters korelasyon olduğu belirtilmiştir. Bunlar arasında pankreas, mide adenokarsinomu, prostat,

ağız-yutak, akciğer ve kolon kanserleri yer alır. B6 eksikliği, serin hidroksimetiltransferaz (SHMT) ve betain-homosistein metiltransferaz (BHMT) aktivitesini azaltır. Bu durum 5,10-metilen-THF için metilen grubu havuzunu azaltır. Bunun da DNA sentezi sırasında mutasyonla ilişkili olabilecek urasil katılım sıklığında artışa ve DNA zinciri kırılmalarına yol açtığı gösterilmiştir (Galluzzi et al. 2013). Bunun karsinogenezi ne ölçüde desteklediği kısmen tanımlanabilmiştir. Küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu hastalarında, yüksek PDXK düzeyleri iyi bir prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır. Böbrek hücreli karsinom hastalarında B6 vitaminini inceleyen çalışmaların meta-analizi, B6 vitamininin koruyucu ve faydalı bir biyobelirteç olduğu sonucuna varmıştır. Ancak çalışmalar arasındaki değişkenlik, bu sonuçları belirsiz kılmıştır. Yaklaşık 50.000 vakayı kapsayan meme kanseri riski üzerine yapılan benzer bir analizde, B6 vitamini düzeyleri östrojen/progesteron reseptörü negatif tümörlerde sınırda anlamlı olduğu ve ER/PR+ tümörlerde anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise yemek borusu kanseri üzerine yapılmıştır. Bu çalışmada günde 1 mg B6 vitamini alımının kanser riskinde %16'lık bir azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. El-ayak sendromu (HFS), bazı kanser kemoterapilerinin oluşturduğu toksisitelere karşı dermatolojik bir reaksiyondur. Piridoksin, HFS'yi önlemek için kullanılmıştır. Ancak piridoksinin HFS'yi önlemedeki etkinliğini inceleyen çalışmaların meta-analizi, düşük dereceli HFS'yi önlemede plasebo kontrolleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulamadığı bildirilmiştir. Diğer taraftan B6'nın daha yüksek dozları (günde 400 mg) istatistiksel olarak önleyici olduğu doğrulanmıştır (Chen et al. 2013).

B6 vitamininin amino asit metabolizmasındaki rolü onu dopamin, serotonin-aminobütirik asit (GABA), noradrenalin ve melatonin hormonu gibi nörotransmitterlerin sentezinde hız sınırlayıcı bir yardımcı faktör haline getirir. Bu nörotransmitterlerin sentezi, B6 vitamini seviyelerine karşı farklı derecede hassastır. Hafif B6 vitamini eksikliği bile GABA ve serotonin sentezinin öncelikli olarak aşağı regülasyonuna yol açar. Bu durum, GABA tarafından nöral aktivitenin inhibisyonunun ortadan kalkmasına, uyku, davranış ve kardiyovasküler fonksiyonların bozulmasına ve hipotalamus-hipofiz hormon atılımının kontrolünün kaybına neden olur. Ayrıca B6 vitamini bağışıklık fonksiyonu ve gen transkripsiyonu/ekspresyonu üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve beyin glikoz regülasyonunda rol oynar. Daha geniş anlamda, piridoksal-5'-fosfat düzeyleri, artmış fonksiyonel endeksler ve inflamasyon biyobelirteçleri ile ilişkilidir. Ayrıca piridoksal-5'-fosfat düzeyleri, daha şiddetli inflamasyon fonksiyonu olarak, piridoksal-5'-fosfatın triptofan metabolizmasındaki veya tek karbon metabolizmasındaki rolünün bir sonucu olarak aşağı düzenlenir. Bu rol inflamatuvar süreçler, demans ve bilişsel gerileme gibi çok sayıda patolojik durumun etiyolojisine katkıda bulunur (Tracy, 2003).

3. VİTAMİN B7 (BİOTİN)

Biyotin doğal olarak ette, yumurtada, balıkta, tohumlarda, soya fasulyesinde ve kuruyemişlerde bulunur. Ayrıca biyotin, takviye yoluyla da alınabilir. Biyotin, gen düzenlemesinde, hücre sinyal iletiminde ve replikasyonunda önemli bir rol oynar. Diğer taraftan vitamin B7, yağ asitleri, glikoz ve amino asitlerin metabolizmasını katalize eder. Yüksek dozda biotin, troponinler, tiroid fonksiyon testleri ve D vitamini testleri

de dahil olmak üzere streptavidin-biotin teknolojisini kullanan klinik testleri etkileyebilir. Karbamazepin, primidon, fenitoin ve fenobarbital ile antikonvülsan tedavi, biotin eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Biotin eksikliği en doğru şekilde 3-hidroksiizovalerik asidin idrarla atılımı yoluyla ölçülür. Serum biyotin seviyeleri, alım miktarını veya yeterliliğini yansıtacak kadar hassas değildir (Zempleni et al. 2012).

Biyotin eksikliği, biyotinidaz eksikliği yaşayanlar, alkolizm, kronik epileptik ilaç kullanımı, hamile veya emziren kadınlar gibi yüksek riskli popülasyonlar dışında nadir görülür. Aşırı biyotin seviyelerinin bilinen herhangi bir toksik etkisi yoktur. Biotin eksikliği saç incilmesi, göz, burun, ağız ve perine çevresinde pullu döküntüler, tırnak değişiklikleri, cilt enfeksiyonları, ataksi, nöbetler, depresyon, uyuşukluk ve parestezi gibi nörolojik semptomlarla ilişkilidir. Biotin eksikliğinde ek doz uygulaması henüz belirlenmemiştir. Biotin'in başka nedenlerle kullanımını destekleyecek yeterli kanıt yoktur (Patel et al. 2017).

Biyotin, standart beslenmenin bir parçası olan birçok gıdada bulunmaktadır. Genellikle biyotin, hücre metabolizması tarafından kolayca kullanılamayan proteine bağlı bir biyotin formu olarak sunulur. Peptit veya lizine bağlı (biyotinil-lizin) biyotin, pankreas enzimi biyotinidazın etkisiyle salınıp çeşitli taşıyıcılar aracılığıyla hücrelere taşınır. Biotin, hücre içerisine girdiğinde, glukoneogenez, lipogenez, yağ asidi sentezi ve dallı zincirli amino asitlerin katabolizması ile valin ve izovaleratı düzenleyen bir dizi karboksilaz/dekarboksilaz için protez grubu görevi gören biyotin karboksil taşıyıcı proteine (BCCP) kovalent olarak bağlanır. Biotinil-AMP, BCCP biyotinilasyonu sırasında oluşan

aktif biyotin formunu temsil eder. Biotin, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde dolaylı bir role sahiptir. Dolayısıyla biyotin eksikliğinde, karaciğerdeki birçok genin gen ekspresyonunu değiştirdiği bildirilmiştir. Bu genler arasında, guanilat siklazın artışı yoluyla cGMP'yi artıran NO benzeri fonksiyonlar da yer almaktadır. Biotin eksikliği, esas olarak BCCP'den ayrılma ve geri dönüşüm için gerekli olan biyotinidazdaki genetik değişikliklerden kaynaklanır. Bu durum alopesi, gelişim gecikmeleri, nöbetler, asidüri ve diğer nörolojik rahatsızlıklara neden olur. Ayrıca biyotin eksikliği yüksek inflamasyonla da ilişkilidir (Agrawal et al. 2016).

Nörodejeneratif hastalıklar mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve hücre ölümüyle ilişkilidir. Biotin ile tedavi edilen miyelin üreten oligodendrositler mitokondriyal fonksiyonu kısmen geri kazandırmış, oksijen serbest radikallerini ve apoptozu azaltmıştır. Biotin eksikliği olan ortamda kültüre edilen monosit kaynaklı DC'ler, LPS uyarısına yanıt olarak yüksek inflamatuvar sitokinler ürettiği tespit edilmiştir. Vücut kitle indeksi (VKİ) açısından uyumsuz monozygotik ikizler üzerinde yapılan bir çalışmada, VKİ'nin serum biyotin seviyeleri, inflamasyon ve hipertrigliseridemi ile anti-korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Sghaier et al. 2019).

Biyotin eksikliği, NF- κ B ve SP1/3 gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu etkilemektedir. Ayrıca biyotin'in karboksilasyon ve dekarboksilasyon işlevleri dışında da immünolojik olayların düzenlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir (Kuroishi, 2015).

Beyin, glikozun iletimi ve metabolizmasına karşı hassastır. Biotin, glikoz metabolizması ve hemostazda, hepatik glikoz alımının

düzenlenmesi, glukoneogenez, lipogenez, insülin reseptör transkripsiyonu ve pankreas hücre fonksiyonu dahil olmak üzere önemli bir rol oynar. Biotin eksikliği nadiren bildirilse de, örneğin Tip II diyabet gibi glikoz düzenleyici işlev bozukluğu olan kişilerde dolaşımdaki biyotin seviyelerinin daha düşük olduğu ve açlık plazma glikozu ile biyotin seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Via, 2012).

İnsan bağırsak mikrobiyotasına (HGM) ait 256 temsili organizmasının genom analizine göre %40'ının B7 vitaminini novo sentezleyebildiğini ortaya koymuştur. Çalışmalar, *Bacteroidetes* (48/51 suş), *Fusobacteria* (13/14 suş) ve *Proteobacteria* (29/38 suş) filumunun biyotin sentezini öngördüğünü göstermiştir. Buna karşılık, *Actinobacteria* genomlarında temel bir biyotin biyosentez geni bulunmamasına rağmen, 23 genomun 19'unda (%83) biyotin taşıyıcısı olduğu tespit edilmiştir. Bu durum biyotine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (Magnúsdóttir et al. 2015). Bu sonuçlar, bağırsaktaki biotin bulunabilirliğini göstermekte ve *Actinobacteria* kaynaklı hastalıkları kontrol etme potansiyeline işaret etmektedir. Başka bir çalışma, biotin biyosentez yolundaki dört enzimin *Bacteroides* enterotipi üzerinde aşırı ekspresyon gösterdiğini doğrulamaktadır. Biotinin hem ince hem de kalın bağırsakta emilimi, SLC5A6 geni tarafından kodlanan SMVT sistemini içeren taşıyıcı aracılı bir süreçle gerçekleşir. Ayrıca (14-C) biotin veya *in vivo* bağırsak döngüsü ile ölçülen biyotin kolon emilim oranı, ileal sonrası biotin emiliminin, domuzlarda oral dozlamadan sonra biotin emilimine göre %8 ila %12 oranında daha etkili olduğu gösterilmiştir. Lipopolisakkaritlerin, taşıyıcısının membran ekspresyonunu

engelleyerek kolondaki biyotin alımını engellediği bilinmektedir. Başka bir çalışmada ise konakçı ve bakteri arasında biyotin kullanımında rekabet olduğu ortaya konulmuştur. *Lactobacillus murinus*, bağırsaktaki mevcut biyotini tüketir ve azaltır. Ayrıca bu bakteri, antibiyotik kaynaklı disbiyoz, biyotin eksikliği olan bir diyetle beslenen farelerde alopesiye neden olur (Hayashi et al. 2017).

Isıl işlem ile ilgili yapılan bir çalışmada, işlem sırasında biyotin içeriğinde düşük bir değişim olduğunu göstermiştir. Patateste kızartma sırasında biyotin kaybı %46,6 iken, tiamin (%61,6), pantotenik asit (%79,3), B6 vitamini (%77,1) ve riboflavin (%81,5) için daha yüksek kayıplar kaydedilmiştir. Baklagillerin kaynatılması veya pişirilmesi sırasında yalnızca %5-15'lik kayıplar olmak üzere %95'e varan çok yüksek biyotin tutma faktörleri bildirilmiştir (Hoppner ve Lampi, 1993).

B7 vitamini, Biotin veya H vitamini olarak da adlandırılır. Bu vitamin, dört karboksilazın (asetil-CoA, pirüvat karboksilaz, beta-metilkrotonil-CoA karboksilaz ve propiyonil-CoA karboksilaz) yardımcı faktörü olarak bilinir. Yağ asidi sentezi, amino asit katabolizması, sitrik asit döngüsü, enerji üretimi ve glukoneogenez için gereklidir. Son zamanlarda, biotin'in rolü, histon biyotinilasyonu, gen ekspresyonu ve hücrel sinyalleme yoluyla epigenetik modülasyona genişletilmiştir. Özellikle, biotin'in glukokinaz ve fosfoenolpiruvat karboksikinaz gibi glikoz homeostazında rol oynayan enzimlerin sentezini düzenlediği ve çözünür guanilat siklazı (sGC) uyararak cGMP konsantrasyonlarını arttırdığı tespit edilmiştir (Zempleni, 2005).

Biyotin inflamatuvar süreçlerde rol oynar ve lenfoid hücrelerde NF- κ B ekspresyonu için kritik bir faktördür. Ayrıca, PARP1 ile etkileşime

girerek, γ -radyasyon alan hipokampal nöronlarda görüldüğü gibi, proinflamatuvar sitokinleri ve apoptozu azaltan bir antioksidan görevi icra etmektedir (Aktaş ve Bilgiç, 2025a,b). Biotin seviyeleri beslenme alımına ve kısmen bağırsak florasının üretimine bağlıdır. Karaciğer, yumurta sarısı, soya fasulyesi, balık ve yapraklı sebzeler gibi çeşitli besinler bu vitamin açısından zengindir. Ciddi biyotin eksikliği nadirdir ve genellikle yetersiz beslenme veya biyotin geri dönüşümünde rol oynayan biyotinidaz eksikliğiyle ilişkilidir (Zempleni et al. 2009). Klinik semptomlar arasında alopesi, dermatit, ketolaktik asidoz, cilt enfeksiyonu, ataksi, hipotoni, duyuşsal kayıp, halüsinasyon ve uyuşukluk yer alır. Nitekim, nöronal hücreler ve cilt hücreleri, fibroblastlar gibi diğer hücrelere kıyasla biotin eksikliğine daha duyarlı görünmektedir. Tip II diyabetli veya zayıf glikoz regülasyonu olan kişilerde ve hamilelikte düşük biyotin seviyeleri görülebilir. Bu durum muhtemelen sürekli artan metabolik ihtiyaçlardan kaynaklanmaktadır. İlginç bir şekilde, diğer B vitaminlerinin aksine, yaşlılardaki B7 seviyeleri gençlere kıyasla normal sınırlarda veya daha yüksek görünmektedir (Mikkelsen et al. 2016).

