



ÇOCUKLUK ÇAĞINDA VİTAMİN VE MİNERALLER

EDİTÖRLER

Adnan BARUTÇU
Fatma Derya BULUT



© Copyright 2025

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

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-375-377-1	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Çocukluk Çağında Vitamin ve Mineraller	47518
Editörler	Baskı ve Cilt
Adnan BARUTÇU ORCID iD: 0000-0001-8930-1122	Vadi Matbaacılık
Fatma Derya BULUT ORCID iD: 0000-0003-0529-2404	Bisac Code
Yayın Koordinatörü	HEA048000
Yasin DİLMEN	DOI
	10.37609/akya.3548

Kütüphane Kimlik Kartı

Çocukluk Çağında Vitamin ve Mineraller / ed. Adnan Barutçu, Fatma Derya Bulut.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.
412 s. : tablo, şekil ; 160x235 mm.
Kaynakça ve Dizin var.
ISBN 9786253753771

GENEL DAĞITIM
Akademisyen YAYINEVİ A.Ş.

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

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Beslenme, çocukluk çağında sağlıklı büyüme ve gelişmenin temel taşlarından biridir. Vitaminler ve mineraller, bu süreçte hayati roller üstlenerek bağışıklık sisteminin güçlenmesinden kemik sağlığının korunmasına, zihinsel gelişimden metabolik dengelerin sürdürülmesine kadar birçok önemli görevi yerine getirir. Ancak, günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde mikro besin eksiklikleri, çocuk sağlığını tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.

Vitaminlerin keşif süreci ve vitaminler ile minerallerin beslenme ve sağlık üzerindeki rollerinin gün geçtikçe daha çok aydınlatılması, sadece beslenme ve hastalıkların arasındaki ilişkinin kurulmasını sağlamakla kalmamış; aynı zamanda tıp, halk sağlığı, gıda endüstrisi, tarım, ekonomi ve sosyoloji gibi pek çok disiplinin gelişmesine de katkıda bulunmuştur.

Bu kitap çocukluk çağında vitamin ve minerallerin önemini bilimsel bir bakış açısıyla ele almakta ve güncel bilgileri sağlık profesyonellerine sunmayı amaçlamaktadır. Alanında uzman akademisyenler ve klinisyenler tarafından kaleme alınan bu eserde; vitamin ve minerallerin kısa bir tanımını takiben insan vücudundaki işlevlerinden, diyetle alınan kaynaklarından, diyetle alınması gereken en az ve önerilen miktarlarından, eksikliğinde görülen klinik bulgularından, varsa eksikliğe neden olan ilaçlar veya besinlerinden, preparat çeşitleri, veriliş yolu, doz bilgisi içerecek şekilde farmakolojik tedavilerinden, profilaksi önerilen sağlam çocuk/hasta grupları ve varsa profilaksi dozlarından ve son olarak da yüksek dozlarda görülen klinik bulgularından kapsamlı bir şekilde bahsedildi.

Kitabın hazırlanmasından katkıda bulunan tüm meslektaşlarımıza; yayın aşamasında sabırlı, özverili ve destekleyici çalışmalarından ötürü Akademisyen Kitabevi'ne; bilim yolculuğumuzda bize rehberlik eden, bilgi ve deneyimleriyle bizi yetiştiren, üzerimizde büyük emekleri olan tüm hocalarımıza da şükranlarımızı sunarız.

Tüm hekimlerin, tıp öğrencilerinin, sağlık çalışanlarının, beslenme uzmanlarının, bu alanda çalışma yapan ve bu konuya ilgi duyan herkesin bu kitaptan fayda sağlamasını temenni ediyoruz.

Saygılarımızla,

Doç. Dr. Adnan Barutçu
Doç. Dr. Fatma Derya Bulut

TEŞEKKÜR

Hayatımın her döneminde sabırla, Őekfatle, sevgiyle bana rehber olan ve emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem ve babama; zor zamanlarda her daim yanımda olan kardeşlerime; yaşamımın her anına anlam katan, varlığıyla huzur bulduğum, yol arkadaşım, canım eşim Saliha'ya ve hayattaki en güzel hediyelerim olan gözbebeklerim, biricik kızım Ada'ya ve biricik oğlum Mert'e bana yaşattıkları ve kattıkları her şey için sonsuz teşekkürler...

Adnan BARUTÇU

Beni var eden, büyüten, yetiştiren, her halimle seven, sevgi ve emeğini eksik etmeyen, saçını gerçekten süpürge eden canım anneme; yanımda olamasa da aklımdan ve kalbimden bir türlü ayırmadığım canım babama; neşesi ve sevgisiyle hayatımın önemli bir parçası olan Gülsel anneme; desteğini, sevgisini hep hissettiren, hayatı paylaştığım eşim Dr. Yurdaer Bulut'a, doğdukları günden itibaren hayatımıza yeni renkler katan, dünyalar tatlısı güzel kızım Deniz Öge'ye ve canım oğlum Kazım Gökâlpe tüm kalbimle teşekkür ederim.

Fatma Derya BULUT

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Vitamin ve Minerallerin Günlük Hayatımızdaki Yeri.....1 <i>Murat ERSOY</i>
BÖLÜM 2	Vitamin Ve Minerallerin İlave Olarak Alınması Gereken Durumlar9 <i>Güldane Aylin İNAL</i>
BÖLÜM 3	Gebelikte Kullanılması Gereken Vitamin ve Mineraller21 <i>Utkucan OKUDUCU</i>
BÖLÜM 4	Vitamin A33 <i>Saliha BARUTÇU</i> <i>Adnan BARUTÇU</i>
BÖLÜM 5	Vitamin B1 (Tiamin).....53 <i>Burcu KÖŞECİ</i>
BÖLÜM 6	Vitamin B2 (Riboflavin).....63 <i>Nazmiye TÜZEL GÜNDÜZ</i>
BÖLÜM 7	Vitamin B3 (Niasin).....71 <i>Engin AYDIN</i>
BÖLÜM 8	Vitamin B5 (Pantotenik Asit).....83 <i>Nahide HAYKIR</i>
BÖLÜM 9	Vitamin B6 (Piridoksin).....91 <i>Merve YOLDAŞ ÇELİK</i>
BÖLÜM 10	Vitamin B7 (Biyotin)101 <i>Fatma Derya BULUT</i> <i>İrem KEKEÇ</i>

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 11	Vitamin B9 (Folik Asit).....109 <i>Necla İPAR</i>
BÖLÜM 12	Vitamin B12 (Kobalaminler)119 <i>Feza SARI ŞEN</i>
BÖLÜM 13	Vitamin C131 <i>Hüseyin GÜMÜŞ</i> <i>Halil ASLAN</i>
BÖLÜM 14	Vitamin D137 <i>Abdullah GÜNDÜZ</i> <i>Deniz KOR</i>
BÖLÜM 15	Vitamin E.....151 <i>Sevinç GARİP</i>
BÖLÜM 16	Vitamin K.....159 <i>Aysel Burcu İBİLİ</i>
BÖLÜM 17	Demir171 <i>Cüneyt UĞUR</i>
BÖLÜM 18	Çinko.....183 <i>Melis AKPINAR</i>
BÖLÜM 19	Kalsiyum.....193 <i>Hilmi Onur KABUKÇU</i>
BÖLÜM 20	Magnezyum213 <i>Merve KİŞİOĞLU</i>
BÖLÜM 21	Sodyum.....225 <i>Hülya NALÇACIOĞLU</i>
BÖLÜM 22	Klor237 <i>Gözde ATASEVER YILDIRIM</i>
BÖLÜM 23	Potasyum243 <i>Mihriban İNÖZÜ</i>

BÖLÜM 24	Fosfor.....	253
	<i>Ali Emre ÇETİNKOL</i>	
BÖLÜM 25	İyot.....	265
	<i>Mehmet Deniz ERHAN</i>	
BÖLÜM 26	Selenyum	277
	<i>Adnan BARUTÇU</i>	
BÖLÜM 27	Krom	289
	<i>Atilla GÜRAY</i>	
BÖLÜM 28	Bakır	297
	<i>Esra EREN</i>	
BÖLÜM 29	Flor.....	307
	<i>Enes Kaan KILIÇ</i>	
BÖLÜM 30	Manganez	317
	<i>Furkan KALAYCI</i>	
BÖLÜM 31	Molibden.....	327
	<i>Esra KARA</i>	
BÖLÜM 32	Bor	335
	<i>Fatma Derya BULUT</i>	
BÖLÜM 33	Omega-3.....	341
	<i>Ümit ECE</i>	
BÖLÜM 34	Omega - 6.....	357
	<i>Mehmet ALMACIOĞLU</i>	
BÖLÜM 35	Koenzim Q10.....	367
	<i>Ezgi BURGAÇ</i>	
BÖLÜM 36	Kolin-İnositol-PABA	375
	<i>Zeliha HAYTOĞLU</i>	

YAZARLAR

Uzm. Dr. Melis AKPINAR
Medical Park Gebze Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Mehmet ALMACIOĞLU
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Halil ASLAN
Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü

Uzm. Dr. Engin AYDIN
SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Bölümü

Doç. Dr. Adnan BARUTÇU
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Sosyal Pediatri BD.

Uzm. Dr. Saliha BARUTÇU
Aile Hekimliği Uzmanı, Çukurova İlçe
Sağlık Müdürlüğü

Doç. Dr. Fatma Derya BULUT
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları
BD.

Uzm. Dr. Ezgi BURGAÇ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Beslenme ve Metabolizma BD.

Uzm. Dr. Merve YOLDAŞ ÇELİK
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Metabolizma
Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Ali Emre ÇETİNKOL
İzmir İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı
Hizmetleri Başkanlığı

Uzm. Dr. Ümit ECE
Özel Altınkoza Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Esra EREN
S.B.Ü. Kayseri Şehir ve Eğitim
Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Mehmet Deniz ERHAN
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü

Uzm. Dr. Murat ERSOY
Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü

YAZARLAR

Uzm. Dr. Sevinç GARİP

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Bölümü

Doç. Dr. Hüseyin GÜMÜŞ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Abdullah GÜNDÜZ

Adana 5 Ocak Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Nazmiye TÜZEL GÜNDÜZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Beslenme ve Metabolizma BD.

Uzm. Dr. Atilla GÜRAY

Özel Doruk Nilüfer Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Nahide HAYKIR

T.C. Sağlık Bakanlığı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri BD.

Doç. Dr. Zeliha HAYTOĞLU

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Dr. Öğr. Üyesi Aysel Burcu İBİLİ

Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Güldane Aylin İNAL

Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Mihriban İNÖZÜ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nefroloji Bölümü

Uzm. Dr. Necla İPAR

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Hilmi Onur KABUKÇU

Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Furkan KALAYCI

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Esra KARA

Gaziantep Şehir Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. İrem KEKEÇ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD.

Uzm. Dr. Enes Kaan KILIÇ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Genel Pediatri) Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi Merve KIŞIOĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Deniz KOR
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Burcu KÖŞECİ
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Metabolizma
Hastalıkları Bölümü

Doç. Dr. Hülya NALÇACIOĞLU
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD.

Uzm. Dr. Utkucan OKUDUCU
Adana Yüreğir Devlet Hastanesi, Kadın
hastalıkları ve Doğum Bölümü

Uzm. Dr. Feza SARI ŞEN
SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü

Doç. Dr. Cüneyt UĞUR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya
Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü

Uzm. Dr. Gözde ATASEVER YILDIRIM
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
AD.

BÖLÜM 1

VİTAMİN VE MİNERALLERİN GÜNLÜK HAYATIMIZDAKİ YERİ

Murat ERSOY¹

GİRİŞ

İnsanların sentez edemediği; sağlıklı büyüme, üreme ve diğer işlevler için devamlı olarak diyetle alınması gereken ayrıca eksikliği durumunda, özel bir bozukluk veya hastalığa yol açan organik bileşikler vitaminler olarak tanımlanmaktadır. Vitamin ve eser elementler büyüme, gelişme üzerine etkileriyle birlikte insan vücudundaki çoğu fizyolojik, hormonal ve enzimatik mekanizmanın gerçekleşmesinde rol oynarlar. Vücutta sentez edilememesi sebebiyle diyetle ya da dışarıdan ek olarak alınmaları gerekmektedir. Vücutta az miktarda bulunmalarına rağmen eksiklikleri durumunda çok ağır sorunlara neden olabilmektedir (1). Mineral ve vitamin eksiklikleri beslenmeyle alım azlığı, vücudun artan ihtiyacı ya da vücuttan kayıpların artmasıyla oluşabilir. Büyüme ve gelişmenin en hızlı olduğu süreç olması nedeniyle, çocukluk çağına mikrobesein eksiklikleri daha sık görülmektedir ve erişkin çağa göre ihtiyaçlar oldukça farklılık göstermektedir (2). Anne sütüyle beslenmeyi arttırmak ve uygun tamamlayıcı beslenmeyi oluşturmak, toplum sağlığını iyileştirmek üzere yapılan çalışmaların hedefidir. Gıda temelli yaklaşımlar uzun vadede toplumların beslenme durumunu iyileştirmek için düzenlenen planlamalardır, bu yüzden çocuk ve hamile kadınlar gibi yüksek riskli gruplarda özellikli mikrobesein yetersizliklerinin belirlenmesi ve gerektiğinde takviyesi hayati önem taşımaktadır (3).

TARİHÇE

1912 yılında İngiliz biyokimyacı Frederick Gowland Hopkins yardımcı faktörler olarak nitelendirdiği eksik besinlerle ilgili bulgularını yayınladı. Cilalı pirinçle beslenen güver-

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, ersoymurat33@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-4407-1244

kız formunu tercih edebilir. Ya da sakız formundaki ilave şekerden kaçınmak için tablet formu tercih edilebilir. Kullanılan vitaminlerin içeriklerinin alerjik reaksiyonlara yol açabilmesinden dolayı soya, gluten veya diğer katkı maddeleri açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Toksikite riski açısından günlük önerilen dozun üzerinde alınmamalıdır (31, 32).

Erişkinlerde yapılan vitamin kullanım alışkanlıkları ve bu durumu etkileyen etkenlerin değerlendirildiği bir çalışmada yorgunluk, yeterli beslenememe, doktor tavsiyesi gibi nedenlerle takviye vitamin kullanıldığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada farklı vitaminleri kullanmanın takibinin zorluğu, tek tek kullanımın vücutta yan etki oluşturabileceği düşüncesi gibi nedenlerle multivitamin şeklinde kullanımın tercih edildiği görülmüştür (33). Ebeveynler; çocuklarının yetersiz beslendiğini düşünmeleri veya vitaminlerin bağırsıklık sistemlerini güçlendirdiklerini inanmaları gibi nedenlerle vitamin takviyesi kullanmaktadırlar (33). Bu düşünceler Covid-19 salgını sürecinde de vitaminlerin kullanımına neden olmuştur. Ancak şu unutulmamalıdır ki; gebelikte, yenidoğan döneminde, bazı metabolik eksiklikler nedeniyle rutin olarak vitamin desteği kullanılması önerilmekle birlikte yeterli ve dengeli beslenen kişilerde ek olarak desteğe ihtiyaç yoktur. Denetimsiz satılan, reçetesiz alınan takviye edici gıda şeklinde adlandırılan ürünler aşırı dozda tüketildiğinde sağlık için olumsuz tablolara yol açabilmektedir (34).

Sonuç olarak büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu hayatın ilk iki yılında çocukların beslenmelerine gereken özen gösterilmelidir. Anne sütüne olabildiğince erken başlanması ve ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme bebeklerin büyüme ve gelişmeleri için çok önemlidir. 6. aydan itibaren, bebeklerin artan besin ihtiyacı nedeniyle anne sütüne ilave olarak tamamlayıcı besinlere geçilmelidir. Bu dönemde bebeklerin beslenmesi uygun miktarda mikrobisleri de içermelidir (35). Hayatın her döneminde dengeli beslenmenin sağlanması çocuk sağlığı açısından önemli yer tutmaktadır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Micronutrients 2012 Accessed: 6.12.2023 Available from: <http://www.who.int/nutrition/topics/micronutrients/en/index.html>.
2. Herrador Z, Sordo L, Gadisa E, et al. Micronutrient deficiencies and related factors in school-aged children in Ethiopia: a cross-sectional study in Libo Kemkem and Fogera districts, Amhara Regional State. *PloS one*, 2014;9(12):e112858.
3. M.K. Bhan HS, T. Strand. Micronutrient Deficiency in Children., *British Journal of Nutrition*, 2001;85(2):199-203.
4. Baigent MJaC, Kenneth. . "Vitamin". <https://www.britannica.com/science/vitamin>. Accessed 27 November 2023. *Encyclopedia Britannica*. 2023.
5. T.C Milli Eğitim Bakanlığı, Gıda Teknolojisi, Vitaminler ve Mineraller.2015: https://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Vitaminler%20Ve%20Mineral%20Maddeler.pdf: Erişim tarihi: 27.12.2023
6. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition*. 2022;41(6):1357-424.

7. Asim Maqbool, Elizabeth Prout Parks, Ala Shaikhkhalil et al, Nelson Textbook of Pediatrics / Richard E. Behrman [and Three Others] Editors. Twenty-one edition. Chapter 55 p:1755-94, Elsevier; 2020
8. H.P.S. Sachdev, Dheeraj Shah , Behrman RE, ed. Nelson Textbook of Pediatrics / Richard E. Behrman [and Three Others] Editors. Twenty-one edition.Chapter 62 p:1943-77, Elsevier; 2020
9. Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. The American journal of clinical nutrition. 2003;77(6):1352-60.9. Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. The American journal of clinical nutrition. 2003;77(6):1352-60.
10. Evans M, Rumberger JA, Azumano I, et al. Pantethine, a derivative of vitamin B5, favorably alters total, LDL and non-HDL cholesterol in low to moderate cardiovascular risk subjects eligible for statin therapy: a triple-blinded placebo and diet-controlled investigation. Vascular health and risk management. 2014:89-100.
11. Chawla J,Kvarnberg D, Handbook of Clinical Neurology, Vol. 120 (3rd series) Neurologic Aspects of Systemic Disease Part II, Hydrosoluble vitamins , Jose Biller and Jose M. Ferro, Editors ,Chapter 59 ,p896-897
12. Ann Ashworth Behrman RE, ed. Nelson Textbook of Pediatrics / Richard E. Behrman [and Three Others] Editors. Twenty-one edition.Chapter 57 p:1833-65 Elsevier; 2020
13. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The influence of micronutrients on cognitive function and performance. Journal of international medical research. 2007;35(1):1-19.
14. Taras H. Nutrition and student performance at school. Journal of school health. 2005;75(6):199-213.
15. Wrzosek M, Łukasziewicz J, Wrzosek M, et al. Vitamin D and the central nervous system. Pharmacological reports. 2013;65(2):271-8.
16. Küçükylmaz K. Multiple Sklerozda D vitamininin Rolü. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.7(3):742-55.
17. Firth J, Stubbs B, Sarris J, et al. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Psychological medicine. 2017;47(9):1515-27.
18. Menon V, Kar SK, Suthar N,et al. Vitamin D and depression: a critical appraisal of the evidence and future directions. Indian journal of psychological medicine. 2020;42(1):11-21.
19. Gong Z-L, Luo C-M, Wang L, Et et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders. Neuroreport. 2014;25(1):23-7.
20. Wang J, Huang H, Liu C, et al. Research progress on the role of vitamin D in autism spectrum disorder. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2022;16:859151.
21. Goksugur SB, Tufan AE, Semiz M, ve ark. Vitamin D status in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. Pediatrics International. 2014;56(4):515-9.
22. Bronsky J, Campoy C, Braegger C, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. Clinical Nutrition. 2018;37(6):2366-78.
23. Karim T, Muhit M, Khandaker G. Interventions to prevent respiratory diseases-Nutrition and the developing world. Paediatric respiratory reviews. 2017;22:31-7.
24. Andrès E, Lorenzo-Villalba N, Terrade J-E, et al. Fat-Soluble Vitamins A, D, E, and K: Review of the Literature and Points of Interest for the Clinician. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(13):3641.
25. Eden RE, Daley SF, Coviello JM. Vitamin K Deficiency. [Updated 2023 Sep 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536983/>
26. Larry A. Greenbaum Behrman RE, ed. Nelson Textbook of Pediatrics / Richard E. Behrman [and Three Others] Editors. Twenty-one edition.Chapter 66 p:2028-33, Elsevier; 2020
27. Larry A. Greenbaum Behrman RE, ed. Nelson Textbook of Pediatrics / Richard E. Behrman [and Three Others] Editors. Twenty-one edition. Chapter 67 p:2034-37, Elsevier; 2020

28. Levi M, Rosselli M, Simonetti M, et al. Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in primary care. *European journal of haematology*. 2016;97(6):583-93.
29. Blank PR, Tomonaga Y, Szucs TD, et al. Economic burden of symptomatic iron deficiency—a survey among Swiss women. *BMC women's health*. 2019;19:1-9.
30. Mendel RR, Bittner F. Cell biology of molybdenum. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2006;1763(7):621-35.
31. Mason J. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. Goldman L, Ausiello D Cecil textbook of medicine. 2007;23:1626-39.
32. Markell M SH. Vitamins and trace elements. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 27
33. Çoşkun F, Turhan H. İstanbul'da vitamin kullanım alışkanlıkları ve bu alışkanlıkları etkileyen faktörler üzerine bir araştırma. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2010;14(1):21-8.
34. Erden BF, Tanyeri P. Ülkemizde vitamin ve mineral eklentilerin akılcı kullanımı. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 2004;13(11):411-4.
35. 2020 Global Nutrititon Report, Children, Food and Nutrition. <https://www.unicef.org/media/60806/file/SOWC-2019.pdf> Erişim tarihi: 5.12.2023

BÖLÜM 2

VİTAMİN VE MİNERALLERİN İLAVE OLARAK ALINMASI GEREKEN DURUMLAR

Güldane Aylin İNAL¹

SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA VİTAMİN VE MİNERALLERİN İLAVE VERİLMESİ GEREKEN DURUMLAR

Vitaminler insan vücudundaki biyokimyasal reaksiyonlarda hayati öneme sahiptir ve sağlıklı metabolik işleyişi korumak için gereklidir. Mikrobesein olarak alınan vitaminler, moleküler yapılarına göre yağda ve suda eriyen yani çözünen olarak iki grupta incelenir. Yağda eriyenler A, D, E ve K, suda eriyenler ise C ve B grubu vitaminlerdir. Özellikle suda eriyen vitaminler idrarla atıldığından yeterli ve düzenli miktarlarda alınması önemlidir (1).

Yağda Eriyen Vitaminler ve İlave Verilmesi Gereken Durumlar

A vitamini, normal görme fonksiyonu dışında embriyonik gelişim, üreme, gen ekspresyonu, büyüme, gelişme, hematopoez ve bağışıklık fonksiyonu için gereklidir (2). Sağlıklı çocuklarda rutin kullanımı önerilmemektedir ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) geliştirmekte olan ülkelerde, vitamin eksikliği riski taşıyan aşırı yetersiz beslenme bulguları olup malnütre, solunum yetmezliği olan, ishal, kızamık gibi bulaşıcı hastalığı bulunan endemik bölgelerde yaşayan özellikle 6 ay-5 yaş arası çocuklarda tek doz vitamin takviyesi önerilmektedir. 6 aylıktan küçükler için ağızdan 50.000 IU, 6-12 aylık bebekler için ağızdan 100.000 IU, 12 aydan büyük çocuklar için 200.000 IU'dur (3-5). Yenidoğan döneminde çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde A vitamini depoları yetersizdir. Solunum fonksiyonlarını korumak ve kronik akciğer hastalığına ilerlemeyi engellemek için kullanılmaktadır (6).

¹ Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, inaldr@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1164-734X

metabolik işleyiş aksar. Sonuç olarak çocuklarda vitamin ihtiyacı mutlaka belirlenmeli ve öneriler doğrultusunda eksiklik giderilmelidir.

KAYNAKLAR

1. <https://www.uofmhealth.org/health-library/ta3868>, (Accessed on 19.01.2025)
2. Clagett-Dame M, DeLuca HF. The role of vitamin A in mammalian reproduction and embryonic development. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:347-381. doi:10.1146/annurev.nutr.22.010402.102745E
3. Institute of Medicine (uS) Panel on Micronutrients. Dietary reference Intakes for Vitamin a, Vitamin K, arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and zinc. Washington (DC): National academies Press (uS); 2001.
4. World Health Organization. Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia, 2nd Edition (1997). Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/vitamin_a_deficiency/9241545062/en/ (Accessed on April 07, 2015).
5. World Health Organization. Guide for clinical case management and infection prevention and control during a measles outbreak <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331599> (Accessed on February 16, 2022)
6. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD000501. Published 2007 Oct 17. doi:10.1002/14651858.CD000501.pub2
7. Marciniowska-Suchowierska e, Kupisz-urbańska M, Łukaszewicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D toxicity-a clinical perspective. *Front endocrinol (Lausanne).* 2018;9:550
8. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Programlar/D_vitamini_Rehberi.pdf, (Accessed on 19.01.2025)
9. Imbrescia K, Moszczynski Z. Vitamin K. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551578/>
10. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER)-2022. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031. Ankara: 2022
11. Leung AKC, Lam JM, Wong AHC, Hon KL, Li X. Iron Deficiency Anemia: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev.* 2024;20(3):339-356. doi:10.2174/1573396320666230727102042
12. Hargreaves I, Heaton RA, Mantle D. Disorders of Human Coenzyme Q10 Metabolism: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6695. Published 2020 Sep 13. doi:10.3390/ijms21186695
13. Vitaminler Mineraller ve Sağlığımız Şubat-2008. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 727. Ankara
14. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin endocrinol Metab.* 2016;101(2):394-415.
15. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters [published correction appears in *Kidney Int.* 2017 Dec;92(6):1558. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.001]. *Kidney Int.* 2017;92(1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006
16. ESPN: Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease stages 2-5 and on dialysis (2017)
17. Medina J, Gupta V. Vitamin E. [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557737/>
18. Demirtaş ve ark. Vitamin K ve Hemostaz, *Güncel Pediatri* 2010; 8: 113-8
19. Imbrescia K, Moszczynski Z. Vitamin K. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551578/>

20. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. *Nutrients*. 2016;8(2):68. Published 2016 Jan 27. doi:10.3390/nu8020068
21. Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am J Med Sci*. 2018;356(4):382-390. doi:10.1016/j.amjms.2018.06.015
22. Plantone D, Pardini M, Rinaldi G. Riboflavin in Neurological Diseases: A Narrative Review. *Clin Drug Investig*. 2021;41(6):513-527. doi:10.1007/s40261-021-01038-1
23. Suwannasom N, Kao I, Pruß A, Georgieva R, Bäumler H. Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):950. Published 2020 Jan 31. doi:10.3390/ijms21030950
24. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):974. Published 2019 Feb 23. doi:10.3390/ijms20040974
25. Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine. *Perm J*. 2022;26(2):89-97. doi:10.7812/TPP/21.204
26. Yalcinkaya C, Benbir G. Newborn Seizures *Journal of the Turkish Epilepsi Society* 20(Supp.-)1 (1) DOI:10.5505/epilepsi.2014.14633
27. Mock DM, Baswell DL, Baker H, Holman RT, Sweetman L. Biotin deficiency complicating parenteral alimentation: diagnosis, metabolic repercussions, and treatment. *J Pediatr*. 1985;106(5):762-769. doi:10.1016/s0022-3476(85)80350-4
28. Saleem H, Simpson B. Biotinidase Deficiency. [Updated 2023 Feb 9]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560607/>
29. Visentin M, Diop-Bove N, Zhao R, Goldman ID. The intestinal absorption of folates. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:251-274. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153251
30. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(3):153-164. doi:10.3949/ccjm.87a.19072
31. Morris AL, Mohiuddin SS. Biochemistry, Nutrients. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2023.
32. Stabler SP. Klinik uygulama. B12 vitamini eksikliği. *N Engl J Med*. 2013; 368(2):149-160. doi:10.1056/NEJMc1113996
33. Sezer RG, Akoğlu HA, Bozaykut A, Özdemir GN. Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Hematology*. 2018;23(9):653-657. doi:10.1080/10245332.2018.1456023
34. Razavinia F, Ebrahimiyan A, Faal Siahkal S, Ghazinezhad N, Abedi P. Vitamins B₉ and B₁₂ in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Int J Vitam Nutr Res*. 2024;94(5-6):476-484. doi:10.1024/0300-9831/a000809
35. Pazirandeh S, Burns DL. overview of water-soluble vitamins. In Givens J (ed.). [Cited: Feb 03, 2023]. available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-water-soluble-vitamins?source=mostViewed_wdg
36. Abdullah M, Jamil RT, Attia FN. Vitamin C (Ascorbic Acid) [Updated 2023 May 1]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499877/>
37. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):263. Published 2019 Dec 30. doi:10.3390/ijms21010263
38. Bingöl F.G., Karadag M.G., Effects of Antioxidant Vitamines on Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney , *Bes Diy Derg* 2020;48(2):75-83 Derleme, Review DOI: 10.33076/2020.BDD.1288
39. Bonomini M, Di Liberato L, Zammit V, Arduini A. Current Opinion on Usage of L-Carnitine in End-Stage Renal Disease Patients on Peritoneal Dialysis. *Molecules*. 2019;24(19):3449. Pub-

lished 2019 Sep 23. doi:10.3390/molecules24193449

40. Licata A, Zerbo M, Como S, et al. The Role of Vitamin Deficiency in Liver Disease: To Supplement or Not Supplement?. *Nutrients*. 2021;13(11):4014. Published 2021 Nov 10. doi:10.3390/nu13114014
41. İspiroğlu E. Ark. Nörolojik hastalık nedeniyle kendi başına beslenemeyen çocuklarda anemi, B12 vitamini, folik asit ve demir eksikliği *Türk Ped Arş*. 2012; 47: 199-203. doi: 10.4274/tpa.845
42. Tsalamandris G, Hadjivassiliou M, Zis P. The Role of Nutrition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2023;15(22):4713. Published 2023 Nov 7. doi:10.3390/nu15224713
43. Harthan AA. An Introduction to Pharmacotherapy for Inborn Errors of Metabolism. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(6):432-446. doi:10.5863/1551-6776-23.6.432
44. Hargreaves I, Heaton RA, Mantle D. Disorders of Human Coenzyme Q10 Metabolism: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6695. Published 2020 Sep 13. doi:10.3390/ijms21186695
45. Mantle D, Hargreaves IP. Efficacy and Safety of Coenzyme Q10 Supplementation in Neonates, Infants and Children: An Overview. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(5):530. Published 2024 Apr 26. doi:10.3390/antiox13050530
46. Drayton AK, Knight RM, Shepard H, Andersen AS, Shriver D. Looking Beyond the Growth Curve: A Retrospective Study on Nutrient Deficient Diets in Children with Severe Food Selectivity. *JPGN Rep*. 2023;4(4):e365. Published 2023 Sep 14. doi:10.1097/PJG9.0000000000000365
47. van der Wurff ISM, Meyer BJ, de Groot RHM. Effect of Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids (n-3 LCPUFA) Supplementation on Cognition in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review with a Focus on n-3 LCPUFA Blood Values and Dose of DHA and EPA. *Nutrients*. 2020;12(10):3115. Published 2020 Oct 12. doi:10.3390/nu12103115

BÖLÜM 3

GEBELİKTE KULLANILMASI GEREKEN VİTAMİN VE MİNERALLER

Utkucan OKUDUCU¹

GİRİŞ

Gelecek nesillerimizin sağlıklarının temeli anne karnında atılmaya başlamaktadır. Özellikle gebelik öncesinde, gebelik sırasında ve lohusalık dönemi ile emzirme sürecinde beslenme alışkanlıkları çocukların sağlıklı büyümeleri ve gelişmeleri ile yakından ilişkilidir (1). Gebelikte fetüs ve plasenta tarafından sağlanan uyaranlar nedeniyle fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Gebelik sürecinde kadınların metabolizmalarındaki değişiklikler ile fetüsün büyüme ve gelişmesinden kaynaklı metabolik ihtiyaçları desteklemek için bazı mikronütrientlere gereksinimleri artmaktadır (2).

GEBELİKTE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Hızla büyüyen fetüs ve plasenta dolayısıyla hamile bir kadının metabolizması yoğun değişikliklere uğrar. Maternal bazal metabolizma hızı ortalama %20 artmaktadır (3). İkiz gebeliği olan kadınlarda bu oran %10 daha fazladır (4). Gebelik öncesine kıyasla enerji ihtiyacı yaklaşık 300 kcal/gün artar. Gebelikte yeterli ve dengeli beslenmenin amacı fetüsün büyüme ve gelişmesi için gereken besinleri sağlarken annenin besin ögesi depolarını da korumaktır. Kadınların gebelikte toplam enerji harcamalarındaki artışa rağmen enerji alımında önemli bir değişiklik olmadan yağ kütesinin arttığı bildirilmiştir. Bu durumun daha verimli enerji depolanması anlamına geldiği düşünülmüştür (5).

¹ Uzm. Dr., Adana Yüreğir Devlet Hastanesi, Kadın hastalıkları ve Doğum Bölümü, utkucanokuducu@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-6673-9400

Vitamin C

Yapılan randomize çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda gebelik sırasında tek başına veya diğer takviyelerle birlikte C vitamininin ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya preeklampsi üzerinde etkisi gözlenmemiştir. Prematür membran rüptürü riskinde tek başına C vitamini kullanılmasının azalmaya neden olduğu izlense de kanıt kalitesi düşük bulunmuştur (55).

Vitamin B6

B6 vitamini (pidoksin) insan vücudunda 100'den fazla enzim için gerekli olan bir koenzimdir. Hamilelik sırasında B6 takviyesini inceleyen dört çalışmayı içeren bir Cochrane incelemesinde klinik faydalara dair bir kanıt bulunamamıştır (56). Hamile bireylerin gıdalar yoluyla B6 vitamin gereksinimini karşıladığı düşünülmektedir. Gebelik sırasında görülen hafif ile orta dereceli mide bulantılarına B6 vitamininin iyi geldiği gösterilmiştir (57).

KAYNAKLAR

1. Feodor Nilsson S, Andersen PK, Strandberg-Larsen K, et al. Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study. *BJOG* 2014; 121:1375.
2. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, et al. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 Suppl 1:285.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 549: obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121:213.
4. Shino Shinagawa, Shunji Suzuki, Hiromitsu Chihara, et al. Maternal Basal Metabolic Rate in Twin Pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1 October 2005; 60 (3): 145–8. doi:10.1159/000086132.
5. HENRY, Amanda, et al. 71 Maternal body composition and energy metabolism 6 months postpartum in women with a normotensive versus hypertensive pregnancy: Obesity, nutrition, metabolic disease. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 2016, 6.3: 172. doi:10.1016/j.preghy.2016.08.072.
6. Mills James L. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *New England Journal of Medicine* 1988; 319.25: 1617-23.
7. Olausson H. Calcium economy in human pregnancy and lactation. *Nutrition research reviews* 2012;25.1: 40-67.
8. Christopher SK, Fuleihan GEH. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2006;35.1: 21-51.
9. Rylander Ragnar. Magnesium in pregnancy blood pressure and pre-eclampsia—a review. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2014;4.2: 146-9.
10. Moleti Mariacarla, Francesco Trimarchi, et al. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocrine Practice* 2014;20.6: 589-96.
11. Xu, Xianglong, et al. Prevalence and sociodemographic and lifestyle determinants of anemia during pregnancy: a cross-sectional study of pregnant women in China. *International journal*

- of environmental research and public health 2016;13.9: 908.
12. Çıkım G, Tok A. Sağlıklı Gebelerde Trimesterlere Göre Demir Eksikliği Anemisi Sıklığının Değerlendirilmesi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi 2020;34.3: 249-53.
 13. Gulecoglu Onem MG, et al. The effects of pre-pregnancy obesity and gestational weight gain on maternal lipid profiles, fatty acids and insulin resistance. Journal of Perinatal Medicine 2021;49.7: 873-83.
 14. Kitzmiller JL, Block JM, Brown, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes care, 2008;31(5): 1060-79.
 15. Finnell RH, Shaw GM, Lammer EJ, et al. Gene-nutrient interactions: importance of folates and retinoids during early embryogenesis. Toxicol Appl Pharmacol 2004; 198:75.
 16. US Preventive Services Task Force, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. JAMA 2023; 330:454
 17. McNulty B, McNulty H, Marshall B, et al. Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of Folic Acid Supplementation in the Second and Third Trimesters. Am J Clin Nutr 2013; 98:92.
 18. Kozuma Shiro. Approaches to anemia in pregnancy. JMAJ 2009;52.4: 214-8.
 19. Goonewardene M, Mishkat S, et al. Anaemia in pregnancy. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology 2012;26.1: 3-24.
 20. Tawfik AA, Hanna ET, et al. Anemia and iron deficiency anemia in Egypt. IOSR J Pharm 2015;5.4: 30-4.
 21. Rukuni Ruramayi, et al. Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria. BMC pregnancy and childbirth 2015;15: 1-11.
 22. Zhang Lin, et al. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. Human Reproduction 2009;24.7:1605-11.
 23. Colomer Julia, et al. Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study. Paediatric and perinatal epidemiology 1990;4.2: 196-204.
 24. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. The American journal of clinical nutrition 2005;81.5: 1218-22.
 25. Peña Rosas JP, et al. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane database of systematic reviews 2015;10.
 26. Bilgin Z, Demirci N. (2019). Gebelikte demir ve folat eksikliği anemisinde kanıta dayalı güncel yaklaşımlar. Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 50(3): 167-74. doi:10.16948/zktipb.469571.
 27. Breyman C. Iron deficiency anemia in pregnancy. Seminars in hematology. 2015;52:4.
 28. Roy NBA, Pavord S. The management of anaemia and haematitic deficiencies in pregnancy and post partum. Transfusion Medicine 2018;28.2: 107-16.
 29. Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Evaluation and Management of Anemia. Emergency Medicine Clinics of North America, 2018;36(3): 609-30.
 30. Berhe K, Fseha B, Gebremariam, et al. Risk factors of anemia among pregnant women attending antenatal care in health facilities of Eastern Zone of Tigray, Ethiopia, case-control study, 2017/18. The Pan African Medical Journal. 2019;34: 121
 31. Michele Cohen M. Rethinking race in medicine: ACOG removes a race-based cutoff for anemia in pregnancy. Health Affairs Forefront 2021; Available at <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/forefront.20210816.198602/full/>.
 32. Açıkgöz A, Günay T, Uçku R. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. TAF Preventive Medicine Bulletin 2013;12: 597-608.
 33. Baysal, Ayşe. "D vitamini ve Sağlığımız." Beslenme ve Diyet Dergisi 42.2 (2014): 89-90.
 34. He-Teng Z, et al. Comparison of viromes in vaginal secretion from pregnant women with and

- without vaginitis. *Virology Journal* 2021;18.1: 1-9.
35. Gallo S, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: an evidence analysis center systematic review and meta-analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2020;120.5:898-924.
 36. Thomas M, Weisman SM. Calcium supplementation during pregnancy and lactation: Effects on the mother and the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4): 937-45.
 37. Hacker AN, Fung EB, King JC. Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. *Nutr Rev* 2012; 70:397
 38. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10:CD001059.
 39. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD007079.
 40. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine nutrition in pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(4):765-77. doi:10.1016/j.ecl.2011.08.001.
 41. Bath SC, Steer CD, Golding J, et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.* 2013;382(9889):331-7. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60436-5.
 42. Nazeri P, Shab-Bidar S, Pearce EN, et al. Do maternal urinary iodine concentration or thyroid hormones within the normal range during pregnancy affect growth parameters at birth? A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2020;78(9):747-63. doi:10.1093/nutrit/nuz105.
 43. Chittimoju SB, Pearce EN. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):330-8. doi:10.1097/GRF.0000000000000428.
 44. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-89. doi:10.1089/thy.2016.0457.
 45. Rogne T, Tielemans MJ, Chong MF, et al. Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Am J Epidemiol* 2017; 185:212.
 46. Chandyo RK, Kvestad I, Ulak M, et al. The effect of vitamin B12 supplementation during pregnancy on infant growth and development in Nepal: a community-based, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2023; 401:1508.
 47. Vitamin B12. Fact sheet for health professionals. National Institutes of Health. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/> (Accessed on August 10, 2021)
 48. World Health Organization guideline: Vitamin A supplementation in pregnant women (2011). Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/vas_pregnant/en/
 49. Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha MF, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients* 2019; 11.
 50. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995 to 2005: WHO global database on vitamin A deficiency, 2009. World Health Organization. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44110/1/9789241598019_eng.pdf
 51. Vitamin A. Fact sheet for health professionals. National Institutes of Health. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/>
 52. Bailey RL, Pac SG, Fulgoni VL 3rd, et al. Estimation of Total Usual Dietary Intakes of Pregnant Women in the United States. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e195967.
 53. McCauley ME, van den Broek N, Dou L, et al. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD008666.
 54. Rumbold A, Ota E, Hori H, et al. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database*

Syst Rev 2015; CD004069.

55. Rumbold A, Ota E, Nagata C, et al. Vitamin C supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD004072.
56. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD000179.
57. Sharifzadeh F, Kashanian M, Koohpayehzadeh J, et al. A comparison between the effects of ginger, pyridoxine (vitamin B6) and placebo for the treatment of the first trimester nausea and vomiting of pregnancy (NVP). The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2018;31.19: 2509-14.

BÖLÜM 4

VİTAMİN A

Saliha BARUTÇU¹

Adnan BARUTÇU²

GİRİŞ

A vitamini, doymamış bir izoprenoid zincir yapısı ile karakterize edilen, hem hayvansal hem de bitkisel kökenli, yağda çözünen, yaşam için gerekli bir bileşik grubudur. A vitamininin tüm formları bir organizmada benzer bir yapıya ve aynı fizyolojik işlevlere sahiptir. Bu bileşikler aynı zamanda doğal veya sentetik kökenli dört izoprenoid biriminden oluşan ortak yapıya sahip bileşikler de dahil olmak üzere retinoidler olarak da sınıflandırılabilir. Bazı sentetik türevler ilk bakışta A vitamini sınıfından doğal izoprenoidlere benzemez. Bununla birlikte temel A vitamini dizisi, yapılarında gizlidir ve retinoid reseptörleriyle etkileşimlerinde diğer retinoidlere benzerler. Tüm bu bileşikler yağda çözünebilir ve suda çözünen vitaminlerin aksine vücutta, özellikle karaciğer ve yağ dokusunda kolayca birikirler. Bu durum, bir yandan A vitamininden geçici olarak yoksun kalındığında klinik semptomların ortaya çıkmaması nedeniyle bir avantaj teşkil etse de diğer yandan birikim ve ardından toksisiteye de neden olabilir (1).

Vitamin, diyetle ya A vitamini (retinol ve yakın türevleri) formundaki hayvansal ürünler yoluyla ya da sebzelerden provitamin A (karotenoidler) olarak sağlanabilir (2). Her ne kadar A vitamini terimi çoğunlukla retinol ile ilişkilendirilmekte ve retinol aslında insan vücudundaki baskın retinoid formu olsa da, biyolojik olarak aktif ana moleküller oksitlenmiş türevler olan 11-cis-retinal ve all-trans-retinoid asittir (ATRA) (2, 3).

Karotenoidler, çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan sarı ila turuncu renkli organik pigmentlerdir. A vitamini ile olan ilişkilerinin yanı sıra antioksidan aktiviteleri ile de bilinirler. En iyi bilinen karotenoidlerden bazıları β -karoten, α -karoten, lutein, likopen

¹ Uzm. Dr. Aile Hekimliği Uzmanı, Çukurova İlçe Sağlık Müdürlüğü, salihaarslan_09@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6951-5999

² Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Sosyal Pediatri BD., adnan_barutcu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8930-1122

KAYNAKLAR

1. Carazo A, Macáková K, Matoušová K, et al. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. *Nutrients*, 2021,13(5)doi:10.3390/nu13051703.
2. D'Ambrosio DN, Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients*, 2011,3(1):63-103. doi:10.3390/nu3010063.
3. Kam RK, Deng Y, Chen Y, et al. Retinoic acid synthesis and functions in early embryonic development. *Cell Biosci*, 2012,2(1):11. doi:10.1186/2045-3701-2-11.
4. Chiricozzi A, Panduri S, Dini V, et al. Optimizing acitretin use in patients with plaque psoriasis. *Dermatol Ther*, 2017,30(2)doi:10.1111/dth.12453.
5. Dragnev KH, Petty WJ, Shah SJ, et al. A proof-of-principle clinical trial of bexarotene in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2007,13(6):1794-800. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-06-1836.
6. Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol*, 2008,9(6):369-81. doi:10.2165/0128071-200809060-00003.
7. Qu L, Tang X. Bexarotene: a promising anticancer agent. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010,65(2):201-5. doi:10.1007/s00280-009-1140-4.
8. FDA. Drug Trials Snapshot: AKLIEF [cited Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trialssnapshots-aklief>].
9. Harrison EH. Enzymes catalyzing the hydrolysis of retinyl esters. *Biochim Biophys Acta*, 1993,1170(2):99-108. doi:10.1016/0005-2760(93)90058-h.
10. Rigtrup KM, Ong DE. A retinyl ester hydrolase activity intrinsic to the brush border membrane of rat small intestine. *Biochemistry*, 1992,31(11):2920-6. doi:10.1021/bi00126a011.
11. Dawson MI. The importance of vitamin A in nutrition. *Curr Pharm Des*, 2000,6(3):311-25. doi:10.2174/1381612003401190.
12. von Lintig J. Metabolism of carotenoids and retinoids related to vision. *J Biol Chem*, 2012,287(3):1627-34. doi:10.1074/jbc.R111.303990.
13. Perusek L, Maeda T. Vitamin A derivatives as treatment options for retinal degenerative diseases. *Nutrients*, 2013,5(7):2646-66. doi:10.3390/nu5072646.
14. Wolf G. The discovery of the visual function of vitamin A. *J Nutr*, 2001,131(6):1647-50. doi:10.1093/jn/131.6.1647.
15. Bohn T. Carotenoids, Chronic Disease Prevention and Dietary Recommendations. *Int J Vitam Nutr Res*, 2017,87(3-4):121-130. doi:10.1024/0300-9831/a000525.
16. Balmer JE, Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid. *J Lipid Res*, 2002,43(11):1773-808. doi:10.1194/jlr.r100015-jlr200.
17. Taimi M, Helvig C, Wisniewski J, et al. A novel human cytochrome P450, CYP26C1, involved in metabolism of 9-cis and all-trans isomers of retinoic acid. *J Biol Chem*, 2004,279(1):77-85. doi:10.1074/jbc.M308337200.
18. Maden M. Retinoid signalling in the development of the central nervous system. *Nat Rev Neurosci*, 2002,3(11):843-53. doi:10.1038/nrn963.
19. Cawley S, Bekiranov S, Ng HH, et al. Unbiased mapping of transcription factor binding sites along human chromosomes 21 and 22 points to widespread regulation of noncoding RNAs. *Cell*, 2004,116(4):499-509. doi:10.1016/s0092-8674(04)00127-8.
20. Chen JY, Penco S, Ostrowski J, et al. RAR-specific agonist/antagonists which dissociate transactivation and AP1 transrepression inhibit anchorage-independent cell proliferation. *Embo j*, 1995,14(6):1187-97. doi:10.1002/j.1460-2075.1995.tb07102.x.
21. Lokman NA, Ho R, Gunasegaran K, et al. Anti-tumour effects of all-trans retinoid acid on serous ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019,38(1):10. doi:10.1186/s13046-018-1017-7.
22. Mrass P, Rendl M, Mildner M, et al. Retinoic acid increases the expression of p53 and proa-

- apoptotic caspases and sensitizes keratinocytes to apoptosis: a possible explanation for tumor preventive action of retinoids. *Cancer Res*, 2004,64(18):6542-8. doi:10.1158/0008-5472.Can-04-1129.
23. Maalmi H, Walter V, Jansen L, et al. Dose-Response Relationship between Serum Retinol Levels and Survival in Patients with Colorectal Cancer: Results from the DACHS Study. *Nutrients*, 2018,10(4)doi:10.3390/nu10040510.
 24. Huang X, Gao Y, Zhi X, et al. Association between vitamin A, retinol and carotenoid intake and pancreatic cancer risk: Evidence from epidemiologic studies. *Sci Rep*, 2016,6:38936. doi:10.1038/srep38936.
 25. Altucci L, Gronemeyer H. The promise of retinoids to fight against cancer. *Nat Rev Cancer*, 2001,1(3):181-93. doi:10.1038/35106036.
 26. Gudas LJ, Wagner JA. Retinoids regulate stem cell differentiation. *J Cell Physiol*, 2011,226(2):322-30. doi:10.1002/jcp.22417.
 27. Costantini L, Molinari R, Farinon B, et al. Retinoic Acids in the Treatment of Most Lethal Solid Cancers. *J Clin Med*, 2020,9(2)doi:10.3390/jcm9020360.
 28. Bama ES, Grace VMB, Sundaram V, et al. Synergistic effect of co-treatment with all-trans retinoic acid and 9-cis retinoic acid on human lung cancer cell line at molecular level. *3 Biotech*, 2019,9(4):159. doi:10.1007/s13205-019-1692-x.
 29. Rousseau EJ, Davison AJ, Dunn B. Protection by beta-carotene and related compounds against oxygen-mediated cytotoxicity and genotoxicity: implications for carcinogenesis and anticarcinogenesis. *Free Radic Biol Med*, 1992,13(4):407-33. doi:10.1016/0891-5849(92)90183-h.
 30. Monsen ER. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *J Am Diet Assoc*, 2000,100(6):637-40. doi:10.1016/s0002-8223(00)00189-9.
 31. Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, et al. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity*, 2004,21(4):527-38. doi:10.1016/j.immuni.2004.08.011.
 32. Bono MR, Tejon G, Flores-Santibañez F, et al. Retinoic Acid as a Modulator of T Cell Immunity. *Nutrients*, 2016,8(6)doi:10.3390/nu8060349.
 33. Bayon Y, Ortiz MA, Lopez-Hernandez FJ, et al. Inhibition of IkappaB kinase by a new class of retinoid-related anticancer agents that induce apoptosis. *Mol Cell Biol*, 2003,23(3):1061-74. doi:10.1128/mcb.23.3.1061-1074.2003.
 34. Huang Z, Liu Y, Qi G, et al. Role of Vitamin A in the Immune System. *J Clin Med*, 2018,7(9) doi:10.3390/jcm7090258.
 35. De Luca L, Wolf G. Mechanism of action of vitamin A in differentiation of mucus-secreting epithelia. *J Agric Food Chem*, 1972,20(3):474-6. doi:10.1021/jf60181a034.
 36. McCullough FS, Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. The effect of vitamin A on epithelial integrity. *Proc Nutr Soc*, 1999,58(2):289-93. doi:10.1017/s0029665199000403.
 37. Wolbach SB, Howe PR. TISSUE CHANGES FOLLOWING DEPRIVATION OF FAT-SOLUBLE A VITAMIN. *J Exp Med*, 1925,42(6):753-77. doi:10.1084/jem.42.6.753.
 38. Fu PP, Xia Q, Boudreau MD, et al. Physiological role of retinyl palmitate in the skin. *Vitam Horm*, 2007,75:223-56. doi:10.1016/s0083-6729(06)75009-9.
 39. Zinder R, Cooley R, Vlad LG, et al. Vitamin A and Wound Healing. *Nutr Clin Pract*, 2019,34(6):839-849. doi:10.1002/ncp.10420.
 40. Kane MA, Folias AE, Pingitore A, et al. Identification of 9-cis-retinoic acid as a pancreas-specific autacoid that attenuates glucose-stimulated insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010,107(50):21884-9. doi:10.1073/pnas.1008859107.
 41. Brun PJ, Yang KJ, Lee SA, et al. Retinoids: Potent regulators of metabolism. *Biofactors*, 2013,39(2):151-63. doi:10.1002/biof.1056.
 42. Berry DC, Noy N. All-trans-retinoic acid represses obesity and insulin resistance by activating both peroxisome proliferation-activated receptor beta/delta and retinoic acid receptor. *Mol*

- Cell Biol, 2009,29(12):3286-96. doi:10.1128/mcb.01742-08.
43. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 2005,436(7049):356-62. doi:10.1038/nature03711.
 44. Ziouzenkova O, Orasanu G, Sharlach M, et al. Retinaldehyde represses adipogenesis and diet-induced obesity. *Nat Med*, 2007,13(6):695-702. doi:10.1038/nm1587.
 45. Bowles J, Knight D, Smith C, et al. Retinoid signaling determines germ cell fate in mice. *Science*, 2006,312(5773):596-600. doi:10.1126/science.1125691.
 46. Blaner WS, Li Y, Brun PJ, et al. Vitamin A Absorption, Storage and Mobilization. *Subcell Biochem*, 2016,81:95-125. doi:10.1007/978-94-024-0945-1_4.
 47. Kelly ME, Ramkumar S, Sun W, et al. The Biochemical Basis of Vitamin A Production from the Asymmetric Carotenoid β -Cryptoxanthin. *ACS Chem Biol*, 2018,13(8):2121-2129. doi:10.1021/acscchembio.8b00290.
 48. Barbosa-Filho JM, Alencar AA, Nunes XP, et al. Sources of alpha-, beta-, gamma-, delta-and epsilon-carotenes: A twentieth century review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2008,18:135-154.
 49. Beltrán-de-Miguel B, Estévez-Santiago R, Olmedilla-Alonso B. Assessment of dietary vitamin A intake (retinol, α -carotene, β -carotene, β -cryptoxanthin) and its sources in the National Survey of Dietary Intake in Spain (2009-2010). *Int J Food Sci Nutr*, 2015,66(6):706-12. doi:10.3109/09637486.2015.1077787.
 50. Maiani G, Castón MJ, Catasta G, et al. Carotenoids: actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res*, 2009,53 Suppl 2:S194-218. doi:10.1002/mnfr.200800053.
 51. Ma G, Zhang L, Iida K, et al. Identification and quantitative analysis of β -cryptoxanthin and β -citraurin esters in Satsuma mandarin fruit during the ripening process. *Food Chem*, 2017,234:356-364. doi:10.1016/j.foodchem.2017.05.015.
 52. Jiao Y, Reuss L, Wang Y. β -Cryptoxanthin: Chemistry, occurrence, and potential health benefits. *Current Pharmacology Reports*, 2019,5:20-34.
 53. Schlatterer J, Breithaupt DE. Cryptoxanthin structural isomers in oranges, orange juice, and other fruits. *J Agric Food Chem*, 2005,53(16):6355-61. doi:10.1021/jf050362w.
 54. Caprioli G, Kamgang Nzekoue F, Fiorini D, et al. The effects of feeding supplementation on the nutritional quality of milk and cheese from sheep grazing on dry pasture. *Int J Food Sci Nutr*, 2020,71(1):50-62. doi:10.1080/09637486.2019.1613347.
 55. Álvarez R, Meléndez-Martínez A, Vicario I, et al. Carotenoid and vitamin A contents in biological fluids and tissues of animals as an effect of the diet: A review. *Food Reviews International*, 2015,31(4):319-340.
 56. La Frano M, Burri B. Analysis of retinol, 3-hydroxyretinol and 3, 4-didehydroretinol in North American farm-raised freshwater fish liver, muscle and feed. *Aquaculture Nutrition*, 2014,20(6):722-730.
 57. Li H, Tyndale ST, Heath DD, et al. Determination of carotenoids and all-trans-retinol in fish eggs by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2005,816(1-2):49-56. doi:10.1016/j.jchromb.2004.11.005.
 58. Irie T, Sugimoto T, Ueki N, et al. Retinoid storage in the egg of reptiles and birds. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2010,157(1):113-8. doi:10.1016/j.cbpb.2010.05.009.
 59. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, et al. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc*, 2001,101(3):294-301. doi:10.1016/s0002-8223(01)00078-5.
 60. Dror DK, Allen LH. Retinol-to-Fat Ratio and Retinol Concentration in Human Milk Show Similar Time Trends and Associations with Maternal Factors at the Population Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*, 2018,9(suppl_1):332s-346s. doi:10.1093/advances/

nmy021.

61. Institute of Medicine Panel on M. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2001 by the National Academy of Sciences. All rights reserved., 2001.
62. Gannon BM, Jones C, Mehta S. Vitamin A Requirements in Pregnancy and Lactation. *Curr Dev Nutr*, 2020,4(10):nzaa142. doi:10.1093/cdn/nzaa142.
63. de Pee S, Dary O. Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein. *J Nutr*, 2002,132(9 Suppl):2895s-2901s. doi:10.1093/jn/132.9.2895S.
64. Greaves RF, Woollard GA, Hoad KE, et al. Laboratory medicine best practice guideline: vitamins a, e and the carotenoids in blood. *Clin Biochem Rev*, 2014,35(2):81-113.
65. Stephensen CB, Gildengorin G. Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr*, 2000,72(5):1170-8. doi:10.1093/ajcn/72.5.1170.
66. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin A [cited Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-a?source=mostViewed_widget#H1].
67. UNICEF. Coverage at a crossroads: New directions for vitamin A supplementation programmes. New York, 2018.
68. Organization WH. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005: WHO global database on vitamin A deficiency. 2009.
69. Underwood BA, Arthur P. The contribution of vitamin A to public health. *Faseb j*, 1996,10(9):1040-8.
70. Swami HM, Thakur JS, Bhatia SP. Impact of mass supplementation of vitamin A. *Indian J Pediatr*, 2007,74(5):443-7. doi:10.1007/s12098-007-0074-2.
71. Schmitz J, West KP, Jr, Khattry SK, et al. Vitamin A supplementation in preschool children and risk of hearing loss as adolescents and young adults in rural Nepal: randomised trial cohort follow-up study. *Bmj*, 2012,344:d7962. doi:10.1136/bmj.d7962.
72. Wiedermann U, Chen XJ, Enerbäck L, et al. Vitamin A deficiency increases inflammatory responses. *Scand J Immunol*, 1996,44(6):578-84. doi:10.1046/j.1365-3083.1996.d01-351.x.
73. Sirisinha S. The pleiotropic role of vitamin A in regulating mucosal immunity. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2015,33(2):71-89.
74. Goetghebuer T, Brasseur D, Dramaix M, et al. Significance of very low retinol levels during severe protein-energy malnutrition. *J Trop Pediatr*, 1996,42(3):158-61. doi:10.1093/tropej/42.3.158.
75. West KP, Jr. Vitamin A deficiency disorders in children and women. *Food Nutr Bull*, 2003,24(4 Suppl):S78-90. doi:10.1177/15648265030244s204.
76. Young JK, Giesbrecht HE, Eskin MN, et al. Nutrition implications for fetal alcohol spectrum disorder. *Adv Nutr*, 2014,5(6):675-92. doi:10.3945/an.113.004846.
77. Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha MF, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients*, 2019,11(3)doi:10.3390/nu11030681.
78. Lin P, Fintelman RE, Khalifa YM, et al. Ocular surface disease secondary to vitamin A deficiency in the developed world: it still exists. *Arch Ophthalmol*, 2011,129(6):798-9. doi:10.1001/archophthmol.2011.126.
79. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: Vitamin A Supplementation in Infants and Children 6–59 Months of Age. Geneva: World Health Organization Copyright © World Health Organization 2011., 2011.
80. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: Vitamin A Supplementation in Pregnant Women. Geneva: World Health Organization Copyright © World Health Organization 2011., 2011.
81. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: Neonatal Vitamin A Supplementation. Geneva: World Health Organization Copyright © World Health

- Organization 2011., 2011.
82. Imdad A, Ahmed Z, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants one to six months of age. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016,9(9):Cd007480. doi:10.1002/14651858.CD007480.pub3.
 83. Organization WH. Guide for clinical case management and infection prevention and control during a measles outbreak. 2020.
 84. Bello S, Meremikwu MM, Ejemot-Nwadiaro RI, et al. Routine vitamin A supplementation for the prevention of blindness due to measles infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014,(1):Cd007719. doi:10.1002/14651858.CD007719.pub3.
 85. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, et al. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs*, 1997,53(3):358-88. doi:10.2165/00003495-199753030-00003.
 86. Chomienne C, Fenaux P, Degos L. Retinoid differentiation therapy in promyelocytic leukemia. *Faseb j*, 1996,10(9):1025-30. doi:10.1096/fasebj.10.9.8801163.
 87. Araki S, Kato S, Namba F, et al. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014,9(11):e0207730. doi:10.1371/journal.pone.0207730.
 88. Leo MA, Lieber CS. Alcohol, vitamin A, and beta-carotene: adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *Am J Clin Nutr*, 1999,69(6):1071-85. doi:10.1093/ajcn/69.6.1071.
 89. Feranchak AP, Gralla J, King R, et al. Comparison of indices of vitamin A status in children with chronic liver disease. *Hepatology*, 2005,42(4):782-92. doi:10.1002/hep.20864.
 90. Feranchak AP, Sokol RJ, Suchy F. Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children. *Liver disease in children*, 2007,3:190-231.
 91. Slater GH, Ren CJ, Siegel N, et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg*, 2004,8(1):48-55; discussion 54-5. doi:10.1016/j.gassur.2003.09.020.
 92. Myhre AM, Carlsen MH, Bøhn SK, et al. Water-miscible, emulsified, and solid forms of retinol supplements are more toxic than oil-based preparations. *Am J Clin Nutr*, 2003,78(6):1152-9. doi:10.1093/ajcn/78.6.1152.
 93. Weber FL, Jr., Mitchell GE, Jr., Powell DE, et al. Reversible hepatotoxicity associated with hepatic vitamin A accumulation in a protein-deficient patient. *Gastroenterology*, 1982,82(1):118-23.
 94. Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, et al. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr*, 1990,52(2):183-202. doi:10.1093/ajcn/52.2.183.
 95. Soprano DR, Soprano KJ. Retinoids as teratogens. *Annu Rev Nutr*, 1995,15:111-32. doi:10.1146/annurev.nu.15.070195.000551.
 96. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med*, 1995,333(21):1369-73. doi:10.1056/nejm199511233332101.

BÖLÜM 5

VİTAMİN B1 (TİAMİN)

Burcu KÖŞECİ¹

GİRİŞ

Vitamin B kompleksi farklı kimyasal bileşim ve işleve sahip çeşitli bileşenler içermektedir. Bunlar bir grup suda eriyen, tiamin (vitamin B1), riboflavin (vitamin B2), niyasin (vitamin B3), piridoksin (vitamin B6), folik asit, kobalamin (vitamin B12), biyotin ve pantotenik asiti içeren besin öğeleridir (1). Vitamin B kompleksi içerisindeki tüm bileşenler işlevsel olarak birbiriyle yakın ilişkideki önemli enzim sistemlerinin parçalarıdır (1, 2). Tiamin, başta glikoz metabolizması olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynayan, suda çözünebilen bir vitamindir (3). Kimyasal yapısı bakımından bir metilen köprüsü ile birbirine bağlanmış pirimidin ve tiyazol halkası içeren bir bileşiktir. Özellikle alkali ortamlarda (pH >8) ve yüksek ısıda çabuk parçalanır. Bu yüzden su ile pişirme sırasında yiyecekten kolayca ayrılır (1, 4). Serbest tiamin, tiamin monofosfat (TMP) olarak bulunur, farklı dokulardaki aktif formları ise tiamin pirofosfat (TPP) ve tiamin trifosfat'tır (TTP) (5).

Tiamin duodenumdan ve ince bağırsağın proksimal kısmından absorbe edilir. Kalın bağırsaktan absorbe edilmediği için bağırsak florasındaki bakterilerin sentez ettiği tiaminin bir yararı yoktur. Bu nedenle gastrointestinal ve karaciğer hastalığı olanlarda tiamin eksikliği görülebilir. Fazla miktarda alındığında ise değişmemiş tiamin veya primidin içeren metabolitler halinde böbreklerden itrah edilir. Kandaki tiaminin yaklaşık %90'ı eritrosit içerisinde. Hücre içi tiaminin yaklaşık %80'i fosforile formdadır ve proteine bağlıdır (1-3).

TİAMİNİN İŞLEVLERİ

Tiaminin birincil işlevlerinden biri piruvat dehidrogenaz kompleksi transketolaz ve alfa-ketoglutarat dehidrogenaz gibi enerji üretiminde ve glikoz metabolizmasında rol

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, drburcukoseci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0813-6776

Bebekler ve çocuklarda tiamin eksikliğinin tedavisi için kanıta dayalı öneriler mevcut değildir. Klinik uygulamada kullanılan dozlar ampirik olarak elde edilmiştir. Klinik belirtilere, mevcut preparatlara ve düşük kaynak ortamlarında ilaç seyreltmelerine bağlı olarak büyük ölçüde değişir (50-1500 mg/gün). Uygulama yolu, klinik ciddiyet ve uygulama kolaylığı ile belirlenir. Tiamin eksikliği olan annelerin emzirilen bebeklerinde, günlük beş doz 100 mg oral tiamin takviyesi sonrasında tiamin eksikliği devam etmiştir (45). Bu nedenle semptomatik bebeklere doğrudan tiamin verilmelidir. Bebeklerde parenteral yol seçilmelidir. İlk tiamin bolusundan sonra mümkün olan en kısa sürede oral yola geçiş düşünülmelidir.