Merkezi Sinir Sistemindeki biotin konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksektir. Genellikle diensefalik bölge ve serebellar motor çekirdekler olmak üzere belirli beyin bölgelerinde bulunur. Doymuş bir taşıma sistemi, B7'nin kan beyin bariyerinden taşınmasını, serbest bir karboksilik asit grubuna bağlı olarak gerçekleştirir. Bu grup, gerektiğinde beyin omurilik sıvısındaki biotin konsantrasyonunu plazmanın %50-250 üzerine çıkarabilir. Nitekim, orta düzeyde B7 eksikliği genellikle nörolojik semptomlara yol açmaz ve sağlıklı beyin

karboksilaz fonksiyonuyla ilişkilidir. Biotin eksikliğiyle ilişkili en yaygın ciddi durumlar, biyotin metabolizmasında veya taşıma enzimlerinde genetik olarak belirleyici kusurlardır (örneğin, biyotine duyarlı bazal ganglion hastalığı). Bu bozukluklar nadirdir, çoğunlukla çocukları ve ergenleri etkiler. Ayrıca yüksek dozda biyotinle yeterli şekilde yerine konulmazsa ölümcül olabilir (Kassem et al. 2014).

Genetik değişikliklerin yanı sıra, biotin bazı kronik hastalıklarda da rol oynayabilir ve nöroprotektif işlevlere sahiptir. Nitekim, 1980'lerde biotin az sayıda hastada diyabetik nöropatiyi ve üremik nörolojik komplikasyonları iyileştirdiği bildirilmiştir. Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise multipl skleroz hastalarında biotin uygulamasının plaseboya kıyasla sakatlık ilerlemesini yavaşlattığı ve genel klinik etkiyi iyileştirdiği gösterilmiştir. Farklı progresif MS örüntülerine sahip yaşlı hastalardan oluşan bir kohortta herhangi bir fayda bildirilmemiştir. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Birnbaum ve Stulc, 2017).

MS'te gözlemlenen biyotin etkisinin arkasında iki mekanizma olabilir. Karboksilaz aktivitesinin güçlendirilmesi yoluyla biyotin, yağ asidi sentezini arttırabilir. Böylece nöronlarda yeniden miyelinleşmeyi ve enerji üretimini arttırarak miyelin kaybına ve hipoksi kaynaklı dejenerasyona karşı koruma sağlayabilir. sGC'nin doğrudan uyarılmasıyla biyotin, hayatta kalma, esneklik ve koruyucu yollarda rol oynayan cGMP'nin beyindeki üretimini artırabilir (Mccarty ve Dinicolantonio, 2017).

Biotin, Alzheimer hastalığına (AD) sahip hastalarda düşük beyin omurilik sıvısı cGMP seviyelerinin olduğu kronik nörodejeneratif

bozukluklarda, cGMP'nin serebral mikro damarlar üzerinde anti-inflamatuar aktiviteye sahip olması nedeniyle küçük damar hastalığı (SVD) ile ilişkili vasküler demansta ve cGMP'nin anti-aterosklerotik özelliği nedeniyle inmede rol oynayabilir. Felç geçirmeye yatkın sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, biotin içeren tuzlu su solüsyonu alan hayvanlarda sistolik kan basıncında düşüş ve felç insidansında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca bu grup, biotin içermeyen solüsyon alan gruba kıyasla (felç insidansının %20'si) daha düşük bir oran bildirilmiştir. B7, NF-κB ekspresyonunun düzenlenmesi ve nöronal apoptoz yoluyla felç indüksiyonunda rol oynayabilir (Zhang et al. 2014).

BÖLÜM 3

B9 ve B12 VİTAMİNLERİ

GİRİŞ

Folat, suda çözünen ve birçok gıdada doğal olarak bulunan B9 vitamininin doğal formudur. Bu vitamin, kırmızı kan hücresi oluşumu, sağlıklı hücre büyümesi, vücudun DNA ve RNA üretmesi için gerekli olan aminoasitlerin metabolize edilmesinde rol alır. Hamilelik döneminde nöral tüp defektleri gibi doğum kusurlarının önlenmesini ve karbonhidratların hücreler için enerjiye dönüştürülmesini sağlar. B12 vitamini, antioksidan özelliklere sahiptir. B12'nin potansiyel antioksidan özellikleri arasında reaktif oksijen türlerinin doğrudan temizlenmesi ve glutatyonun korunmasıyla bu reaktiflerin temizlenmesinin dolaylı olarak uyarılması da yer alır. Ayrıca bağışıklık yanıtı kaynaklı oksidatif strese karşı koruma sağlamak için sitokin ve büyüme faktörü üretiminin modülasyonu, homosistein kaynaklı oksidatif stresin azaltılması ve ileri glikasyon son ürünlerinin neden olduğu oksidatif stresin azaltılması da yer alır.

1. B9 VİTAMİNİ (FOLAT)

Folik asit, adını Latince yaprak anlamına gelen folium kelimesinden alır. B9 vitamininin aktif formu, levomefolik asit veya 5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF) olarak bilinen folattır. Diyetle alınan folik asit çoğunlukla poliglutamat formunda bulunur. Bu formun kullanılabilmesi için mono-

glutamatlara hidrolize edilmesi gerekir. Folik asit bağırsakta hidrolize olur. Mono-glutaminli folatlar duodenumda ve ince bağırsağın ilk kısmında yüksek afiniteli bir reseptör (PCFT1) tarafından emilir. Folik asit etkisini esas olarak histidin döngüsüne (histidinin deaminasyonu, ürokanik asit üretimi ve tüm glutamik asit döngüleri için temel olan fomiminoglutamat oluşumu), serin ve glisin döngüsüne, timidilat döngüsüne ve purin döngüsüne katılarak gösterir. 5-10 metilen tetrahidrofolat miktarı, glisin kalıntılarına bir hidroksimetil grubu sağlayarak tek karbonlu ünitenin ana vericisi olan serini üretir. Folat, hücre replikasyonunda temel rol oynayan timidilat sentazda rol oynar. Son olarak, tetrahidrofolat türevleri, purinin de novo sentezinin iki reaksiyon adımı kullanılır (Kamen ve Smith, 2004).

Folat eksikliğine neden olan çeşitli durumlar bulunmaktadır. Bazıları yaşlanma veya hamilelik gibi fizyolojik iken, bazıları da yaraların iyileşmesi veya sistemik hastalıklar gibi parafizyolojiktir. Diyetle düşük alım, alkolizm, malabsorpsiyon, aşırı kullanım, ince bağırsağın iltihabi hastalığı, Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği ve ilaçlar (örneğin fenitoin, karbamazepin, metformin, metotreksat ve sülfasalaz) folat emilimi için gerekli olan spesifik bir hidrolaz olan pteroil poliglutamatın aktivitesini azaltır. Böylece folat eksikliğine yol açar (Bailey et al. 2015).

Vitamin B9 veya folik asit, sentetik olarak üretilen, suda çözünen bir vitamindir. Para-aminobenzoik asitin amino ucuna bir pteridin eklenmesi ve glutamik asidin α -amino grubuna bir karboksil grubunun bağlanmasıyla oluşan bir amid bağı oluşturur. Folat, insan vücudunda

folata dönüşen doğal folik asit formudur. Folat temel bir besin maddesi olduğundan ve insanlar tarafından kendiliğinden biyosentezlenemediğinden, beslenme yetersizliğini önlemek için mutlaka diyet yoluyla veya takviye olarak alınması gerekir. Folik asidin aktif formu tetrahidrofolat (THF) olarak bilinir. Folat, DNA sentezinde, DNA ve RNA modifikasyonlarında, hücre bölünmesi için gerekli amino asitlerin metabolizmasında, amino asit ve nükleik asitlerin sentezi gibi folat aracılı tek karbon metabolizması olarak bilinen bir dizi hücresel reaksiyonda önemli rol oynar (Lan et al. 2018).

Folat, insan hücrelerine vitaminin monoglutamat formu olarak taşınır. Hücre içine girdikten sonra, vitaminin aktif formunu temsil eden tetrahidrofolat poliglutamatlar oluşur. Folat için günlük minimum gereksinimleri karşılama konusundaki endişeler, tahıllar gibi çeşitli gıdaların zenginleştirilmesine yol açmıştır. Bu uygulama, folatın önemli bir rol oynadığı nöral tüp defektleriyle ilişkili gelişimsel sorunlarda önemli bir azalmaya yol açmıştır. Folat birçok gıdada bulunmaktadır. B9 vitamininin en yüksek seviyeleri koyu yeşil yapraklı sebzelerde, kuruyemişlerde, fasulyede, süt ürünlerinde, ette, kümes hayvanlarında, tahıllarda ve Brüksel lahanasında bulunur (Honein et al. 2001).

Bağırsak mikroflorası, özellikle *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus* ve *Lactococcus* türleri, büyüme sırasında karbonhidratların yaygın bir gıda fermantasyon ürünü olarak folatı sentezleyebilir. HGM'nin 256 temsili organizmasının genomik analizi, mikropların %43'ünün de novo folat sentez yolu genlerini koruduğunu tahmin etmektedir. Bakteriler tarafından biyosentezlenen folat, sıçan, domuz ve insan kolonundaki folat taşıyıcıları tarafından emilebilir.

Kolonda iki tip folat taşıyıcısının çalıştığı düşünülmektedir. Bunlar; insan proton-eşli folat taşıyıcısı (SLC46A1) ve indirgenmiş folat taşıyıcısı (RFC; SLC19a1). Bağırsağın folat formlarını emme kapasitesinin, günlük insan ihtiyacının neredeyse %100'üne eşdeğer olduğu insan çalışmaları yoluyla rapor edilmiştir (Magnúsdóttir et al. 2015).

Tüm B vitaminlerinde olduğu gibi, pişirme sırasında gıdalardaki folat tutulumu, gıdaya ve pişirme yöntemine bağlıdır. Ancak, çoğu durumda folatın termal bozunumu gözlemlenmiştir. Mantarlardaki folat tutulumunun, ısı işleme, sıcaklığa ve maruz kalma süresine bağlı olarak %17,7 ile %55,3 arasında değiştiği bildirilmiştir. Hidrotermal pişirme sırasında önemli folat kayıpları gözlemlenmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmaya göre, haşlama, mikrodalgada pişirme ve buharda pişirme bezelyede önemli bir folat kaybına neden olmamış ve haşlama, bezelyedeki folatı korumak için en iyi pişirme yöntemi olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde, brokoli ve ıspanakta buharda pişirme sırasında haşlamaya kıyasla daha fazla folat tutulumu gözlemlenmiştir. Pişirme sırasındaki folat kaybının bozulmadan ziyade süzülmeyle ilişkili olduğu görülmektedir. Bu durum, 215°C'de 20 dakika pişirme sırasında fermente buğday hamurunda %11 folat kaybı bildiren başka bir çalışmayla uyumludur. Buna karşın, 20 dakika buharda pişirme sırasında daha yüksek bir kayıp (%16) kaydedilmiştir. Gıdanın suyla doğrudan temasını en aza indiren basınçlı pişirme, mikrodalgada pişirme, buharda pişirme ve fırınlama gibi ısı işlemler, folat kaybı açısından kaynatmaya tercih edilebilir (Liang et al. 2020).

1.1. Biyokimyasal Fonksiyonları

Folat, nükleik asit sentezi ve kırmızı kan hücresi üretimi için hayati önem taşır. Homosisteinin, hematopoez ve megaloblastik aneminin önlenmesi için gerekli olan metiyonine dönüştürülmesinde rol oynar (Scholl ve Johnson, 2000). Antiepileptikler ve sülfasalazin, folat emilimini azaltabilir. Doğurganlık çağındaki kadınlar ve siyah kadınlar gibi bazı insan gruplarında yetersiz folat alımı ve eksikliği görülme olasılığı daha yüksektir. Hamilelik ve emzirme döneminde önerilen günlük alım miktarı artırılmalıdır. Serum folat düzeyleri yakın zamandaki beslenme alımına duyarlıdır. Bu nedenle eritrosit folat konsantrasyonu uzun vadeli bir eksikliği doğrulamada yardımcı olur. Homosistein düzeyleri de folat eksikliğinde yükselir.

1.2. Folat Eksikliği

B9 vitamin eksikliği kötü beslenme, alkolizm ve emilim bozukluklarıyla ilişkilidir. Folat eksikliği, anormal çekirdekli büyük eritrositlerle karakterize megaloblastik anemiye yol açabilir. Hastalar halsizlik, yorgunluk, konsantrasyon eksikliği, sinirlilik, baş ağrısı ve çarpıntı gibi şikayetler bildirebilir. Ayrıca folat eksikliği, ağız ülserlerine, cilt, saç ve tırnaklarda değişikliklere neden olabilir (Kaferle ve Strzoda, 2009).

Folat eksikliği, kardiyovasküler hastalıklar, makrositer ve megaloblastik anemi, depresyon, demans ve kanser (özellikle kolon kanseri) dahil olmak üzere çeşitli sonuçlara yol açabilir. Gebeliğin erken döneminde yeterli folat alımı, doğmamış bebeklerde nöral tüp defekti riskini %40-70 oranında azaltır. Folat eksikliğinin nörolojik fonksiyonlara neden olmasıyla ilgili olası bir mekanizma, beynin kan akışını kronik olarak

sınırlayan kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili hiperhomosisteinemidir. Bu durum, felç veya kalp krizi gibi akut bir duruma dönüşebilir. İnsanlar için temel doğal folat kaynağı; karaciğer, peynir, yumurta, süt, meyveler ve kuruyemişler gibi bitki ve hayvanlardan gelir. Folat bozulmaya karşı oldukça hassas olduğundan, biyoyararlanımı pişirme yöntemlerine, hazırlama ve saklama koşullarına bağlıdır (Arcot ve Shrestha, 2005).

Folat için önerilen günlük ortalama diyet alım miktarı (RDA), yaşa, gebelik ve emzirme durumuna bağlıdır. Bir yetişkin için RDA, günlük 400 mg diyet folat eşdeğeridir (DFE). DFE, folik asidin gıda folatına kıyasla daha yüksek biyoyararlanımı nedeniyle kullanılır. Folat eksikliği, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen bir sorun olmaya devam ediyor. Ancak gıda zenginleştirme (tahıllar, mısır unu, pirinç, tahıl ve buğday ürünleri) stratejileri, folik asit takviyesiyle birlikte yaklaşık 80 ülkede zorunlu bir uygulama. Bu politika, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki yoksul kırsal kesimdeki nüfus için çoğu zaman erişilemez durumdadır (Blancquaert et al. 2010).