Tiamin preparatları tiamin HCl olarak bulunmaktadır.

PROFİLAKSİ ÖNERİLEN SAĞLAM ÇOCUK/HASTA GRUPLARI VE VARSA PROFİLAKSİ DOZLARI

Tiaminin kofaktör olarak kullanıldığı tiamin cevaplı kalıtsal metabolik hastalıklardan akçağaç şurubu hastalığı ve piruvat dehidrogenaz eksikliğinde günlük 10-25 mg/kg, konjenital laktik asidozda ise 300 mg'a kadar artan dozlarda ağızdan kullanılır (46).

Teşhis edilmiş eksikliği olmayan kritik hastalarda profilaktik tedavi hala tartışmalıdır. Her ne kadar bazı yazarlar tavsiye etse de bu uygulamaya ilişkin kanıt henüz belirlenmemiştir (47).

Şiddetli sepsis, yanıklar, açıklanamayan kalp yetmezliği veya laktik asidoz, önceden alkaloz öyküsü olan hastalarda nörolojik bozukluk, açlık, kronik malnütrisyon, uzun süreli parenteral beslenme, hiperemesis gravidarum veya bariyatrik cerrahi gibi farklı klinik senaryolarda tiamin eksikliğinden şüphelenilmelidir. Bununla birlikte, tiamin takviyeleri kritik hastalara rutin olarak verilmemektedir (48).

YÜKSEK DOZLARDA GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

Tiaminin oral olarak fazla alımı ile ilgili bilinen toksik doz ya da yan etki bildirilmemekle beraber, parenteral tedavisinde az sayıda hastada kaşıntı ve anafilaksi rapor edilmiştir (2).

KAYNAKLAR

1. Kayaalp OS. Suda eriyen vitaminler. İçinde: Kayaalp OS(ed). Tıbbi Farmakoloji: Rasyonel Tedavi Yönünden (10. Baskı). Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2002: 1489-500.
2. Sachdev HPS, Shah D, Kliegman R, et al. Vitamin b Complex Deficiency and Excess. Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed) Philadelphia: Saunders, 2011: 191-8.
3. Polegato BF, Pereira AG, Azevedo PS, et al. Role of Thiamin in Health and Disease. Nutr Clin Pract. 2019;34(4):558-564. doi: 10.1002/ncp.10234.
4. Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins. Handb Clin Neurol. 2014;5120:891-914.

5. Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H, et al. Genetic defects of thiamine transport and metabolism: A review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):581-597. doi: 10.1002/jimd.12125.
6. Wooley JA. Characteristics of thiamin and its relevance to the management of heart failure. *Nutr Clin Pract*. 2008;23(5):487-493.
7. Sica DA. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure. *Congest Heart Fail*. 2007;13(4):244-247
8. Manzetti S, Zhang J, van der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry*. 2014;53(5):821-835.
9. Frank LL. Thiamin in clinical practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(5):503-520.
10. Fernandes LMP, Bezerra FR, Monteiro MC, et al. Thiamine deficiency, oxidative metabolic pathways and ethanol-induced neurotoxicity: how poor nutrition contributes to the alcoholic syndrome, as Marchiafava-Bignami disease. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(5):580-586.
11. Kerns JC, Gutierrez JL. Thiamin. *Adv Nutr*. 2017 ;8(2):395-397. doi: 10.3945/an.116.013979.
12. Nakamura ZM, Tatreau JR, Rosenstein DL, et al. Clinical characteristics and outcomes associated with high-dose intravenous thiamine administration in patients with encephalopathy. *Psychosomatics*. 2018;59(4):379-387.
13. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(12):1408-1418.
14. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(4):341-345.
15. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):442-455.
16. Infante MT, Fancellu R, Murialdo A, et al. Challenges in diagnosis and treatment of Wernicke Encephalopathy: Report of 2 cases. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(2):186-190.
17. Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RP. Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13:2875-2890.
18. WHO| Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies. WHO. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/emergencies/WHO_NHD_99.13/en/. Accessed, 2018
19. Stroh C, Meyer F, Manger T. Beriberi, a severe complication after metabolic surgery- review of the literature. *Obes Facts*. 2014;7(4):246-252.
20. Faigle R, Mohme M, Levy M. Dry beriberi mimicking Guillain Barre syndrome as the first presenting sign of thiamine deficiency. *Eur J Neurol*. 2012;19(2): e14-15.
21. Riahi A, Mansour M, Bedoui I, et al. Acute beriberi neuropathy mimicking Guillain-Barré syndrome after a strict vegetarian diet. *Iran J Neurol*. 2017;16(2):100-102.
22. DiNicolantonio JJ, Niazi AK, Lavie CJ, et al. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Congest Heart Fail*. 2013;19(4):214-222.
23. Di Nicolantonio JJ, Liu J, O'Keefe JH. Thiamine and cardiovascular disease: a literature review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61(1):27-32.
24. Roman-Campos D, Cruz JS. Current aspects of thiamine deficiency on heart function. *Life Sci*. 2014;98(1):1-5.
25. Costa NA, Azevedo PS, Polegato BF et al. Thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: one size does not fit all. *J Thorac Dis*. 2016;8(6): e471-472.
26. Imamura T, Kinugawa K. Shoshin beriberi with low cardiac output and hemodynamic deterioration treated dramatically by thiamine administration. *Int Heart J*. 2015;56(5):568-570.
27. Chisolm-Straker M, Cherkas D. Altered and unstable: wet beriberi, a clinical review. *J Emerg Med*. 2013;45(3):341-344.
28. Ward KE, Happel KI. Aneating disorder leading to wet beriberi heart failure in a 30-year-old

- woman. *Am J Emerg Med.* 2013;31(2): 460.e5.
29. Bhat JI, Rather HA, Ahangar AA, et al. Shoshin beriberi-thiamine responsive pulmonary hypertension in exclusively breastfed infants: a study from northern India. *Indian Heart J.* 2017;69(1):24–27.
 30. Coelho LS, Hueb JC, Minicucci MF, et al. Thiamin deficiency as a cause of reversible cor pulmonale. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(1): e7-9.
 31. Moulin P, Cinq-Frais C, Gangloff C, et al. Bérubéri du nourrisson: à propos d'un cas [Thiamine deficiency in infants: a case report]. *Arch Pediatr.* 2014;21(4):392-5. French. doi: 10.1016/j.arcped.2014.01.009.
 32. Koekkoek KW AC, van Zanten AR H. Nutrition in the ICU: new trends versus old-fashioned standard enteral feeding? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(2):136-143.
 33. Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! *J Thorac Dis.* 2016;8(6):1062-1066.
 34. Kerns JC, Arundel C, Chawla LS. Thiamin deficiency in people with obesity. *Adv Nutr.* 2015;6(2):147-153.
 35. Nath A, Tran T, Shope TR, et al. Prevalence of clinical thiamine deficiency in individuals with medically complicated obesity. *Nutr Res.* 2017; 37:29-36.
 36. Crook MA, Sriram K. Thiamine deficiency: the importance of recognition and prompt management. *Nutrition.* 2014;30(7-8):953-954.
 37. Ijaz S, Thorley H, Porter K, et al. Interventions for preventing or treating malnutrition in homeless problem-drinkers: a systematic review. *Int J Equity Health.* 2018;17(1):8.
 38. Fama R, Le Berre A-P, Hardcastle C, et al. Neurological, nutritional and alcohol consumption factors underlie cognitive and motor deficits in chronic alcoholism. *Addict Biol.* 2017. <https://doi.org/10.1111/adb.12584>.
 39. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(6):610-617.
 40. McGarvey C, Franconi C, Prentice D, et al. Metformin induced encephalopathy: the role of thiamine. *Intern Med J.* 2018;48(2):194-197.
 41. World Health Organization. Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies. Geneva: World Health Organization 1999. pp: 1–65
 42. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA; Royal College of Physicians, London. "The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department." *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* (2002): vol. 37,6:513-21. doi:10.1093/alcalc/37.6.513
 43. Galvin, R, G. Bräthen, A. Ivashynka, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur. J. Neurol.* 2010;17: 1408–1418
 44. World Health Organization Western Pacific Region. Pocket book of hospital care for children. Guidelines for the management of common childhood illnesses. Manila, The Philippines: World Health Organization Western Pacific Region 2017
 45. Coats D, Frank EL, Reid JM, et al. Thiamine pharmacokinetics in Cambodian mothers and their breastfed infants. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(3):839-844. doi:10.3945/ajcn.113.062737
 46. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (5th ed). Berlin Springer. 2011.
 47. Costa NA, Azevedo PS, Polegato BF, et al. Thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: one size does not fit all. *J Thorac Dis.* 2016;8(6):E471-2. doi: 10.21037/jtd.2016.04.29. PMID: 27294249; PMCID: PMC4885966.
 48. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011 Nov;14(6):610-7. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834b8911. PMID: 21912244.

BÖLÜM 6

VİTAMİN B2 (RİBOFLAVİN)

Nazmiye TÜZEL GÜNDÜZ¹

GİRİŞ

Riboflavin, suda çözünen bir vitamindir. İlk olarak 1879 yılında Blythto tarafından peynir altı suyundan laktokrom adı verilen sarımsı bir pigment olarak izole edilmiştir (1). Kimyasal olarak bir şeker yan zinciri olan ribitole bağlı bir flavin izoaloksazin halkasından oluşan 7,8-dimetil-10-ribitil-izoaloksazin yapısındadır. Riboflavin aynı zamanda B2 vitamini olarak da bilinir. Işığa maruz kaldığında bozular ve ısıya dayanıklıdır (1, 2).

Enerji üretimi, DNA onarımı, yağ asidi ve amino asit sentezi, folik asit aktivasyonu ve serbest radikal temizleyici olan glutatyonun üretimi için riboflavine ihtiyaç vardır (2). Riboflavin vücutta depolanmaz, bu nedenle sürekli diyetle alınması gereklidir. Genellikle riboflavin eksikliği genel B vitamini eksikliğiyle birlikte ortaya çıkar (3). Emilim ince bağırsaktadır. Yüksek miktarda alındığında idrarla atıldığı ve depolanmadığı için toksisiteye neden olmaz (2, 3). Riboflavin düzeyi genellikle eritrosit glutatyon redüktaz aktivitesinin veya idrar flavin seviyesinin ölçülmesiyle değerlendirilir (4).

İŞLEVLERİ

Riboflavin; oksidazlar, redüktazlar ve dehidrojenazlar da dahil olmak üzere çok çeşitli flavoenzimlerde yer alan iki önemli protein kofaktörü olan flavin mononükleotid (FMN) ve flavin adenin dinükleotidin (FAD) öncüsüdür (5). Flavın nükleotidlerinin redoks reaksiyonları ile riboflavinin ilaç, lipid, ksenobiyotik ve enerji metabolizması, protein katlanması ve hücre sinyal iletimi dahil çok sayıda hücresel süreçte etkin rol oynamasını sağlar (6, 7). Riboflavin karbonhidrat, lipid ve proteinlerden enerji üretimi amacıyla oluşan reaksiyonlarda kullanılır. Ayrıca FMN ve FAD'ın aracılığı ile bağışıklık sisteminin normal antioksidan fonksiyonunu sürdürmesi için gereklidir (8).

¹ Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Beslenme ve Metabolizma BD., nazmiyetuzel@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-4836-974X

YÜKSEK DOZLARDA GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

Yüksek dozda riboflavin alımından sonra herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Bunun nedeni, yüksek miktardaki riboflavinin suda çözünürlüğünün sınırlı olması nedeniyle emilememesi ve gastrointestinal sistemin bileşiğın toksik dozlarını absorbe edememesi olabilir (41). Yapılan çalışmalarda, riboflavin alımları arttıkça idrarla riboflavin atılımında belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir (42).

KAYNAKLAR

1. Cardoso DR, Libardi SH, Skibsted LH. Riboflavin as a photosensitizer. Effects on human health and food quality. *Food Funct.* 2012 May;3(5):487-502. doi: 10.1039/c2fo10246c.
2. Buehler BA, Bruce A. Vitamin B2: Riboflavin. *J. Evid. Based. Complementary Altern. Med.* 2011;16(2):88-90. doi: 10.1177/153321011039294.
3. Allee MR, Baker MZ. Riboflavin deficiency. *eMedicine Endocrinology.* <http://emedicine.medscape.com/article/125193-overview>. Accessed December 10, 2024.
4. Depeint F, Bruce WR, Shangari N, et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact.* 2006 Oct 27;163(1-2):94-112. doi: 10.1016/j.cbi.2006.04.014.
5. Müller F. The flavin redox-system and its biological function. *Top Curr Chem.* 1983;108:71-107. doi: 10.1007/3-540-11846-2_3.
6. Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun;77(6):1352-60. doi: 10.1093/ajcn/77.6.1352.
7. Pinto JT, Rivlin RS. Riboflavin (vitamin B2). In: Zempleni J, Suttie JW, Gregory J, et al.(eds). *Handbook of Vitamins.* Florida: CRC Press; 2013. p. 191-266.
8. Szczuko M, Zietek M, Kulpa D, et al. Riboflavin-properties, occurrence and its use in medicine. *Pteridines.* 2019;30:33-47. doi: 10.1515/pteridines- 2019- 0004.
9. Ahgilan A, Sabaratnam V, Periasamy V. Antimicrobial properties of vitamin B2. *International Journal of Food Properties.* 2016;19:1173-81. doi: 10.1080/10942912.2015.1076459.
10. Lee TY, Farah N, Chin VK, et al. Medicinal benefits, biological, and nanoencapsulation functions of riboflavin with its toxicity profile: A narrative review. *Nutr Res.* 2023 Nov;119:1-20. doi: 10.1016/j.nutres.2023.08.010.
11. Powers HJ. Current knowledge concerning optimum nutritional status of riboflavin, niacin and pyridoxine. *Proc Nutr Soc.* 1999 May;58(2):435-40. doi: 10.1017/s0029665199000579.
12. Lienhart WD, Gudipati V, Macheroux P. The human flavoproteome. *Arch Biochem Biophys.* 2013 Jul 15;535(2):150-62. doi: 10.1016/j.abb.2013.02.015.
13. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med.* 2016 Jun;95:27-42. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028.
14. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBioMedicine.* 2018 Apr;30:29-37. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.03.016.
15. Marshall KR, Gong M, Wodke L, et al. The human apoptosis-inducing protein AMID is an oxidoreductase with a modified flavin cofactor and DNA binding activity. *J Biol Chem.* 2005 Sep 2;280(35):30735-40. doi: 10.1074/jbc.M414018200.
16. Škovieřová H, Vidomanová E, Mahmood S, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 20;17(10):1733. doi: 10.3390/ijms17101733.

17. Kang SS, Wong PW, Susmano A, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet.* 1991;48(3):536-45.
18. Brady PS, Hoppel CL. Hepatic peroxisomal and mitochondrial fatty acid oxidation in the riboflavin-deficient rat. *Biochem J.* 1985 Aug 1;229(3):717-21. doi: 10.1042/bj2290717.
19. Rhead WJ, Wolff JA, Lipson M, et al. Clinical and biochemical variation and family studies in the multiple acyl-CoA dehydrogenation disorders. *Pediatr Res.* 1987;21(4):371-6. doi: 10.1203/00006450-198704000-00010.
20. Bosch AM, Abeling NG, Ijlst L, et al. Brown-Vialletto-Van Laere and Fazio Londe syndrome is associated with a riboflavin transporter defect mimicking mild MADD: a new inborn error of metabolism with potential treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Feb;34(1):159-64. doi: 10.1007/s10545-010-9242-z.
21. Barile M, Giancaspero TA, Leone P, et al. Riboflavin transport and metabolism in humans. *J Inherit Metab Dis.* 2016 Jul;39(4):545-57. doi: 10.1007/s10545-016-9950-0.
22. Ensminger AH, Ensminger ME, Konlande JE, et al. In *Food and Nutrition Encyclopedia*. 2nd ed. Florida: CRC press;1993.
23. Farmer B, Larson BT, Fulgoni VL, et al. A vegetarian dietary pattern as a nutrient-dense approach to weight management: an analysis of the national health and nutrition examination survey 1999-2004. *J Am Diet Assoc.* 2011 Jun;111(6):819-27. doi: 10.1016/j.jada.2011.03.012.
24. Pinto JT, Zemleni J. Riboflavin. *Adv Nutr.* 2016 Sep 15;7(5):973-5. doi: 10.3945/an.116.012716.
25. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins and Choline. *The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin and Choline.* Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. p. 150-95.
26. McNulty H, Scott JM. Intake and status of folate and related B-vitamins: considerations and challenges in achieving optimal status. *Br J Nutr.* 2008 Jun;99 Suppl 3:S48-54. doi: 10.1017/S0007114508006855.
27. Plecko B, Steinfeld R. Disorders of vitamin metabolism. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al. (eds) *Swaiman's Pediatric Neurology*. 6th ed. USA: Elsevier; 2017. p. 927-951.
28. Bates CJ, Prentice AM, Prentice A, et al. Seasonal variations in ascorbic acid status and breast milk ascorbic acid levels in rural Gambian women in relation to dietary intake. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1982;76(3):341-7. doi: 10.1016/0035-9203(82)90185-7.
29. Smith LD, Garg U. Disorders of vitamins and cofactors. In: Garg U, Smith LD (eds). *Biomarkers in Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. USA: Elsevier; 2017:361-397.
30. Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:891-914. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0.
31. Kaminsky P, Acquaviva-Bourdain C, Jonas J, et al. Subacute myopathy in a mature patient due to multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Muscle Nerve.* 2011 Mar;43(3):444-6. doi: 10.1002/mus.21881.
32. Smedts HP, Rakhshandehroo M, Verkleij-Hagoort AC, et al. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr.* 2008;47(7):357-65. doi: 10.1007/s00394-008-0735-6.
33. Pinto JT, Rivlin RS. Riboflavin. In: Zemleni J, Suttie JW, Gregory J et al. (eds) *Handbook of vitamins*. 5th ed. New York: Taylor and Francis; 2014. p. 191-265.
34. Pinto J, Huang YP, Rivlin RS. Inhibition of riboflavin metabolism in rat tissues by chlorpromazine, imipramine, and amitriptyline. *J Clin Invest.* 1981 May;67(5):1500-6. doi: 10.1172/jci110180.
35. Dutta P, Pinto J, Rivlin R. Antimalarial effects of riboflavin deficiency. *Lancet.* 1985 Nov 9;2(8463):1040-3. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90909-2.
36. Dutta P, Raiczuk GB, Pinto, J. Inhibition of riboflavin metabolism in cardiac and skeletal musc-

- le of rats by quinacrine and tetracycline. *J Clin Biochem Nutr.* 1988; 4: 203–8. doi: 10.3164/jcbs.4.203.
37. Plecko B, Steinfeld R. Disorders of vitamin metabolism. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al. (eds) *Swaiman's Pediatric Neurology*. 6th ed. USA: Elsevier; 2017. p. 373-382.
 38. Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology.* 1998 Feb;50(2):466-70. doi: 10.1212/wnl.50.2.466.
 39. Condò M, Posar A, Arbizzani A, et al. Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine. *J Headache Pain.* 2009 Oct;10(5):361-5. doi: 10.1007/s10194-009-0142-2.
 40. MacLennan SC, Wade FM, Forrest KM, et al. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol.* 2008 Nov;23(11):1300-4. doi: 10.1177/0883073808318053.
 41. Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: results of an open pilot study. *Cephalalgia.* 1994 Oct;14(5):328-9. doi: 10.1046/j.1468-2982.1994.1405328.x.
 42. Horwitt MK, Harvey CC, Hills OW, et al. Correlation of urinary excretion of riboflavin with dietary intake and symptoms of ariboflavinosis. *J Nutr.* 1950 Jun 10;41(2):247-64. doi: 10.1093/jn/41.2.247.

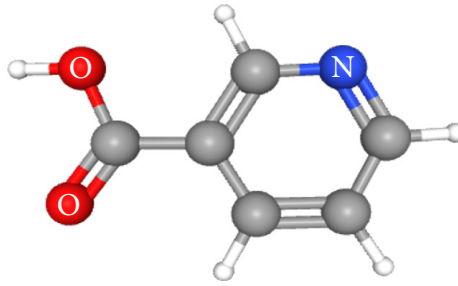
BÖLÜM 7

VİTAMİN B3 (NİASİN)

Engin AYDIN¹

GİRİŞ

Niasin moleküler kapalı formülü $C_6H_5NO_2$ olan, nikotinik asit, piridin-3-karboksilik asit, 3-piridinkarboksilikasit gibi birçok kimyasal isimle literatürde geçen bir vitamindir. Üç boyutlu yapısında Şekil 1’de görüldüğü üzere mavi halka azot, kırmızı halkalar oksijen, beyaz halka hidrojen bağlarını gösterir (1).



Şekil 1. Niasin, Vitamin B3, 3-Boyutlu

Çoğumuzun vitamin B3 olarak bildiği bu vitamin suda eriyen vitaminlerden olup eksikliğinde semptom ve hastalık oluşturabilen vitaminler grubunda yer aldığından vücudumuz için esansiyel vitaminlerdendir. Eksikliğinde Pellegra hastalığı oluşur. Vücutta enerji transferi ve oksidasyonundaki enzimlerden nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADP) prekürsörü olarak da görev yapar. Hayvan kaynaklı besinlerin çoğunda bulunan formlar, daha sonra taşıyıcı aracılı kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla emilen Nikotinamidi (Nam) serbest bırakmak için sin-

¹ Uzm. Dr., SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bölümü, drenginaydin@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7374-5607

Son yıllarda niasin, idrar testiyle tespit edilen uyuşturucu maddelerden kurtulma amacıyla vücudu hızlıca detoksifiye etmenin bir yolu olarak internet üzerinde tanıtılmaktadır. Ancak bu iddia, herhangi bir tıbbi veya bilimsel kanıta dayanmamaktadır ve literatürde bu nedenle genç yetişkinlerin niasin toksisitesiyle sonuçlanan birçok vaka bildirilmiştir. İdrar testlerini geçmek için yüksek dozlarda niasin kullanımının bulantı, kusma, baş dönmesi, hepatotoksisite, metabolik asidoz ve hipoglisemi gibi ciddi yan etkilere neden olabileceği bildirilmektedir (36).

Uzun süreli salım yapan niasin ile yapılan tedavi, ilerleyici ve geri dönüşümlü trombositopeniye neden olabilir, ancak ilaç kesildikten sonra trombositopeni hızla düzelmektedir (37).

KAYNAKLAR

1. PubChem. Niacinamide n.d. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/936> (accessed January 22, 2025).
2. Combs Jr Gerald F, McClung JP. Chapter 12 - Niacin. In: Combs Jr Gerald F, McClung JP, editors. *The Vitamins (Sixth Edition)*, Academic Press; 2022, p. 361–86. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90473-5.00029-X>.
3. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *The American Journal of Cardiology* 2008;101:S20–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.029>.
4. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *Journal of the American College of Cardiology* 1986;8:1245–55. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80293-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80293-5).
5. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: Rationale and study design. *The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH)*. *American Heart Journal* 2011;161:471-477.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.11.017>.
6. G M, Sh D, P P. An Outbreak of Pellagra in the Kasese Catchment Area, Dowa, Malawi. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2017;96. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0423>.
7. Min S-W, Sohn PD, Cho S-H, et al. Sirtuins in neurodegenerative diseases: an update on potential mechanisms. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2013;5:53. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00053>.
8. Wyness L. The role of red meat in the diet: nutrition and health benefits. *Proceedings of the Nutrition Society* 2016;75:227–32. <https://doi.org/10.1017/S0029665115004267>.
9. Fu L, Doreswamy V, Prakash R. The biochemical pathways of central nervous system neural degeneration in niacin deficiency. *Neural Regeneration Research* 2014;9:1509. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.139475>.
10. Hill LJ, Williams AC. Meat Intake and the Dose of Vitamin B3 – Nicotinamide: Cause of the Causes of Disease Transitions, Health Divides, and Health Futures? *Int J Tryptophan Res* 2017;10. <https://doi.org/10.1177/1178646917704662>.
11. Boden WE, Sidhu MS, Toth PP. The therapeutic role of niacin in dyslipidemia management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:141–58. <https://doi.org/10.1177/1074248413514481>.
12. Tavintharan S, Kashyap ML. The benefits of niacin in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis*

- Reports 2001;3:74–82. <https://doi.org/10.1007/s11883-001-0014-y>.
13. Gille A, Bodor ET, Ahmed K, et al. Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:79–106. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094746>.
 14. Jin F-Y, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin decreases removal of high-density lipoprotein apolipoprotein AI but not cholesterol ester by Hep G2 cells: implication for reverse cholesterol transport. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997;17:2020–8. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.10.2020>.
 15. Kirkland JB, Meyer-Ficca ML. Chapter Three - Niacin. In: Eskin NAM, editor. *Advances in Food and Nutrition Research*, vol. 83, Academic Press; 2018, p. 83–149. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.11.003>.
 16. Horwitt MK, Harper AE, Henderson LM. Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalents. *Am J Clin Nutr* 1981;34:423–7. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.3.423>.
 17. Daniels L, Gibson RS, Diana A, et al. Micronutrient intakes of lactating mothers and their association with breast milk concentrations and micronutrient adequacy of exclusively breastfed Indonesian infants 2019;110. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz047>.
 18. WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations- Erişim tarihi:(01.01.2025) <https://www.who.int/publications/i/item/9241546123>; 2004.
 19. Redzic S, Hashmi MF, Gupta V. Niacin Deficiency. StatPearls PMID: 32491660, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024, p. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557728/>.
 20. Seow HF, Brøer S, Brøer A, et al. Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. *Nat Genet* 2004;36:1003–7. <https://doi.org/10.1038/ng1406>.
 21. Prousky JE. Pellagra may be a rare secondary complication of anorexia nervosa: a systematic review of the literature. *Altern Med Rev* 2003;8:180–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12777163/>.
 22. Grundy SM, Mok HY, Zech L, et al. Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. *J Lipid Res* 1981;22:24–36. [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(20\)34737-4/pdf](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(20)34737-4/pdf).
 23. Probstfield JL, Hunninghake DB. Nicotinic acid as a lipoprotein-altering agent. Therapy directed by the primary physician. *Arch Intern Med* 1994;154:1557–9. <https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420140015002>.
 24. Hathcock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr* 1997;66:427–37. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.2.427>.
 25. Rader JI, Calvert RJ, Hathcock JN. Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin. *Am J Med* 1992;92:77–81. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90018-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90018-7).
 26. Marques C, Hadjab F, Porcello A, et al. Mechanistic Insights into the Multiple Functions of Niacinamide: Therapeutic Implications and Cosmeceutical Applications in Functional Skincare Products. *Antioxidants (Basel)* 2024;13:425. <https://doi.org/10.3390/antiox13040425>.
 27. Combs, Jr. GF, McClung JP. Niacin. *The Vitamins*, Elsevier; 2022, p. 361–86. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90473-5.00029-X>.
 28. Ganji SH, Qin S, Zhang L, et al. Niacin inhibits vascular oxidative stress, redox-sensitive genes, and monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2009;202:68–75. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.044>.
 29. Prabhu D, Dawe RS, Mponda K. Pellagra a review exploring causes and mechanisms, including isoniazid-induced pellagra. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2021;37:99–104. <https://doi.org/10.1111/phpp.12659>.
 30. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, et al. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2019;20:974. <https://doi.org/10.3390/>

- ijms20040974.
31. Rawji KS, Young AMH, Ghosh T, et al. Niacin-mediated rejuvenation of macrophage/microglia enhances remyelination of the aging central nervous system. *Acta Neuropathol* 2020;139:893–909. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02129-7>.
 32. Wakade C, Chong R, Seamon M, et al. Low-Dose Niacin Supplementation Improves Motor Function in US Veterans with Parkinson’s Disease: A Single-Center, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biomedicines* 2021;9:1881. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121881>.
 33. Williams PA, Harder JM, Foxworth NE, et al. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science* 2017;355:756–60. <https://doi.org/10.1126/science.aal0092>.
 34. Conze D, Crespo-Barreto J, Kruger C. Safety assessment of nicotinamide riboside, a form of vitamin B₃. *Hum Exp Toxicol* 2016;35:1149–60. <https://doi.org/10.1177/0960327115626254>.
 35. Leung K, Quezada M, Chen Z, et al. Niacin-Induced Anicteric Microvesicular Steatotic Acute Liver Failure. *Hepatology Communications* 2018;2:1293–8. <https://doi.org/10.1002/hep4.1253>.
 36. Fayyaz B, Rehman HJ, Upreti S. Beating the urine drug test—a case report on niacin toxicity. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2018;8:73–5.
 37. O’Connell C, Horwood K, Nadamuni M. Correction of refractory thrombocytopenia and anemia following withdrawal of extended release niacin. *American J Hematol* 2016;91. <https://doi.org/10.1002/ajh.24371>.

BÖLÜM 8

VİTAMİN B5 (PANTOTENİK ASİT)

Nahide HAYKIR¹

GİRİŞ

B5 vitamini pantotenik asit veya pantotenat olarak da adlandırılır. Pantotenik Yunanca’da her yer anlamına gelen “pantou” kelimesinden gelmektedir. Tüm besin gruplarında az miktarda olsa dahi pantotenik asit bulunur. B5 vitamini çeşitli bitkisel besinlerde (buğday, pirinç, kuru sebzeler) ve hayvansal besinlerde (yumurta, süt, sebze, sığır eti, tavuk) yaygın olarak bulunan bir vitamindir. Yapay gıdalara da eklenebilme özelliği vardır. Vitamin B5 birçok gıdada mevcut olduğundan eksikliği genellikle nadir görülür. Ancak ciddi beslenme veya emilim bozukluğu olan kişilerde ortaya çıkabilmektedir. B5 vitamini eksikliği genel olarak diğer besin grubundaki eksiklikler ile birlikte ortaya çıkabilir, bu durum da B5 vitamini eksikliğine özgü etkilerin belirlenmesini zorlaştırır (1).

İŞLEVLERİ

Pantotenik asit, koenzim A (KoA) ve açıl-taşıyıcı proteinin (ACP) birleşiminden oluşmaktadır. Yapısı gereği oksidatif solunum, lipid metabolizması, steroidlerin sentezi, asetillenmiş moleküller (amino asitler, karbonhidratlar) ve prostaglandinler gibi çeşitli süreçlerde rol oynar. Biyokimyasal süreçte esansiyel komponent olan KoA ve ACP’nin temel bileşeni olarak kullanılır (2).

İnsanlar tarafından sindirilen pantotenik asidin önemli bir kısmı (%85) KoA-fosfopantetein ve ACP gibi pankreatik enzimler (nükleosidazlar, peptidazlar ve fosforilazlar) tarafından pantotenik asite dönüştürülen türevler halinde bulunur. Daha yüksek miktarda serbest pantotenik asit olarak salınır ve daha sonra aktif taşıma ve pasif difüzyon yöntemleri ile ince bağırsağın tamamı boyunca emilim sağlanır (3).

¹ Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri BD., drnahide@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9436-4363

sine ilişkin herhangi bir rapor bulunmadığından şu anda belirlenmiş bir üst sınır yoktur. Bununla birlikte, B5 vitamini kullanımıyla alerjik reaksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları, ortaya çıkabilir (23). Kas ağrısı, eklem ağrıları, baş dönmesi ve baş ağrısı, mide bulantısı gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları (döküntü, kaşıntı ve ödem), biyokimyasal belirteçlerde kreatin fosfokinaz artışı, alanin transaminaz artışı ve kan şekeri yüksekliği tespit edilebilir. Bununla beraber daha az yaygın yan etkileri deri ve gözlerde sararma (sarılık) ve rabdomiyoliz görülebilmektedir (23).

KAYNAKLAR

1. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2022;41(6):1357-424. doi: 10.1016/j.clnu.
2. Williams R.J., Bradway E.M. The further fractionation of yeast nutrilites and their relationship to vitamin B and Wildiers' "bios". *J. Am. Chem. Soc.* 1931;53:783-789. doi: 10.1021/ja01353a051
3. Powers H. J., Riboflavin (vitamin B-2) and health, *Am J Clin Nutr*, 2003;77:1352-60.
4. Trumbo PR. Pantothenic acid. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, et al., eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:351-7.
5. Miller JW, Rucker RB. Pantothenic acid. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:375-90.
6. Saldanha LG, Dwyer JT, Bailen RA. Modernization of the national institutes of health dietary supplement label database. *Journal of Food Composition and Analysis* 2021;102:104058.
7. Horvath Z, Vecsei L. Current medical aspects of pantethine. *Ideggyogy Sz* 2009;62:220-9.
8. Pantothenic Acid. Erişim tarihi: 11.12.2023 <https://ods.od.nih.gov/factsheets/PantothenicAcid.Consumer>
9. Müller M.A., Medlock J., Prágai Z., Warnke I., Litta G., Kleefeldt A., Kaiser K., De Potzulli B. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. John Wiley & Sons, Inc.; Hoboken, NJ, USA: 2019. Vitamins, Vitamin B5; pp. 1-16.
10. Rucker, Robert B., and Kathryn Bauerly. "Pantothenic acid." *Handbook of vitamins 5* (2013).
11. Wall BT, Stephens FB, Marimuthu K, et al. Acute pantothenic acid and cysteine supplementation does not affect muscle coenzyme A content, fuel selection, or exercise performance in healthy humans *J Appl Physiol*, 2012;112:272-8.
12. Evans M, Rumberger JA, Azumano I, et al. Pantethine, a derivative of vitamin B5, favorably alters total, LDL and non-HDL cholesterol in low to moderate cardiovascular risk subjects eligible for statin therapy: a triple-blinded placebo and diet-controlled investigation *Vasc Health Risk Manag*, 2014;10:89-100.
13. Patassini Stefano, et al. Cerebral vitamin B5 (D-pantothenic acid) deficiency as a potential cause of metabolic perturbation and neurodegeneration in Huntington's disease. *Metabolites* 2019;9.6:113.
14. Kennedy, David O. "B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy—a review." *Nutrients* 2016;8.2:68.
15. Dezfouli MA, Jaber E, Alavi A, Rezvani M, Shahidi G, Elahi E, Rohani M. Pantothenate kinase 2 mutation with eye-of-the-tiger sign on magnetic resonance imaging in three siblings. *Iran J Neurol*. 2012;11(4):155-8
16. Kurian MA, Hayflick SJ. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): review of two major neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) phenotypes. *Int Rev Neurobiol*. 2013;110:49-71
17. Proksch E., de Bony R., Trapp S., Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article , J

- Dermatolog Treat. 2017;28(8):766-73.
18. Tantilipikorn P, Tunsuriyawong P, Jareoncharsri P, et al. A randomized, prospective, double-blind study of the efficacy of dexpanthenol nasal spray on the postoperative treatment of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(1):58-63.
 19. Celebi S, Tepe C, Yelken K, Celik O. Efficacy of dexpanthenol for pediatric post-tonsillectomy pain and wound healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2013;122(7):464-7.
 20. Evans M, Rumberger JA, Azumano I, et al. Pantethine, a derivative of vitamin B5, favorably alters total, LDL and non-HDL cholesterol in low to moderate cardiovascular risk subjects eligible for statin therapy: a triple-blinded placebo and diet-controlled investigation. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:89-100.
 21. Ross AC, et al. *Modern nutrition in health and disease.* Jones & Bartlett Learning, 2020.
 22. Marcel H, Tomas S, Nejmonova I, et al. Biological Properties of Vitamins of the B-Complex, Part 1: Vitamins B1, B2, B3 and B5. *Nutrients* 2022;14(3):484. doi: 10.3390/nu14030484.
 23. Miller JW, Rucker RB. Pantothenic acid. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:375-90.

BÖLÜM 9

VİTAMİN B6 (PİRİDOKSİN)

Merve YOLDAŞ ÇELİK¹

GİRİŞ

Vitamin B6, suda çözünen ve birçok gıdada doğal olarak bulunan çok önemli bir vitamindir. Vücuttaki biyolojik sistemlerin normal işleyişi için gereklidir. György ve arkadaşlarının 1935 yılında tanımlamasından bu yana, 100'den fazla biyokimyasal yolakta kofaktör olarak rol oynadığı gösterilmiştir (1). Vitamin B6, çekirdek olarak bir piridin halkası içeren altı bileşenden oluşur. Bu bileşenler piridoksin, piridoksal, piridoksamin, piridoksin 5'-fosfat, piridoksal 5'-fosfat ve piridoksamin 5'-fosfattır. Bu bileşenlerin altısının tamamına teknik olarak B6 vitamini denilse de, B6 vitamini terimi genellikle bunlardan sadece biri olan piridoksin yerine kullanılır. Farklı türevler fosforile edildikten sonra kofaktör işlevi görürler. Piridoksal 5'-fosfat (PLP), vitamin B6'nın biyolojik olarak aktif formudur (2).

METABOLİZMASI

Vitamin B6 hem ökaryotlarda hem de prokaryotlarda bulunur. Mayalar, bakteriler ve bitkiler, endojen biyolojik süreçler yoluyla piridoksini sentezleme yeteneğine sahiptir. İnsanlar veya hayvanlar endojen olarak sentezleyemez. Diyet yoluyla elde etmelidir. Gıdalarla alınan piridoksal, piridoksin ve piridoksamin molekülü, spesifik bir piridoksal kinaz varlığı ile insan vücudunda aktif fosfat türevlerine dönüştürülebilir (2).

B vitaminleri, malabsorbsiyon sendromları dışında gastrointestinal sistemden kolayca emilir. Piridoksin emilimi esas olarak jejunumdadır. Piridoksinin ana aktif metaboliti olan PLP, dolaşımdaki B6 vitamininin en az %60'ını oluşturur. Başta albümin olmak üzere proteinlere bağlanarak taşınır ve karaciğerde metabolize edilir. PLP'nin beyne girebilmesi

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, drmerveyoldas@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0015-9807

KAYNAKLAR

1. Birch TW, György P, Harris LJ. The vitamin B(2) complex. Differentiation of the antiblacktongue and the "P-P" factors from lactoflavin and vitamin B(6) (so-called "rat pellagra" factor). Parts I-VI. *Biochem J.* 1935;29(12):2830-2850.
2. Mooney S, Leuendorf JE, Hendrickson C, et al. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules.* 2009;14(1):329-351.
3. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference I, its Panel on Folate OBV, Choline. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B(6), Folate, Vitamin B(12), Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington (DC): National Academy of Sciences.; 1998. p. 150-195.
4. Wilson MP, Plecko B, Mills PB, et al. Disorders affecting vitamin B(6) metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):629-646.
5. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5-13.
6. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. *Cells.* 2018;7(7):84.
7. Kall MA. Determination of total vitamin B6 in foods by isocratic HPLC: a comparison with microbiological analysis. *Food Chemistry.* 2003;82(2):315-327.
8. Bjørke-Monsen AL, Ueland PM. Vitamin B(6): a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 2023;67.
9. Wetherilt H, Ačkurt F, Brubacher G, et al. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition.* 1992;62 1:21-29.
10. Bingjun Q, Shanqi S, Jianhua Z, et al. Effects of Vitamin B6 Deficiency on the Composition and Functional Potential of T Cell Populations. *Journal of Immunology Research.* 2017;2017.
11. Raman M, Akrivaki A, Georgia P, et al. The Role of Vitamin B6 in Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15.
12. Malouf R, Evans J. Vitamin B6 for cognition. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003.
13. van Karnebeek CD, Tiebout SA, Niermeijer J, et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. *Pediatr Neurol.* 2016;59:6-12.
14. Coughlin CR, 2nd, Swanson MA, Spector E, et al. The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: A common epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(2):353-361.
15. van de Ven S, Gardeitchik T, Kouwenberg D, et al. Long-term clinical outcome, therapy and mild mitochondrial dysfunction in hyperprolinemia. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(3):383-390.
16. Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain.* 2014;137(Pt 5):1350-1360.
17. Mills PB, Surtees RA, Champion MP, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet.* 2005;14(8):1077-1086.
18. Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K, et al. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S25-33.
19. Akiyama T, Kubota T, Ozono K, et al. Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab.* 2018;125(1-2):174-180.

20. Plecko B, Zweier M, Begemann A, et al. Confirmation of mutations in PROSC as a novel cause of vitamin B ((6)) -dependent epilepsy. *J Med Genet.* 2017;54(12):809-814.
21. Coursin DB. Convulsive seizures in infants with pyridoxine-deficient diet. *J Am Med Assoc.* 1954;154(5):406-408.
22. Weir MR, Keniston RC, Enriquez JI, Sr., et al. Depression of vitamin B6 levels due to dopamine. *Vet Hum Toxicol.* 1991;33(2):118-121.
23. Mintzer S, Skidmore CT, Sperling MR. B-vitamin deficiency in patients treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2012;24(3):341-344.
24. Ubbink JB, Delport R, Becker PJ, et al. Evidence of a theophylline-induced vitamin B6 deficiency caused by noncompetitive inhibition of pyridoxal kinase. *J Lab Clin Med.* 1989;113(1):15-22.
25. Nohr D, Biesalski HK, Back EI. Vitamins | Vitamin B6. In: Fuquay JW, editor. *Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2011. p. 697-700.
26. Abosamak NR, Gupta V. Vitamin B6 (pyridoxine). StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2023.
27. Schellack G, Harirari P, Schellack N. B-complex vitamin deficiency and supplementation. *SA Pharmaceutical Journal.* 2016;83(4):14-19.
28. Brown MJ, Ameer MA, Daley SF, et al. Vitamin B6 Deficiency. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2023.
29. Cohen M, Bendich A. Safety of pyridoxine--a review of human and animal studies. *Toxicol Lett.* 1986;34(2-3):129-139.

VİTAMİN B7 (BİYOTİN)

Fatma Derya BULUT¹
İrem KEKEÇ²

GİRİŞ

Biyotin, suda eriyen ve çeşitli besinlerde az miktarda ve proteine bağlı olarak bulunan bir vitamindir (1). Keşfedildiğinde vitamin H veya Koenzim R olarak da adlandırılmıştır (2). Biyotin bileşiğinin biyokimyasal adlandırması *cis*-heksahidro-2-okso-1*H*-tiyeno [3,4-*d*]imidazol-4-pentanoik asittir (2). Diyetle alınan ya da endojen mevcut olan biyotin koenzim olarak görev yaptıktan sonra lizine bağlı (biyositin = *N*-biyotininil L-lysine) veya kısa biyotininil peptidler halinde vücutta bulunur. Biyotinidaz enzimi ise biyotini bu bileşiklerden ayırarak geri dönüşümünü sağlar. Böylece diyetle alınmasa dahi vücutta biyotin eksikliği gözlenmez (2). Kuru formda beyaz renkte ve kristal görünümündedir ve hava, ışık ve ısıya hassas değildir. Aksine solüsyon formundayken güçlü asidik ve bazik ortamlarda bozunur (2). Biyotin hızla idrar yoluyla vücuttan atılır (2).

İŞLEVLERİ

Biyotin temel olarak glukoneogenezde, yağ asitlerinin sentezinde ve pek çok aminoasidin katabolizmasında rol oynayan beş karboksilaz enziminin koenzimi olarak görev alır (1). Bu enzimler; yağ asidi sentezinde görev alan sitozolik asetil-KoA karboksilaz 1 ve mitokondriyal asetil-KoA karboksilaz 2 enzimleri, glukoneogenezde kilit öneme sahip pirüvat karboksilaz enzimi, amino asit ve yağ asitlerinin katabolizmasında rol oynayan propionil-KoA karboksilaz ile 3-metilcrotonil-KoA karboksilaz enzimleridir (2). Biyotin, tiyofen halkasının 2. pozisyonundaki (C-2) karbonla, her bir peptidil lizin rezidüsünün ϵ -a-

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD, deryaazdurana@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0529-2404

² Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., iremkecec@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6842-0325

PROFİLAKSİ ÖNERİLEN SAĞLAM ÇOCUK/HASTA GRUPLARI VE VARSA PROFİLAKSİ DOZLARI

Çocuklarda biyotinin profilaksi olarak verilmesi gereken çok fazla klinik durum yoktur. Vejetaryen beslenenler biyotin eksikliği açısından değerlendirildiğinde biyotin eksikliği olmadığı ve suplementasyona ihtiyaç olmadığı bilakis gereksiz verildiği gösterilmiştir (19). Hemodiyaliz hastalarında biyotin depleasyonu olabileceğinden özellikle kas krampları görülmesi durumunda biyotin suplementasyonu yapılabilir (16). Multipl skleroz hastalarında yüksek doz biyotin suplementasyonu ile bulguların düzelme potansiyelinin olduğu bildirilmiştir (20). Valproik asit, biyotinidaz aktivitesini inhibe ederek biyotin eksikliğine yol açabilir. Özellikle saç dökülmesi, ağız kuruluğu, dişeti şişmesi, bulantı, kusma, baş ağrısı veya letarji gibi özgün olmayan bulguların varlığında valproik asit kullanan hastalara biyotin desteği verilebilir (21, 22).

YÜKSEK DOZLARDA GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

Literatürde yüksek dozda biyotinin insanlarda veya hayvanlarda herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemiştir; bu, yüksek alımlardan kaynaklanan olumsuz etki potansiyeli olmayacağı anlamına gelmez. Biotinin olumsuz etkilerine ilişkin veriler sınırlı olduğundan, olası bir doz aşımında olunmalıdır (1, 6).

KAYNAKLAR

1. Baumgartner MR, Suormala T. Biotin-responsive Disorders. In: Saudubray JM et al. (eds.), *Inborn Metabolic Diseases*, 6th edition. Berlin: Springer-Verlag; 2016. p. 375-84. doi: 10.1007/978-3-662-49771-5_26.
2. Combs GF, McClung JP. Biotin. In: *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*, 6th edition. Elsevier: 2022 p. 428-34. doi: 10.1016/B978-0-323-90473-5.00013-6
3. Schenker S, Hu Z, Johnson RF, et al. Human placental biotin transport: normal characteristics and effect of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993;17(3):566-75. doi: 10.1111/j.1530-0277.1993.tb00801.x
4. Magnúsdóttir S, Ravchee D, de Crécy-Lagard V, et al. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet*. 2015;6:148. doi: 10.3389/fgene.2015.00148
5. Mock DM, Mock NI, Dankle JA. Secretory patterns of biotin in human milk. *J Nutr*. 1992;122(3):546-52. doi: 10.1093/jn/122.3.546.
6. Maqbool A, Prout Parks E, Shaikhkhalil A, et al. Nutritional Requirements. In: Kilegman RM et al. (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st edition. Philadelphia. Elsevier: 2020. p. 1755-94.
7. Eng WK, Giraud D, Schlegel VL, et al. Identification and assessment of markers of biotin status in healthy adults. *Br J Nutr*. 2013;110(2):321-9. doi: 10.1017/S0007114512005065.
8. Mock DM, Henrich-Shell CL, Carnell N, et al. 3-Hydroxypropionic acid and methylcitric acid are not reliable indicators of marginal biotin deficiency in humans. *J Nutr*. 2004;134(2):317-20. doi: 10.1093/jn/134.2.317.
9. Stratton SL, Bogusiewicz A, Mock M, et al. Lymphocyte propionyl-CoA carboxylase and its

- activation by biotin are sensitive indicators of marginal biotin deficiency in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):384-8. doi: 10.1093/ajcn/84.1.384.
10. Krabbe J. Biotin Deficiency Caused By Long-Term Raw Egg Consumption: A Case Report. *Nutr Pers.* 2023;46: 19-24.
 11. Abraham A, Kurup PA. Mechanism of hypercholesterolemia produced by biotin deficiency. *J Biosci.* 1988;13, 393-9. doi: 10.1007/BF02703450
 12. Mock DM, Mock NI, Stewart CW, et al. Marginal biotin deficiency is teratogenic in ICR mice. *J Nutr.* 2003;133(8):2519-25. doi: 10.1093/jn/133.8.2519.
 13. Delange RJ. Egg White Avidin. *J Chem.* 1970;245(5):907-16.
 14. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J.* 2011;437(3):357-72. doi: 10.1042/BJ20110326.
 15. Vlasova TI, Stratton SL, Wells AM, et al. Biotin deficiency reduces expression of SLC19A3, a potential biotin transporter, in leukocytes from human blood. *J Nutr.* 2005;135(1):42-7. doi: 10.1093/jn/135.1.42.
 16. Fujiwara M, Ando I, Yagi S, et al. Plasma Levels of Biotin Metabolites Are Elevated in Hemodialysis Patients with Cramps. *Tohoku J Exp Med.* 2016;239(4):263-7. doi: 10.1620/tjem.239.263.
 17. Mock DM, Mock NI, Nelson RP, et al. Disturbances in biotin metabolism in children undergoing long-term anticonvulsant therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26(3):245-50. doi: 10.1097/00005176-199803000-00002.
 18. Wang KS, Mock NI, Mock DM. Biotin biotransformation to bisnorbiotin is accelerated by several peroxisome proliferators and steroid hormones in rats. *J Nutr.* 1997;127(11):2212-6. doi: 10.1093/jn/127.11.2212.
 19. Bogataj Jontez N, Šik Novak K, Jenko Pražnikar Z, et al. Does Dietary Supplement Use Increase Micronutrient Intake Adequacy in Healthy Adults with Habitual Omnivorous, Vegetarian, Vegan, and Low-Carbohydrate High-Fat Diets? *Nutrients.* 2024;16(12):1832. doi: 10.3390/nu16121832.
 20. Espiritu AI, Remalante-Rayco PPM. High-dose biotin for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55:103159. doi: 10.1016/j.msard.2021.103159.
 21. Schulpis KH, Karikas GA, Tjamouranis J, et al. Low serum biotinidase activity in children with valproic acid monotherapy. *Epilepsia.* 2001;42(10):1359-62. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.47000.x.
 22. Grootens KP, Hartong EGTM. A case report of biotin treatment for valproate-induced hair loss. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(7):e838. doi: 10.4088/JCP.17cr11469.

VİTAMİN B9 (FOLİK ASİT)

Necla İPAR ¹

GİRİŞ

Vitamin B9 olarak da bilinen folik asit (folat), bazı gıdalarda doğal olarak bulunan, bazılarına sonradan eklenen ve besin takviyesi olarak da temin edilebilen suda çözünen bir vitamindir. Memeliler folat sentezleyemezler ve normal seviyelerini korumak için dışardan takviyeye ihtiyaç duyarlar. Dengeli ve sağlıklı beslenen bireylerde folat eksikliği nadir görülür. Folat eksikliği, folattan fakir veya kısıtlı bir diyet, bozulmuş bağırsak folat emilimi, nadiren genetik bir bozukluk veya ilaç etkileşimleri nedeniyle değişen folat metabolizmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, kronik hemolitik anemi ve eksfoliyatif cilt bozuklukları olan bireylerin folat ihtiyaçları arttığı için eksikliği önlemek amacıyla takviye almaları gerekmektedir. Buna ek olarak, B12 vitamini folat metabolizmasında kofaktör görevi gördüğünden, B12 vitamin eksikliği de folat eksikliğine yol açabilir (1). Folat eksikliği, büyüme gelişme geriliği, nöral tüp defektleri, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve bilişsel bozukluk dahil olmak üzere çok sayıda olumsuz sağlık sonucu ile ilişkilendirilmiştir (1, 2).

Folat, besinlerde doğal olarak bulunan folatlar ve folik asit de dahil olmak üzere diyet takviyeleri ve gıdalardaki takviye edilmiş folatlar için kullanılan genel bir terimdir (3). Besinlerde bulunan folatlar tetrahidrofolat (THF) formunda olup genellikle ek glutamat kalıntularına sahiptir ve bu da onları poliglutamat yapar. Folik asit, vitaminin tamamen oksitlenmiş monoglutamat formudur ve güçlendirilmiş gıdalarda ve çoğu diyet takviyesinde kullanılır (3).

Folat poliglutamatları önce bağırsakta monoglutamat formuna hidrolize edilir ve jejunum lümeninden emilir. Emilim ağırlıklı olarak taşıyıcı aracılıdır, ancak pasif emilim de gerçekleşir (1, 4).

Kan dolaşımına girmeden önce, dihidrofolat redüktaz enzimi ile monoglutamat formu THF'ye indirgenir ve metil veya formil formlarına dönüştürülür. Plazmadaki ana folat formu 5-metiltetrahidrofolattır (5-MTHF) (3). Folat ayrıca kolonik mikrobiyota tarafın-

¹ Uzm. Dr., Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, nipar@kuh.ku.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2614-0832

döneminde olması, karaciğer depolarının yetersiz olması, antiepileptik ve antibiyotik kullanımı, artmış eritropoez ve folik asitin bağırsaktan emiliminin yetersiz olması nedeniyle folat eksikliği açısından risk grubundadır (21). Prematüre bebekler için önerilen günlük folik asit miktarı en az 35-100 mcg/kg iken, anne sütündeki folik asit miktarı yaklaşık 15 mcg/100 mL'dir. Bu nedenle anne sütüne folik asit güçlendirici eklenmesi önerilmektedir. Günümüzde folik asit eksikliğini önlemek için folik asit içeren parenteral beslenme sıvıları, prematüre bebek mamaları ve anne sütü takviyeleri kullanılmaktadır (21, 26).

Beslenme ile yetersiz alım, antiepileptik ilaç kullanımı, hemolitik anemi ve hemodiyalize bağlı folat eksikliğinde folik asit kullanılması tavsiye edilmektedir (27).

YÜKSEK DOZLARDA GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

Folat suda çözünen bir vitamindir ve depolar dolduğunda vücuttan atılır. Klinik bir endikasyonun olmadığı durumlarda, önerilen günlük alım miktarından daha yüksek miktarlarda folat takviyesinden kaçınılması önerilmektedir. Özel bir diyetle beslenen ve/veya folat eksikliği tespit edilmeden kişilere rutin folik asit takviyesi önerilmemektedir. Bunun tek istisnası, nöral tüp defekti riskini azaltmak için rutin folik asit takviyesi önerilen hamile kalabilecek kadınlardır.

Vücudun THF'ye indirgeme kabiliyetini aşan folik asit alımları, vücutta metabolize edilmemiş folik aside yol açar, bunun da doğal öldürücü hücrelerin sayısını ve aktivitesini azaltarak bağışıklık sistemini etkilediği düşünülmektedir (28).

Yüksek folik asit alımının preneoplastik lezyonların ilerlemesini hızlandırarak bazı bireylerde kolorektal ve muhtemelen diğer kanser risklerini artırabileceğine dair endişeler dile getirilmiştir (2).

Perikonsepsiyonel dönemde takviye olarak günde 1000 mcg veya daha fazla folik asit alan annelerin çocukları ile günde 400 mcg ila 999 mcg alan annelerin çocukları karşılaştırıldığında, yüksek doz alan annelerin 4-5 yaşlarındaki çocuklarının çeşitli bilişsel gelişim testlerinde daha düşük puan aldığı gösterilmiştir (29). Tüm bu potansiyel olumsuz sağlık sonuçları henüz tam olarak anlaşılammış olup daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica*. 2014;44(5):480-8.
2. National Institutes of Health office Dietary Supplements, Folate Fact Sheet For Health Professionals <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>. (Erişim tarihi: 05.01.2025.)
3. Erdman Jr JW, Macdonald IA, Zeisel SH. Present knowledge in nutrition: John Wiley & Sons; 2012.
4. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:105-31.
5. Lakoff A, Fazili Z, Aufreiter S, et al. Folate is absorbed across the human colon: evidence by

- using enteric-coated caplets containing ¹³C-labeled [6S]-5-formyltetrahydrofolate. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(5):1278-86.
6. Özbey S, Gündüz M. Folat yanıtı metabolik hastalıklar. In: Kasapkara Ç, editor. *Vitamin Yanıtı Metabolik Hastalıklar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023, p.54-61.
 7. Tombakoğlu Albayrak M. Folat metabolizması In: Bör Ö, editor. *Türkiye Klinikleri*. 1. Baskı. Ankara 2022. p. 35-40.
 8. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention. *Jama.* 1995;274(21):1698-702.
 9. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL. *Modern nutrition in health and disease*: Jones & Bartlett Learning; 2020.
 10. Green R. Vitamin B(12) deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 2017;129(19):2603-11.
 11. Bergström L. Nutrient losses and gains in the preparation of foods: NLG project. *Food Chemistry.* 1996;57(1):77-8.
 12. Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánhidı F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2011;58(4):263-71.
 13. Reynolds E. The neurology of folic acid deficiency. *Handbook of clinical neurology.* 2014;120:927-43.
 14. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service [Internet]. Available from: <https://fdc.nal.usda.gov/>. (Erişim tarihi: 05.01.2025.)
 15. Bailey LB, Stover PJ, McNulty H, et al. Biomarkers of Nutrition for Development-Folate Review. *J Nutr.* 2015;145(7):1636s-80s.
 16. Dietary Reference Intakes: Thiamin R N, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin,, Choline. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. National Academy Press Washington, DC; 1998.
 17. Ilgaz Ş, YARDIM N, Çimen MYB, et al. Türkiye’de besinlerin D vitamini, folik asit ve demir ile zenginleştirilmesi: Sağlık Bakanlığı önerileri. *Turkish Journal of Public Health.* 2020;18(3):226-48.
 18. Demircioğlu EÖ, Aslan D. Halk Sağlığı Uygulamalarında Gıda Zenginleştirilmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi.* 2023;32(1):69-79.
 19. Şenay R, Tufan Taş B, Koç A. Vitamin B12 ve Folat eksikliği nedenleri, klinik bulgular ve tanı. In: Bör Ö, editor. *Türkiye Klinikleri*2022.
 20. Crider KS, Cordero AM, Qi YP, et al. Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition.* 2013;98(5):1272-81.
 21. OVALI F. 0-1 Yaş Bebeklerde Vitamin, Mineral ve Eser Element Desteği. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi.* 2018;10(1):1-6.
 22. Güvenç B, Dinçyürek H. Folik Asit Metabolizması ve Eksikliği. In: Yılmaz M, editor. *Makrositer Anemiler* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p. 6-8.
 23. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Annals of neurology.* 2011;69(2):352-9.
 24. Halsted CH, Gandhi G, Tamura T. Sulfasalazine inhibits the absorption of folates in ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine.* 1981;305(25):1513-7.
 25. Erduran E. Vitamin B12 ve folat eksikliği tedavisi. In: Bör Ö, editor. *Çocuklarda Nütrisyonel Anemiler*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p. 49-53.
 26. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85-91.
 27. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin

and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166(4):496-513.

28. Paniz C, Bertinato JF, Lucena MR, et al. A daily dose of 5 mg folic acid for 90 days is associated with increased serum unmetabolized folic acid and reduced natural killer cell cytotoxicity in healthy Brazilian adults. *The Journal of nutrition.* 2017;147(9):1677-85.
29. Valera-Gran D, Navarrete-Muñoz EM, Garcia de la Hera M, et al. Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4-5 y of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(3):878-87.

VİTAMİN B12 (KOBALAMİNLER)

Feza SARI ŞEN¹

GİRİŞ

B12 vitamini, korrinler sınıfından yapısında kobalt bulunan, suda eriyen ve insanlar tarafından sentezlenemeyen, mikroorganizmalar tarafından üretilen bir vitamindir. Kaynağı besinler, özellikle hayvansal gıdalardaki kobalamindir. DNA sentezi, sinir sisteminin miyelinizasyonu ve hematopoetik sistemde eritrosit üretiminde önemli rol oynamaktadır. B12 vitamini; metil tetrahidrofolatın tetrahidrofolata (aktif folik asit), homosisteinin metiyonine, metilmalonil KoA'nın süksinil KoA'ya dönüşümleri, sitrik asit döngüsü ve timidilat oluşumu (nükleik asit sentezi) gibi kritik birçok reaksiyonda kofaktör olarak yer alır (1). B12 vitamin eksikliğinin başlıca nedeni diyetle alımdaki eksikliklerdir (2). Ek olarak emilim, transport ve metabolizmasındaki bozukluklar da B12 vitamini eksikliğine yol açabilir. B12 vitamin eksikliği hematolojik sistem, gastrointestinal sistem ve sinir sistemini olumsuz etkilemektedir (2, 3). B12 vitamin eksikliğinde solukluk, halsizlik, yorgunluk, irritabilite, apati gibi sık görülen bulgular dışında ilerleyen süreçte motor mental gelişme geriliği, letarji, nöbet hatta koma tablosu görülebilmektedir. Ek olarak DNA hasarı, kanser, koroner arter hastalıkları, nöral tüp defektleri gibi birçok hastalığın etiolojisinde suçlanması bu vitaminin insan metabolizması için önemini arttırmaktadır (2, 4).

İŞLEVLERİ

Yapısal Özellikleri

B12 vitamini, merkezinde bulunan kobalt atomu, çevresinde tetrapireol halkaları ve yan zincirlerden oluşmaktadır (Şekil 1) (1). Kobalt atomu ve yan zincirler olmaksızın kobalaminin tetrapireol halkasına "korrin halkası" adı verilmektedir. Kobalaminler, korrin hal-

¹ Uzm. Dr., SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, fezosch@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0003-1904-2286

YÜKSEK DOZLARDA GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

B12 vitamini ile ilgili yapılan araştırmaların çoğu eksikliği ile ilgili olmakla beraber yüksek kobalamin düzeylerinin de birçok hastalıkla ilişkili olduğu görülmüştür. Artmış serum B12 düzeyi başlıca üç mekanizma ile gelişebilir. Birinci ve en sık görülen neden, fazla alım veya tedavi amaçlı kullanım sonrası görülen B12 yüksekliğidir (33).

İkinci neden, vücuttaki depolardan salınımındaki artıştır. Bu artış, hasar gören hepatositlerden hücre dışına kobalamin salınımının artması, haptokorrin sentezinde artış veya geri emilimindeki azalma sonucunda meydana gelebilir. Karaciğer yaralanmaları, kronik karaciğer hastalığı, hepatosellüler karsinom yüksek serum B12 vitamin düzeyleri ile beraberlik gösterebilen klinik durumlardır (34).

Üçüncü neden ise transkobalaminlerin sentezinde artış veya atılımının azalması olarak gösterilebilir. Kronik myeloid lösemi, myeloproliferatif sendrom, otoimmün lenfoproliferatif sendrom, bazı solid tümörler (meme, akciğer, böbrek ve bağırsak), infeksiyonlar (malaria, tifo, vertikal geçişli HIV), diyabetik böbrek tutulumu gibi hastalıklarda artan serum transkobalamin seviyelerine sekonder olarak yükselmiş serum B12 düzeyleri görülmektedir (33, 35, 36).

KAYNAKLAR

1. Coşkun T. B12 Vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi*. Ankara: Hacettepe Yayınları; 2003;25(2):419-33.
2. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *JPediatr* 2001;138:10-7. doi: 10.1067/mpd.2001.112160.
3. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 2004;24:299-326. doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132440.
4. Goraya JS. Vitamin B12 deficiency in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2002;140:636. doi: 10.1067/mpd.2002.123899.
5. Romain M, Sviri S, Linton M. The role of Vitamin B12 in the critically ill a review. *Anaesth Intensive Care* 2016;44(4):444-52. doi: 10.1177/0310057X1604400410.
6. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, et al. *Harpers Biochemistry*, 24 th ed. Appleton&Lange, 2003;253:313-318.
7. Tefferi A, Pruthi RK. The Biochemical Basis of Cobalamin Deficiency, *Mayo Clin Proc*, 1994;69:181-86.
8. Powers J.M. Nutritional Anemias. In: Fish J.D, Lipton J.M, Lanzkowsky P (eds.) *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 7th ed. New York: Academic Press, 2021;5:58-86.
9. Kim J, Kim H, Roh H. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Archives of Pharmacal Research*, 2018;41(4):372-83. doi: 10.1007/s12272-018-1016-4.
10. Monsen ALB, Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr* 2003 Jul;78(1):7-21. doi: 10.1093/ajcn/78.1.7.
11. Watkins D, Whiteheat VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic Anemia. In: Orkin S, Nathan Dvid G, Gingsburg D, Look T (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2009;467-520.
12. Lee GR, Foerster J. Nutritional Factors in the Production and Function of Erythrocytes. *Lukens J (eds.) Witrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003(1);941-64.