Gebelikte annede folat seviyesinin düşük olması, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve gecikmiş fetal büyümeye yol açabilir. Ayrıca bu eksiklik, fetal nöral tüp defektleri ve konjenital kalp defektleri de dahil olmak üzere doğuştan doğum kusurlarının riskini arttırır. Megaloblastik anemiyi tersine çevirmek için folat takviyesi yapılmadan önce eş zamanlı B12 eksikliği de ekarte edilmelidir. Folik asit takviyesi sonucu makrositer anemi düzeltilebilir. Ancak kobalamin eksikliğine bağlı nöropatiyi ve yüksek metilmalonik asit seviyeleri nedeniyle oluşan toksik nörolojik etkileri önlenemeyebilir (Obeid et al. 2019).

Folat eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin tedavisi günde 1 ila 5 mg arasında değişmektedir. Ancak bazı kaynaklar günde 15 mg'a kadar çıkılmasını önermektedir. Metotreksat, sülfasalazin ve antiepileptik ilaçlar kullanan kişilere folat takviyesi önerilmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda doz günde 0,4-0,8 mg olmalıdır. Nöral tüp defekti riski yüksek olanlarda (aile öyküsü veya daha önce nöral tüp defekti olan gebelik öyküsü) doz günde 4 mg'a çıkarılmalıdır (Devalia et al. 2014).

Literatürde folat eksikliğinin zararlı etkileri açıkça ortaya konmuş olsa da, hızla bölünen kötü huylu hücrelerin metabolizması ek folat gereksinimi yaratmaktadır. Bu durumda folat takviyesinin yarardan çok zarar getirip getirmediği sorusunu gündeme getirmektedir. Hem folat hem de B12 vitamini eksikliği, hücredeki önemli bir antioksidan protein olan glutatyondaki azalmayla ilişkilidir (Azırac et al. 2025; Bilgic et al. 2021). Azoksimetan (AOM), birçok modelde tümörleri ve oksidatif stresi tetiklemek için kullanılır. AOM ile tedavi edilen sıçanlarda oksidatif stres, glutasyon tükenmesi, protein oksidasyonu ve DNA'nın oksidatif hasarı gözlenmiştir. Folat ve B12, farelerde AOM'nin oksidatif stresi ve sitotoksik etkilerini azaltmıştır. Folat eksikliğinin bazı bağışıklık fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. CD8⁺ T hücreleri, fitohemagglutinin ve IL-2 tedavisi hücre çoğalmasını teşvik eder. Ancak folik asit olmadığında uyarım engellenir. Bu aktivite CD4⁺ T hücrelerini etkilemediği rapor edilmiştir (Courtemanche et al. 2004).

Beyin dokusunda purin/pirimidin sentezinde, genomik ve genomik olmayan metilasyon reaksiyonlarında azalmaya eşlik eden gerçek veya fonksiyonel folat eksikliği, DNA stabilitesi ve onarımı ile gen

ifadesi/transkripsiyonunun azalmasına yol açar. Bu durum, nöronal farklılaşmayı, nöronal onarımı engelleyebilir, hipokampal atrofiyi, demiyelinizasyonu teşvik edebilir ve membran fosfolipidlerinin bütünlüğünü tehlikeye atarak aksiyon potansiyellerinin yayılmasını bozabilir. Folatla ilişkili protein sentezinin ve DNA/RNA sentezi için gerekli nükleotidlerin aşağı düzenlenmesi, özellikle hızla bölünen dokular için çeşitli sonuçlar doğurur. Bu nedenle folat veya B12 vitamini eksikliğiyle ilişkili fetal gelişim bozukluklarının ve megaloblastik anemiye tetikler. Folat döngüsünün etkin bir şekilde çalışması, amino asitleri hem monoamin nörotransmitterlere (serotonin, melatonin, dopamin, noradrenalin, adrenalin) hem de nitrik okside dönüştüren enzimler için gerekli bir yardımcı faktör olan tetrahidrobiopterinin sentezi ve rejenerasyonu için de gereklidir (Stahl, 2008).

2. B12 VİTAMİNİ (KOBALAMİN)

Kobalaminler, doğada bulunan kobalt içeren maddelerden oluşan korinoid ailesine aittir. Kimyasal değişikliğe uğramış kobalamin analogları olan kobamitler ve kobinamidler de kobalaminlere ek olarak korinoid ailesinin üyeleridir.

Kobalamin hayvansal ürünlerde ve zenginleştirilmiş gıdalarda bulunur. Kobalamin'in keşfi, uzun zaman önce dikkat çeken ve pernisiyöz anemi olarak bilinen bir hastalığa bağlanabilir. İlk olarak hematopoezdeki rolüyle ünlenmiş olsa da, kobalamin aynı zamanda sinir sisteminin sağlığını koruyan veya iyileştiren birçok biyokimyasal süreçte koenzim olarak önemli bir rol oynar. Bu nedenle, B12 vitamini özellikle miyelin üreten oligodendrositlerin DNA sentezinde ve miyelin sentezinde

aktivite gösterir. Miyelin kılıfı, birçok sinirin aksonlarını çevreler ve elektriksel yalıtım görevi görerek hızlı iletim hızını kolaylaştırır. Miyelin oluşumuna ve remiyelinizasyona sağladığı bu önemli katkı sayesinde, yaralanma sonrası sinirlerin rejenerasyonunu önemli ölçüde destekler. Bu önemli rolüne ek olarak, kobalamin homosistein metabolizmasında, sinir metabolizmasında (transmetilasyon süreçlerinde), yağ asidi ve nükleik asit sentezinde, enerji üretiminde ve hücre olgunlaşma süreçlerinde rol oynar. Ayrıca B12 vitamini, sağlam bir gastrointestinal mukozanın korunmasını da destekler. Kobalamin düzeyi aynı zamanda eritrositlerde ve karaciğerde antioksidan işlevi olan redükte glutatyon miktarını da etkilediğinden, kobalamin eksikliğinde redükte glutatyonun daha az bulunması hücreleri artmış oksidatif strese maruz bırakabilir (Herrmann ve Obeid, 2008; Bilgiç ve Aktaş, 2022).

Besinsel B12 vitamini alımından koenzim formlarının hücresel kullanılabilirliğine kadar olan yol oldukça karmaşıktır. Bu yol, kobalamin'in haptokorrin, intrinsik faktör ve transkobalamin II gibi farklı proteinler tarafından bağlanıp bağırsak ve kan yoluyla taşındığı birkaç adımdan oluşur. Holotranskobalamin kompleksi, transkobalamin reseptörüne bağlandıktan sonra hedef hücre tarafından emilir. Kobalamin doğal olarak sadece protez grupları bakımından farklılık gösteren çeşitli formlarda bulunur. Bu formların hepsi alındıktan sonra parçalanır ve koenzim varyantları metilkobalamin (MeCbl) ve adenosilkobalamin'e (AdoCbl) metabolize edilir. Tüm bu formların, vücutta aktif koenzimlere dönüşürken öncelikle kobalamin çekirdek yapısına dönüştürülmesi gerektiğini anlamak önemlidir. Bu nedenle,

koenzim formlarının doğrudan alımının herhangi bir avantaj sağladığı görülmemektedir (Obeid et al. 2015).

Mitokondrilerdeki kobalamin formları karmaşık bir enzimatik süreçle AdoCbl'ye dönüşür. Bu durumda metilmalonil CoA mutaz (MCM) enzimini destekler. Böylece metilmalonil CoA'dan Krebs döngüsünün önemli bir ara ürünü olan süksinil CoA'nın oluşumunu katalize etmeye yardımcı olur. Metilmalonil CoA, tek zincirli yağ asitleri, kolesterol ve ketojenik amino asitler metabolize edildiğinde ortaya çıkar. Mitokondrideki süreçlerin aksine, kobalamin'in MeCbl'ye eşit derecede karmaşık enzimatik dönüşümü yalnızca sitozolde gerçekleşir. Ayrıca, enzim metiyonin sentaz (MS), proteinlerin, DNA'nın ve nörotransmitterlerin yeterli sentezini sürdürmek için gerekli olan amino asit homosistein'i metiyonine metillemek için bir kofaktör olarak MeCbl'ye ihtiyaç duyar. Hücrede kobalamin eksikliği varsa, plazmadaki metilmalonik asit (B12 vitamini eksikliğinin fonksiyonel bir belirteci) ve homosistein konsantrasyonları yükselir. Ayrıca, eksiklik, diğer faktörlerin yanı sıra, miyelin sentezinde bozukluklara ve nöronal hücrelere anormal yağ asitlerinin dahil olmasına da yol açar (Briani et al. 2013).

B12 vitamini birçok temel yolda rol oynadığı için eksikliği büyük bir sağlık sorunudur. Ancak, semptomların şiddeti büyük ölçüde farklılık gösterir. B12 eksikliğinde genellikle hafif rahatsızlıklar veya yaşamı tehdit eden rahatsızlıklar şeklinde ortaya çıkabilir. Bunlar arasında; nörolojik eksiklik bozuklukları, omuriliğin subakut kombine sklerozu, polinörit, nöropati, miyelopati, optik sinir atrofisi ve bozulmuş bilişsel

işlevler yer alır. Ancak bunlarla sınırlı değildir ve esas olarak bozulmuş nörotransmitter üretimi, miyelin lezyonları veya artmış homosistein ve metilmalonik asit düzeyleri ile ilişkilidir. Nöronal demiyelinizasyonun, esas olarak evrensel metil donörü S-adenosilmetionin'in daha az bulunması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. S-adenosilmetionin sentezi kritik olarak B12 vitaminine bağlıdır. Ayrıca S-adenosilmetionin miyelin ve nörotransmitter sentezi de dahil olmak üzere sinir sisteminde çeşitli önemli işlevlere sahiptir. Demiyelinizasyon genellikle hem periferik hem de merkezi sinirleri etkiler. Ancak özellikle omuriliğin arka ve yan sütunlarındaki, titreşim ve pozisyon duyusu için duyu lifler içeren uzun beyaz cevher yollarını etkiler. Bununla birlikte, motor lifler de demiyelinizasyona uğrayabilir (Stabler, 2013). Etkilenen kişilerde simetrik disestezi, pozisyon duyusunda bozukluk, spastik paraparezi veya tetraparezi, paresteziler, uzuvlarda uyuşma, yazı yazma veya düğme ilikleme gibi günlük yaşam aktivitelerinde zorluk gibi belirtiler görülebilir. B12 vitamini eksikliği özellikle yaşlılarda yaygın olarak görülmektedir. Bu eksiklik %30-40 gibi yüksek oranlarda görülebilir. Genellikle B12 vitamini eksikliğinin, malabsorpsiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, vejetaryenler ve özellikle veganlar yetersiz B12 vitamini seviyelerine sahiptirler. Kısacası B12 vitamini sinir sistemi için, özellikle miyelin sentezi, sinir metabolizması ve nöronal rejenerasyon açısından önemli roller oynar (Affenberger et al. 2007).

Bu konuda yapılmış çalışmalarda diyabetik nöropati için kobalamin monoterapisi değerlendirilmiştir. Genel olarak sinir fonksiyonu veya titreşim eşliğinin bazı ölçütlerinde başlangıç değerlerine göre iyi olduğu

bildirilmiştir. Hemodinamik fonksiyona ilişkin bir ölçütte de iyileşme bildirilmiştir. Bir karşılaştırma çalışmasında ise kobalamin'in bazı nöropati semptomları (ağrı, karıncalanma ve parestezi) için trisiklik antidepressan nortriptilinden üstün olduğu, ancak titreşim, pozisyon veya sinir iletim hızı için üstün olmadığı bulunmuştur. Diğer karşılaştırma çalışmalarında, kobalamin'in ağrı ve nöropati semptomları için *Epalrestat*'tan ve asetil-L-karnitinden daha düşük etkili olduğu bildirilmiştir (Li et al. 2016).

2.1. Biyokimyasal Fonksiyonları

Mide asidi, hayvansal proteinden kobalamin salınımına yardımcı olur. Kobalamin, sonunda distal ileumda emilmek üzere bir intrinsik faktörle birleşir. Bu sürecin kesintiye uğraması, emilimini engelleyerek megaloblastik anemiye ve nörolojik bozukluklara yol açabilir. Kobalamin, kırmızı kan hücresi üretimi, nörolojik fonksiyon ve miyelin sentezi için gereklidir. DNA ve RNA sentezinin yanı sıra hormon, protein sentezi, lipid sentezi ve metabolizmalarında da kofaktör görevi görür (Vidal- Alaball et al. 2005).

Proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör antagonistleri, kolşisin ve metformin kullanan hastalarda kobalamin malabsorbsiyonu görülme olasılığı oldukça yüksektir. Yüksek metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri, kobalamin eksikliğinin kanıtıdır. Kobalamin serum yoluyla ölçülebilir. Kobalamin eksikliğinde serum homosistein düzeylerinde artış görülür (Kaferle ve Strzoda, 2009).

B12 emilimi, vitaminin diyet proteinlerinden salınmasını gerektirir. Salındıktan sonra, reseptör aracılı bir süreçle gastrointestinal sistemde

(ileum) emilen gastrik intrinsik faktöre bağlanabilir. Yeterli miktarda intrinsik faktör üretemeyen bireylerde, kobalamin'in düşük biyoyararlanımı nedeniyle pernisiyöz anemi gelişir. Ayrıca, kloramfenikol, metformin, proton pompası inhibitörleri ve histamin gibi bazı ilaçlar B12 Emilimini engelleyebilir. B12 Emilimi doyurulabilir ve nispeten verimsizdir. Dolayısıyla diyetle alınan B12'nin yaklaşık %1'i emilir ve geri kalanı idrarla atılır. Ayrıca, B12'nin vücuda Emiliminin iki yolu olduğu gösterilmiştir. Bunlardan biri, günlük B12 ihtiyacının çoğunu karşılayan kale faktörüne bağımlı olması, diğeri ise %2-5'inin Emiliminden sorumlu olan ileumdaki bağımsız yoldur (Hurlock ve Lee, 2012).