13. Aksoy A. Beslenme Biyokimyası, 1.Baskı, Ankara: Hatipoğlu Basım ve Yayın, 2000;315-462.
14. Seetharam B. How does cobalamin (vitamin B12) enter and transverse mammalian cells? *J Biosci* 1987;11:75-80.
15. Ralph G. Vitamin B12 Deficiency From The Perspective of a Practicing Hematologist. *Blood* 2017;129(19):2603-11. doi: 10.1182/blood-2016-10-569186.
16. Said HM, Mohammed ZM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins; an update. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22(2):140-6. doi: 10.1097/01.mog.0000203870.22706.52.
17. Stabler SP. Vitamin B12. In: Marriott BP, Birt DF, Stallings VA, Yates AA (eds.) *Present Knowledge in Nutrition*. 11th ed. Washington, DC: Elsevier; 2020:257-71.
18. Watanabe F, Bito T. Vitamin B12 sources and microbial interaction. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(2):148-158. doi: 10.1177/1535370217746612.
19. Dror DK, Allen LH. Vitamin B-12 in human milk: A systematic review. *Adv Nutr* 2018;9:358-66. doi: 10.1093/advances/nmx019.
20. Allen LH. Bioavailability of vitamin B12. *Int J Vitam Nutr Res* 2010;80:330-5. doi: 10.1024/0300-9831/a000041.
21. Doets EL, In 't Veld PH, Szczecińska A, et al. Systematic review on daily vitamin B12 losses and bioavailability for deriving recommendations on vitamin B12 intake with the factorial approach. *Ann Nutr Metab* 2013;62:311-22. doi: 10.1159/000346968.
22. Henjum S, Manger M, Hampel D, et al. Vitamin B12 concentrations in milk from Norwegian women during the six first months of lactation. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:749-56. doi: 10.1038/s41430-020-0567-x.
23. Vitamin B12, Fact Sheet for Health Professionals, WHO, 2022. (16/06/2015 tarihinde <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/#h1> adresinden ulaşılmıştır).
24. Vitamin B12 Eksikliği Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Kılavuzu, 2011:5-6
25. Allen LH. Vitamin B12. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al. (eds.) *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:812-20.
26. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: Recognition and management. *Am Fam Physician* 2017;96:384-9.
27. Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr* 2003;133:3927-31. doi: 10.1093/jn/133.11.3927S.
28. Allen LH, Miller JW, de Groot L, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr* 2018;148:1995S-2027S. doi: 10.1093/jn/nxy201.
29. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: Recognition and management. *Am Fam Physician* 2017;96:384-9.
30. Hannibal L, Lysne V, Björke-Monsen A-L, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci* 2016;3:27. doi: 10.3389/fmolb.2016.00027.
31. Hvas A-M, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency, an update. *Haematologica* 2006;91(11):1506-12.
32. Sezer RG, Akoğlu HA, Bozaykut A, et al. Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Hematology* 2018;23(9):653-57. doi: 10.1080/10245332.2018.1456023.
33. Evim SM, Tüten R, Baytan B, et al. Elevated Vitamin B12 Levels. *J Curr Pediatr* 2014;12:160-4. doi: 10.4274/jcp.79188.
34. Callaghan F.M, Leishear K, Abhyankar S, et al. High vitamin B12 levels are not associated with increased mortality risk for ICU patients after adjusting for liverfunction: a cohort study. *ES-PEN J* 2014;9:76-83. doi: 10.1016/j.clnme.2014.01.003.
35. Gauchan D, Joshi N, Gill AS, et al. Does an elevated serum vitamin B12 level mask actual vitamin B12 deficiency in myeloproliferative disorders? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:269-73. doi: 10.1016/j.clml.2012.01.008.
36. Arendt JF, Pendersen L, Nexø E, et al. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1799-805. doi: 10.1093/jnci/djt315.

BÖLÜM 13

VİTAMİN C

Hüseyin GÜMÜŞ¹
Halil ASLAN²

GİRİŞ

Vitamin C (Askorbik asit), insan vücudunda üretilemeyen ve suda eriyen hayati öneme sahip bir vitamindir. Diyetle alınması gereken vitamin C'nin eksikliğinde iskorbüt denilen hastalık ortaya çıkar. Tarihte nedeni tam bilinmediği için milyonlarca insanın ölümüne yol açan iskorbüt hastalığı, uzun gemi yolculukları yapan denizcilerde sık görülmekteydi (1).

İlk olarak 1757 yılında James Lind tarafından yapılan çalışmada taze sebze, portakal ve limon tüketiminin bu hastalığı iyileştirdiği ve önlediği bildirildi (2). Bu çalışmadan yaklaşık 200 yıl sonra deney hayvanlarının klinik araştırmalarda kullanımı ile birlikte vitamin C'nin kristal yapısı, biyokimyasal ve metabolik özellikleri tanımlandı (3).

İŞLEVLERİ

Bitkiler, glikoz ve galaktoz dahil olmak üzere karbonhidrat öncüllerinden içerdikleri enzimler sayesinde askorbik asit üretir ve oluşan son ürün; protein sentezinde, büyümede, solunumda ve fotosentezde aktif bir rol oynar. Bazı hayvan türleri de karaciğer ve böbrekte olmak üzere vitamin C sentezini yaparlar. Ancak insanlarda L-gulono-1,4-lakton oksidazın kodlandığı gen bölgesinde oluşan patojenik varyantlar nedeniyle enzim biyosentezi yapılamamakta ve vitamin C'nin diyetle dışardan alınması gerekmektedir. Vitamin C'nin emilimi, dağılımı ve atılımı sodyum bağımlı vitamin C taşıyıcıları (SVCT1 ve SVCT2) yoluyla dokuya özgü aktif taşıma ile sıkı bir şekilde kontrol edilir. Vitamin C'nin indirgen-

¹ Doç. Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
huseyingumus2163@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9326-2194

² Uzm. Dr., Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü,
drhaslan1@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8111-121X

YÜKSEK DOZLARDA GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

Suda çözünür molekül olan C vitamini böbrekler tarafından kolayca filtrelenir; bu nedenle, vücut tarafından ihtiyaç duyulmayan fazla miktarları idrarla kolayca atılır. Bu nedenle, C vitamininin toksisite açısından bilinen bir üst sınırı yoktur, ancak bazı otoriteler 1-2 g/gün olarak belirlemiştir (10). Günlük 2 g'dan az C vitamini alımı yetişkinlerde genellikle olumsuz etki göstermez. C vitamininin 2 g/gün üzeri dozları, karın ağrısı ve ozmotik ishal gibi gastrointestinal sorunlara neden olabilir. Olumsuz yan etkiler çoğunlukla gastrointestinal sistemden emilmeyen C vitamini ile ilişkilendirilmiştir. Oral C vitamininin böbrek taşı oluşumundaki rolüne dair kanıtlar şu anda zayıf ve çelişkilidir. Çocuklarda tolere edilebilir üst alım seviyeleri değerleri: 1-3 yaş: 400 mg, 4-8 yaş: 650 mg, 9-13 yaş: 1.200 mg ve 14-18 yaş: 1.800 mg olarak belirlenmiştir (36).

KAYNAKLAR

1. Chatterjee IB. Ascorbic acid metabolism. *World Rev Nutr Diet.* 1978;30:69-87.
2. Lind J. *A Treatise on the Scurvy*: A. Millar; 1757.
3. King CG. The biological synthesis of ascorbic acid. *World Rev Nutr Diet.* 1973;18:47-59.
4. Loewus FA. Aspects of ascorbic acid biosynthesis in plants. *Ann N Y Acad Sci.* 1961;92(1):57-78.
5. Frank A, Wagner G, Yang JC. Biosynthesis and metabolism of ascorbic acid in plants. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1975;258(1 Second Confer):7-23.
6. Mapson L. Biogenesis of L-ascorbic acid in plants and animals. *The Vitamins.* 1967;1:369-83.
7. Chatterjee IB, Kar NC, Ghosh NC, Guha BC. Biosynthesis of L-ascorbic acid: missing steps in animals incapable of synthesizing the vitamin. *Nature.* 1961;192(4798):163-4.
8. Burns JJ. Missing step in man, monkey and guinea pig required for the biosynthesis of L-ascorbic acid. *Nature.* 1957;180(4585):553.
9. Lykkesfeldt J, Michels AJ, Frei B. Vitamin C. *Adv Nutr.* 2014;5(1):16-8.
10. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients.* 2019;11(10).
11. Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does vitamin C deficiency increase lifestyle-associated vascular disease progression? Evidence based on experimental and clinical studies. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(17):2084-104.
12. Nowak D. Vitamin C in Human Health and Disease. *Nutrients.* 2021;13(5).
13. Carr AC, Rowe S. Factors Affecting Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Global Health Perspective. *Nutrients.* 2020;12(7):1963. doi: 10.3390/nu12071963.
14. Johnston CS, Steinberg FM, Rucker RB. Ascorbic acid. *Handbook of vitamins.* 2007;4:489-520.
15. Lykkesfeldt J, Poulsen HE. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2010;103(9):1251-9.
16. Robitaille L, Hoffer LJ. A simple method for plasma total vitamin C analysis suitable for routine clinical laboratory use. *Nutr J.* 2016;15:40.
17. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(8):3704-9.
18. Levine M, Wang Y, Padayatty SJ, Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(17):9842-6.
19. Hoffer LJ. Re: "Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults". *Am J Epidemiol.* 2010;171(3):387; author reply -8.

20. Granger M, Eck P. Dietary Vitamin C in Human Health. *Adv Food Nutr Res.* 2018;83:281-310.
21. Birlouez-Aragon I, Fieux B, Potier De Courcy G, Hercberg S. Vitamine C. Apports nutritionnels conseillés Paris: Tec et Doc Lavoisier. 2001:215-20.
22. Society GN. New reference values for vitamin C intake. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2015;67(1):13-20.
23. Otten J, Hellwig J, Meyers L. Institute of medicine dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
24. Trapani S, Rubino C, Indolfi G, Lionetti P. A Narrative Review on Pediatric Scurvy: The Last Twenty Years. *Nutrients.* 2022;14(3).
25. Pan T, Hennrikus EF, Hennrikus WL. Modern Day Scurvy in Pediatric Orthopaedics: A Forgotten Illness. *J Pediatr Orthop.* 2021;41(3):e279-e84.
26. Thiemann S, Cimorelli V, Bajwa NM. Case Report: Uncommon cause of limp in the 21(st) century. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:968015.
27. Cloney K, Ramsey S, Burns E. Vitamin C deficiency in a 12-year-old male presenting with knee pain: a case report. *CJEM.* 2022;24(5):544-6.
28. Masci D, Rubino C, Basile M, Indolfi G, Trapani S. When the limp has a dietary cause: A retrospective study on scurvy in a tertiary Italian pediatric hospital. *Front Pediatr.* 2022;10:981908.
29. Dosedel M, Jirkovsky E, Macakova K, Krcmova LK, Javorska L, Pourova J, et al. Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients.* 2021;13(2):615.
30. Heymann WR. Scurvy in children. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):358-9.
31. Hirschmann JV, Raugi GJ. Adult scurvy. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(6):895-906; quiz 7-10.
32. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017;9(11):1211.
33. Nutrition AAoPCo. Water-soluble vitamins. *Pediatric Nutrition*, 8th ed, Kleinman RE, Greer FR (Eds), American Academy of Pediatrics. 2019:655.
34. Weinstein M, Babyn P, Zlotkin S. An orange a day keeps the doctor away: scurvy in the year 2000. *Pediatrics.* 2001;108(3):E55.
35. Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Schor N, Behrman R. *Nelson Tratado de pediatria.* 20. ed. São Paulo (SP): Elsevier; 2017.
36. Lykkesfeldt J, Carr AC. Vitamin C - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 2023;67. doi: 10.29219/fnr.v67.10300

BÖLÜM 14

VİTAMİN D

Abdullah GÜNDÜZ¹
Deniz KOR²

GİRİŞ

D vitamini (kalsiferol), tüm insanlar ve hayvanlar tarafından üretilen, yağda çözünen bir sekosteroid hormondur (1). D vitamini iki formda bulunur. Bu formlar D₂ vitamini (bitki ve mantar kaynaklı-ergokalsiferol) ve D₃ vitaminidir (insan ve hayvan kaynaklı-kolekalsiferol). Her ikisi de farklı beslenme kaynaklarından alınabilir; vitamin D₃ ayrıca ultraviyole B (UV-B) radyasyonuna maruz kaldıktan sonra ciltte de sentezlenebilir (2). Ancak D vitamininin başlıca kaynağı güneş ışığı ile deride sentezdir (3). D vitamini, kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizmasının kontrolünde rol oynar. D vitamini eksikliği çocuklarda riketse, yetişkinlerde ise osteomalaziye neden olur (4).

Son yıllarda ortaya çıkan kanıtlar, vücuttaki birçok hücrenin D vitamini reseptörünü eksprese etmesi nedeniyle D vitamininin beyin, kalp, pankreas, mide, gonadlar, prostat, lenfatikler ve deri gibi iskelet dışı dokular üzerinde etkileri olduğunu, özellikle bağışıklık fonksiyonunu iyileştirme ve inflamasyonu azaltmada etkileri olduğunu göstermektedir (5).

TARİHÇE

Antik Roma döneminden itibaren kemik hastalıklarından korunmak için güneş altında dinlenmekten bahsedildiği bilinmektedir (6). Önceleri 'İngiliz hastalığı' olarak bilinse de 1650 yılında Francis Glisson tarafından yazılan 'de Rhachitides' adlı kitapta rikets günümüzdeki bulgular ile tarif edilmiştir (7). Tarihsel süreçte riketsin önlenmesi ve tedavisinde güneş ışığının etkinliği, güneş banyosu uygulamaları vurgulanmıştır (8, 9). Daha sonraki süreçte balık yağı kullanımı ile riketsin önenebileceği, balık yağında riketsi tedavi eden

¹ Uzm. Dr., Adana 5 Ocak Devlet Hastanesi, abduallahgunduz89@gmail.com,
ORCID iD: 0009-0006-0057-5201

² Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. dozonur@yahoo.com,
ORCID iD: 0000-0001-7659-0500

Tedavi

D vitamini toksisitesinin tedavisi; alımın kesilmesi, düşük Ca ve P içerikli bir diyet, intravenöz (IV) hidrasyon, loop diüretikleri, glukokortikoidler, kalsitonin ile oral ve IV bifosfonatlarıdır (55). D vitamininin kesilmesi çoğu hastada toksisite bulgularının gerilemesinde yeterli olmaktadır (66). Hafif vakalarda IV hidrasyon ve diüretikler yeterlidir. Orta ve şiddetli hiperkalsemi olan hastalar hastaneye yatırılarak yakından takip edilmelidir (55). İntravenöz hidrasyon tedavisi glomerüler filtrasyon hızını ve Ca atılımını artırmak için gereklidir. Buna ek olarak Ca'un tübüler geri emilimini azaltarak hiperkalsiüriyi artırmak amacıyla 4-6 dozda 1-2 mg/kg/gün'den furosemid kullanılır (55).

Tedavi sırasında elektrolit ve EKG takibi yapılması gerekir. Sıvı ve diüretik tedavisine cevap vermeyen olgular ile şiddetli hiperkalsemi olan hastalarda tedaviye glukokortikoidler, kalsitonin veya tercihen bifosfonat eklenebilir (55). Glukokortikoidler $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aktivitesini baskılar ve üretimini azaltır bununla birlikte Ca'un bağırsak emilimini azaltır. Etkileri tedavi başlangıcından sonra 24-72 saatte görülür. Prednizolon 1-2 mg/kg/gün (20-40 mg/m²/gün) 4 doza bölünmüş şekilde verilir (55). Kalsitonin 2- 4 IU/kg/doz subkutan olarak 2-4 dozda kullanılır. Serum Ca düzeyini en hızlı düşüren ilaçtır (2-4 saatte etki eder) fakat anafilaktik şok riski vardır (61). Bifosfonatlar Ca en hızlı düşüren ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ilaçlardır. Klasik tedavinin başarısız olduğu hastalarda kullanılabilir (55).

Akut ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tıbbi tedaviye yanıt vermeyen şiddetli hiperkalsemi durumunda hemodiyaliz tercih edilen tedavi yöntemidir (63, 67).

KAYNAKLAR

1. Joshi M, Uday S. Vitamin D Deficiency in Chronic Childhood Disorders: Importance of Screening and Prevention. *Nutrients*. 2023;15(12):2805. doi: 10.3390/nu15122805.
2. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):491S-499S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.491S.
3. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):50-60. doi: 10.4065/mcp.2010.0567.
4. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, et al. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(3):247-260. doi: 10.1515/jpem-2017-0391.
5. Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical vitamin D action. *Nutrients*. 2010;2(4):408-25. doi: 10.3390/nu2040408.
6. Yurdakök M. *Pediyatrik Paleopatoloji Kemikler Mumyalar ve Çocuklar*. Ankara: Öztürk Matbaası; 1986. 1-86.
7. Chesney RW. Rickets: an old form for a new century. *Pediatr Int*. 2003;45(5):509-11. doi: 10.1046/j.1442-200x.2003.01783.x.
8. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119. ü
9. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1725S-9S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1725S.

10. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062-72. doi: 10.1172/JCI29449.
11. Reid IR, Bolland MJ. Skeletal and nonskeletal effects of vitamin D: is vitamin D a tonic for bone and other tissues? *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2347-57. doi: 10.1007/s00198-014-2749-7.
12. Shore RM, Chesney RW. Rickets: Part I. *Pediatr Radiol.* 2013;43(2):140-51. doi: 10.1007/s00247-012-2532-x.
13. Ward LM, Konji VN, Ma J, et al. Disorders of Calcium, Phosphate, and Bone Metabolism. In: Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. (eds.) *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism* 2nd ed. USA: McGraw-Hill Education; 2017. p. 800-74.
14. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GL, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1196-9. doi: 10.1210/jc.2003-031398.
15. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):243-53, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.002.
16. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science.* 1997;277(5333):1827-30. doi: 10.1126/science.277.5333.1827.
17. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(5):1305-15. doi: 10.1681/ASN.2005111185.
18. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(3):900-2. doi: 10.1073/pnas.91.3.900.
19. Cappellani D, Brancatella A, Morganti R, et al. Hypercalcemia due to CYP24A1 mutations: a systematic descriptive review. *Eur J Endocrinol.* 2021;186(2):137-149. doi: 10.1530/EJE-21-0713.
20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJM-ra070553.
21. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D Vitamininin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirilmesi. *Türk klinik biyokimya dergisi.* 2008;6(1):23-31.
22. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. (eds) *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington: National Academy Press;2010.
23. Roseland J, Phillips KM, Patterson KY, et al. Vitamin D in foods: an evolution of knowledge. In: Hewison M, Pike JW, Bouillion R, et al. (eds.) *Vitamin D, Volume 2: Health, Disease and Therapeutics* 4th ed. New York: Elsevier; 2018; p. 41-78.
24. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet.* 2014;383(9929):1665-1676. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61650-5.
25. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science.* 1981;211(4482):590-3. doi: 10.1126/science.6256855.
26. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):929.e1-9. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.028.
27. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2130-5. doi: 10.1210/jc.2006-2250.
28. Reinehr T, Schnabel D, Wabitsch M, et al. Vitamin D supplementation after the second year of life: joint position of the Committee on Nutrition, German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ e.V.), and the German Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (DGKED e.V.). *Mol Cell Pediatr.* 2019;6(1):3. doi: 10.1186/s40348-019-0090-0.
29. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394-415. doi:

10.1210/jc.2015-2175.

30. Pitt MJ. Rickets and osteomalacia are still around. *Radiol Clin North Am.* 1991 Jan;29(1):97-118.
31. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, et al. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child.* 2004;89(8):781-4. doi: 10.1136/adc.2003.031385.
32. Uday S, Högler W. Nutritional rickets and osteomalacia: A practical approach to management. *Indian J Med Res.* 2020;152(4):356-367. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1961_19.
33. Uday S, Högler W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 Aug;15(4):293-302. doi: 10.1007/s11914-017-0383-y.
34. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-52. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
35. Shore RM, Chesney RW. Rickets: Part II. *Pediatr Radiol.* 2013;43(2):152-72. doi: 10.1007/s00247-012-2536-6.
36. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(4):137-43. doi: 10.4274/jcrpe.v2i4.137.
37. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, et al. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr.* 1985;107(3):372-6. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80509-6.
38. Dawodu A, Tsang RC. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr.* 2012;3(3):353-61. doi: 10.3945/an.111.000950.
39. Davis CD, Dwyer JT. The "sunshine vitamin": benefits beyond bone? *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(21):1563-5. doi: 10.1093/jnci/djm211.
40. Brown LL, Cohen B, Tabor D, et al. The vitamin D paradox in Black Americans: a systems-based approach to investigating clinical practice, research, and public health-expert panel meeting report. *BMC Proc.* 2018;12(Suppl 6):6. doi: 10.1186/s12919-018-0102-4.
41. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr.* 2015;174(5):565-76. doi: 10.1007/s00431-015-2524-6.
42. Kovacs CS, Jones G, Yendt ER. Primary hyperparathyroidism masked by antituberculous therapy-induced vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(6):831-6: discussion 837-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02801.x.
43. Sotaniemi EA, Hakkarainen HK, Puranen JA, et al. Radiologic bone changes and hypocalcemia with anticonvulsant therapy in epilepsy. *Ann Intern Med.* 1972;77(3):389-94. doi: 10.7326/0003-4819-77-3-389.
44. Pappa HM, Bern E, Kamin D, et al. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(2):176-83. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282f4d2f3.
45. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Jun;56(6):692-701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.
46. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
47. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:103. doi: 10.3389/fendo.2019.00103.
48. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5387-91. doi:10.1210/jc.2004-0360.
49. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E447-E52. doi:10.1210/jc.2010-

- 2230.
50. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi:10.1210/jc.2011-0385.
 51. Zittermann A, Pilz S, Berthold HK. Serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation in infants: a systematic review and meta-analysis of clinical intervention trials. *Eur J Nutr.* 2020;59(1):359-369. doi:10.1007/s00394-019-01912-x.
 52. T.C Sağlık Bakanlığı. Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi 2005. (15/12/2023 tarihinde http://www.ttb.org.tr/Sted0505/saglik_bakanligi adresinden ulaşılmıştır).
 53. T.C Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. D vitamini destek programı uygulaması projesi 2011. (15/12/2023 tarihinde http://www.ttb.org.tr/Sted0505/saglik_bakanligi adresinden ulaşılmıştır).
 54. Aggarwal V, Seth A, Aneja S, et al. Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3461-6. doi:10.1210/jc.2011-3120.
 55. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr.* 2012 Mar-Apr;54(2):93-8.
 56. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, et al. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:550. doi: 10.3389/fendo.2018.00550.
 57. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398-417. doi: 10.1542/peds.2007-1894.
 58. Holick MF. Vitamin D Is Not as Toxic as Was Once Thought: A Historical and an Up-to-Date Perspective. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):561-4. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.015.
 59. Nair-Shalliker V, Clements M, Fenech M, et al. Personal sun exposure and serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. *Photochem Photobiol.* 2013;89(1):208-14. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01201.x.
 60. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4952-6. doi: 10.1210/jc.2002-020636.
 61. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1132-41. doi: 10.1210/jc.2013-3655.
 62. Khieng V, Stevens C. Vitamin D Toxicity?: A Case Study. *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science.* 2010;64(2):44-50.
 63. Alikasifoglu A. Çocukluk yaş grubunda D vitamini intoksikasyonu. *Danone Enstitüsü Beslenme Serileri.* 2008;2:57-61.
 64. Doneray H, Ozkan B, Ozkan A, et al. The clinical and laboratory characteristics of vitamin D intoxication in children. *Turk J Med.* 2009;39:1-4.
 65. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2016;37(5):521-547. doi: 10.1210/er.2016-1070.
 66. Jones BJ, Twomey PJ. Issues with vitamin D in routine clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(9):1267-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken301.
 67. Doneray H, Ozkan B, Caner I, et al. Intragastric alendronate therapy in two infants with vitamin D intoxication: a new method. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46(4):300-2. doi: 10.1080/15563650701455361.

BÖLÜM 15

VİTAMİN E

Sevinç GARİP¹

GİRİŞ

Yağda çözünen vitaminler arasında bulunan E vitamini ilk defa 1922 yılında Evans ve Bishop tarafından bulunmuştur (1). E vitamini resmi olarak beşinci vitamin olarak tanınmıştır. E Vitamini, “tokoller” olarak bilinen bir grup vitamin olan tokoferoller ve tokotrienoller içerir. Kromanol halkasına bağlı metil gruplarının sayısına ve konumuna göre bitkilerde α , β , γ ve δ ’nin dört homologue olarak bulunan E vitamini yapısal olarak dört tokoferol ve dört tokotrienol olarak sekiz doğal formdan oluşur (2). Bunlardan yalnızca diyetle elde edilen, kandaki baskın biyoaktif formu alfa-tokoferoldür, plazmada bulunan toplam tokoferollerin %90’ını oluşturur (3, 4). Özellikle sadece RR- α -tokoferol formları insanın E vitamini gereksinimlerini karşılar. Alfa-tokoferolün kimyasal olarak aktif formunu oluşturan aromatik halka antioksidan özelliği sağlamaktadır (5). Yalnızca fotosentez yapabilen organizmalar bu bileşikleri endojen olarak sentezleyebilir; bu nedenle insanların E vitamini diyet kaynaklarından alması gerekir.

METABOLİZMASI

E vitamininin biyoyararlanımı yağın sindirim ve emilimine bağlıdır. Bu nedenle E vitamini metabolizmasında yağın parçalanması için lingual ve gastrik lipazların, karışık misellerin çözündürülmesi ve üretimi için safra tuzlarının, alfa-tokoferol ve yağ asitleri arasındaki bağlarının parçalanması için pankreatik esterazların varlığı çok önemlidir (6). Alfa-tokoferol şilomikronlar yardımıyla lenfatik sistem yoluyla karaciğere taşınır. Hepatositlerde RRR-alfa-tokoferol çok düşük yoğunluklu lipoprotein molekülleri içinde lenf yoluyla kan dolaşımına girer (7). Alfa-tokoferolün taşıma proteinine alfa-tokoferol transfer proteini adı verilir (8). Adipoz dokularda depolanan E vitamini idrarda saptanamayacak kadar

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Bölümü drsevincgarip@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2512-6924

vitamini dikkatli kullanılması gerekir (42). Bebeklerde yüksek miktarda oral E vitamini takviyesi nekrotizan enterokolite neden olabilir (43).

KAYNAKLAR

1. Evans HM, Bishop KS. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science*. 1922;56: 650.
2. Kono N, Arai H. Intracellular transport of fat- soluble vitamins A and E. *Traffic*. 2015;16(1): 19–34.
3. Cheng WY, Fu ML, Wen LJ, et al. Plasma retinol and α -tocopherol status in Taiwanese elderly population. *Asya Pac J Clin Nutr*. 2005;14: 256–256.
4. Debier, C. ve Larondelle, Y. Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to off spring. *Br J Nutr*. 2005; 93: 153–175.
5. S. Oğuz Kayaalp. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt:3, Ankara: Feryal Matbaacılık 1993.
6. Traber MG, Goldberg I, Davidson E, et al. Vitamin E uptake by human intestinal cells during lipolysis in vitro. *Gastroenterology*. 1990;98: 96.
7. Cohn W, Loechleiter F, Weber F. Alpha-tocopherol is secreted from rat liver in very low density lipoproteins. *J Lipid Res*. 1988;29:1359.
8. Yoshida H, Yusin M, Ren I, et al. Identification, purification, and immunochemical characterization of a tocopherol-binding protein in rat liver cytosol. *J Lipid Res*. 1992;33: 343.
9. Frank J. Beyond vitamin E supplementation: an alternative strategy to improve vitamin E status. *J Plant Physiol*. 2005;162: 834-43.
10. Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res*. 2005;49: 7-30.
11. Burton G, Joyce W, Ingold K. Is vitamin E the only lipid soluble, chain breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Arc Biochem Biophys*. 1983;221: 281-290.
12. Shahidi, F. and de Camargo, AC. Tocopherols and tocotrienols in common and emerging dietary sources: occurrence, applications and health benefits. *International J Mol Sci*. 2016;17, 1745.
13. Traber MG, Bruno RS. Vitamin E. In: Marriott B, Birt DF, Stalling V, Yates A, editors. Present knowledge in nutrition, 11th ed. Cambridge (MA): Academic Press; 2020. p. 115–36.
14. 14. Gökçay G. Avitaminoz ve Hipervitaminozlar. İçinde Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). Pediyatri 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 2010: 265-276.
15. Institute of Medicine, USA. Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (USA). Vitamin E. (accessed: 15 July 2011).
16. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. DRI Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. National Academies Press, Washington DC, 2000. p. 186.
17. Traber MG, Goldberg I, Davidson E, et al. Vitamin E uptake by human intestinal cells during lipolysis in vitro. *Gastroenterology*. 1990;98: 96.
18. Dror, DK and Allen, LH (2011) Vitamin E deficiency in developing countries. *Food Nutr Boğa*.32, 124–143.
19. Pazirandeh S, L Burns D. Overview of vitamin E. www.uptodate.com © 2023 UpToDate
20. Gibson, R. Principles of Nutritional Assessment (2nd ed.). New York, NY: Oxford University Press. 2005.
21. Thurnham, DI, Davies, JA, Crump, BJ, et al. Use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E. *Ann Clin Biochem*. 1986;23: 514–520.
22. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, 1995 Konya 30. Me-

- ram İ, Köyliüoğlu O, Tarakçıoğlu M. E vitamini ve Klinik Önemi. *İbni Sina Tıp Dergisi* 2001; 6: 66-72.
23. Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49: 7-30.
 24. Ben Hamida M, Belal S, Sirugo G, et al. Friedreich's ataxia phenotype not linked to chromosome 9 and associated with selective autosomal recessive vitamin E deficiency in two inbred Tunisian families. *Neurology.* 1993;43: 2179.
 25. Di Donato I, Bianchi S, Federico A. Ataxia with vitamin E deficiency: update of molecular diagnosis. *Neurol Sci* 2010; 31:511.
 26. Kumar N. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin* 2007; 25:209.
 27. Phillips JR, Angulo P, Petterson T, et al. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2745.
 28. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al. AASLD Practice Guidelines, Primary Biliary Cirrhosis (2009). Available at: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/PrimaryBiliaryCirrhosis7-2009.pdf>.
 29. Sokol RJ, Butler-Simon N, Conner C, et al. Multicenter trial of d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate for treatment of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1993; 104:1727.
 30. Thébaut A, Nemeth A, Le Mouhaër J, et al. Oral Tocofersolan Corrects or Prevents Vitamin E Deficiency in Children With Chronic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63:610.
 31. Białas M, Demczuk S, Dyduch G, et al. Brown bowel syndrome (intestinal lipofuscinosis) - a case report and review of the literature. *Pol J Pathol* 2013; 64:228
 32. Pastori D, Carnevale R, Cangemi R, et al. Vitamin E serum levels and bleeding risk in patients receiving oral anticoagulant therapy: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000364.
 33. Dereska NH, McLemore EC, Tessier DJ, et al. Short-term, moderate dosage Vitamin E supplementation may have no effect on platelet aggregation, coagulation profile, and bleeding time in healthy individuals. *J Surg Res* 2006; 132:121.
 34. Nakamura T, Aoyama Y, Fujita T, Katsui G. Studies on tocopherol derivatives: V. Intestinal absorption of several d,1-3,4-3H²-alpha-tocopheryl esters in the rat. *Lipids* 1975; 10:627.
 35. Robinson MH, Dowling BL, Clark JV, et al. Brown bowel syndrome: an unusual cause of massive dilatation of the colon. *Gut* 1989;30: 882.
 36. Ray D, Deshmukh P, Goswami K, et al. Antioxidant vitamin levels in sickle cell disorders. *Natl Med J India* 2007;20: 11.
 37. Walter PB, Fung EB, Killilea DW, et al. Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with beta-thalassaemia or sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2006;135: 254.
 38. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142: 37.
 39. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD007176.
 40. Maret G Traber. Vitamin E. *Adv Nutr* 2021;12:1047-1048.
 41. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defence systems: The role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am J Clin Nutr.* 1991;53: 194-200.
 42. Corrigan JJ Jr, Ulfers LL. Effect of vitamin E on prothrombin levels in warfarin-induced vitamin K deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1981;34: 1701.
 43. Finer NN, Peters KL, Hayek Z, Merkel CL. Vitamin E and necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1984;73:387.

VİTAMİN K

Aysel Burcu İBİLİ¹

GİRİŞ

K vitamini, çocukların sağlıklı büyüme ve gelişimi için kritik bir besin ögesidir. Bebekler ve çocuklar için K vitamini, bir dizi temel vücut fonksiyonunda rol oynar, özellikle yenidoğanlarda kritik bir öneme sahiptir (1). Kanın normal pıhtılaşması için gerekli olan faktörlerin aktivasyonunda görev alır. K vitamini, yağda çözünen ve pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX, X ile protein C ve S'nin aktivasyonu için gerekli olan bir kofaktördür. K vitamini eksikliği, K vitamini eksikliği kanaması (VKDB) adı verilen bir hemostaz bozukluğuna neden olabilir. VKDB, pıhtılaşma parametrelerinin K vitamini takviyesiyle hızla düzeltilmesi gereken bir durumdur. Geçmişte K vitamini eksikliğini sadece yenidoğan döneminde kanamalara yol açabileceği sanıldığından “yenidoğanın hemorajik hastalığı” olarak isimlendirilmiştir. K vitamini eksikliğine bağlı kanamaların daha ileri yaşlarda da ortaya çıkabildiği için daha kapsayıcı bir terim olan VKDB olarak değiştirilmiştir (2). Bu, yaralanmalarda kanamayı kontrol etmekte ve cerrahi müdahalelerde önemli bir faktördür (1). Yenidoğan döneminde de bağırsak florası henüz gelişmediğinden, K₂ üretimi yetersiz kalabilir. Bu durum, bebeklerde K vitamini eksikliğine bağlı kanama riskini artırır. Bu nedenle, doğumdan hemen sonra bebeklere K vitamini takviyesi yapılması yaygın bir uygulamadır (3).

Çocukların kemik sağlığı için de K vitamini hayati önem taşır. Kemik oluşumu ve gelişiminde rol alan proteinlerin aktivasyonuna katkıda bulunur. Bu, özellikle hızlı büyüme dönemlerinde ve ergenlikte önem kazanır (4). Kemiklerin düzgün gelişimi ve güçlenmesi için gerekli olan bu vitamin, aynı zamanda kalp sağlığı üzerinde de olumlu etkiler gösterir. K vitamini, damar sertliğini önleyerek kalp hastalıkları riskini azaltabilir (5).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., aysel.ibili@usak.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2371-4893

YÜKSEK DOZLARDA GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

K vitamini, özellikle K₁ (filokinon) ve K₂ (menakinon) formları, genel olarak yüksek güvenlik profiline sahiptir ve bilinen bir toksisite düzeyi yoktur. Bu nedenle, K₁ ve K₂ vitaminlerinin alımı için belirlenmiş bir üst sınır bulunmamaktadır. Bununla birlikte, her iki formda da alerjik reaksiyonlar mümkündür. Özellikle K₁ vitamininin intravenöz uygulanması, nadir durumlarda bronkospazm ve kalp durmasına yol açabilecek reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Ağız yoluyla alınan K vitamininin (hem K₁ hem de K₂ formunda) ciddi yan etkilere neden olduğuna dair bir bulgu mevcut değildir. K₂ vitamininin oral alımı da genellikle herhangi bir olumsuz etkiye yol açmaz. Araştırmalar, insanlarda günlük 45 mg K₂ vitamini alımının kan pıhtılaşması riskinde bir artışa neden olmadığını göstermektedir (20).

KAYNAKLAR

1. Todd JKE, McGrady ME, Starbuck E, et al. A systematic review of adherence to anticoagulation regimens in pediatric patients. *Pediatric blood & cancer*, 2022; 69(7), e29698.
2. Degrassi I, Leonardi I, Di Profio E, et al. Fat-Soluble Vitamins Deficiency in Pediatric Cholestasis: A Scoping Review. *Nutrients*, 2023; 15(11), 2491.
3. Hand I, Noble L, Abrams SA. Vitamin K and the newborn infant. *Pediatrics*, 2022; 149(3), e2021056036.
4. Alonso N, Meinitzer A, Fritz-Petrin E, et al. Role of vitamin K in bone and muscle metabolism. *Calcified tissue international*, 2023; 112(2), 178-196.
5. Van Ballegooijen AJ, & Beulens JW. The role of vitamin K status in cardiovascular health: evidence from observational and clinical studies. *Current nutrition reports*, 2017; 6, 197-205.
6. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochemical Journal*, 1935; 29(6), 1273.
7. Greer FR. Vitamin K deficiency and hemorrhage in infancy. *Clinics in perinatology*, 1995; 22(3), 759-77.
8. Rogers TP, Fathi O, & Sánchez PJ. Neonatologists and vitamin K hesitancy. *Journal of Perinatology*, 2023; 1-5.
9. Akbulut AC, Pavlic A, Petsophonsakul P, et al. Vitamin K2 needs an RDI separate from vitamin K1. *Nutrients*, 2020; 12(6), 1852.
10. Dam H. The discovery of vitamin K and its role in blood coagulation. *Vitamins & Hormones*, 1943; 1(1), 123-132. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672908602083>. Accessed: January 3, 2025.
11. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, et al. Vitamin K: double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. *International journal of molecular sciences*, 2019; 20(4), 896.
12. CX D, Li N. Serum vitamin K 2 level and its association with bone metabolism markers in 1732 children. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2022; 24(10), 1130-1135.
13. Southward K. A hypothetical role for vitamin K2 in the endocrine and exocrine aspects of dental caries. *Med. Hypotheses*. 2015;84:276-280. doi: 10.1016/j.mehy.2015.01.011.
14. Greber-Platzer S, Haiden N, Hauer AC, et al. Combined vitamin D and vitamin K supplements for children and adolescents: benefit or risk? Recommendations of the nutrition committee of the Austrian Society for Pediatric and Adolescent Medicine. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2021; 169, 649-53.

15. ESPGHAN Committee on Nutrition. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016; 63(1), 123–129. Available from: https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/134095/1/MihatschWA_2016. Accessed: January 3, 2025.
16. National Research Council. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. In: Robert Russell (Chair), John W. Suttie, A. Catharine Ross, Barbara J. Stoecker (Eds.), Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, National Academy Press, Washington DC, 2001. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/10026>. Accessed: January 3, 2025.
17. Sankar MJ, Chandrasekaran A, Kumar P, et al. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *Journal of Perinatology*, 2016; 36(1):29-35.
18. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood reviews*, 2009; 23(2), 49-59.
19. Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition*, 2001; 17(10), 880-7.
20. Imbrescia K, Moszczyński Z. “Vitamin K.” In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551578/>. Accessed: January 3, 2025.
21. Greer FR. “Are breast-fed infants vitamin K deficient?” *Bioactive Components of Human Milk*, 2001; 391-395.
22. Türk Hematoloji Derneği. “2023 Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu.” Erişim tarihi: 02 Ocak 2025. Available from: <https://www.thd.org.tr>.
23. Konakion 10 Mg 5 Ampul. “İlaç Prospektüsü.” Available from: <https://www.ilacprospektusu.com>. Erişim tarihi: 02 Ocak 2025.
24. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. “Sağlık Bakanlığı 2021/11 Sayılı Genelgesi.” Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr>. Erişim tarihi: 02 Ocak 2025.
25. Holley SL, Green K, Mills M, Detterman C. Educating Parents on Vitamin K Prophylaxis for Newborns. *Nursing for Women’s Health*, 2020; 24(3), 192–198.

BÖLÜM 17

DEMİR

Cüneyt UĞUR ¹

GİRİŞ

Demir minerali, vücudumuz için hayati öneme sahiptir. Demir, kimyasal sembolü Fe olan ve atom numarası 26 olan bir mikroelementtir. Demir, periyodik tablonun 8. grubunda ve 4. periyodunda yer almaktadır (1). Hem insanlar hem de diğer canlılar için enerji üretiminde, oksijen taşınmasında ve hücrelerin işlevlerinin yerine getirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır (2, 3).

Demir, besinler yoluyla alınan ve vücutta depolanan bir mineraldir. Hemoglobin ve miyogloblin gibi hem proteini içeren proteinlerin yapısında bulunur. Bu proteinler, vücutta oksijenin taşınmasında kilit bir rol oynar. Hemoglobin, eritrositlerin içinde bulunur ve akciğerlerden vücudun diğer bölgelerine oksijen taşır. Miyogloblin ise kas hücrelerinde bulunur ve kaslara oksijen taşınmasında rol oynamaktadır (3, 4).

Ayrıca, demir vücudun bağışıklık sistemi işlevleri, DNA sentezi, beyin fonksiyonları ve enerji üretimi gibi bir dizi biyokimyasal işlevin gerçekleşmesinde de gereklidir (2, 5).

Demir et, tavuk, balık, ıspanak, mercimek ve fasulye gibi birçok farklı besin kaynağında bulunur. Ancak, bazı faktörler gastrointestinal sistemden demir emilimini etkiler. C vitamini içeren bazı besin maddeleri demir emilimini artırabilirken, yüksek posalı gıdalar ve kalsiyum gibi maddeler emilimi azaltabilir (6, 7)

Demir eksikliği, bazı sağlık sorunlarına ve anemiye yol açabilir. Yorgunluk, solukluk ve iştahsızlık gibi semptomlara neden olabilir. Ayrıca çocuklarda sık enfeksiyon geçirilmesine, dikkat eksikliğine ve öğrenme güçlüğüne de yol açabilir (8, 9). Bu nedenle, dengeli beslenme, demir açısından zengin gıdaların tüketilmesi ve gerektiğinde demir takviyelerinin alınması sağlıklı bir hayat için önemlidir.

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, cugur70@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-6260-7719

KAYNAKLAR

1. TÜBİTAK Bilim Genç, Periyodik Tablo, Demir. (19/10/2023 tarihinde <https://bilimgenc.tubitak.gov.tr/periyodik-tablo/demir> adresinden ulaşılmıştır).
2. World Health Organization: Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers 2001. (19/10/2023 tarihinde <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control> adresinden ulaşılmıştır).
3. Jackson MJ. Diagnosis and detection of deficiencies of micronutrients, minerals. *British Medical Bulletin*. 1999;55(3):634-642. doi:10.1258/0007142991902510
4. British Nutrition Foundation, Life Stages, Children. (19/10/2023 tarihinde <https://www.nutrition.org.uk/life-stages/children> adresinden ulaşılmıştır).
5. Eussen S, Alles M, Uijterschout L, et al. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66(2-3):80-92.
6. Samur G. Vitaminler Mineraller ve Sağlığımız. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2008.
7. Kleinman RE, Greer FR (eds). *Pediatric Nutrition Handbook*. 8th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2020.
8. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(19):1832-1843.
9. Armitage AE, Moretti D. The importance of iron status for young children in low-and middle-income countries: a narrative review. *Pharmaceuticals*. 2019;12(2):59.
10. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish JD. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*: Elsevier; 2016. 32-41.
11. Montgomery RR, Scott JP. Anemias of Inadequate Production. Iron- Deficiency Anemia. In:- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20.th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2015; 1614-1616.
12. Wang J, Pantopoulos K: Regulation of cellular iron metabolism. *The Biochemical Journal*. 2011;434(3):365-381.
13. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(7):1347-1359.
14. Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. *Medicines*. 2019;6(3):85. doi:10.3390/medicines6030085
15. Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, et al. Iron deficiency, cognitive functions, and neurobehavioral disorders in children. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2019;68:1-10.
16. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031; 2022.
17. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Temel Besin Öğeleri. (21/10/2023 tarihinde <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenme/temel-besin-gruplari> adresinden ulaşılmıştır).
18. Baysal A. Beslenme. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2020.
19. Al-Suhimat AA, Shudifat RM, Obeidat H. Maternal level of education and nutritional practices regarding iron deficiency anemia among preschoolers in Jordan. *Journal of Pediatric Nursing*. 2020;55:e313-e219.
20. Joo EY, Kim KY, Kim DH, et al. Iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Blood Research*. 2016;51(4):268-273.
21. McDonagh MS, Blazina I, Dana T, et al. Screening and routine supplementation for iron deficiency anemia: A systematic review. *Pediatrics*. 2015;135:723-733.
22. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-39.
23. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Türk Pediatri Arşivi*. 2015;50:11-19.

24. Gupta PM, Perrine CG, Mei Z, et al. Iron, anemia, and iron deficiency anemia among young children in the United States. *Nutrients*. 2016;8(6):330. doi:10.3390/nu8060330
25. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2015;82:558-564.
26. Uyar HH, Tükel E. 0-5 Yaş Çocuklarda Anemi Değerlendirmesi ve Ebenin Sorumlulukları. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2020;4(2):171-182.
27. Yurdakök K, İnce OT. Çocuklarda demir eksikliği anemisini önleme yaklaşımları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2009;52(4):224-231.
28. Aksoy M. Beslenme ve ilaç etkileşimi. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2016.
29. Fletcher A, Forbes A, Svenson N, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. *British Journal of Haematology*. 2022;196(3):523-529.
30. Naiboğlu E, Naiboğlu S, Turan E, et al. Çocuk Servisinde Yatan Hastaların Demir Eksikliği Anemisi Açısından Araştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2019;15:204-208.
31. Mantadakis E. Advances in pediatric intravenous iron therapy. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016;63(1):11-16.
32. Powers JM, Nagel M, Raphael JL, et al. Barriers to and facilitators of iron therapy in children with iron deficiency anemia. *The Journal of Pediatrics*. 2020;219:202-208.
33. Karapınar TH, Bildik O, Köker SA, et al. Altı Ay-2 Yaş Arası Çocuklarda Profilaktik Demir Kullanımının Değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Research*. 2017;4(3):156-159.
34. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Demir Gibi Türkiye Programı Uygulama Rehberi. (21/10/2023 tarihinde <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenme-programlari/demir-gibi-turkiye> adresinden ulaşılmıştır).
35. Baranwal AK, Singhi SC. Acute Iron Poisoning: Management Guidelines. *Indian Pediatrics*. 2003;40:534-540.
36. Madiwale T, Liebelt E. Iron: not a benign therapeutic drug. *Current Opinion in Pediatrics*. 2006;18(2):174-179.

ÇİNKO

Melis AKPINAR ¹

GİRİŞ

1963 yılında ekmek, patates ve süt diyeti yapan; anemi, hipogonadizm ve cücelik görülen İranlı bir çiftçinin vaka olarak takdim edildiği sunumu takiben çinkonun insanlar için önemi anlaşılmıştır (1). Çinko, birçok fizyolojik fonksiyon için hayati önem taşıyan bir eser elementtir. Büyüme, üreme sağlığı ve bağışıklık sisteminde önemli rol oynar. Karbonhidratların, lipitlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezi ve yıkımı için gerekli olan 300'den fazla enzim için gereklidir. Ayrıca çinko, hücre ve organ bütünlüğünün korunmasında, genetik ekspresyon sürecinde, antioksidan ve antiinflamatuvar ajan olarak önemli rollere sahiptir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre, çinko eksikliğinin dünya nüfusunun çeşitli bölgelerde %4 ila %73 arasında değişen prevalans oranlarıyla birlikte %31'ini etkilediği tahmin edilmektedir (3). Gelişmekte olan ülkelerde çinko eksikliği hastalık yüküne katkıda bulunan on önemli faktörden biridir (4).

Küresel ve bölgesel çocuk ölümleri ve çinko eksikliğine ilişkin bir rapora göre, Afrika çinko eksikliğine bağlı çocuk ölümlerinin %58'inden muzdariptir. Bu oranın %47'sine katkıda bulunan beş ülkeden biri Etiyopya'dır (5). 2011 yılında yapılan Etiyopya Demografi ve Sağlık Araştırması'na göre, beş yaşın altındaki çocukların yaklaşık %44'ü bodurdur. Çocuklarda bodurluk, çinko içerikli beslenme durumunun dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir (6). Etiyopya'da hamile kadınlarda çinko eksikliği prevalansı %57,4 bulunmuştur (7).

Topraklarda ve kültür bitkilerinde çinko eksikliği neredeyse tüm ülkelerde, özellikle de tahıl yetiştirilen bölgelerde görülür. Türkiye en şiddetli çinko eksikliği olan topraklara sahip ülkeler arasında yer alması ve hayvansal gıdalardan fakir beslenme kültürüne sahip

¹ Uzm. Dr., Medical Park Gebze Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, melisakpinar1990@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1965-152X

KAYNAKLAR

1. Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z, et al. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*; 1963;61: 537–549.
2. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Advances in Nutrition*; 2013;4(2):176–190. doi: 10.3945/an.112.003210.
3. Wolf J, Sandstead HH, Rink L. Zinc In: Nordberg GF, Costa M (eds) *Handbook on the Toxicology of Metals*. 5th ed. New York: Academic Press, 2022. p. 963-984.
4. Khalid N, Ahmed A, Bhatti MS, et al. A Question Mark on Zinc Deficiency in 185 Million People in Pakistan—Possible Way Out. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*; 2014;54(9): 1222–1240. doi: 10.1080/10408398.2011.630541.
5. Walker CF, Ezzati M, Black R. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *European Journal of Clinical Nutrition*; 2009;63(5): 591–597. doi: 10.1038/ejcn.2008.9.
6. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutrition Bulletin*; 2004;25: 99–203.
7. Kumera G, Gedle D, Alebel A, et al. Undernutrition and its association with socio-demographic, anemia and intestinal parasitic infection among pregnant women attending antenatal care at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *Matern Health Neonatol Perinatol*; 2018(12);4: 18. doi: 10.1186/s40748-018-0087-z.
8. Cakmak I. Zinc Deficiency in Wheat in Turkey In: Alloway BJ (eds) *Micronutrient Deficiencies in Global Crop Production*. Dordrecht: Springer; 2008. p. 181-200. doi: 10.1007/978-1-4020-6860-7_7.
9. Stiles LI, Ferrao K, Mehta KJ. Role of zinc in health and disease. *Clin Exp Med*; 2024;24(1): 38. doi: 10.1007/s10238-024-01302-6.
10. Kılıçbay F, Gücer Ş, Baytan B, et al. Bursa ilinde 1-16 yaş çocuklarda çinko eksikliği prevalansı. *Güncel Pediatri Dergisi* 2006; 4.
11. Vurallı D. İlkokul çağındaki çocuklarda A vitamini ve çinko düzeyinin belirlenmesi ve etki eden faktörlerin değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Ankara: 2010.
12. Ekemen C, Örnek Z, Karacı M, et al. Okul Çağındaki Çocuklarda Demir, Çinko ve A Vitamini Eksikliği Prevalansının Değerlendirilmesi *Turkish J Pediatr Dis*; 2019;3: 154-159. doi: 10.12956/tjpd.2018.371.
13. Wang T, Masedunskas A, Willett WC, et al. Vegetarian and vegan diets: benefits and drawbacks. *Eur Heart J*; 2023;44(36): 3423-3439. doi: 10.1093/eurheartj/ehad436.
14. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Zinc: fact sheet for health professionals. (23.10.2023 tarihinde <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/> adresinden ulaşılmıştır)
15. Chao HC. Zinc Deficiency and Therapeutic Value of Zinc Supplementation in Pediatric Gastrointestinal Diseases. *Nutrients*; 2023;15(19): 4093. doi: 10.3390/nu15194093.
16. Strand TA, Mathisen M. Zinc - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res*; 2023;67: 10368. doi: 10.29219/fnr.v67.10368.
17. Maares M, Haase H. A guide to human zinc absorption: general overview and recent advances of in vitro intestinal models. *Nutrients*; 2020;12: 762. doi: 10.3390/nu12030762.
18. Kondaiah P, Yaduvanshi PS, Sharp PA, et al. Iron and zinc homeostasis and interactions: Does enteric zinc excretion cross-talk with intestinal iron absorption? *Nutrients*; 2019;11: 1885. doi: 10.3390/nu11081885.
19. Barffour MA, Bernstein RM, Hinnouho GM, et al. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1), IGF Binding Protein-3 (IGFBP3) and Growth Response to Daily Zinc Supplementation: A Randomized Trial in Rural Laotian Children. *Nutrients*; 2023;15(11): 2590. doi: 10.3390/nu15112590
20. Caputo M, Pigni S, Agosti E, et al. Regulation of GH and GH Signaling by Nutrients. *Cells*;

- 2021;10(6): 1376. doi: 10.3390/cells10061376.
21. Molenda M, Kolmas J. The role of zinc in bone tissue health and regeneration—a review. *Biol Trace Elem Res*; 2023;201: 5640–5651. doi: 10.1007/s12011-023-03631-1.
 22. Franco C, Canzoniero LMT. Zinc homeostasis and redox alterations in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 2024;14:1273177. doi: 10.3389/fendo.2023.1273177.
 23. Severo JS, Morais JBS, de Freitas TEC, et al. The role of zinc in thyroid hormones metabolism. *Int J Vitam Nutr Res*; 2019;89: 80–88. doi: 10.1024/0300-9831/a000262.
 24. Allouche-Fitoussi D, Breitbart H. The role of zinc in male fertility. *Int J Mol Sci*; 2020;21: 7796. doi: 10.3390/ijms21207796.
 25. Chen B, Yu P, Chan WN, et al. Cellular zinc metabolism and zinc signaling: from biological functions to diseases and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*; 2024;9(1): 6. doi: 10.1038/s41392-023-01679-y.
 26. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. (24/03/2024 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/> adresinden ulaşılmıştır) doi: 10.17226/10026.
 27. Maxfield L, Shukla S, Crane JS. Zinc Deficiency In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. (24/03/2024 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493231/> adresinden ulaşılmıştır).
 28. Barnes PM, Moynahan EJ. Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*; 1973;66: 327–329.
 29. Marcadante KJ, Kliegman RM, Schuh AM. Zinc. In: *Nelson Essentials of Pediatrics*. 9th ed. International Edition. Philadelphia: Elsevier; 2023. p.126-127.
 30. Lazzarini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*; 2016;12: CD005436. doi: 10.1002/14651858.CD005436.pub5.
 31. Miranda CTOF, Vermeulen-Serpa KM, Pedro ACC, et al. Zinc in sickle cell disease: A narrative review. *J Trace Elem Med Biol*; 2022;72: 126980. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.126980.
 32. Watson L, Cartwright D, Jardine LA, et al. Transient neonatal zinc deficiency in exclusively breastfed preterm infants. *J Paediatr Child Health*; 2018;54(3): 319-322. doi:10.1111/jpc.13780.
 33. Romero-Velarde E, Villalpando-Carrión S, Pérez-Lizaur AB, et al. Consenso para las prácticas de alimentación complementaria en lactantes sanos [Guidelines for complementary feeding in healthy infants]. *Bol Med Hosp Infant Mex*; 2016;73(5): 338-356. doi:10.1016/j.bmhmx.2016.06.007.
 34. Kondaiah P, Yaduvanshi PS, Sharp PA, et al. Iron and Zinc Homeostasis and Interactions: Does Enteric Zinc Excretion Cross-Talk with Intestinal Iron Absorption? *Nutrients*; 2019;11(8): 1885. doi: 10.3390/nu11081885.
 35. Chemek M, Kadi A, Merenkova S, et al. Improving Dietary Zinc Bioavailability Using New Food Fortification Approaches: A Promising Tool to Boost Immunity in the Light of COVID-19. *Biology (Basel)*; 2023;12(4): 514. doi: 10.3390/biology12040514.
 36. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Liver disease. In: *Pediatric Nutrition*, 8th ed, Kleinman RE, Greer FR (Eds), American Academy of Pediatrics, 2019. p.1199.
 37. Hawrysz Z, Woźniacka A. Zinc: an undervalued microelement in research and treatment. *Postepy Dermatol Alergol*; 2023;40(2): 208-214. doi:10.5114/ada.2023.127639.
 38. Sangeetha VJ, Dutta S, Moses JA, et al. Zinc nutrition and human health: Overview and implications. *eFood*; 2022;3: e17. doi: 10.1002/efd2.17.
 39. ASPEN Recommendations on Appropriate Parenteral Nutrition Dosing for Neonatal and Pediatric Patients (23/10/2023 tarihinde <https://www.nutritioncare.org/PNRResources/> adresinden ulaşılmıştır)
 40. Rouhani P, Rezaei Kelishadi M, Saneei P. Effect of zinc supplementation on mortality in under 5-year children: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr*; 2022;61(1): 37-54. doi:10.1007/s00394-021-02604-1.

BÖLÜM 19

KALSİYUM

Hilmi Onur KABUKÇU¹

GİRİŞ

Kalsiyum (Ca) minerali, nöromüsküler ve sinyal yollarının düzenlenmesi, kemik gelişimi, büyümesi ve bakımı ile hücre iskeletinin stabilitesi için gereklidir. Erişkin bir insan vücudunda yaklaşık 1000-1200 gram Ca bulunmaktadır, bu da yaklaşık insan vücut ağırlığının %2'sine denk gelmektedir. Vücutta bulunan Ca'nın yaklaşık %99'u kemiklerde ve dişlerde çözünmemiş kalsiyum fosfat formunda yani hidroksiapatit olarak depolanır. Kalsiyumun geri kalan %0,9'luk kısmı yumuşak dokularda depolanırken sadece %0.1'lik (yaklaşık 1 gram) kısmı plazmada dolaşır. Normal Ca düzeyleri ise 8.6-10.2 mg/dl arasındadır, bu aralık süt çocukluğu döneminde hafif yüksektir. Plazmada bulunan Ca'nın yaklaşık %50'si albümine bağlı olarak bulunur. Bu albümine bağlı form plazmada yaklaşık olarak 1.1-1.3 mmol/l (4.4-5.2 mg/dl) arasında bulunur ve sorumlu endokrin sistemler tarafından düzenlenir. Kalsiyum ayrıca plazmada %40-50 oranında serbest bir şekilde iyonize formda bulunabilirken az bir miktarda da sitrat, sülfat gibi kompleksler halinde de bulunabilir (1). Laboratuvarlarda çalışılan tetkiklerde sadece albümine bağlı Ca değeri hesaplanabilmektedir. Bundan dolayı hipoalbüminemi varlığında Ca değeri düşük saptanabileceğinden dolayı düzeltilmiş kalsiyum formülü kullanılmalıdır. Bu formül şu şekildedir: Düzeltilmiş Ca= Ölçülen Ca + 0.8*(4-albümin). Ayrıca alkaloz durumunda kalsiyumun albümine bağlanması arttığı için hipokalsemi görülürken, asidoz durumunda hiperkalsemi görülebilir (1).

METABOLİZMASI

Diyetle alınan kalsiyumun günlük miktarı genellikle 800-1000 mg arasındadır. Bu kalsiyumun %60-70'i emilmeden gaita yoluyla atılırken %30-40 kadarı ise daha çok duode-

¹ Uzm. Dr., Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, onurkabukcu89@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6869-9397

kalsitonin tedavisi (ilk 12 saatte 4 U/kg, 12 saat sonra 6-12 saatte bir 8 U/kg subkutan veya im) kullanılır. Kalsitoninin etkisi kısa sürede ortaya çıkar ve bifosfanatların etkisi ortaya çıkana kadarki sürede semptomları baskılamakta etkilidir. Ancak kalsitonine karşı taşıfö-laksi çok sık olabileceğinden kalsitonin tedavisini 48 saatle sınırlandırmada fayda vardır. Daha sonrasında bifosfanatların etkisi ortaya çıkacağından kalsiyum normal düzeylerde kalacaktır. Eğer hastada kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliğine bağlı sıvı yüklenmesi yok ise iv furosemid tedavisi önerilmemektedir. Bu hastalarda görülen hiperkalsemi ise 1 mg/kg iv furosemid tedavisi uygulanır. D vitamininin fazla alınması veya granülo-matöz hastalıklara bağlı hiperkalsemi ise 1 mg/kg iv prednizolon tedavisi kullanılabilir. Ma-ligniteye bağlı hiperkalsemi ise dirençli hiperkalsemi mevcut ise denosumab (haftada 1 kez 60-120 mg, subkutan) kullanılabilir. Eğer hiperkalseminin nedeni paratiroid adenomu veya karsinomu ise cerrahi düşünülebilir. Bu tedaviler ile yanıt alınamayan vakalarda he-modiyaliz de akılda tutulmalıdır (7, 22, 38).

KAYNAKLAR

1. Battafarano G, Chiellini G, Saponaro, et al. Calcium Metabolism: Hormonal Crosstalk, Pathophysiology and Disease. *Frontiers in Medicine*; 2022;9. doi: 10.3389/fmed.2022.899416.
2. Hall J E. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 13nd ed. (Çev. Berrak Çağlayan YEĞEN, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017, p 1002-3.
3. Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S. et al. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca²⁺ absorption between enterocytes. *Mol. Biol. Cell.* 2008;19 (5): 1912–21.
4. Hoenderop JG, Niluis B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev.* 2005;85 (1): 373–422.
5. Diaz de Barboza G, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni N. Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World J. Gastroenterol.* 2015;2219–2840.
6. Yu AS. Claudins and the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26(1):11–9.
7. Dattani M. T. & Brook C. G. D. Brook's clinical pediatric endocrinology (Seventh). Wiley-Blackwell;2020. Available at: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=2240097>. Accessed: October 10 2023
8. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol. Rev.* 2001;81 (1): 239–297.
9. Conlin PR, Fajtova VT, Mortensen RM, et al. Hysteresis in the relationship between serum ionized calcium and intact parathyroid hormone during recovery from induced hyper- and hypocalcemia in normal humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989;69 (3): 593–599.
10. Cheloha RW, Gellman SH, Vilardaga JP, et al. PTH receptor-1 signalling-mechanistic insights and therapeutic prospects. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015;11 (12): 712–24.
11. Allgrove J. Physiology of Calcium, Phosphate, Magnesium and Vitamin D. *Endocr Dev.* 2015;28:7-32. doi: 10.1159/000380990.
12. Okuda K, Usui E, Ohyama Y. Recent progress in enzymology and molecular biology of enzymes involved in vitamin D metabolism. *J. Lipid Res.* 1995;36 (8): 1641–1652.
13. St-Arnaud R, Messerlian S, Moir JM, et al. The 25-hydroxyvitamin D 1-alpha-hydroxylase gene maps to the pseudovitamin D-deficiency rickets (PDDR) disease locus. *J. Bone Miner. Res.*1997;12 (10): 1552–1559.
14. McLaughlin MB, Jialal I. Calcitonin. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL);

2022. PMID: 30725954.
15. Librizzi M, Naselli F, Abruscato G, et al. Parathyroid Hormone Related Protein (PTHrP)-Associated Molecular Signatures in Tissue Differentiation and Non-Tumoral Diseases. *Biology*, 2023;12(7), 950.
 16. Campbell, A. K. Intracellular calcium. John Wiley & Sons.2014; 2(1):23-29.
 17. US Department of Agriculture, Agriculture Research Service. US Department of Agriculture Nutrient Data Laboratory. Available at: www.ars.usda.gov/main/site.main.htm?modecode.12354500. Accessed December 21, 2023.
 18. Nutrition, Calcium-rich foods 2022. Available at: <https://health.clevelandclinic.org/calcium-rich-foods/>. Accessed: October 10 2023
 19. National Institutes of Health, Calcium, 2023. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-Consumer/> Accessed: October 10 2023
 20. Namgung R, Tsang RC. Perinatal calcium and phosphorus metabolism. In: Oh W, Guignard JP, Baumgart S (eds) Polin RA (consulting ed). *Nephrology and fluid/electrolyte physiology, neonatology questions and controversies* (3rd ed). Philadelphia, Elsevier 2019: 65-84.
 21. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. jc20153909.
 22. Allen W, Root, Michael A, Levine. Disorders of Mineral Metabolism II. Abnormalities of Mineral Homeostasis in the Newborn, Infant, Child, and Adolescent. Sperling M. A(eds). *Sperling Pediatric Endocrinology* (Fifth Edition), Philadelphia, Elsevier 2021: 705-813. doi: 10.1016/B978-0-323-62520-3.00020-8.
 23. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart.* 2018;94 (5): 581-4.
 24. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcemic and hypocalcemic conditions due to calcium- sensing receptor mutations. *Best Practice & Research Clin Rheumatol* 2008; 22: 129- 148.
 25. Ildiko H, Koves Kathryn D, Ness A, et al. Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism. Christine A. Gleason, Sandra E.(eds.). *Avery's Diseases of the Newborn* (Tenth Edition), Philadelphia, Elsevier, 2018, 1333-1350. doi:10.1016/B978-0-323-40139-5.00095-4.
 26. Loughhead JL, Mimouni F, Tsang RC, et al. A role for Mg in neonatal parathyroid gland function. *Am J Coll Nutr* 1991; 10: 123-126.
 27. Korkmaz HA, Ozka, B. Hypoparathyroidism in children and adolescents. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2023; 28(3), 159.
 28. Ding C, Buckingham B, Levine MA. Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB. *J. Clin. Invest.* 2001;108 (8): 1215-1220.
 29. Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, et al. An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism. *J. Clin. Invest.* 2005;115 (10): 2822-2831.
 30. Habel A, Herriot R, Kumararatne D, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Eur. J. Pediatr.* 2014;173 (6): 757-765.
 31. Grigalionienė K, Burnytė B, Ambrozaitytė L, Utkus A. Wide diagnostic and genotypic spectrum in patients with suspected mitochondrial disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 2023;18(1), 307.
 32. Dinoi E, Pierotti L, Mazoni L, et al. Clinical and molecular characteristics of two Italian kindreds with hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia (HDR) syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2023;1-10.
 33. Paldino G, Faienza MF, Cappa, et al. Analysis of a series of Italian APECED patients with autoimmune hepatitis and gastro-enteropathies. *Frontiers in Immunology*, 2023;14.
 34. Zung A, Barash G, Banne E, et al. Novel Calcium-Sensing Receptor (CASR) Mutation in a Family with Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 1 (ADH1): Genetic Study over Three Generations and Clinical Characteristics. *Hormone Research in Paediatrics*, 2023;1-10.