B12 vitamini, NK hücreleri ve CD8⁺ T hücreleri de dahil olmak üzere belirli bağışıklık hücresi tiplerinin genişlemesinin yukarı regülasyonu yoluyla düzenlenmesinde önemlidir. Yaşlı sıçanlarda B12 eksikliği, NK hücre aktivitesinde azalma ve B lenfositlerinin bir alt grubunda azalma ile ilişkilendirilmiştir (Partearroyo et al. 2013).

Yüksek serum kobalamin düzeyleri, hepatosellüler karsinomlu hastalarında düşük sağ kalımla ilişkilidir. Küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu üzerine yapılan bir çalışmada, kobalamin ve kobalamin taşıyıcı proteinlerin (transkobalamin, holotranskobalamin ve haptokorrin) plazma düzeyleri incelenmiştir. İncelenen analitler arasında, yalnızca küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında önemli ölçüde yüksek olan haptokorrin için anlamlı ilişkiler belirlenmiştir. Bu durumda haptokorrin'in tanı amaçlı yararlı bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde, prostat kanseri üzerine yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, B12 ve holo-haptokorrin

düzeyleri kanser riskiyle pozitif ilişkili bulunmuştur. İç içe geçmiş bir vaka kontrol çalışmasında ise, kan B12 düzeyleri genel akciğer kanseri riskiyle pozitif ilişkili bulunmuştur (Fanidi et al. 2019).

Bazı bakteri ve arkeler B12 vitamini üretebilir. Ancak ne bitkiler ne de hayvanlar B12 vitamini üretemezler. Dolayısıyla, gıdalarda bulunan B12 vitamini molekülleri, arkeler de dahil olmak üzere bu vitamini sentezleyebilen bakterilerden gelir. B12 vitamini bileşiklerini elde etmek için aerobik ve anaerobik olmak üzere iki farklı biyosentetik yol bulunur. B12 vitamini, vücut tarafından sentezlenemediği için insanlarda gerekli kabul edilir. Balık, et, kümes hayvanları, yumurta ve süt ürünleri gibi hayvansal kaynaklı besinler doğal olarak B12 vitamini içerirler. Ayrıca, yüksek biyoyararlanıma sahip yaygın olarak bulunan B12 vitamini formları arasında zenginleştirilmiş besin mayaları ve sabah kahvaltılık gevrekler bulunur. İçsel faktör kapasitesi aşıldığında (1-2 mcg B12 vitamini), emilim önemli ölçüde azalır. Bu durumda gıdalardan alınan B12 vitamini'nin tahmini biyoyararlanımının doza göre değiştiğini gösterir. Ayrıca, diyetle alınan miktar da biyoyararlanımı etkiler. Örneğin, gıda takviyelerinden alınan B12 vitamini, gıda kaynaklarına kıyasla yaklaşık %50 daha fazla biyoyararlanıma sahiptir. Süt ürünlerinin et, balık ve kümes hayvanlarına kıyasla neredeyse üç kat daha fazla biyoyararlanıma sahip olduğu tespit edilmiştir (Tucker et al. 2000).

Nükleik asit metabolizması, kırmızı kan hücresi oluşumu ve miyelin sentezinin restorasyonu B12'ye bağlıdır. B12 vitamininin toksisite potansiyeli düşüktür. Bunun başlıca nedeni, literatürdeki verilerin

yetersiz olmasıdır. Ayrıca, yüksek dozlarda hiçbir yan etkisinin olmadığı anlamına gelmez. Bu nedenle, B12 vitamini çok çeşitli hastalıklara (farklı kanser türleri) ve durumlara (hamile kadınlar) muzdarip bireylere önerilmez. Enerji içeceklerindeki tüm aktif bileşiklerin yüksek konsantrasyonda olduğu düşünüldüğünde, birikmeleri ve sonuçta olumsuz etkilere yol açmaları mümkündür. Farklı metilasyon reaksiyonları, B12 vitamini'nin kofaktör olarak kullanılmasını gerektirir. Bu sayede, metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya ve homosisteinin metiyonine dönüşümünde rol oynar. Bu iki dönüşüm yolu, hücre bölünmesi ve çoğalması için önemlidir (Pawlak, 2015).

Katı kanser vakalarında artan B12 vitamininin nasıl işlev gördüğü belirsizdir. Dolayısıyla katı tümörlerde B12'nin artışı, tümör kütlesi veya çoğalma yeteneği ile bir bağlantı olasılığını gündeme getirmiştir. İlk teoriye göre, hücreler tarafından salgılanan tümör medyatörleri B12'nin biyoyararlanımını artırır. Bu durumda kanser hücrelerini nükleik asit sentezlemeye teşvik eder. İkinci teori ise, anti-tümör yanıtında rol oynayan granülositik hücreler ve haptokorin salgılamalarıyla ilgilidir. Ancak farklı çalışmalar, meme kanserinin genel yaygınlığının ve östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (Her-2) pozitif alt tiplerinin olasılığının, B2, B6, B12 vitaminleri ve folik asitin yüksek tüketimiyle azaldığını göstermiştir (Hatami et al. 2019).

2.2. Kobalamin Eksikliği

Eksiklik, megaloblastik anemi, yorgunluk, iştahsızlık ve nöropsikiyatrik semptomlar şeklinde ortaya çıkabilir. Tedavi edilmezse nöropsikiyatrik hastalık ve geri dönüşümsüz nörolojik hasar meydana gelir. Daha yaygın

bir tablo ise, semptomsuz 200-300 pg/mL (148-221 pmol/L) gibi düşük veya sınırda kobalamin seviyeleridir.

En çok etkilenen gruplar yaşlı yetişkinler, pernisiyöz anemi hastaları, hamile ve emziren kadınlar ve gastrointestinal rahatsızlıkları olanlardır. Geriatrik popülasyona ek olarak vegan beslenen bireyler de takviye almayı düşünmelidir. Yüksek dozda kobalaminin toksisiteye neden olma olasılığı düşüktür (Devalia et al. 2014). Kobalamin eksikliğinin etiyolojisi, takviyeden önce değerlendirilmelidir. Vegan beslenen hastalar, oral takviye ile yeterli B12 vitamini emilimine sahip olmalıdır. Buna karşılık, pernisiyöz anemi veya gastrik bypass ameliyatı nedeniyle intrinsik faktör eksikliği olan hastalarda parenteral takviye gerekir.

Kobalamin eksikliği tespit edildikten sonra, 2 hafta boyunca haftada 3 kez 1000 mcg IM enjeksiyonları ve ardından depoları yenilemek için 1 ay boyunca haftalık enjeksiyonlarla tedavi edilmelidir. Hastalar daha sonra aylık 1000 mcg kobalamin enjeksiyonları veya idame için günlük 1000-2000 mcg oral kobalamin alabilirler (Green, 2017).

B12 vitamini, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde rol oynar. Bu hastalıklar çocuklarda önemli ölçüde azalsa da, hipertansif okul öncesi çocuk sayısının arttığı görülmektedir. 6 yaşına kadar olan çocuklarda B12 vitamini açısından zengin bir beslenme, kan basıncında düşüşe neden olabilir. B12 vitamini eksikliğinin yüksek tansiyonla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Sporcularda, B12 vitamini tüketiminin ardından enerjide herhangi bir iyileşme gözlenmemiştir. Ancak, B12, B1 ve B6 ile birlikte tüketildiğinde, sporcularda performansı artırıcı etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Bu etki büyük olasılıkla, bu 3 vitaminin

tüketiminin ardından elde edilen serotonin seviyesindeki artıştan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, B12 vitamini yaşlı popülasyonda bilişsel süreçlerin iyileşmesiyle de ilişkilidir. Enerji içeceklerinde bulunan yüksek B12 vitamini konsantrasyonları nedeniyle, bu içeceklerin tüketimi zaman zaman çeşitli akut hepatit vakalarıyla ilişkilendirilmiştir. B12'nin yüksek oranda tüketilmesinin, akciğer kanseri geliştirme riskinin artmasıyla bağlantılı olduğu görülmüştür (Luu et al. 2021).

Kalıcı B12 vitamini yüksekliği, katı kanserlerin yaygınlığıyla ilişkilendirilmiştir. Açıklanamayan ve sürekli yüksek B12 seviyeleri olan hastalarda katı tümörler en yaygın tanılardan biridir. Bu bağlamda, açıklanamayan yüksek B12 seviyelerini doğrulamak için daha sonra ikinci bir ölçüm yapılmalıdır. Bu, katı kanser taramasından hangi kişilerin faydalanacağını belirlemeye yardımcı olabilir. Anormal DNA metilasyonunun kanserin başlangıcı ve yayılması için gerekli olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. DNA metilasyonu için bir metil donörüne ihtiyaç vardır. Bu donör, esas olarak tek karbonlu metabolik yoldaki metabolitler tarafından sağlanır. Aslında, metil donörleri oluşturmak için biyokimyasal ve sinyal reaksiyonlarında belirli enzimlerin kofaktörleri olan B6, B9 (folat) ve B12 gibi çok sayıda B vitamini de dahil olmak üzere bir dizi madde, tek karbonlu metabolizmada rol oynarlar (Kim, 2004).

Katı kanser vakalarında artan B12 vitamininin nasıl işlev gördüğü belirsizdir. Dolayısıyla katı tümörlerde B12'nin artışı, tümör kütlesi veya çoğalma yeteneği ile bir bağlantı olasılığını gündeme getirmiştir. İlk teoriye göre, hücreler tarafından salgılanan tümör medyatörleri B12'nin biyoyararlanımını artırır. Bu durumda kanser hücrelerini nükleik asit

sentezlemeye teşvik eder. İkinci teori ise, anti-tümör yanıtında rol oynayan granülositik hücreler ve haptokorrin salgılamalarıyla ilgilidir.

BÖLÜM 4

C VİTAMİNİ

GİRİŞ

İnsanlarda C vitamini'nin hayatta kalmak için dışarıdan alınması gerekir. C vitamini bir elektron vericisidir. Ayrıca C vitamini'nin bu özelliği onun bilinen tüm işlevlerini açıklar. Bir elektron vericisi olarak C vitamini, insanlarda suda çözünür güçlü bir antioksidandır. C vitamini'nin antioksidan etkileri *in vitro* birçok deneyde gösterilmiştir. Ateroskleroz ve kanser gibi insan hastalıkları kısmen dokulardaki oksidan hasardan kaynaklanabilir. Lipitlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonu, laboratuvarında ölçülebilen spesifik oksidasyon ürünleriyle sonuçlanır. Epidemiyolojik çalışmalar, meyve ve sebze bakımından zengin beslenmenin kardiyovasküler hastalık, felç ve kanser riskinin daha düşük ve yaşam süresinin uzamasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

1. C VİTAMİNİ'NİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Glikozdan endojen olarak C vitamini sentezleyebilme işlemini çoğu hayvan gerçekleştirebilir. Ancak insanlar bu sentezin son adımını katalize etmek için gerekli olan gulonolakton oksidaz enziminin evrimsel kaybı nedeniyle gerçekleştiremezler. Bu nedenle, insanlar C vitamini eksikliğini önlemek için beslenmelerinde C vitamini tüketmelidir. C vitamini doğal olarak çok çeşitli meyve ve sebzelerde bulunur. Bu vitaminin, en iyi kaynakları turuncgiller, orman meyveleri, kivi, domates, brokoli, patates, biber ve filizlerdir. C vitamininin önerilen

günlük alım miktarları uluslararası olarak değişiklik gösterir. Bu miktar Avustralya, Yeni Zelanda, Birleşik Krallık ve Hindistan gibi ülkelerde yetişkinlerde günde 40-45 mg, ABD, Japonya, Çin, Fransa, İtalya ve Almanya gibi ülkelerde ise yetişkinlerde günde 85-110 mg arasında değişir. Belirlenen üst alım sınırları uluslararası alanda da değişiklik göstermektedir. ABD’li yetişkinler için günde 2000 mg, Avustralyalı yetişkinler için ise günde 1000 mg C vitamini gibi ihtiyatlı bir üst sınır önerilmektedir. Üst alım seviyesi önerileri büyük ölçüde ozmotik ishal ve gastrointestinal rahatsızlık risklerini yansıtmaktadır (Carr ve Lykkesfeldt, 2021). Birçok yetişkinin meyve ve sebzeler için önerilen günlük alım miktarlarına ulaşmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca Avustralya ve ABD gibi yüksek gelirli ülkelerde yetersiz C vitamini alımının yaygın olmadığı rapor edilmiştir. Ancak, yalnızca besin alımını ölçmek, C vitamini durumunun doğru bir resmini vermeyebilir. Gıdaların depolanması, işlenmesi ve pişirilmesi, tüketimden önce C vitamini içeriğinin çoğunu yok edebilir. Bu durum orta gelirli ülkelerin yanı sıra yüksek gelirli ülkelerde de yaygın bir durumdur. Hastanede yatan hastalar, cerrahi müdahaleye maruz kalan hastalar ve diyabet hastaları gibi çeşitli klinik gruplarda hipovitaminoz C veya C vitamini eksikliği görülme sıklığı yüksektir (Ravindran et al. 2018).

C vitamini eksikliğinden kaynaklanan iskorbüt hastalığı, yetersiz alımdan 8-12 hafta sonra klinik olarak ortaya çıkar. İskorbüt, halsizlik, yorgunluk, uyuşukluk, anemi, miyalji, kolay morarma, perifoliküler kanamalar, diş eti hastalığı ve yara iyileşmesinin yavaşlaması gibi semptomlarla karakterizedir. Kronik olarak düşük miktarda C vitamini tüketen ancak iskorbüt semptomları göstermeyen sağlıklı bireylerde

antioksidan kimyalarında değişiklik ve oksidatif hasarda artış meydana gelir. İskorbüt'ün önlenmesi için günde en az 10 mg C vitamini gerekir (Bilgiç et al. 2023). Ayrıca kolajenle ilişkili patolojilerin önlenmesi ve tedavisi için günde en az 95 mg C vitamini alımı gerekebilir. Sigara içenler ve diyabet hastaları gibi oksidatif stresi artmış bireyler, artan redoks gereksinimleri nedeniyle daha fazla C vitamini dönüşümüne maruz kalırlar. Bundan dolayı bu bireyler daha yüksek besinsel C vitamini gereksinimlerine ihtiyaç duyarlar. Ayrıca sepsis hastalarının, normal serum C vitamini seviyelerini korumak, artan dönüşüm ve kayıplar nedeniyle klinik sonuçları iyileştirmek için günde en az 3 g C vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır (Honore et al. 2016).