35. Del Sindaco G, Berkenou J, Pagnano A, et al. Neonatal and early infancy features of patients with inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders/Pseudohypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2023;236.
36. Rubin MR, Levine MA. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 8th ed, Rosen CJ (Ed), American Society of Bone and Mineral Research, Ames, Iowa 2013;579.
37. Renaghan, Amanda DeMauro, and Mitchell H. Rosner. "Hypercalcemia: etiology and management." Oxford University. (2018): 549-551.
38. Walker MD, & Shane E. Hypercalcemia: a review. *JAMA*. 2022; 328(16), 1624-1636.
39. Abrams SA, Tiosano D. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism in the neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's neonatal perinatal medicine- diseases of the fetus and infant*. (11th ed). Philadelphia: Elsevier 2020:1611-1642.
40. Sawhney S, Vaish R., Jain S, et al. Parathyroid carcinoma: a review. *Indian journal of surgical oncology*, 2022;13(1), 133-142.
41. Pieterman CR, & Valk, G. D. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinical Endocrinology*, 2022;97(4), 409-423.
42. Mathiesen, JS, Effraimidis G, Rossing, M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: A review. In *Seminars in Cancer Biology* 2022;(79), 163-179.
43. de Herder WW, & Hofland J. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Endotext*, 2022.
44. Boro H, Khatiwada S, Alam S, et al. The spectrum of manifestations of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 2022; 28(1).
45. Lasbleiz A, Paladino NC, Romanet P, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: the challenge of diagnosis. *Endocrine*, 2022;1-4.
46. Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:549.
47. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev* 2016; 37:521.
48. Mifsud S, Mifsud EL, Agius SM, et al. Immobilisation hypercalcaemia. *British Journal of Hospital Medicine*, 2022;83(6), 1-7.

BÖLÜM 20

MAGNEZYUM

Merve KİŞİOĞLU¹

GİRİŞ

Magnezyum vücutta en çok bulunan dördüncü mineraldir. Adenozin trifosfat (ATP) metabolizması için oldukça önemli olan 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktördür. Magnezyum DNA ve RNA sentezi, reproduksiyon ve protein sentezi için gereklidir. Ayrıca magnezyum kas kontraksiyonu, kan basıncı, insülin metabolizması, kardiyak ekstitabilite, vazomotor tonus, sinir iletimi ve nöromusküler iletim regülasyonu için de çok önemlidir (1).

Düşük magnezyum seviyeleri; Alzheimer hastalığı, astım, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), insülin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, migren tipi baş ağrıları ve osteoporoz gibi bir dizi kronik ve inflamatuvar hastalıkla ilişkilendirilmiştir (2).

İŞLEVLERİ

Magnezyum, membran stabilitesini nöromusküler, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemlerini, hormonal fonksiyonları düzenleyen önemli bir elementtir ve birçok metabolik reaksiyonda kritik bir kofaktördür. Özellikle ATP'nin nükleotide bağlanması için yeterli bir konformasyonu indüklediği ve ATP'nin terminal O-P bağını zayıflatmaya yardımcı olduğu, böylece fosfat transferini kolaylaştırdığı ATP'yi içeren reaksiyonlar için substrat üzerinde etki gösterdiği bilinmektedir. ATP kullanımını birçok metabolik yola dahil olduğundan magnezyum, karbonhidratların, lipidlerin, nükleik asitlerin ve proteinlerin sentezi için ara metabolizmanın yanı sıra nöromusküler veya kardiyovasküler sistem gibi çeşitli organlardaki spesifik eylemler için gereklidir (3).

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., dr.merveaktas@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5366-7867

düz kas fonksiyonu da bozulduğundan solunum azalır ve apne gelişebilir. Merkezi beyin sapı herniasyon sendromunu taklit eden parasempatik blokajın indüklediği fiks ve dilate pupil bulgusu görülebilir (18).

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Magnezyum hem hücre dışı hem de hücre içi etkili bir kalsiyum kanal blokeridir; ayrıca hücre içi magnezyum birçok kardiyak potasyum kanalını bloke eder. Bu değişikliklerin tümü kardiyovasküler fonksiyonu bozabilir. Hipotansiyon, iletim kusurları ve bradikardi, 4 ila 5 mEq/L'nin (4,8 ila 6 mg/dL veya 2 ila 2,5 mmol/L) üzerindeki plazma magnezyum konsantrasyonunda ortaya çıkmaya başlar. EKG değişiklikleri genellikle 5 ila 10 mEq/L (6 ila 12 mg/dL veya 2,5 ila 5 mmol/L) konsantrasyonlarda görülür. Bu değişiklikler arasında PR aralığının uzaması, QRS süresinde artış ve QT aralığında artış yer alır. 15 mEq/L'nin (18 mg/dL veya 7,5 mmol/L) üzerindeki plazma magnezyum konsantrasyonunda tam kalp bloğu ve kardiyak arrest gelişebilir (11).

Hipokalsemi

Orta derecede hipermagnezemi, PTH salgılanmasını engelleyerek plazma kalsiyum konsantrasyonunun azalmasına yol açar. Plazma kalsiyum konsantrasyonundaki düşüş genellikle geçicidir ve hiçbir belirti oluşturmaz; ancak bazı durumlarda hipokalsemiye bağlı EKG anormallikleri de görülebilmektedir. Uzun vadede hipermagnezemi, özellikle böbrek hastalığı olan hastalarda osteomalazik renal osteodistrofiye ve dinamik kemik hastalığına neden olabilir (18).

Diğer Semptomlar

Hipermagnezemide bulantı, kusma ve flushing gibi özgün olmayan erken semptomlar görülebilir. Hiperkalemiden sorumlu olan mekanizma belirsizdir, ancak renal potasyum kanallarının magnezyumun indüklediği blokajına bağlı olarak idrarla potasyum atılımının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipermagnezemi, diyaliz hastalarında muhtemelen sinir iletim hızının değişiklik göstermesine bağlı olarak kaşıntıya neden olabilir ve/veya kaşıntıyı şiddetlendirebilir (19).

KAYNAKLAR

1. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G et al. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021;13(4):1136.
2. Song Y, Ridker PM, Manson JE et al. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*. 2005; 28(6):1438-44.
3. Vermeulen EA, Vervloet MG. Magnesium Administration in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2023;15(3):547.
4. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific

- Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. *EFSA Journal* 2015;13(7):4186.
5. Rude RK. Magnesium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:527-37.
 6. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. *Food Data Central*, 2019.
 7. Azoulay A, Garzon P, Eisenberg MJ. Comparison of the mineral content of tap water and bottled waters. *J Gen Intern Med* 2001; 16:168-75.
 8. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg*. 2019;74(1):41-47.
 9. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med*. 2005;20(1):3-17.
 10. Fritzen R, Davies A, Veenhuizen M, Campbell M, Pitt SJ, Ajjan RA, Stewart AJ. Magnesium Deficiency and Cardiometabolic Disease. *Nutrients*. 2023;15(10):2355.
 11. Chrysant SG, Chrysant GS. Association of hypomagnesemia with cardiovascular diseases and hypertension. *Int J Cardiol Hypertens*. 2019; 1:100005.
 12. <https://www.uptodate.com/contents/hypomagnesemia-causes-of-hypomagnesemia>. (Erişim tarihi: 15/11/2024)
 13. Anderson S, Farrington E. Magnesium Treatment in Pediatric Patients. *J Pediatr Health Care*. 2021;35(5):564-571.
 14. Zieg J, Ghose S, Raina R. Electrolyte disorders related emergencies in children. *BMC Nephrol*. 2024;25(1):282.
 15. Coşkun ÇELTİK, Selim GÖKÇE, Selim DEREÇİ. https://www.pedgastro.org/doc/rehber/cocuk_gastroenteroloji_ve_hepatolojide_kullanilan_ilaclar_rehberi. (Erişim tarihi: 12/11/2024)
 16. Ovalı, PDF. 0-1 Yaş Bebeklerde Vitamin, Mineral ve Eser Element Desteği. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 2018;10(1), 1-6.
 17. Hemamy M, Pahlavani N, Amanollahi A et al. The effect of vitamin D and magnesium supplementation on the mental health status of attention-deficit hyperactive children: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):178.
 18. Aal-Hamad AH, Al-Alawi AM, Kashoub MS et al. Hypermagnesemia in Clinical Practice. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1190.
 19. Rizzo MA, Fisher M, Lock JP. Hypermagnesemic pseudocoma. *Arch Intern Med*. 1993;153(9):1130-2.

BÖLÜM 21

SODYUM

Hülya NALÇACIOĞLU¹

GİRİŞ

Sodyum, vücuttaki ekstraselüler sıvının (ESS) ana katyonudur ve plazma hacminin, asit-baz dengesinin, sinir uyarılarının iletiminin ve normal hücre fonksiyonunun sürdürülmesi için gerekli olan temel bir mineraldir. İnsan vücudundaki ortalama sodyum içeriği yaklaşık 92 gramdır ve bunun yarısı (46 gram) 135-145 mmol/L konsantrasyonda ESS’de, yaklaşık 11 gramı hücre içi sıvıda yaklaşık 10 mmol/L konsantrasyonda ve 35 gramı iskelette bulunur (1 mmol veya molar eşdeğeri, yaklaşık 23 mg sodyuma denk gelir) (1, 2).

Sağlıklı bireylerde, sodyumun neredeyse tamamı sindirim sırasında emilir ve idrar yoluyla atılım, sodyum dengesini koruma mekanizmasının temel yoludur. Bu elektrolitin anormal seviyeleri, çeşitli patolojik bozukluklara yol açabilir (2, 3). Örneğin, aşırı yüksek sodyum konsantrasyonu, hipernatremi olarak adlandırılan bir durum, fazla sıvı tutulmasından dolayı ödem, susuzluk ve azalmış idrar üretimine neden olur. Hiponatremi, serum sodyum seviyesinin düşük olmasıdır ve genellikle baş ağrısı, konfüzyon gibi semptomlarla kendini gösterir (2).

İŞLEVLERİ

Sodyum, hücresel homeostazın, sıvı-elektrolit dengesinin ve kan basıncının düzenlenmesinde kritik rol oynar. Ozmotik etkisi nedeniyle ESS hacminin sürdürülmesi için kritik bir öneme sahiptir ve aynı zamanda kas ve sinir hücrelerinin uyarılabilirliği için ve plazma membranı aracılığıyla besin maddeleri ve substratların taşınması için eşit derecede önemlidir (4). Sodyum-potasyum pompası ve plazma membranındaki potasyum kanallarının aktivitesi, vazodilatasyona katkıda bulunarak kan basıncının düşmesini sağlar. Potasyum alımının artması, sempatik aktiviteyi tetikler ve böylece renin-anjiyotensin-aldosteron

¹ Doç. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD., hulyanalcacoglu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0686-9714

KAYNAKLAR

1. Mount DB. Fluid and electrolyte disturbances. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 340–350.
2. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Seminars in Nephrology*. 2009;29(3):282–299. doi:10.1016/j.semnephrol.2009.03.003.
3. Gennari FJ. Disorders of sodium homeostasis. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(5):337–344. doi:10.1056/NEJM199807303390506.
4. Seldin DW, Giebisch G. *The regulation of sodium and chloride balance*. New York: Raven Press; 1990.
5. Bernal A, Zafra MA, Simón MJ, et al. Sodium Homeostasis, a Balance Necessary for Life. *Nutrients*. 2023;15(2):395. doi:10.3390/nu15020395.
6. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(1):3–10. doi:10.1056/NEJM200101043440101.
7. Dietary Guidelines Advisory Committee. *Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025*. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. 2020. Available at: <https://www.dietaryguidelines.gov> (accessed December 2023)
8. Sawka MN, Montain SJ. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(2 Suppl):564S–572S. doi: 10.1093/ajcn/72.2.564S.
9. Tremblay A, Gagné MP, Pérusse L, et al. Sodium and Human Health: What Can Be Done to Improve Sodium Balance beyond Food Processing? *Nutrients*. 2024;16(8):1199. doi:10.3390/nu16081199.
10. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies, National Academies Press; 2006.
11. WHO. *Guideline: Sodium Intake for Adults and Children*. World Health Organization. Geneva, Switzerland; 2012. Available at: <https://www.who.int/> (accessed December 2023)
12. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt Intakes Around the World: Implications for Public Health. *International Journal of Epidemiology*. 2009;38(3):791–813. doi:10.1093/ije/dyp139.
13. attes RD, Donnelly D. Relative Contributions of Dietary Sodium Sources. *Journal of the American College of Nutrition*. 1991;10(4):383–393. doi:10.1080/07315724.1991.10718167.
14. SDA FoodData Central. *Sodium Content in Foods*. U.S. Department of Agriculture. Available at: <https://fdc.nal.usda.gov>
15. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension*. 2003;42(6):1093–1099.
16. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2010*. 7th ed. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2010. Available at: <https://www.dietaryguidelines.gov> (accessed November 2023)
17. Wyllie R, Hyams JS. Sodium and Electrolyte Balance. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 295–310.
18. Gennari FJ. Serum osmolality, hypernatremia, and hyponatremia. *American Journal of Medicine*. 1984;76(2):267–294. doi:10.1016/0002-9343(84)90652-5.
19. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(5):1340–1349. doi:10.1681/ASN.2016101139.
20. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(Suppl 2):i1–i39. doi:10.1093/ndt/gfu040.

21. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(1):144–153. doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.004.
22. Cropp GJA. Sodium chloride supplements in the management of cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1970;46(1):80–84.
23. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Management of hypernatremia in the ICU. *Chest*. 2013;144(2):672–679. doi:10.1378/chest.12-2923.

BÖLÜM 22

KLOR

Gözde ATASEVER YILDIRIM¹

GİRİŞ

Klorür doğada yaygın olarak bulunur ve gıdaların normal bir bileşeni olarak genellikle sodyum (NaCl) veya potasyum (KCl) tuzları halinde bulunur. Klorür gıdaya esas olarak sodyum klorür (1 mmol, 35,5 mg klorüre eşdeğerdir ve yaklaşık 58 mg sodyum klorüre karşılık gelir) veya sodyum klorür ve potasyum klorür karışımları olarak eklenir (1).

İŞLEVLERİ

Klorür temel bir diyet bileşenidir ve yetersizliği ciddi sonuçlara yol açabilir. Klorür, ekstrasellüler alanda ana anyon olarak bulunur ve ozmotik basıncın, su dengesinin ve asit-baz dengesinin düzenlenmesinde rol oynar (1).

Diyetteki klorür bağırsak boyunca neredeyse tamamen emilir. Vücuttaki klorür içeriğinin %15'ten azı hücre içinde bulunur. Ekstrasellüler alanın klorür içeriği diyetle alımla ilişkili değildir, diğer elektrolitlerin alım ve plazma konsantrasyonlarından etkilenir. Eritrositler ve plazma arasında, gastrointestinal sistem ve renal toplayıcı tübülde bikarbonat karşılığında klorürün transferi, kan pH'sının kontrolünde önemli rol almaktadır (1).

Klor, hücre dışı sıvının başlıca anyonudur. Sodyum ve potasyum ile birlikte asit- baz dengesinde ve ozmotik basıncın düzenlenmesinde rol alır. Mide sıvısındaki hidroklorik asit (HCl) sindirimde görev almasının yanında gıdalarla alınan patojenlere karşı spesifik olmayan korumada rol oynar (2, 3). Sindirim sisteminde, tükürükte ve bağırsak salgılarında enzim aktivatörü olarak görev alır (3). Eritrosit membranlarındaki Cl^-/HCO_3^- değişim kanalı; akciğer damar sisteminde oksijen alımını, karbon dioksit salınımını, periferik dokularda oksijen salınımını ve karbon dioksit alımını kolaylaştırır. Akciğerlerdeki değişim

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., gozdeatasever.91@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6132-7096

KAYNAKLAR

1. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Chloride. *EFSA Journal*. 2005; Volume 3: Issue 6.
2. Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, et al. Dietary reference values for chloride. *EFSA Journal*. 2019; 17(9):5779.
3. Kılıçgün H. Beslenme Biyokimyasına Giriş. Nobel Akademik Yayıncılık; 2023.
4. Aktümsek A, Özmen Güler G, ve ark. Beslenme İlkeleri. Nobel Akademik Yayıncılık; 2019.
5. Lermi A. Klor. (18.11.1023 tarihinde <https://enfeksiyonhastaliklari.com/klor/?print=pdf> adresinden ulaşılmıştır).
6. Farkas B, Tordai H, Padányi R, et al. Discovering the chloride pathway in the CFTR channel. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 2019;77:765-778. doi:10.1007/s00018-019-03211-4.
7. Thekkevedu RK, Ramarao S, Dankhara N, Alur P. Hypochloremia Secondary to Diuretics in Preterm Infants: Should Clinicians Pay Close Attention? *Global Pediatric Health*, 2021; 8. doi: 10.1177/2333794X21991014.
8. Raman S, Schibler A, Marsney RL, et al. 0.9% Sodium chloride solution versus Plasma-Lyte 148 versus compound sodium lactate solution in children admitted to PICU—a randomized controlled trial (SPLYT-P): study protocol for an intravenous fluid therapy trial. *Trials* 2021;22:427. doi:10.1186/s13063-021-05376-5.
9. Lee JY, Hong TH, Lee KW, Jung MJ, Lee JG, Lee SH. Hyperchloremia is associated with 30-day mortality in major trauma patients: a retrospective observational study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2016;24(1):117. doi: 10.1186/s13049-016-0311-7.
10. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Critical Care Medicine*, 2015;43(9):1938-44. doi: 10.1097/CCM.0000000000001161.
11. Yeh P, Pan Y, Sanchez-Pinto LN, Luo Y. Hyperchloremia in critically ill patients: association with outcomes and prediction using electronic health record data. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2020;20(Suppl 14):302. doi: 10.1186/s12911-020-01326-4.
12. Lombardi G, Ferraro PM, Bargagli M, Naticchia A, D'alonzo S, Gambaro G. Hyperchloremia and acute kidney injury: a retrospective observational cohort study on a general mixed medical-surgical not ICU-hospitalized population. *Internal and Emergency Medicine*, 2020;15(2):273-280. doi: 10.1007/s11739-019-02165-6.
13. Most A, Nordbeck S, Farina N. Iatrogenic hyperchloremia: An overview in hospitalized patients for pharmacists. *American journal of health-system pharmacy* 2024;81(17): 462-70. doi: 10.1093/ajhp/zxae086.

BÖLÜM 23

POTASYUM

Mihriban İNÖZÜ¹

GİRİŞ

Potasyum intraselüler alanın en belirgin katyonudur ve hücre fonksiyonları için anahtar rol oynar. Tüm vücut potasyumunun %98'i hücre içinde, özellikle de kas hücrelerinde, yer almaktadır. Total vücut potasyumunun kalan %2'lik kısmı ekstraselüler alandadır ve plazma potasyum seviyesi dar bir aralıkta sabit tutulur (3,5-5,0 mEq/L) (1). Hücre içi ve hücre dışı potasyum oranı dinlenme zar potansiyelini belirler. Sinir ve kas hücresi gibi elektrikle uyarılabilir hücrelerin normal fonksiyon görmesinde önemli bir rol oynar (2).

Total vücut potasyum içeriği, potasyumun hem diyetle alımına hem de ağırlıklı olarak böbreklerden olan atılımına bağlıdır. Hem hücre içi ve hücre dışı alanlar arası dengenin sağlanmasında, hem de alım ile atılım arasındaki dengenin sağlanmasında birçok karmaşık mekanizma rol oynar. Total vücut potasyum içeriği doğumdan erişkin döneme doğru giderek artar. Artışın en hızlı olduğu dönem bebeklik dönemidir. Bu nedenle de en yüksek plazma potasyum seviyesi bebeklerde, özellikle de preterm yenidoğanlardadır. Artmış total vücut potasyumu hücre sayısındaki artış ile ilişkilidir. Hayatın erken dönemlerinde somatik büyümenin sağlanması için pozitif potasyum balansı sağlanması gereklidir (3).

Bu bölümde potasyumun vücuttaki rolü, diyetteki potasyum, vücutta potasyumun düzenlenmesi, potasyum fazlalığı ya da eksikliğine sebep olan durumlar ya da hastalıklar ve tedavileri ile ilgili konular tartışılacaktır.

İŞLEVLERİ

Hücre içi alanın en önemli katyonu potasyum iken hücre dışı alanın en önemli katyonu ise sodyumdur. Sodyum ve potasyum arasındaki ilişki, diyetteki potasyumun sağlık üzerindeki yararlı etkilerinin çoğundan sorumludur (4). Potasyum kan basıncının normal sınır-

¹ Uzm. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, mcatkaya@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8914-7337

Hiperkalemiye etioloji göz önünde bulundurularak tedavi planlanmalıdır. İlk olarak kardiyak aritminin önlenmesi amaçlanmalıdır. Plasma potasyumunu azaltmak amacıyla, potasyumun hücre içine geçişini arttıracak ya da potasyumun böbreklerden atılımını arttıracak tedaviler uygulanır. Hiperkalemiye bağlı EKG değişiklikleri mevcut ise %10'luk kalsiyum glukonat 0,5-1 ml/kg dozda 5-15 dakikada verilir. Kalsiyum kardiyak membranları stabilize eder, etkisi 1-3 dakikada ortaya çıkar ve 30-60 dakika sürer (23). İnsülin ve glikozlu mayi ve β_2 agonistler potasyumu hücre içine girişini artırır. İnsülin 0,1-0,6 ünite/kg/saat dozdan, 0,5-1 g/kg/saat glukoz infüzyonu ile birlikte verilir. Etkisi 15 dakikada ortaya çıkar ve birkaç saat devam eder. Beraberinde kan şekeri takibi yapılmalıdır (24). Nebülize β_2 agonistler hızlı etki eder, tek doz ile plazma potasyum konsantrasyonunu 0,5-1 mEq/L düşürür (25). Metabolik asidoz varsa intravenöz bikarbonat tedavisi de potasyumun hücre içine girişini artırır. Bikarbonat 1 mEq/kg dozda 1:4 sulandırılarak 30-60 dakikada uygulanır. Hiperkalemiye hasta idrar yapıyor ise idrarla potasyum kaybını arttırmak için loop ya da tiazid diüretikler kullanılabilir. Medikal tedaviye yanıtız ve persistan hiperkalemi tedavisinde diyaliz gereklidir (3). Ayrıca potasyumun gastrointestinal sistemden atılmasını sağlayan sodyum polistren gibi reçineler oral ya da rektal yol ile 1 g/kg dozda uygulanabilir. İntestinal perforasyon ve obstrüksiyon riski nedeni ile nekrotizan enterokolitli infantlarda ve erken prematüre yeni doğanlarda kullanılması kontrendikedir (26).

KAYNAKLAR

1. McDonough AA, Youn JH. Potassium Homeostasis: The Knowns, the Unknowns, and the Health Benefits. *Physiology* (Bethesda). 2017;32:100-11. doi: 10.1152/physiol.00022.2016.
2. Satlin LM, Bockenhauer D. Physiology of the Developing Kidney: Potassium Homeostasis and Its Disorder In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL(eds.) *Pediatric Nephrology* 7th ed. Heidelberg New York Dordrecht London: Springer;2016.p. 219-246.
3. Suárez-Rivera M, Satlin LM, Bonilla-Felix M. Potassium Disorders: Evaluation and Management In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R (eds.) *Pediatric Nephrology* 8th ed. Switzerland AG: Springer;2022.p. 1123-1144.
4. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ*. 2016; 40: 480-90. doi: 10.1152/advan.00121.2016.
5. Weaver CM. Potassium and health. *Adv Nutr*. 2013; 4: 368S-77S. doi: 10.3945/an.112.003533.
6. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019; 74: 682-95. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.03.427.
7. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1050-60. doi: 10.2215/CJN.08580813.
8. McLean RM, Wang NX. Potassium. *Adv Food Nutr Res*. 2021; 96: 89-121. doi: 10.1016/bs.afnr.2021.02.013.
9. Palmer BF, Clegg DJ. Achieving the Benefits of a High-Potassium, Paleolithic Diet, Without the Toxicity. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91: 496-508. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.012.
10. Lin SH, Halperin ML. Hypokalemia: a practical approach to diagnosis and its genetic basis. *Curr Med Chem*. 2007; 14: 1551-65. doi: 10.2174/092986707780831050.

11. Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans,. Washington, DC: US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, 2010. <http://www.cnpp.usda.gov/DGAs2010-DGACReport.htm>.
12. Onwuzo C, Olukorode JO, Omokore OA, et al. DASH Diet: A Review of Its Scientifically Proven Hypertension Reduction and Health Benefits. *Cureus*. 2023; 15: e44692. doi: 10.7759/cureus.44692.
13. Guideline: Potassium Intake for Adults and Children. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2012. **ISBN:** 978-92-4-150482-9.
14. Campanozzi A, Avallone S, Barbato A, et al. High sodium and low potassium intake among Italian children: relationship with age, body mass and blood pressure. *PLoS One*. 2015; 10: e0121183. doi: 10.1371/journal.pone.0121183.
15. Saint-Cyr M, Waldrop SW, Krebs NF. Nutritional Requirements In: Kliegman RM, St.Geme III J.W(eds), Nelson, Textbook of Pediatrics. 22nd ed. Elsevier;2024.p.447.
16. Zieg J, Ghose S, Raina R. Electrolyte disorders related emergencies in children. *BMC Nephrol*. 2024; 25: 282. doi: 10.1186/s12882-024-03725-5.
17. Coca SG, Perazella MA, Buller GK. The cardiovascular implications of hypokalemia. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:233-47. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.10.015.
18. Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *QJM*. 2001; 94: 133-9. doi: 10.1093/qjmed/94.3.133.
19. Bamgbola OF. Review of the Pathophysiologic and Clinical Aspects of Hypokalemia in Children and Young Adults: an Update. *Curr Treat Options Pediatr*. 2022; 8: 96-114. doi:10.1007/s40746-022-00240-3.
20. Welfare W, Sasi P, English M. Challenges in managing profound hypokalaemia. *BMJ*. 2002; 324: 269-70. doi: 10.1136/bmj.324.7332.269
21. Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med*. 2017; 84: 934-42. doi: 10.3949/ccjm.84a.17056.
22. Rodriguez-Soriano J, Ubetagoyena M, Vallo A. Transtubular potassium concentration gradient: a useful test to estimate renal aldosterone bio-activity in infants and children. *Pediatr Nephrol*. 1990; 4: 105-10. doi: 10.1007/BF00858819.
23. Masilamani K, van der Voort J. The management of acute hyperkalaemia in neonates and children. *Arch Dis Child*. 2012;97:376-80. doi: 10.1136/archdischild-2011-300623.
24. Ditzenberger GR, Collins SD, Binder N. Continuous insulin intravenous infusion therapy for VLBW infants. *J Perinat Neonatal Nurs*. 1999; 13: 70-82. doi: 10.1097/00005237-199912000-00007.
25. McClure RJ, Prasad VK, Brocklebank JT. Treatment of hyperkalaemia using intravenous and nebulised salbutamol. *Arch Dis Child*. 1994;70:126-8. doi: 10.1136/adc.70.2.126.
26. Vemgal P, Ohlsson A. Interventions for non-oliguric hyperkalaemia in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD005257. doi: 10.1002/14651858.

BÖLÜM 24

FOSFOR

Ali Emre ÇETİNKOL¹

GİRİŞ

Fosfor elementini, ilk olarak 1669 yılında Alman kimyager Hennig Brand insan idrarını buharlaştırdıktan sonra kalan rezidüyü ısıtıp buharını su ile kondanse ederek izole etmiştir (1).

Fosfor, tüm yaşam formları için zorunlu bir temel elementtir. Fosfat iyonu olarak deoksiriboz nükleik asit (DNA) ve ribonükleik asitin (RNA) yapısında, adenozin trifosfatın (ATP) hem yapısında hem de fosforilasyonunda, fosfolipitlerin yapıtaşı olarak da hücre duvarı yapısında yer almaktadır. Yetişkin bir insan vücudunda yaklaşık 700 gram kadar fosfor bulunmaktadır, bunun %85-90'ı kemikler ve dişlerde, %14'ü intraselüler, %1'lik kısmı ekstraselüler alanda yer almaktadır. Bu sebeple plazma fosfor düzeyinin normal olması vücuttaki fosfor düzeyi hakkında her zaman tam anlamı ile bilgi vermemektedir (2).

Serumda ölçülen fosfor konsantrasyonu aslında fosfat iyon konsantrasyonu olup, ikisi genelde birbirinin yerine kullanılmaktadır. Serum fosfor konsantrasyonu; büyüme ve gelişmede yoğun ihtiyaç olduğundan dolayı yenidoğan döneminde daha yüksek olup, yaş ilerledikçe gerilemektedir (3).

İŞLEVLERİ

Fosfor; vücutta enerji transferi, nükleik asit sentezi, hücrel sinyal iletimi ve kemik oluşumu gibi temel biyolojik fonksiyonlarda kilit bir rol oynamaktadır. Çocukluk döneminde, bu süreçlerin hızlı bir şekilde gerçekleşmesi, büyüme ve gelişmenin sağlıklı bir şekilde tamamlanması için artan fosfor ihtiyacını beraberinde getirmektedir (4).

¹ Uzm. Dr., İzmir İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, aliemrecetinkol@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0694-6871

KAYNAKLAR

1. Beatty R. Phosphorus. Marshall Cavendish; 2000. ISBN 0-7614-0946-7.
2. Calvo MS, Lamberg-Allardt CJ. Phosphorus. *Adv Nutr.* 2015;6(6):860-2. doi: 10.3945/an.115.008516.
3. Bansal VK. Serum Inorganic Phosphorus. Walker HK, Hall WD, Hurst JW (ed.) *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations içinde.* 3rd ed. Boston: Butterworth; 1990. Bölüm 198.
4. Er E, Gülcü Taşkın D. Gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda insülin benzeri büyüme faktörü-1 ile kalsiyum, fosfor ve Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *EJM.* 2023;62(3):467-72.
5. Escobedo-Monge MF, Bahillo-Curieses P, Parodi-Román et al. Calcium, Phosphate, and Vitamin D in Children and Adolescents with Chronic Diseases: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2024;16(9):1349. doi: 10.3390/nu16091349.
6. Romano AH, Conway T. Evolution of carbohydrate metabolic pathways. *Res Microbiol.* 1996;147(6-7):448-55. doi: 10.1016/0923-2508(96)83998-2.
7. Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol.* 2020;37:101674. doi: 10.1016/j.redox.2020.101674.
8. Jiménez J, Bru S, Ribeiro MP et al. Phosphate: from stardust to eukaryotic cell cycle control. *Int Microbiol.* 2016;19(3):133-141. doi: 10.2436/20.1501.01.271. PMID: 28494083.
9. Frere SG, Chang-Ileto B, Di Paolo G. Role of phosphoinositides at the neuronal synapse. *Subcell Biochem.* 2012;59:131-75. doi: 10.1007/978-94-007-3015-1_5.
10. Foster BL, Tompkins KA, Rutherford RB et al. Phosphate: known and potential roles during development and regeneration of teeth and supporting structures. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2008 Dec;84(4):281-314. doi: 10.1002/bdrc.20136.
11. Mason JB, Booth SL. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. Goldman L, Schafer AI, (ed). *Goldman-Cecil Medicine içinde.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. Bölüm 205.
12. United States Department of Agriculture, Abridged List Ordered by Nutrient Content in Household Measure, Nutrient: Phosphorus (30.12.2023 tarihinde <https://www.nal.usda.gov/sites/www.nal.usda.gov/files/phosphorus.pdf> adresinden erişilmiştir.)
13. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al (ed). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. (23.12.2023 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> adresinden erişilmiştir.)
14. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):655-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.03.024.
15. Megapanou E, Florentin M, Milionis H et al. Drug-Induced Hypophosphatemia: Current Insights. *Drug Saf.* 2020;43(3):197-210. doi: 10.1007/s40264-019-00888-1.
16. G. Liamis, H.J. Milionis, M. Elisaf, Medication-induced hypophosphatemia: a review, *QJM: An International Journal of Medicine,* 2010;103(7):449–59, doi: 10.1093/qjmed/hcq039.
17. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med.* 2005;118(10):1094-101. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.014.
18. Özer Y. Kalsiyum ve fosfor metabolizması bozukluklarının acil yönetimi. Ercan O, Tarçın G. ed. *Çocuk Endokrinolojisinde Acil ve Perioperatif Yaklaşımlar içinde.* İstanbul: İÜC Yayınevi, 2023; 23-34.
19. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):655-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.03.024.
20. Harding JE, Wilson J, Brown J. Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD003310. doi: 10.1002/14651858.