1.1. Biyolojik İşlevleri

Genellikle C vitamininin biyolojik işlevleri, redoks düzenleyici etkileriyle ilgilidir. Askorbik asit, asidik pH koşullarında mevcut olan baskın indirgenmiş C vitamini formudur. Ancak pH nötr koşullarda askorbat anyonları oluşturmak için bir proton kaybeder. C vitamininin indirgenmiş formları, elektron verici antioksidanlar olarak görev yapar. Bu süreçte askorbil radikallerine oksitlenir. Askorbil radikali nispeten kararlı ve tepkisizdir. Ancak dehidroaskorbik aside (DHA) oksitlenebilir. Oksitlenmiş C vitamini formları, enzim bağımlı ve enzim bağımsız yollarla hücre içinde indirgenmiş C vitamini formlarına geri dönüştürülebilir. DHA ise geri dönüşümsüz olarak 2,3-diketoglulonik asit ve ksiloz, treonat ve oksalat gibi parçalanma ürünlerine parçalanabilir. C vitamininin oksidasyonu, süperoksit (O_2^-), hiperoksil radikali (HO_2), hidroksil radikali ($\cdot OH$), peroksinitrit ($ONOO\cdot$), moleküler oksijen (O_2), ve geçiş metal iyonları (örn. demir, bakır) dahil

olmak üzere çok sayıda reaktif tür tarafından aracılık edilebilir (Shen et al. 2021). C vitamini, kollajen biyosentezi, peptit amidasyonu, tirozin metabolizması, karnitin biyosentezi ve katekolamin biyosentezinde rol oynayan çok sayıda enzim için elektron vericisi görevi görür. C vitamininin, insan plazmasındaki lipitleri *in vitro*, *ex vivo* ve *in vivo* oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir. C vitamini, hem'e sahip olmayan demirin emilimine yardımcı olur. Ayrıca indirgenmiş glutatyonun (GSH) korunmasına ve alfa-tokoferolün yenilenmesine de katkıda bulunur. C vitamininin nitrozlaştırıcı ajanları temizlediği ve potansiyel olarak mutajenik N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunu engellediği bilinmektedir. C vitamini, epitel bariyerler, beyaz kan hücreleri ve inflamatuvar mediatörler üzerindeki etkileriyle bağışıklık fonksiyonunu güçlendirir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, C vitamininin epigenetik düzenlemedeki rolünü, doğum öncesi gelişim, doğum sonrası gelişim ve sağlık üzerindeki etkilerini de vurgulamaktadır (Camarena ve Wang, 2016).

1.2. C Vitamini'nin Antioksidan Özellikleri

C vitamini, biyolojik sıvılarda suda çözünen bir antioksidan olarak görev yapar. Ayrıca C vitamini elektron vericisi olarak görev yaptığında bazı reaktif türler tarafından oksitlenir (Gür ve Bilgiç, 2022). Bu türler, O_2^- , HO_2 , $\cdot OH$ ve $ONOO^-$ gibi eşleşmemiş elektronlara sahip reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türleri (RNS) olabilir. C vitamininden elektron kabul ettikten sonra indirgenebilen diğer türler şunlardır: hipokloröz asit, nitrozaminler, nitrit ve nitröz asit gibi radikal olmayanlar; demir ve bakır gibi redoks aktif geçiş metalleri; ve alfa tokoferolün oksitlenmiş formu

olan tokofer oksil radikali gibi diğer oksitlenmiş antioksidanlar (Gür ve Aktaş, 2020). ROS ve RNS, lipidler, proteinler ve DNA gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek hasara veya işlev bozukluğuna neden olabilir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmaların bulguları genel olarak karışık olmakla birlikte, plazma, serum ve idrar gibi örneklerde C vitamini takviyesinden sonra lipid peroksidasyonu (örn. malondialdehit ve F₂-İzoprostanlar), DNA oksidasyonu (örn. 8-oksoguanin ve 8-oksodG) ve protein oksidasyonu (örn. nitrotirozin ve protein karbonilleri) belirteçlerinde azalma eğilimi göstermektedir (Ka' zmierczak-Bara'nska et al. 2020). C vitamini, *in vitro* koşullarda, GSH ve alfa tokoferol gibi diğer antioksidanların ilgili radikallerinden rejenerasyonunda da rol oynayabilir (Gür ve Aktaş, 2022). Örneğin, C vitamini, lipid peroksidasyonu sırasında oluşan tokoferoksil radikalini alfa-tokoferole indirgemedede rol oynar. Böylece alfa tokoferolü rejenerasyon yoluyla kısmen lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlayabilir. C vitamini eksikliği olan sıçanların dokularında E vitamini düzeylerinin azaldığı ve lipid peroksidasyonunun arttığı bulunmuştur. Bu durum, C vitamininin E vitamini üzerindeki koruyucu etkisinin canlı organizmada gerçekleştiğini düşündürmektedir. Aynı zamanda, E vitamini eksikliğinin dokulardaki C vitamini düzeyinin düşmesiyle ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Dolayısıyla, C vitamini ve E vitamini arasındaki etkileşim, vücut hücrelerinde ve dokularında önemli bir redoks düzenleme ağı görevi görmektedir (Tanaka et al. 1997).

C vitamininin, mitokondrilerde birikmesi yoluyla hücreleri oksidatif hasardan korumada da önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bu konudaki veriler, C vitamininin GLUT1 ve GLUT10 dahil olmak üzere

glikoz taşıyıcıları tarafından (DHA olarak) emilerek mitokondri içinde birikebileceğini göstermektedir. Genetik mutasyon yoluyla hücresel ve mitokondriyal GLUT10 taşıyıcı ekspresyonunun bozulmasının hücresel oksidatif stresi arttırdığı ve arteriyel kıvrımlılık sendromu gibi arteriyel anormallikleri teşvik ettiği gösterilmiştir. Ayrıca hücre dışı glikoz konsantrasyonunun artması hücre içi glikoz birikimini artırır. Özellikle diyabet gibi hiperglisemi durumlarında, çekirdekli hücrelerde GLUT taşıyıcıları için glikoz ve DHA'nın rekabeti, hücresel ve mitokondriyal C vitamini alımını ve birikimini tehlikeye atabilir. Böylece potansiyel olarak hücresel ve mitokondriyal oksidatif stresin, endotel disfonksiyonunun ve diyabet komplikasyonlarının gelişiminin artmasına neden olabilir (Price et al. 2001).

C vitamininin antioksidan etkilerinin yanı sıra prooksidan etkilerinin de olduğu tartışmalı bir şekilde bulunmuştur. Aşırı demirin bulunduğu patolojik durumlarda (örneğin talasemi, hemokromatozis ve hemolitik anemi), askorbat indirgenmiş ferröz demirin oksijenle reaksiyona girerek $\cdot\text{OH}$ gibi oldukça reaktif ROS üretimine yol açabileceği öne sürülmüştür. Son kanıtlar, yüksek (intravenöz) dozda C vitamininin, kanser hücrelerinde ROS oluşumunu teşvik ederek kanser tedavisinde faydalı olabileceğini ve bu sayede redoks sinyalizasyonunu değiştirip kanser hücresi ölümünü hızlandırabileceğini göstermektedir. ROS ve diğer oksidanların üretimi, fizyolojik olarak önemli bir olgudur. Bu nedenle, bazı durumlarda C vitamini takviyesi, fizyolojik redoks sinyallerini zayıflatabilir ve aşırı ROS seviyeleri gibi sağlıkla ilgili adaptasyonlara zarar verebilir. Ancak teorik ve pratik kanıtlar, egzersizle ilişkili bağlamlarda ekzojen C vitamini takviyesinin insanlarda *in vivo* önemli

redoks interferansına yol açtığını güçlü bir şekilde desteklememektedir (Mason et al. 2020).

1.3. Farmakokinetik Etkileri

Ağızdan alınan C vitamininin bağırsaktan emilimi doygun ve doza bağılı bir şekilde gerçekleşir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, oral C vitamini takviyelerinin biyoyararlanımının, gıdalarda doğal olarak bulunan C vitaminine eşdeğer olduğunu göstermektedir. C vitamininin indirgenmiş formlarının hücrelere emilimi ve taşınması, spesifik sodyum bağımlı C vitamini taşıyıcıları (SVCT1 ve SVCT2) aracılığıyla konsantrasyon gradyanına karşı aktif olarak gerçekleşir. C vitamininin oksitlenmiş formlarının taşınması, glikoz taşıyıcıları (GLUT1, GLUT3 ve GLUT4) aracılığıyla kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla gerçekleşir. C vitamininin doza bağılı böbrek regülasyonu, düşük alımlarda vücutta korunmasını, yüksek alımlarda ise plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesini sağlar. Başka bir çalışmada ise günde 200 mg C vitamini oral alımında biyoyararlanımın tam olduğu gösterilmiştir. Ancak, SVCT'lerin doygunluğu ve böbreklerden atılımın artması nedeniyle, günde 1000 mg'ın üzerindeki dozlarda biyoyararlanım %50'nin altına düşmektedir (Levine et al. 2011).

Gıdalardan ağız yoluyla alındığında (günde ~300 mg C vitaminine kadar) plazma C vitamini konsantrasyonları yaklaşık 70-85 $\mu\text{mol/L}$ civarında maksimum düzeye ulaşır. Ancak plazma düzeylerinin doygunluğu, ek takviyelerle sağlanan günlük 1000 mg C vitamini alımıyla tamamlanır. Sağlıklı yetişkinlerde çok daha yüksek oral takviye dozları (2500 mg'a kadar) plazmada yalnızca biraz daha yüksek C vitamini konsantrasyonları ($<250 \mu\text{mol/L}$) üretir. İntravenöz C vitamini

infüzyonu, bağırsaktaki C vitamini emilimi düzenlemesini atlatarak plazma C vitamini konsantrasyonlarını büyük oranda arttırarak 25-30 mmol/L'ye kadar çıkarır. C vitamini konsantrasyonu, SVCT taşıyıcılarından yoksun olan ve plazma C vitamini konsantrasyonu ile dengelenen eritrositler hariç, vücudun hemen hemen tüm dokularında plazmaya göre daha yüksektir. Plazma C vitamini konsantrasyonları, doku konsantrasyonlarına kıyasla C vitamini alımındaki akut değişikliklere karşı daha hassastır. Ancak daha kronik düşük alımlarda plazma ve doku depoları arasında daha güçlü bir korelasyon vardır (Mason et al. 2014).

1.4. Güvenlik Çalışmaları

Oral C vitamini takviyeleri kullanılarak yapılan klinik çalışmalara göre, C vitamininin geniş bir dozaj aralığı kullanıldığında farklı insan popülasyonu gruplarında büyük ölçüde güvenli olduğu gösterilmiştir. Yüksek dozda C vitamini metabolizmasının oksalat kristal oluşumunu arttırdığı ve dolayısıyla böbrek taşı oluşumu riskine yol açtığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, hem taş oluşturan hem de taş oluşturmeyen bireylerde günde 1000-2000 mg dozlarında idrar oksalatında orta düzeyde artış bulunmuştur. Bu nedenle, taş oluşturduğu bilinen bireylerde günde <2000 mg C vitamini önerilmesine yol açmıştır. Ancak insanlarda yapılan birçok klinik çalışma, yüksek doz oral C vitamini takviyesi ile normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilerde oksalat oluşumunun önemli ölçüde artması arasında bir ilişki olduğunu ortaya koyamamıştır. Bu nedenle son dönem böbrek hastalığı olan

bireylerde C vitamini takviyesinin günde <500 mg ile sınırlandırılması ihtiyatlı bir yaklaşım olabilir (Robitaille et al. 2009).

Yüksek doz C vitamini takviyelerinin kullanımı ve genetik olarak demirin aşırı yüklenmesi bozuklukları (örneğin hemokromatozis veya beta-talasemi) olan kişilerle ilgili olarak da endişeler ortaya çıkarmıştır. C vitamini, hem'e sahip olmayan demir emilimini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca bu vitamin, aşırı demir durumunda potansiyel bir prooksidandır. Bu nedenle, yüksek C vitamini dozlarının bu bireylerde demir emilimini aşırı arttırabileceği ve zararlı ROS oluşumunu teşvik edebileceği öne sürülmüştür. Aşırı demirin vücuttaki organlara taşınarak hasara ve hastalıklara yol açabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu hasta gruplarında C vitamini takviyesinin güvenlik profilini araştırarak klinik veriler hala yetersizdir. Ayrıca, bazı uzmanlar hemokromatozisli bireylerin takviyelerden aldıkları C vitamini alımını günde 500 mg ile sınırlamalarını önermektedir (Massey et al. 2005).

1.5. C Vitamini'nin Hastalıklara Karşı Etkileri

C vitamininin oral ve intravenöz tedavi dozlarının geniş ölçüde değişmesi, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, kanser ve sepsis gibi kronik hastalıkların yönetimi de dahil olmak üzere insanlarda çok sayıda klinik ve sağlık koşulunda araştırılmıştır. Ancak, daha önceki çalışmalarda uygun tedavi dozu, dozlama süresi ve C vitamininin spesifik biyolojik hedefleri gibi faktörlerin gerekçelerinin klinik araştırma öncesinde genellikle iyi bir şekilde belirlenmediğinin kabul edilmesi gerekir. Uygun çalışma tasarımında diğer olası kritik faktörler, örneğin katılımcıların başlangıç C vitamini durumu ve karşılaştırmalı plasebo uygulanan gruplarda

diyetle alınan C vitamini alımının dikkate alınması sıklıkla göz ardı edilmiştir (Lykkesfeldt ve Poulsen, 2010).

1.6. C Vitamini'nin Diyabete Karşı Etkileri

Redoks düzenleyici biyolojik etkileriyle uyumlu olarak, elde edilen kanıtlar C vitamini takviyesinin diyabetli kişilerde oksidatif stresin bazı belirteçlerini azaltabileceğini göstermektedir. Bu konuda yapılan meta-analizlerde, C vitamini takviyesinin tip 2 diyabetli kişilerde plazma malondialdehit düzeylerini önemli ölçüde azalttığı ortaya konulmuştur. Diyabetli kişilerde, kandaki oksitlenmiş C vitamini (DHA) konsantrasyonu, azalmış C vitamini formlarına kıyasla daha yüksek olabilir. Bu durum, artan oksidasyonu veya bozulmuş C vitamini geri dönüşümünü yansıtır. Ancak, bu tür bulguların yapay olması da mümkündür. Son çalışmalar, numune toplama, işleme ve depolama sırasında C vitamini stabilitesini etkileyen faktörlerin daha fazla dikkate alınmasıyla, DHA konsantrasyonlarının düşük veya önemsiz olabileceğini göstermektedir. Diyabetli kişilerde daha düşük C vitamini konsantrasyonları için önerilen çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Bunlar arasında; yetersiz beslenme alımı, glikoz taşıyıcılarının glikozla rekabeti nedeniyle hücresel alımın azalması da dahil olmak üzere bozulmuş biyoyararlanım, artan idrar kayıpları ve fazla redoks dönüşümü sonucu daha fazla kullanım da yer almaktadır. Patolojik oksidatif ve nitrozatif stresleri azaltmanın yanı sıra eksik veya yetersiz C vitamini durumunun iyileştirilmesi, C vitamini takviyesi yoluyla diyabet yönetiminde merkezi öneme sahip olabilir (Stankova et al. 1984).

1.7. C Vitamini'nin Diyabetteki Risklerin Önlenmesindeki Etkileri

Diyabet patogeneğinde redoks değışikliklerinin nedensel rolü göz önüne alındığında, bazı araştırmaların C vitamini takviyesinin diyabetin önlenmesindeki etkilerine odaklandığı görölmektedir. Prospektif kohort çalışmalarından elde edilen bazı kanıtlar, diyetle alınan C vitamini alımı veya C vitamini durumu ile tip 2 diyabet gelişimi arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, tip 2 diyabetin birincil önlenmesinde C vitamini takviyesini destekleyen randomize kontrollü çalışmalardan (RCT) elde edilmiş güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. Aslında, C vitamini takviyesinin tip 2 diyabetin birincil önlenmesi üzerindeki etkilerini araştıran RCT'lerin sayısı oldukça azdır (Mattila et al. 2020).

C vitamini durumu tip 1 diyabet riskini de etkileyebilir. Tip 1 diyabet için genetik riski artmış çocuklarda plazma C vitamini konsantrasyonlarının adacık otoimmünitesi riskiyle ters orantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca yakın zamanda doğumdan sonra DHA konsantrasyonlarının artmasının, glutamat asit dekarboksilaz (GAD) ve insüline karşı pankreas adacık otoantikorlarının üretim riskini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Bu bulgunun önemi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, DHA'nın izole pankreas adacıklarında glikoz aracılı insülin salgılanmasını inhibe ettiği ve kemirgenlerde diyabeti tetiklediği gösterilmiştir. Oksidatif stres veya bozulmuş C vitamini geri dönüşümü sonucu değışen oksitlenmiş-indirgenmiş C vitamini durumu, beta hücre fonksiyonlarındaki bozulmalar yoluyla tip 1 diyabet riskini potansiyel olarak değıştirebilir. Diğer gözlemsel çalışmalarda, İsveç'te yapılan prospektif bir vaka-kontrol çalışmasında diyetle alınan C

vitamininin tip 1 diyabet geliştirme olasılığını değiştirmedeği görülmüştür. Ayrıca bir doğum kohortu çalışmasında annenin C vitamini alımının adacık otoimmünitesi veya tip 1 diyabet riskini değiştirmedeği bulunmuştur. Bunun yanı sıra, kesitsel ve prospektif çalışmalarda C vitamini için daha güçlü destekleyici kanıtlar bulunmaktadır. Diyabetli kişilerde bildirilen düşük C vitamini konsantrasyonlarının, hastalığın gelişiminde nedensel bir faktör olmaktan ziyade hastalığın bir sonucu olması mümkündür (Hercberg et al. 2009).

1.8. C Vitamini'nin Kardiyovasküler Hastalıklara Karşı Etkileri

C vitamini takviyesinin, özellikle diyabetli kişilerde kardiyovasküler hastalık görülme sıklığı üzerindeki etkilerini araştıran çok az sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. 15 yıllık takip süresine sahip bir gözlemsel kohort çalışmasında, ek olarak C vitamini alımının en yüksek beşte birlik diliminde (özellikle ≥ 300 mg/gün) menopoza sonrası kadınlarda kardiyovasküler hastalık ölüm riskinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise günde 500 mg C vitamini ve 12 ay boyunca Metformin tedavisi birlikte uygulanmıştır. Bu çalışmada tip 2 diyabetli katılımcılarda 10 yıllık kardiyovasküler hastalık geliştirme riski için Framingham skorunda %47'lik bir azalma bulunmuştur. Buna karşılık, metformin ve plasebo kombinasyonundaki katılımcılarda Framingham risk puanında iyileşme görülmemiştir (de Paula et al. 2017).

1.9. C Vitamininin Kan Basıncı Üzerindeki Etkisi

Gözlemsel çalışmalarda, C vitamini durumu çeşitli popülasyon gruplarında kan basıncıyla ters orantılı olarak ilişkilendirilmiştir. Bazı

meta-analizlerde diyabetli kişilerde C vitamini takviyesinin brakial sistolik ve diyastolik kan basıncını anlamlı derecede düşürdüğü bulunmuştur. Tip 2 diyabetli kişilerde yapılan bir meta-analizde, C vitamini takviyesinin sistolik kan basıncını (SBP) 6,27 [95%CI -9,60, 2,95] mmHg ve diyastolik kan basıncını (DBP) 3,77 [95%CI -6,13, 1,42] mmHg azalttığı tespit edilmiştir. Kan basıncındaki bu iyileşme düzeyleri klinik olarak anlamlı değişikliklerle tutarlıdır. Diğer ek hipotansif tedavilerle karşılaştırılabilir düzeydedir. Gözlemlenen etkilere ilişkin kanıt kalitesi, GRADE önerileri kullanılarak SBP için orta, DBP için ise çok düşük olarak değerlendirilmiştir. Dolayısıyla, C vitamini takviyesinin diyabetli kişilerde kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yardımcı olmak için yararlı bir yardımcı hipotansif tedavi olması mümkündür. Ancak, destekleyici kanıtların çoğu, klinik kan basıncı ölçümlerinin "anlık" zaman dilimlerine dayandığı görülmektedir (Gunawan et al. 2019).

1.10. C Vitamininin Endotel Fonksiyonu Üzerindeki Etkisi

Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz patogenezinde temel bir faktördür. Diyabetli kişilerde endotel disfonksiyonu artmış ve endotel progenitör hücre seviyeleri daha düşüktür. Ayrıca, diyabetli kişilerde kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski, altta yatan endotel disfonksiyonu ile anlamlı şekilde ilişkilidir. Yayımlanmış meta-analizlerde gösterildiği gibi, C vitamini takviyesinin endotel fonksiyon ölçümleri üzerindeki etkileri konusunda RCT'lerden elde edilen kanıtlar karışıktır. Yapılan çalışmalarda, ultrason, venöz oklüzyon pletismografisi, nabız dalga hızı, iyontoforez ve nabız genlik tonometrisi gibi ölçüm yöntemleri kullanılmıştır. RCT'lerin meta-analizinde

diyabetli katılımcılarda yapılan bir alt grup analizinde endotel fonksiyonunda önemli bir iyileşme [SMD 0,52, %95CI 0,21, 0,82] bildirilmiştir (Ashor et al. 2014).

1.11. C Vitamininin Kan Lipitleri Üzerindeki Etkisi

Dislipidemi, diyabetli kişilerin önemli bir kısmında görülür. Ayrıca, diyabetli kişilerde ateroskleroz ile serum kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları arasında bir ilişki vardır. Bu konudaki veriler, dislipideminin iyileştirilmesinin diyabetli kişilerde kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite riskini azaltabileceğini göstermektedir. Son zamanlarda yapılan RCT meta-analizleri, diyabetli kişilerde C vitamini takviyesinin lipitler üzerindeki etkilerini bildirmiştir. C vitamini takviyesinin toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliseritler üzerindeki etkilerine dair bulgular karışıktır. Ancak yapılan bir meta-analizde, C vitamininin toplam kolesterol ve trigliseritler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşürücü etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Polidori et al. 2004).

1.12. Diyabetik Nefropati Üzerindeki Etkiler

Oksidatif stres, diyabetik nefropatinin patofizyolojisinde rol oynar. Ancak çeşitli antioksidan tedavilerle yapılan klinik çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir (Iraz et al. 2015). Tip 2 diyabette ve daha şiddetli diyabetik nefropatisi olan hastalarda, ciddi komplikasyonları olmayan hastalara göre daha düşük C vitamini konsantrasyonları tespit edilmiştir. Diyabetli kişilerde yapılan RCT'lerin yakın zamanda yapılan bir meta-analizinde, günde 500 mg ile 6 g aralığında C vitamini takviyesinin idrar albümin atılımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin

olmadığı bulunmuştur. Ancak C vitamini ve E vitamini çalışma verileri toplu olarak değerlendirildiğinde önemli azalmalar bulunmuştur. Ancak, diyabetik nefropati için C vitamini tedavisini tek başına tedavi olarak veya diğer tedavilerle birlikte araştıran klinik çalışma sayısı çok azdır. Bunlar genellikle örneklem büyüklüğü olarak küçüktür (14-76 katılımcı) ve nispeten daha kısa tedavi süresine sahiptir (4-12 hafta takviye). Bu nedenle, çoğu çalışma, diyaliz veya böbrek nakli ihtiyacı gibi ölçümlerle son evre böbrek hastalığına ilerlemeyi ölçmek yerine, yalnızca UAE veya glomerüler filtrasyon hızı gibi böbrek fonksiyonu belirteçlerini ölçmeye odaklanmaktadır. Dolayısıyla, diyabetik nefropatide C vitamini takviyesinin etkinliğini belirlemek için, son evre böbrek hastalığına ilerlemeyi de inceleyebilecek örneklem büyüklükleri ve takip süreleri içeren yüksek kaliteli RCT'lere ihtiyaç vardır (Pena et al. 2020).

1.13. Makrovasküler Komplikasyonlar Üzerindeki Etkiler

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları çoğunlukla koroner kalp hastalığı, felç ve periferik arter hastalığına yol açan hızlanmış aterosklerozla ilişkilidir. Kardiyomiyopati, en azından kısmen aterosklerozdan bağımsız olarak ortaya çıkabilen, ancak diyabette sıklıkla makrovasküler bir komplikasyon olarak da görülen daha karmaşık bir patolojidir. Her ne kadar birçok klinik çalışma diyabet ile damar hastalıkları arasında bir bağlantı olduğunu saptamış olsa da, diyabetli kişilerde genellikle hipertansiyon, dislipidemi ve endotel disfonksiyonu gibi başka risk faktörleri de mevcuttur. Bunların hepsi C vitamininden bir dereceye kadar etkilenir. Bununla birlikte, diyabetli kişilerde C vitamininin makrovasküler komplikasyonlar üzerindeki etkisini inceleyen randomize kontrollü çalışmaların eksikliği dikkat

çekicidir. Damar hastalığı riski yüksek 20.536 kişinin katıldığı Kalp Koruma Çalışmasında, %29'u diyabet hastası olan kişiler, plasebo veya günde 250 mg C vitamini, 600 mg E vitamini ve 20 mg beta-karoten içeren bir antioksidan kokteyli alacak şekilde randomize edilmiştir. Beş yıllık takipte, antioksidan takviyesinin herhangi bir faydası veya zararı olmadığı belirtilmiştir (Yarsan ve Aktaş, 2012). Ayrıca takviyenin, herhangi bir vasküler olay veya mortalite üzerinde etkisi olmadığı da ortaya konulmuştur. Alt grup analizinde, diyabetli 6000 katılımcı arasında antioksidan takviyesinin faydasına dair bir kanıt bulanamamıştır. Diyabetli bu kohortta hipoglisemi, oksidatif stres ve kardiyovasküler risk faktörleri gibi ilgili faktörlere ilişkin daha ileri alt grup analizleri bilinmemektedir. Bu nedenle, diyabetli kişilerde mütevazı dozlarda (~günde 1 g) tek başına oral takviye olarak C vitamininin makrovasküler hastalıklara fayda sağlayıp sağlamadığı henüz belirlenmemiştir (Giacco ve Brownlee, 2010).

KAYNAKÇA

- Affenberger, S., Vidal-Alaball, J., Henoun, N., Zimmer, J., Kaltenbach, G. (2007). B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract*, 56(7), 537-542.
- Agrawal, S., Agrawal, A., Said, H.M. (2016). Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 311, 386-391.
- Aktaş, İ. (2016). Kilis keçilerinde geleneksel ve uzun etkili oksitetrasiklin müstahzarlarının farmakokinetiği, [Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi].
- Aktaş, İ., Altıntaş, L., Çakır, E.O., Demir, O., Yarsan, E. (2019). Pharmacokinetics of enrofloxacin following intravenous and intramuscular administration in kilis goats. *International Journal of Veterinary and Animal Research*, 2(1), 11-15.
- Aktaş, İ., Sevimli, M. (2020). Protective effects of silymarin on brain injury in rats. *Van Vet J*, 31, 87-92.
- Aktas, I., Bayram, D. (2020). Investigation of the effects of silymarin on valproic acid-induced kidney damage in rats. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(1), 42-48.
- Aktas, I., Ozgocmen, M. (2020). The treatment effect of silymarin on heart damage in rats. *Annals of Medical Research*, 27(3), 948.
- Aktaş, İ., Gür, F.M., Özgöçmen, M. (2020). Silymarin ameliorates valproic acid-induced pancreas injury by decreasing oxidative

stress. International Journal of Veterinary and Animal Research, 3(2), 34-38.

Aktas, I., Gur, F.M. (2021). The effects of thymoquinone and β -aminoisobutyric acid on brain tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Vet Anim Res, 4, 1-6.

Aktaş, İ., Yahyazadeh, A. (2022). Protective potential of misoprostol against kidney alteration via alleviating oxidative stress in rat following exposure to paclitaxel. Tissue and Cell, 79, 101966.

Aktaş İ., Gür F.M., Bilgiç, S. (2024a). Protective effect of misoprostol against paclitaxel-induced cardiac damage in rats. Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 171, 106813

Aktaş İ., Gür, F.M., Martínez, J.L., Bilgiç, S., Körkoca, H. (2024b). Protective effects of silymarin against paclitaxel-induced cardiac toxicity. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat, 23(5), 749-759.

Aktaş, İ., Gür, F.M., Bilgiç, S. (2025a). Protection of lutein against the toxic effect of cisplatin on liver in male rat. Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 10(4), 1-10

Aktas, I., Bilgiç, S., Gur, F.M. (2025b). Protection of naringenin against 5-fluorouracil toxicity in the liver. Tissue and Cell, 96(6), 103023.

Aktaş, İ., Satılmış, M. (2025a). Vitamin C in animals of economic value. Ejons, 9(1), 117-123.

- Aktaş, İ., Satılmış, M. (2025b). Sisplatin kaynaklı pankreas toksisitesine karşılık luteinin koruyuculuğu. *Ejons*, 9(1), 124-129.
- Aktaş, İ., Bilgiç, S. (2025a). Human health and selenium. *EJONS*, 9(2), 153-169.
- Aktaş, İ., Bilgiç, S. (2025b). Lutein's protection against cisplatin's pulmonary toxicity. *EJONS*, 9(2), 170-177.
- Alim, U., Bates, D., Langevin, A., et al. (2017). Thiamine prescribing practices for adult patients admitted to an internal medicine service. *Can J Hosp Pharm*, 70(3), 179-187.
- Arcot, J., and Shrestha, A. (2005). Folate: Methods of analysis. *Trends in Food Science and Technology*, 16(6-7), 253-66.
- Ashor, A.W., Lara, J., Mathers, J.C., Siervo, M. (2014). Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*, 235(1), 9-20.
- Attaluri, P., Castillo, A., Edriss, H., Nugent, K. (2018). Thiamine deficiency: an important consideration in critically ill patients. *Am J Med Sci*, 356(4), 382-390.
- Azırak, S., Bilgiç, S., Korkmaz, D.T., Armağan, İ., Özer, M.K. (2025). Thymoquinone prevents valproic acid-induced hepatotoxicity via modulation of cytochrome P450, PPARs, and apoptotic pathways. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 28(7), 899-906.

- Bâ, A. (2008). Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol*, 28(7), 923-31.
- Bailey, L.B., Stover, P.J., McNulty, H., Fenech, M.F., Gregory, J.F. et al. (2015). Biomarkers of nutrition for development-folate review. *J Nutr*, 145, 1636-1680.
- Bilgic, S., Tastemir Korkmaz, D., Azirak, S., et al. (2021). Olanzapine-induced renal damages and metabolic side effects: the protective effects of thymoquinone. *Annals of Medical Research*, 25(1), 0070-0075.
- Bilgiç, S., Gür, F.M., Aktaş. I. (2022). Biochemical and histopathological investigation of the protective effect of lutein in rat kidney exposed to cisplatin. *Medical Records-International Medical Journal*, 4(3), 433-438.
- Bilgiç, S., Aktaş. I. (2022). Investigation of protective effects of misoprostol against paclitaxel-induced ovarian damage in rats. *Ann Med Res*, 29(3), 233-239.
- Bilgiç, S., Özgöçmen, M., Ozer. M.K. (2023). Thymoquinone ameliorates amikacin induced oxidative damage in rat brain tissue. *Biotechnic & Histochemistry*, 98(1), 38-45.
- Birnbaum, G., Stulc, J. (2017). High dose biotin as treatment for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 18, 141-143.

- Blancquaert, D., Storozhenko, S., Loizeau, K., De Steur, H., De Brouwer, V. et al. (2010). Folates and folic acid: From fundamental research toward sustainable health. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 29(1), 14-35.
- Briani, C., Dalla Torre, C., Citton, V. et al. (2013). Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*, 5(11), 4521-4539.)
- Bruce, W.R., Furrer, R., Shangari, N., O'Brien, P.J., Medline, A., Wang, Y. (2003). Marginal dietary thiamin deficiency induces the formation of colonic aberrant crypt foci (ACF) in rats. *Cancer Lett*, 202, 125-129.
- Buehler, B.A. (2011). Vitamin B2: Riboflavin. *J. Evid. Based Complement Altern Med*, 16, 88-90.
- Calingasan, N.Y., Chun, W.J., Park, L.C., Uchida, K., Gibson, G.E. (1999). Oxidative stress is associated with region-specific neuronal death during thiamine deficiency. *J Neuropathol Exp Neurol*, 58, 946-958.
- Camarena, V., Wang, G. (2016). The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci CMLS*, 73(8), 1645-1658.
- Carr, A.C., Lykkesfeldt, J. (2021). Discrepancies in global vitamin C recommendations: a review of RDA criteria and underlying health perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 61(5), 742-755.

- Chatterjee, N.S., Kumar, C.K., Ortiz, A., Rubin, S.A., Said, H.M. (1999). Molecular mechanism of the intestinal biotin transport process. *Am J Physiol*, 277, 605-613.
- Chen, M., Zhang, L., Wang, Q., Shen, J. (2013). Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy: A systematic review. *PLoS ONE*, 8, e72245.
- Choi, H.J., Jang, S.Y., Hwang, E.S. High-dose nicotinamide suppresses ROS generation and augments population expansion during CD8(+) T cell activation. *Mol Cells*, 2015, 38, 918-924.
- Comin-Anduix, B., Boren, J., Martinez, S., Moro, C., Centelles, J.J. et al. (2001). The effect of thiamine supplementation on tumour proliferation. A metabolic control analysis study. *Eur J Biochem*, 268, 4177-4182.
- Corbett, A.J., Eckle, S.B., Birkinshaw, R.W., Liu, L. et al. (2014). T-cell activation by transitory neo-antigens derived from distinct microbial pathways. *Nature*, 509, 361-365.
- Courtemanche, C., Elson-Schwab, I., Mashiyama, S.T., Kerry, N., Ames, B.N. (2004). Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8⁺ T lymphocytes in vitro. *J Immunol*, 173, 3186-3192.
- Cruickshank, A.M., Telfer, A.B., Shenkin, A. (1988). Thiamine deficiency in the critically ill. *Intensive Care Med*, 14, 384-387.

- Cunha, N.M.D., Georgousopoulou, E.N., Boyd, L., Sturm, J. et al. (2019). Relationship between B-vitamin biomarkers and dietary intake with apolipoprotein E ϵ 4 in alzheimer's disease dietary intake with apolipoprotein E 3 4 4in. *J Nutr Gerontol. Geriatr*, 38, 173-195.
- Dakshinamurti, K., Sharma, S., Geiger, J.D. (2003). Neuroprotective actions of pyridoxine. *Biochim Biophys Acta*, 1647(1-2), 225-229.
- Daugherty, M., Polanuyer, B., Farrell, M., Scholle, M., Lykidis, A. et al. (2002). Complete reconstitution of the human coenzyme a biosynthetic pathway via comparative genomics. *J Biol Chem*, 277, 21431-21439.
- de Paula, T.P., Kramer, C.K., Viana, L.V., Azevedo, M.J. (2017). Effects of individual micronutrients on blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*, 7, 40751.
- Devalia, V., Hamilton, M.S., Molloy, A.M. (2014). British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*, 166(4), 496-513.
- DiSorbo, D.M., Wagner, R.Jr., Nathanson, L. (1985). In vivo and in vitro inhibition of B16 melanoma growth by vitamin B6. *Nutr Cancer*, 7, 43-52.

- Erdmann, J., Wiciński, M., Wódkiewicz, E., Nowaczewska, M. (2021). Effects of energy drink consumption on physical performance and potential danger of inordinate usage. *Nutrients*, 13, 2506.
- Fanidi, A., Carreras-Torres, R., Larose, T.L., Yuan, J.M., Stevens, V.L. et. al. (2019). Is high vitamin B12 status a cause of lung cancer? *Int J Cancer*, 145, 1499-1503.
- Ferreira, R.G., Matsui, T.C., Gomides, L.F., Godin, A.M., Menezes, G.B., de Matos Coelho, M., Klein, A. (2013). Niacin inhibits carrageenan-induced neutrophil migration in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 386, 533-540.
- Frank, L.L. (2015). Thiamin in clinical practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 39(5), 503-520.
- Galli, U., Colombo, G., Travelli, C., Tron, G.C., Genazzani, A.A., Grolla, A.A. (2020). Recent advances in NAMPT inhibitors: A novel immunotherapeutic strategy. *Front Pharmacol*, 11, 656.
- Galluzzi, L., Vacchelli, E., Michels, J., Garcia, P., Kepp, O. et al. (2013). Effects of vitamin B6 metabolism on oncogenesis, tumor progression and therapeutic responses. *Oncogene*, 32, 4995-5004.
- Gasperi, V., Sibilano, M., Savini, I., Catani, M.V. (2019). Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications. *Int J Mol Sci*, 20(4), 974.

- Gebhard, K.J., Gridley, D.S., Stickney, D.R., Shulz, T.D. (1990). Enhancement of immune status by high levels of dietary vitamin B-6 without growth inhibition of human malignant melanoma in athymic nude mice. *Nutr Cancer*, 14, 15-26.
- Gheita, A.A., Gheita, T.A., Kenawy, S.A. (2020). The potential role of B5: A stitch in time and switch in cytokine. *Phytother Res*, 34(2), 306-314.
- Giacco, F., Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*, 107(9), 1058-1070.
- Green, R. (2017). Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*, 129(19), 2603-2611.
- Gunawan, F., Ng, H.Y., Gilfillan, C., Anpalahan, M. (2019). Ambulatory blood pressure monitoring in type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Curr Hypertens Rev*, 15(2), 135-143.
- Gür, F.M., Aktaş, İ. (2020). The localization of ER α and ER β in rat testis and epididymis. *Ann Med Res*, 27(10), 2534-9.
- Gür, F.M., Bilgiç, S., (2022). A synthetic prostaglandin E1 analogue, misoprostol, ameliorates paclitaxel-induced oxidative damage in rat brain. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 162, 106663.
- Gür, F.M., Aktaş, İ. (2022). Silymarin protects kidneys from paclitaxel-induced nephrotoxicity. *Turkish JAF Sci Tech*, 10(3), 452-458.

- Hatami, M., Vahid, F., Esmacil Akbari, M., Sadeghi, M., Ameri, F., Eini-Zeinab, H., Jamshidi-Naeini, Y., Hossein Davoodi, S. (2019). The vitamins involved in one-carbon metabolisms are associated with reduced risk of breast cancer in overall and subtypes. *Int J Vitam Nutr Res*, 90, 131-140.
- Hayashi, A., Mikami, Y., Miyamoto, K., Kamada, N., Sato, T. et al. (2017). Intestinal dysbiosis and biotin deprivation induce alopecia through overgrowth of *Lactobacillus murinus* in mice. *Cell Rep*, 20(7), 1513-1524.
- Hereberg, S., Czernichow, S., Galan, P. (2009). Vitamin C concentration and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 169(6), 634.
- Herrmann, W., Obeid, R. (2008). Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int*, 105(40), 680-685.
- Hirsch, J.A., Parrott, J. (2012). New considerations on the neuromodulatory role of thiamine. *Pharmacology*, 89, 111-116.
- Honein, M.A., Paulozzi, L.J., Mathews, T.J., Erickson, J.D., Wong, L.Y. (2001). Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA*, 285, 2981-2986.
- Honore, P.M., Jacobs, R., Hendrickx, I., De Waele, E., Spapen, H.D. (2016). Adjuvant vitamin C treatment in sepsis-how many oranges a day keep (vasopressor-dependent) septic shock away? *J Thorac Dis*, 8(9), 993-995.

- Hoppner, K., Lampi, B. (1993). Folate retention in dried legumes after different methods of meal preparation. *Food Reviews International*, 26, 45-48.
- Hurlock, L., Lee, M. (2012). Potential health problems with the use of energy drinks. *West Indian Med J*, 61(1), 1-2.
- Huskisson, E., Maggini, S., Ruf, M. (2007). The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *J Int Med Res*, 35, 277-289.
- Iraz, M., Bilgiç, S., Şamdancı, E., et al. (2015). Preventive and early therapeutic effects of β -glucan on the bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19, 1505-1516.
- Isenberg-Grzeda, E., Kutner, H.E., Nicolson, S.E. (2012). Wernicke-Korsakoff syndrome: Under-recognized and under-treated. *Psychosomatics*, 53(6), 507-516.
- Jacques, P.F., Kalmbach, R., Bagley, P.J., Russo, G.T. et al. (2002). The relationship between riboflavin and plasma total homocysteine in the framingham o spring cohort is influenced by folate status and the c677t transition in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr*, 132, 283-288.
- Kaferle, J., Strzoda, C.E. (2009). Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician*, 79(3), 203-208.
- Kamen, B.A., Smith, A.K. (2004). A review of folate receptor alpha cycling and 5-methyltetrahydrofolate accumulation with an

emphasis on cell models in vitro. *Adv Drug Deliv Rev*, 56, 1085-1097.

Kassem, H., Wafaie, A., Alsuhbani, S., Farid, T. (2014). Biotin-responsive basal ganglia disease: Neuroimaging features before and after treatment. *Am J Neuroradiol*, 35, 1990-1995.

Ka' zmierek-Bara'nska, J., Boguszevska, K., Adamus-Grabicka, A., Karwowski, B.T. (2020). Two faces of vitamin C-antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients*, 12(5), 1501.

Kennedy, D.O. (2016). B Vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy--A Review. *Nutrients*, 27, 8(2), 68.

Kerns, J.C., Arundel, C., Chawla, L.S. (2015). Thiamin deficiency in people with obesity. *Adv Nutr Int Rev J*, 6, 147-153.

Kim, Y.I. (2004). Folate and DNA methylation: A mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 13, 511-519.

Kurian, M.A., Hayflick, S.J. (2013). Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): Review of two major neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) phenotypes. *Int Rev Neurobiol*, 110, 49-71.

Kuroishi, T. (2015). Regulation of immunological and inflammatory functions by biotin. *Can J Physiol Pharmacol*, 93, 1091-1096.

- Lan, X., Field, M.S., Stover, P.J. (2018). Cell cycle regulation of folate-mediated one-carbon metabolism. *Wiley Interdisciplinary Reviews Systems Biology and Medicine*, 10(6), e1426.
- Lee, J.H., Ahn, S.Y., Lee, H.A., Won, K.S., Chang, H.W., Oh, J.S., Kim, H.W. (2018). Dietary intake of pantothenic acid is associated with cerebral amyloid burden in patients with cognitive impairment. *Food Nutr Res*, 62, 10.
- Levine, M., Padayatty, S.J., Espey, M.G. (2011). Vitamin C: A concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Adv Nutr*, 2(2), 78-88.
- Lheureux, P., Penaloza, A., Gris, M. (2005). Pyridoxine in clinical toxicology: A review. *Eur J Emerg Med*, 12(2), 78-85.
- Li, S., Chen, X., Li, Q. et al. (2016). Effects of acetyl- L- carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Diabetes Investig*, 7, 777-785.
- Liang, Q., Wang, K., Shariful, I., Ye, X., Zhang, C. (2020). Folate content and retention in wheat grains and wheat-based foods: Effects of storage, processing, cooking methods. *Food Chemistry*, 333, 127459.
- Lienhart, W.D., Gudipati, V., Macheroux, P. (2013). The human flavoproteome. *Arch Biochem Biophys*, 15, 150-162.

- Liu, X., Montissol, S., Uber, A., Ganley, S., Grossestreuer, A.V. et al. (2018). The effects of thiamine on breast cancer cells. *Molecules*, 23, 1464.
- Luu, H.N., Wang, R., Jin, A., Koh, W.P., Yuan, J.M. (2021). The association between dietary vitamin B12 and lung cancer risk: Findings from a prospective cohort study. *Eur J Cancer Prev*, 30(3), 275-281.
- Lykkesfeldt, J., Poulsen, H.E. (2010). Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *Br J Nutr*, 103(9) 1251-1259.
- Machado, D., Shishido, S.M., Queiroz, K.C., Oliveira, D.N. et al. (2013). Irradiated riboflavin diminishes the aggressiveness of melanoma in vitro and in vivo. *PLoS ONE*, 8, e54269.
- Magnúsdóttir, S., Ravcheev, D., de Crécy-Lagard, V., Thiele, I. (2015). Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet*, 6, 148.
- Marashly, E.T., Bohlega, S.A. (2017). Riboflavin has neuroprotective potential: Focus on Parkinson's disease and migraine. *Front Neurol*, 8, 333.
- Martin, P. (2001). Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med*, 1(2), 197-207.)

- Martin, P.R., Singleton, C.K., Hiller-Sturmhofel, S. (2003). The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health*, 27(2), 134-142.
- Mason, S.A., Baptista, R., Della Gatta, P.A., Yousif, A., Russell, A.P., Wadley, G.D. (2014). High-dose vitamin C supplementation increases skeletal muscle vitamin C concentration and SVCT2 transporter expression but does not alter redox status in healthy males. *Free Radic Biol Med*, 77, 130-138.
- Mason, S.A., Trewin, A.J., Parker, L., Wadley, G.D. (2020). Antioxidant supplements and endurance exercise: current evidence and mechanistic insights. *Redox Biol*, 35, 101471.
- Massey, L.K., Liebman, M., Kynast-Gales, S.A. (2005). Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr*, 135(7), 1673-1677.
- Mathis, D., Shoelson, S.E. (2011). Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat Rev Immunol*, 11(2), 81.
- Mattila, M., Erlund, I., Lee, H.S. et al. (2020). Plasma ascorbic acid and the risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TEDDY study. *Diabetologia*, 63(2), 278-286.
- Mccarty, M.F., Dinicolantonio, J.J. (2017). Neuroprotective potential of high-dose biotin. *Med Hypotheses*, 109, 145-149.
- Mikkelsen, K., Stojanovska, L., Apostolopoulos, V. (2016). The effects of vitamin B in depression. *Curr Med Chem*, 23, 4317-4337.

- Mikkelsen, K., Prakash, M.D., Kuol, N., Nurgali, K., Stojanovska, L., Apostolopoulos, V. (2019). Anti-tumor effects of vitamin B2, B6 and B9 in promonocytic lymphoma cells. *Int J Mol Sci*, 20, 3763.
- Moallem, S.A., Hosseinzadeh, H., Farahi, S. (2008). A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J*, 12, 173-178.
- Nitto, T., Onodera, K. (2013). The linkage between coenzyme a metabolism and inflammation: Roles of pantetheinase. *J Pharmacol Sci*, 123, 1-8.
- Obeid, R., Fedosov, S.N., Nexo, E. (2015). Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano-and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res*, 59(7), 1364-1372.
- Obeid, R., Holzgreve, W., Pietrzik, K. (2019). Folate supplementation for prevention of congenital heart defects and low birth weight: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*, 9, 424-433.
- Osiezagha, K., Ali, S., Freeman, C. et al. (2013). Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci*, 10(4), 26-32.
- Page, G., Laight, D., Cummings, M. (2011). Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract*, 65(6), 684-690.

- Parra, M., Stahl, S., Hellmann, H. (2018). Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. *Cells*, 7(7), 84.
- Partearroyo, T., Úbeda, N., Montero, A., Achón, M., Varela-Moreiras, G. (2013). Vitamin B(12) and folic acid imbalance modifies NK cytotoxicity, lymphocytes B and lymphoproliferation in aged rats. *Nutrients*, 5, 4836-4848.
- Patel, D.P., Swink, S.M., Castelo-Soccio, L. (2017). A review of the use of biotin for hair loss. *Skin Appendage Disord*, 3(3), 166-169.
- Pawlak, R. (2015). Is vitamin B12 deficiency a risk factor for cardiovascular disease in vegetarians? *Am J Prev Med*, 48, 11-26.
- Pena, G., Kuang, B., Cowled, P., et al. (2020). Micronutrient status in diabetic patients with foot ulcers. *Adv Wound Care*, 9(1), 9-15.
- Pinto, J.T., Zemleni, J. (2016). Riboflavin. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 7(5), 973-5.
- Plantone, D., Pardini, M., Rinaldi, G. (2021). Riboflavin in neurological diseases: A narrative review. *Clin Drug Investig*, 41(6), 513-527.
- Polidori, M.C., Mecocci, P., Levine, M., Frei, B. (2004). Short-term and long-term vitamin C supplementation in humans dose-dependently increases the resistance of plasma to ex vivo lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys*, 423(1), 109-115.

- Porter, K., Hoey, L., Hughes, C.F., Ward, M., McNulty, H. (2016). Causes, consequences and public health implications of low B-vitamin status in ageing. *Nutrients*, 8, 725.
- Pouyet, L., Roisin-Bouay, C., Clément, A., Millet, V. et al. (2010). Epithelial vanin-1 controls inflammation-driven carcinogenesis in the colitis-associated colon cancer model. *Inflamm Bowel Dis*, 16, 96-104.
- Powers, H.J. (2003). Riboflavin (Vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr*, 77, 1352-1360.
- Powers, H.J., Hill, M.H., Mushtaq, S., Dainty, J.R., Majsak-Newman, G., Williams, E.A. (2011). Correcting a marginal riboflavin deficiency improves hematologic status in young women in the united kingdom (ribofem). *Am J Clin Nutr*, 93, 1274-1284.
- Price, K.D., Price, C.S., Reynolds, R.D. (2001). Hyperglycemia-induced ascorbic acid deficiency promotes endothelial dysfunction and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 158(1), 1-12.
- Raichle, M.E. (2010). Two views of brain function. *Trends Cogn Sci*, 14, 180-190.
- Ravindran, P., Wiltshire, S., Das, K., Wilson, R.B. (2018). Vitamin C deficiency in an Australian cohort of metropolitan surgical patients. *Pathology*, 50(6), 654-658.

- Revuelta, J.L., Buey, R.M., Ledesma-Amaro, R., Vandamme, E.J. (2016). Microbial biotechnology for the synthesis of (pro)vitamins, biopigments and antioxidants: Challenges and opportunities. *Microb Biotechnol*, 9, 564-567.
- Robitaille, L., Mamer, O.A., Miller Jr., W.H. et al. (2009). Oxalic acid excretion after intravenous ascorbic acid administration. *Metab Clin Exp*, 58(2), 263-269.
- Romero, J.A., Kuczler, F.J. (1998). Isoniazid overdose: Recognition and management. *Am Fam Physician*, 57(4), 749-752.
- Sabui, S., Kapadia, R., Ghosal, A., Schneider, M. et al. (2018). Biotin and pantothenic acid oversupplementation to conditional SLC5A6 KO mice prevents the development of intestinal mucosal abnormalities and growth defects. *Am J Physiol Cell Physiol*, 315, 73-79.
- Scholl, T.O., Johnson, W.G. (2000). Folic acid: Influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr*, 71, 1295-303.
- Sghaier, R., Zarrouk, A., Nury, T., Badreddine, I. et al. (2019). Biotin attenuation of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, lipid metabolism alteration and beta-hydroxycholesterol-induced cell death in N-murine oligodendrocytes. *Free Radic Res*, 53, 535-561.
- Shen, J., Griffiths, P.T., Campbell, S.J., Uttinger, B., Kalberer, M., Paulson, S.E. (2021). Ascorbate oxidation by iron, copper and

reactive oxygen species: review, model development, and derivation of key rate constants. *Sci Rep*, 11(1), 7417.

Sriram, K., Manzanares, W., Joseph, K. (2012). Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract*, 27(1), 41-50.

Stabler, S.P. (2013). Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*, 368(2), 149-160.

Stahl, S.M. (2008). L-methylfolate: A vitamin for your monoamines. *J Clin Psychiatry*, 69, 1352-1353.

Stankova, L., Riddle, M., Larned, J., et al. (1984). Plasma ascorbate concentrations and blood cell dehydroascorbate transport in patients with diabetes mellitus. *Metab Clin Exp*, 33(4), 347-353.

Stephens, M., Havlicek, V., Dakshinamurti, K. (1971). Pyridoxine deficiency and development of the central nervous system in the rat. *J Neurochem*, 18(12), 2407-2416.

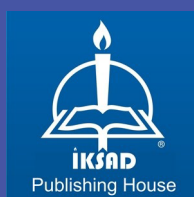
Suwannasom, N., Kao, I., Pruß, A., Georgieva, R., Bäumler, H. (2020). Riboflavin: The health benefits of a forgotten natural vitamin. *Int J Mol Sci*, 21(3), 950.

Takata, Y., Cai, Q., Beeghly-Fadiel, A., Li, H., Shrubsole, M.J. et al. (2012). Dietary B vitamin and methionine intakes and lung cancer risk among female never smokers in China. *Cancer Causes Control*, 23, 1965-1975.

- Tanaka, K., Hashimoto, T., Tokumaru, S., Iguchi, H., Kojo, S. (1997). Interactions between vitamin C and vitamin E are observed in tissues of inherently scorbutic rats. *J Nutr*, 127(10), 2060-2064.
- Thakur, K., Tomar, S.K., De, S. (2016). Lactic acid bacteria as a cell factory for riboflavin production. *Microb Biotechnol*, 9(4), 441-51.
- Thakur, K., Tomar, S.K., Singh, A.K., Mandal, S., Arora, S. (2017). Riboflavin and health: A review of recent human research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(17), 3650-60.
- Thompson, D.F., Saluja, H.S. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42, 394-403.
- Tracy, R. (2003). Emerging relationships of inflammation, cardiovascular disease and chronic diseases of aging. *Int J Obes*, 27, 29-34.
- Tucker, K.L., Rich, S., Rosenberg, I., Jacques, P., Dallal, G., Wilson, P.W., Selhub, J. (2000). Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring study. *Am J Clin Nutr*, 71, 514-522.
- Ueland, P.M., Ulvik, A., Rios-Avila, L., Midttun, Ø., Gregory, J.F. (2015). Direct and functional biomarkers of Vitamin B6 status. *Annu Rev Nutr*, 35, 33-70.

- Via, M. (2012). The malnutrition of obesity: Micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRN Endocrinol*, 2012, 103472.
- Vidal- Alaball, J., Butler, C.C., Cannings- John, R. et al. (2005). Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 20(3), CD004655.
- Wakade, C., Chong, R., Bradley, E., Morgan, J.C. (2015). Low-dose niacin supplementation modulates GPR109A, niacin index and ameliorates parkinson's disease symptoms without side effects. *Clin Case Rep*, 3, 635-637.
- Wan, P., Moat, S., Anstey, A. (2011). Pellagra: A review with emphasis on photosensitivity. *Br J Dermatol*, 164(6), 1188-1200.
- Wanders, D., Gra, E.C., White, B.D., Judd, R.L. (2013). Niacin increases adiponectin and decreases adipose tissue inflammation in high fat diet-fed mice. *PLoS ONE*, 8, e71285.
- Whatham, A., Bartlett, H., Eperjesi, F., Blumenthal, C., Allen, J., Suttle, C., Gaskin, K. (2008). Vitamin and mineral deficiencies in the developed world and their effect on the eye and vision. *Ophthalmic Physiol Opt*, 28, 1-12.
- Yadav, U.C., Kalariya, N.M., Srivastava, S.K., Ramana, K.V. (2010). Protective role of benfotiamine, a fat-soluble vitamin B1 analogue, in lipopolysaccharide-induced cytotoxic signals in murine macrophages. *Free Radic Biol Med*, 48, 1423-1434.

- Yarsan, E., Aktaş, İ. (2012). Biyotoksinlerin ağrı kesici olarak kullanımı. *Türk Veteriner Hekimler Birliği dergisi*, (1-2), 128-135.
- Zempleni, J. (2005). Uptake, localization and noncarboxylase roles of biotin. *Annu Rev Nutr*, 25, 175-196.
- Zempleni, J., Wijeratne, S.S., Hassan, Y.I. Biotin. (2009). *Biofactors*. 35(1), 36-46.
- Zempleni, J., Wijeratne, S.S.K., Kuroishi, T. (2012). Biotin. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. New York: Wiley- Blackwell, 359-374.
- Zhang, Z., Liu, Y., Huang, Q., Su, Y., Zhang, Y., Wang, G., Li, F. (2014). NF- κ B activation and cell death after intracerebral hemorrhage in patients. *Neurol Sci*, 35, 1097-1102.
- Zhang, M. (2016). Two-step production of monoamines in monoenzymatic cells in the spinal cord: A different control strategy of neurotransmitter supply? *Neural Regen Res*, 11(12), 1904-1909.



ISBN: 978-625-378-402-7