- CD003310.pub2.
21. Friedli N, Stanga Z, Culkin A et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition*. 2018;47:13-20. doi: 10.1016/j.nut.2017.09.007.
 22. Pavone V, Testa G, Gioitta et al. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015 Feb;25(2):221-6. doi: 10.1007/s00590-014-1496-y.
 23. Arora N, Jefferson J. Hyperphosphatemia. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR. (ed). *Current Medical Diagnosis & Treatment içinde*. McGraw-Hill Education; 2023.
 24. Leung J, Crook M. Disorders of phosphate metabolism. *J Clin Pathol*. 2019;72(11):741-747. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205130.
 25. Monge M, Shahapuni I, Oprisiu R et al. Reappraisal of 2003 NKF-K/DOQI guidelines for management of hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(6):326-36. doi: 10.1038/ncpneph0189.

BÖLÜM 25

İYOT

Mehmet Deniz ERHAN¹

GİRİŞ

İyot elementi, ilk kez Fransız kimyacı Bernard Courtois tarafından 1811 yılında periyodik tablodaki halojen grupları içine eklenmiştir. İsmi “*menekşe-mor*” manasına gelen Yunanca’daki “*iodes*”den almıştır (1). 1851 yılında Fransız kimyacı Chatin iyot yetersizliğinin guatra neden olduğunu, İsviçreli Dr. Coindet ise deniz yosunu ile guatr tedavi edilebildiğini ileri sürmüştür (2, 3).

İyot, besinler ve su yoluyla iyonik halde “iyodür” şeklinde diyetle dışarıdan alınır (4). Günlük iyot gereksiniminin %90’ı gıdalardan, %10’u içme suyundan sağlanır. İyot, diyetteki besin öğeleri ile veya iyot içeren takviyeler yoluyla elde edilen temel mikro besin maddesi olarak kabul edilir ve yerine alternatif bir besin maddesi yoktur (5).

İyot tiroid hormonlarının sentezinde, büyüme ve gelişmede önemlidir (6). İyot eksikliği embriyonal dönemde başlarsa sağırlık, dilsizlik, şaşılık, spastik dipleji, ağır nörolojik bozukluk (nörolojik kretenizm), cücelik, psikomotor gerilik, ölü doğum ve zekâ geriliği; postnatal dönemde başlarsa guatr, hipotiroidi, endemik nörobilişsel bozukluk, tiroid bezinin nükleer radyasyona duyarlılığında artış, zihinsel işlev bozukluğu, fiziksel gelişimde gecikme ile sonuçlanabilir (7, 8). Diyetle iyot eksikliği dışında malnütrisyon, malabsorbsiyon, fekal ve üriner inorganik iyot kaybında artış, laktasyon, gebelik, antitiroid ilaçlarla uzun süreli tedavi, aşırı terleme ve bağırsaklardan iyodun yetersiz emilimi eksikliğe neden olan faktörlerdir (9).

İŞLEVLERİ

Diyetle alınan moleküler iyot difüzyon ile direk olarak, iyodür formunda olan şekli ise tiroid, meme, tükürük bezleri ve servikste bulunan sodyum iyodür simporter taşıyıcı pro-

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, m.deniz.erhan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4255-3485

titreme, sıcak intoleransı, heyecan vb.) ve fizik muayenesinde tiroid nodülü veya nodüler guatr saptananlarda, iyodun indüklediği hipertiroidizmden şüphelenilmelidir (74). İyot eksikliğinde iyot verilmesi ile % 1-20 arasında hipertiroidi prevalansı bildirilmişken, bu oran nodüler guatrın eşlik ettiği iyot yetersizliği olan bireylerde daha yüksek (%10-20) olarak bildirilmiştir (75-77). İyodun indüklediği hipertiroidizm sıklıkla kendini sınırlandırıcı (1-18 ayda sonlanır) tarzda olup iyot kesildiği takdirde sonlanmaktadır. Herhangi bir kontrendikasyonun olmadığı vakalarda bir beta adrenerjik antagonist ilaç olan atenololün 25-50 mg/gün dozunda başlanması ile hipertiroidi nedenli belirtilerin en aza indirilebildiği bildirilmiştir (78). Tionamid kullanımı ile hızlı iyileşme sağlanabilir. Hipertiroidi semptomları ağır ve uzamış (1 aydan uzun) erişkin hastalarda ve kalp hastalığı eşlik edenlerde, uzun etkisi, günlük tek doz kullanmaya uygun olması, hızlı etkisi ve yan etkilerinin az olması nedeniyle tedaviye metimazol eklenebilir. Hastanın T₄ düzeyleri normale dönüşüne 6-12 ay içinde tedavi kesilebilir (79, 80).

KAYNAKLAR

1. Swain PA. 2005. Bernard Courtois (1777-1838) famed for discovering iodine (1811), and his life in Paris from 1798. *Bull. Hist. Chem.* 30, 103-111.
2. Coindet JF. Découverte d'un nouveau remède contre le goître. *Ann Chim Phys.* 1820;15(2): 49-59.
3. Chatin A. Recherches sur l'iode des eaux douces; de la présence de ce corps dans les plantes et les animaux terrestres. *C R Acad Sci Paris.* 1851;31:280-3.
4. Gropper SS, Smith JL. *Advanced nutrition and human metabolism.* Wadworth Cengege Learning. Sixth Edition. (2013), ISBN-13: 978-113310.
5. WHO. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition.* 2005.
6. Alpers DH, Taylor BE, Bier DM, et al. *Minerals. Manual of Nutritional Therapeutics.* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. p.656.
7. Bayram F, Beyazyıldız A, Gökçe C, et al. The prevalence of iodine deficiency, serum thyroglobulin, anti-thyroglobulin and thyroid peroxidase antibody levels in the urban areas of Kayseri, Central Anatolia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:64-8.
8. WHO, UNICEF & ICCIDD. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination: A Guide for Programme Managers.* Geneva: World Health Organization, 2007.
9. Aslan N, Kurku H, Pirgon Ö. Urine Iodine Excretion and Iodine Deficiency Status in School Age Children at Isparta Province. *J Clin Anal Med* 2015; 6(suppl 5): 612-6.
10. Spitzweg, C., Harrington, KJ., Pinke, LA, et al. Clinical review 132: The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2001. 86, 3327-3335.
11. Serrano-Nascimento C, Salgueiro RB, Vitzel KF, et al. Iodine excess exposure during pregnancy and lactation impairs maternal thyroid function in rats. *Endocr Connect.* 2017;6(7):510-21.
12. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.* National Academies Press, Washington DC, 2000. <https://www.nap.edu/catalog/10026/dietary-reference-intakes-for-vitamin-a-vitamin-k-arsenic-boron-chromium-copper-iodine-iron-manganese-molybdenum-nickel-silicon-vanadium-and-zinc> (Accessed on May 21, 2024).
13. Newsome S, Hickmen PE. 2010. Chapter 49: Thyroid. *Clinical Chemistry.* Kaplan A.L., Pesce J.A. Fifth eds. Elsevier, pp: 948-960.

14. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, et al. 2010. Ganong's Review of Medical Physiology. The McGraw-Hill Education (Asia), Singapore. pp. 301-314.
15. Grotzke M, Bishop, ML., Fody, EP, et al. Chapter 22: The Thyroid Gland. Clinical Chemistry.. Sixth eds. Lippincott Williams&Wilkins, 2010. pp: 490-495.
16. Lavado-Autric R, Auso E, Garcia-Velasco JV, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* 2003; 111: 1073-1082.
17. Lewander WJ, Lacouture PG, Silva JE, et al. Acute thyroxine ingestion in pediatric patients. *Pediatrics* 1989; 84:262.
18. De Benoist B, Andersson M, Takkouche B, et al (2003). Prevalence of iodine deficiency worldwide. *The Lancet*, 362(9398), 1859-1860.
19. Zimmermann MB, Wegmüller R, Zeder C, et al. The effects of vitamin A deficiency and vitamin A supplementation on thyroid function in goitrous children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5441.
20. Melse-Boonstra A, & Jaiswal N. (2010). Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 24(1), 29-38.
21. Aghini-Lombardi F, Vitti P, Antonangeli L, et al. The size of the community rather than its geographical location better defines the risk of iodine deficiency: results of an extensive survey in Southern Italy. *J Endocrinol Invest* 2013; 36:282.
22. Gallego ML, Loango N, Londoño AL, et al. Urinary iodine excretion levels in schoolchildren from Quindío, 2006-2007. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2009;11:952-60.
23. Gür E, Ercan O, Can G, et al. Prevalence and risk factors of iodine deficiency among schoolchildren. *J Trop Pediatr* 2003;49(3):168– 71.
24. Barutçugil MB. Bakırköy bölgesi bir ilköğretim okulu öğrencilerinde idrar iyot atılımı ve guatr prevalansı. T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
25. Çelik T, Savaş N, Kurtuluş S, et al. Iodine, copper, zinc, selenium and molybdenum levels in children aged between 6 and 12 years in the rural area with iodine deficiency and in the city center without iodine deficiency in Hatay. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 111-116.
26. Erdoğan MF, Ağbaht K, Altunsu T, et al. Current iodine status in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2009;32(7):617-22.
27. Cox JT, Carney VH. Nutrition for reproductive health and lactation. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, eds. *Krause's Food and the Nutrition Care Process*. 14th ed. St. Louis: Elsevier; 2016. p.260.
28. Eastman CJ, Zimmermann MB. The Iodine Deficiency Disorders. [Updated 2018 Feb 6]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet].
29. Pennington JAT, Young BE. Total diet study nutritional elements, 1982-1989. *J. Am. Diet. Assoc.* 1991, 179-83.
30. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376- 408.
31. UNICEF. Iodine deficiency, current status and progress. Available at: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/iodine-deficiency/> (Accessed on April 21, 2024).
32. Gibson RS, King JC, Lowe N. A Review of Dietary Zinc Recommendations. *Food Nutr Bull* 2016; 37:443.
33. Van den Briel T, West CE, Bleichrodt N, et al. Improved iodine status is associated with improved mental performance of schoolchildren in Benin. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1179.
34. DeLong GR, Leslie PW, Wang SH, et al. Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine-deficient area of China. *Lancet* 1997; 350:771.
35. Kopp P, Kimura ET, Aeschmann S, et al. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:134.
36. Barrea L, Gallo M, Ruggeri RM, et al. Nutritional status and follicular-derived thyroid cancer:

- An update. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021; 61:25.
37. Soriguer F, Millón MC, Muñoz R, et al. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid* 2000; 10:991.
 38. Qian M, Wang D, Watkins WE, et al. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005;14(1):32-42.
 39. Hetzel BS. Iodine and neuropsychological development. *J Nutr* 2000; 130: 493-495.
 40. Bath SC, Steer CD, Golding J, et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013; 382:331.
 41. Hynes KL, Otahal P, Hay I, et al. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1954.
 42. Braverman LE. Iodine and the thyroid: 33 years of study. *Thyroid* 1994; 4:351.
 43. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, et al. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid* 2001; 11:501.
 44. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24:13.
 45. Zimmermann MB, Andersson M. (2011). Prevalence of Iodine Deficiency in Europe in 2010. *Ann Endocrinol*. 72: 164-6.
 46. Zimmermann MB, Molinari L, Spehl M, et al. Updated provisional WHO/ICCIDD reference values for sonographic thyroid volume in iodine-replete school-age children. *IDD Newsletter* 2001; 17:12.
 47. Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances. Recommended Dietary Allowances, 10th Edition. Available at: <https://www.nap.edu/catalog/1349/recommended-dietary-allowances-10th-edition> (Accessed on April 21, 2024).
 48. Phillips F. Vegetarian nutrition. *Nutr Bull* 2005;30(2):132-67
 49. Haidimann M, Alt A, Blanc A et al. Iodine content of food groups, *J Food Comp Anal*. 2005;18 (6):461-71.
 50. Nerhus I, Markhus MW, Nilsen Bm, Øyen J, Maage A, Ødegård ER, et al. Iodine content of six fish species, Norwegian dairy products and hen's egg. *Food Nutr Res*. 2018;62(24):1291.
 51. Van Der Reijden Ol, Zimmermann Mb, Galetti V. Iodine in dairy milk: Sources, concentrations and importance to human health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;31(4):385-95.
 52. Rasmussen LB, Larsen EH, Ovesen L. Iodine content in drinking water and other beverages in Denmark. *Eur J Nutr*. 2000;54(1):57-60.
 53. Roseland JM, Phillips KM, Patterson KY, et al. Large variability of iodine content in retail cow's milk in the US. *Nutrients*. 2020;12(5):1246.
 54. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Gonzalez-Romero S, et al. Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. *Clin Nutr*. 2011;30(1):44-8.
 55. Nazeri P, Norouziyan MA, Mirmiran P, et al. Heating process in pasteurization and not in sterilization decreases the iodine concentration of milk. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;13(4):e27995.
 56. Flachowsky G, Franke K, Meyer U, et al. Influencing factors on iodine content of cow milk. *Eur J Nutr*. 2014;53(2):351-65.
 57. Leung AM, Lamar A, He X, et al. Iodine status and thyroid function of Boston area vegetarians and vegans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8): 1303-7.
 58. Yiğit A, Samur, G. Is a Vegetarian Diet Safe to Follow During Childhood? *Süleyman Demirel University Journal of Health Sciences* 2022; (3): 540-550.
 59. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *N Engl J Med* 2019; 381:749.
 60. Kennedy RL, Griffiths H, Gray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem*. 1989; 35: 1882-

1887.

61. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 793-800.
62. Weng HX, Yan AL, Hong CL, et al. Uptake of different species of iodine by water spinach and its effect to growth. *Biol Trace Elem Res* 2008; 124:184.
63. Tonacchera M, Dimida A, De Servi M, et al. Iodine fortification of vegetables improves human iodine nutrition: in vivo evidence for a new model of iodine prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E694.
64. Kinoshita H, Yasuda M, Furumoto Y, et al. Severe duodenal hemorrhage induced by Lugol's solution administered for thyroid crisis treatment. *Intern Med* 2010; 49:759.
65. Park JM, Seok Lee I, Young Kang J, et al. Acute esophageal and gastric injury: complication of Lugol's solution. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:135.
66. Heidemann P, Stubbe P. Serum 3, 5, 3'-triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin in hypothyroid infants with congenital goiter and response to iodine. *JCEM* 1978; 47:189-92.
67. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27:315.
68. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19:511.
69. Benmiloud M, Chaouki ML, Gutekunst R, et al. Oral iodized oil for correcting iodine deficiency: optimal dosing and outcome indicator selection. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:20.
70. Lamberg BA, Haikonen M, Mäkelä M, et al. Further decrease in thyroidal uptake and disappearance of endemic goitre in children after 30 years of iodine prophylaxis in the east of Finland. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 98:205.
71. Global fortification data exchange (GFDx), 2021. (Available at: <http://www.fortificationdata.org>). Accessed on 18 Feb 2024.
72. UNICEF. United Nations Children's Fund, Division of data, analysis, planning and monitoring. UNICEF Global Databases on Iodized salt, New York, 2019. Accessed on 11 February 2024.
73. TNSA 2008 https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/TNSA-2008_tr.pdf
74. Surks MI. Iodine-induced thyroid dysfunction. www.uptodate.com. Sep 2023:Uptodate®.
75. Martins MC, Lima N, Knobel M, et al. Natural course of iodine-induced thyrotoxicosis (Jodba-sedow) in endemic goiter area: a 5 year follow-up. *J Endocrinol Invest* 1989; 12:239.
76. Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001; 11:493.
77. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, et al. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid* 1998; 8:83.
78. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343.
79. Burman KD, Wartofsky L. Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1:19.
80. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, et al. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:376.

BÖLÜM 26

SELENYUM

Adnan BARUTÇU¹

GİRİŞ

Adını eski Yunanda ay tanrıçası “Selene”den alan selenyum (Se) 1817 yılında modern kimyanın kurucularından İsveçli Jöns Jakob Berzelius tarafından keşfedilmiş ve yaklaşık 150 yıl boyunca hayvanlar ve insanlar açısından toksik bir element olarak nitelendirilmiştir (1). Calvin Foltz ve Klaus Schwartz tarafından 1957 yılında diyetteki selenyumun fareleri karaciğer nekrozuna karşı koruduğunu gösteren çalışmalar sonrası insanlar ve diğer memeliler için faydaları ortaya çıkarılmıştır (2). O tarihten bu yana selenyumun insan sağlığındaki rolü ve birçok biyolojik fonksiyonda rolü olan ultra eser bir element olduğu yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılmıştır.

METABOLİZMASI

Dört doğal oksidasyon formu: elemental selenyum “0”, selenid “-2”, selenit “+4” ve selenat “+6” olarak bulunmaktadır. İnorganik selenit ve selenat suda çözünen formlar iken elementel selenyuma ise nadiren rastlanır. Diğer yandan sebze ve tahıllarda selenosistein ve selenometiyonin gibi amino asitlere bağlı organik selenyum bileşikler halinde bulunmaktadır (3-6).

Otuzdan fazla selenoprotein tanımlanmıştır ve bunlardan en iyi bilinenleri glutatyon peroksidazın dört formudur, antioksidan savunmada önemli olan ve tiroid hormonu üretiminde katalizör olarak görev yapan iyodo-tironin deiyodinaz 2 (üç form) (7). Diğer selenoproteinler arasında selenoprotein P ve selenoprotein sentetaz bulunur (8). Bazılarının rolleri iyi tanımlanmışken, diğerleri halen araştırılmaktadır.

Diyetteki selenyumun biyoyararlanımı yüksektir (>%50). Selenometiyonin, ince bağırsakta metiyonin emilim yolu ile aktif olarak emilir (9, 10). Selenosisteinin emilim yolu

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Sosyal Pediatri BD., adnan_barutcu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8930-1122

Selenyum eksikliğinin sık görüldüğü bölgelerde; kahvaltılık tahıllara, ekmeğin unlarına, toksik olmayan dozlarda selenyum (450 mcg/gün) katkı olarak, renk ve koku gibi duyu-sal özellikleri etkilemeyecek şekilde ilave edilebilmektedir. Gıdalardaki diğer bileşenlerle ilave edilen bu Se'nin herhangi bir reaksiyona girmemesi istenir. Vücut tarafından kolay emilen ve dokulara hızla nüfuz edebilen "selenometiyonin" genelde katkı olarak kullanılan Se kaynağıdır. Yine eksikliği sık görülen bölgelerde hayvan yemlerine "Sodyum selenit" eklenebilmektedir, fakat belli şartlarda bunun mutajenik olduğu bilinmelidir. Son zaman-larda aktif spor yapan sporcular için üretilen enerji içeceklerine ve selenyum eksikliği olan bölgelerde yaşlanmayla kalp hastalıklarını önleyici olarak da yeşil çaylara katılmaktadır (44).

YÜKSEK DOZLARDA GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

Selenyum toksisitesi, ya doğal olarak yüksek selenyum içeren diyetler ya da "megadoz" takviyesi yoluyla aşırı diyet alımıyla ortaya çıkar.

Fazla alındığında pro-oksidan fonksiyon gösteren Se; serbest radikallerin artması so-nucu DNA hasarının oluşmasına sebep olabilir. Proteinlerin tiyol gruplarına bağlanıp, inaktive olmalarına ve böylece DNA hasarının onarılamamasına neden olabilir (57).

Selenyum toksisitesinin klinik belirtileri arasında bulantı, kusma, halsizlik, yorgunluk, ishal, saç dökülmesi, tırnak değişiklikleri, mental durum değişiklikleri, görme kaybı ve pe-riferik nöropati yer alır. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromuna benzeyen anormallikler olabilir (58).

Yüksek dozda kronik olarak selenyuma maruz kalınması; hematopoezde bozulma, ka-raciğer hasarı, infertilite, saç dökülmesi, kızarıklık, tırnaklarda kırılma, ağızda kötü koku ve nörolojik bozukluklarla seyreden ve "selenozis" olarak tanımlanan tabloya neden olur. Yüksek dozlarda Se alımı endokrin sistem üzerinde de ciddi toksik etkiler oluşturmak-ta, özellikle tiroid hormonlarının ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sentezini olumsuz olarak etkileyebilmekte, tip 2 diyabet riskini arttırabileceği bildirilmektedir (57).

KAYNAKLAR

1. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018;10. doi:10.3390/nu10091203
2. Schwarz K, Foltz CM. Selenium As An Integral Part Of Factor 3 Against Dietary Necrotic Li-ver Degeneration. *Journal of the American Chemical Society*. 1957;79:3292-3. doi:10.1021/ja01569a087
3. WebElements. Selenium [04 November 2023]. Available from: <https://www.webelements.com>.
4. Motchnik PA, Tappel AL. Multiple selenocysteine content of selenoprotein P in rats. *J Inorg Biochem*. 1990;40:265-9. doi:10.1016/0162-0134(90)80060-b
5. Lyons GH, Genc Y, Stangoulis JC, et al. Selenium distribution in wheat grain, and the effect of postharvest processing on wheat selenium content. *Biol Trace Elem Res*. 2005;103:155-68.

- doi:10.1385/bter:103:2:155
6. Hu T, Liang Y, Zhao G, et al. Selenium Biofortification and Antioxidant Activity in *Cordyceps militaris* Supplied with Selenate, Selenite, or Selenomethionine. *Biol Trace Elem Res.* 2019;187:553-61. doi:10.1007/s12011-018-1386-y
 7. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet.* 2012;379:1256-68. doi:10.1016/s0140-6736(11)61452-9
 8. Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc.* 1999;99:836-43. doi:10.1016/s0002-8223(99)00198-4
 9. Levander OA BR. Selenium. In: Ziegler EE FL, ed. *Present knowledge in nutrition.* Washington, DC: ILSI Press 1996:320.
 10. Thomson C RM. Encyclopedia of food science, food technology, and nutrition. In: Macrae R RR, Sadler MJ, ed. *Selenium.* London: Academic Press 1993.
 11. Minich WB. Selenium Metabolism and Biosynthesis of Selenoproteins in the Human Body. *Biochemistry (Mosc).* 2022;87:S168-s02. doi:10.1134/s0006297922140139
 12. Iglesias P, Selgas R, Romero S, et al. Selenium and kidney disease. *J Nephrol.* 2013;26:266-72. doi:10.5301/jn.5000213
 13. Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Filippini T, et al. Selenium and Selenoproteins in Adipose Tissue Physiology and Obesity. *Biomolecules.* 2020;10. doi:10.3390/biom10040658
 14. Institute of Medicine Panel on Dietary A, Related C. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids.* Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved. 2000.
 15. Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, et al. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-1 infection. *Biol Trace Elem Res.* 1997;56:31-41. doi:10.1007/bf02778982
 16. Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS. Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;587:123-39. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb00140.x
 17. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, et al. Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biol Trace Elem Res.* 1994;41:115-27. doi:10.1007/bf02917222
 18. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P-expression, functions, and roles in mammals. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:1441-7. doi:10.1016/j.bbagen.2009.03.026
 19. Schweizer U, Bräuer AU, Köhrle J, et al. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004;45:164-78. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.03.004
 20. Ashrafi MR, Shabani R, Abbaskhanian A, et al. Selenium and intractable epilepsy: is there any correlation? *Pediatr Neurol.* 2007;36:25-9. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.001
 21. Mahyar A, Ayazi P, Fallahi M, et al. Correlation between serum selenium level and febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2010;43:331-4. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2010.05.024
 22. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000;356:233-41. doi:10.1016/s0140-6736(00)02490-9
 23. Hawkes WC, Turek PJ. Effects of dietary selenium on sperm motility in healthy men. *J Androl.* 2001;22:764-72.
 24. Hesse-Bähr K, Dreher I, Köhrle J. The influence of the cytokines Il-1beta and INFgamma on the expression of selenoproteins in the human hepatocarcinoma cell line HepG2. *Biofactors.* 2000;11:83-5. doi:10.1002/biof.5520110124
 25. Rayman MP, Wijnen H, Vader H, et al. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth. *Cmaj.* 2011;183:549-55. doi:10.1503/cmaj.101095
 26. Rayman MP, Bode P, Redman CW. Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1343-9. doi:10.1067/s0002-9378(03)00723-3
 27. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20:441-8.

doi:10.1097/01.med.0000433066.24541.88

28. Becker K, Gromer S, Schirmer RH, et al. Thioredoxin reductase as a pathophysiological factor and drug target. *Eur J Biochem.* 2000;267:6118-25. doi:10.1046/j.1432-1327.2000.01703.x
29. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:815-27. doi:10.1016/j.beem.2009.08.002
30. Akamizu T, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MD-Text.com, Inc. 2000.
31. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2007;17:609-12. doi:10.1089/thy.2007.0040
32. Rayman MP, Rayman MP. The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc.* 2002;61:203-15. doi:10.1079/pns2002153
33. Forceville X. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock patients a placebo-controlled, randomized, double-blind, multi-center phase II study--selenium and sepsis. *J Trace Elem Med Biol.* 2007;21 Suppl 1:62-5. doi:10.1016/j.jtemb.2007.09.021
34. Renko K, Hofmann PJ, Stoedter M, et al. Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice. *Faseb j.* 2009;23:1758-65. doi:10.1096/fj.08-119370
35. Loscalzo J. Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. *N Engl J Med.* 2014;370:1756-60. doi:10.1056/NEJMcibr1402199
36. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barruso R, et al. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:762-73. doi:10.1093/ajcn/84.4.762
37. Combs GF, Jr., Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Ther.* 1998;79:179-92. doi:10.1016/s0163-7258(98)00014-x
38. Yuan S, Mason AM, Carter P, et al. Selenium and cancer risk: Wide-angled Mendelian randomization analysis. *Int J Cancer.* 2022;150:1134-40. doi:10.1002/ijc.33902
39. Kangalgil M, Yardimci H. Selenyumun İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri Ve Diyabetes Mellitusla İlişkisi. Effects of Selenium on Human Health and its Relationship With Diabetes Mellitus. *Bozok Tıp Dergisi.* 2017;7:66-71.
40. Wang X, Wu H, Long Z, et al. Differential effect of Se on insulin resistance: regulation of adipogenesis and lipolysis. *Mol Cell Biochem.* 2016;415:89-102. doi:10.1007/s11010-016-2679-0
41. Yerlikaya FH, Tokar A, Arıbaş A. Serum trace elements in obese women with or without diabetes. *Indian J Med Res.* 2013;137:339-45.
42. Barceloux DG. Zinc. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37:279-92. doi:10.1081/clt-100102426
43. National Research Council Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary A. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. *Recommended Dietary Allowances: 10th Edition.* Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 1989 by the National Academy of Sciences. 1989.
44. Şimşek A, Sarı F, Artık N. Selenyumun insan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi. *Anadolu Üniversitesi Bilim Ve Teknoloji Dergisi.* 2004;5:245-51.
45. Pazirandeh. S, Burns. DL, Griffin. IJ. Overview of dietary trace elements - UpToDate 2023 [05.11.2023]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?topicKey=P-C%2F2585&search=selenyum&imageKey=GAST%2F51953&rank=2~120&source=see_link.
46. Alfthan G, Xu GL, Tan WH, et al. Selenium supplementation of children in a selenium-deficient area in China: blood selenium levels and glutathione peroxidase activities. *Biol Trace Elem Res.* 2000;73:113-25. doi:10.1385/bter:73:2:113
47. Massoure PL, Camus O, Fourcade L, et al. Bilateral leg oedema after bariatric surgery: A selenium-deficient cardiomyopathy. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11:622-6. doi:10.1016/j.orcp.2017.05.004

48. Sun D, Sun S, Feng H, et al. Keshan Disease. In: Sun D, ed. *Endemic Disease in China*. Singapore: Springer Singapore 2019:175-221.
49. Wang K, Yu J, Liu H, et al. Endemic Kashin-Beck disease: A food-sourced osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:366-72. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.07.014
50. Zhou H, Wang T, Li Q, et al. Prevention of Keshan Disease by Selenium Supplementation: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2018;186:98-105. doi:10.1007/s12011-018-1302-5
51. Litov RE, Combs GF, Jr. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics* 1991;87:339-51.
52. Kieliszek M. Selenium-Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules*. 2019;24. doi:10.3390/molecules24071298
53. Kieliszek M, Błażej S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules*. 2016;21. doi:10.3390/molecules21050609
54. Chariot P, Bignani O. Skeletal muscle disorders associated with selenium deficiency in humans. *Muscle Nerve*. 2003;27:662-8. doi:10.1002/mus.10304
55. Chun OK, Floegel A, Chung SJ, et al. Estimation of antioxidant intakes from diet and supplements in U.S. adults. *J Nutr*. 2010;140:317-24. doi:10.3945/jn.109.114413
56. Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohé R, et al. Revised reference values for selenium intake. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;32:195-9. doi:10.1016/j.jtemb.2015.07.005
57. Ferreira RLU, Sena-Evangelista KCM, de Azevedo EP, et al. Selenium in Human Health and Gut Microflora: Bioavailability of Selenocompounds and Relationship With Diseases. *Front Nutr*. 2021;8:685317. doi:10.3389/fnut.2021.685317
58. Rae W, Kitley J, Pinto A. Selenium Toxicity Associated With Reversible Leukoencephalopathy and Cortical Blindness. *JAMA Neurol*. 2018;75:1282-3. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1669

BÖLÜM 27

KROM

Atilla GÜRAY¹

GİRİŞ

Krom (Kr), yeryüzünde yaygın olarak bulunan ve farklı iyonik formlarda mevcut olan bir geçiş elementidir. Bu element esas olarak iki temel oksidasyon durumunda, üç değerlikli [Kr(III)] ve altı değerlikli [Kr(VI)] formlarında bulunur (1). Kr(III), insanlar ve hayvanlar için hayati bir besin takviyesi olarak kabul edilirken Kr(VI) formunun toksik özellikleri nedeniyle çeşitli dokularda hücre hasarına yol açtığı bilinmektedir (2). Kr(VI), mide-bağırsak kanalında daha az zararlı olan Kr(III) formuna indirgenebilir. Bu dönüşüm, diyetteki indirgeyici besinler tarafından kolaylaştırılır ve üst gastrointestinal sistem ile kandaki endojen indirgeyici sistemlerin Kr(VI)'nın sistemik emilimini engellemesiyle sağlanır (3, 4). Ancak Kr(VI) bu savunma mekanizmalarını aşarak hücre içine girdiğinde zararlı etkilere neden olabilir (5). Diğer yandan krom, diyetle alındıktan sonra ince bağırsaktan pasif difüzyon yoluyla emilir ve kan dolaşımında proteinlere bağlanarak taşınır. Ancak kromun biyoyararlanımı oldukça düşüktür ve alınan kromun büyük bir kısmı vücuttan atılır (6). Krom, vücuttaki en yüksek konsantrasyonlara karaciğer, dalak, kemik ve yumuşak dokularda ulaşır (3). Ayrıca Kr(VI) paslanmaz çelik, pigmentler ve kromat kimyasalları gibi birçok ürünün üretiminde yan ürün olarak ortaya çıkar ve güçlü oksitleyici özelliklere sahiptir. İnhalasyon yoluyla alındığında lokal irritasyona ve kanserojenik etkilere neden olabilir (2).

İŞLEVLERİ

Krom, metalloenzimlerin bir bileşeni olarak bulunur ve metabolizma üzerindeki etkisiyle bilinir (7). Özellikle insülin sinyalizasyon yollarını modüle ederek glikoz metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunur. Krom, insülin reseptörlerinin aktivitesini ar-

¹ Uzm. Dr., Özel Doruk Nilüfer Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, atilaguray16@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-8767-0557

etkilerini araştıran son çalışmalar 3 mcg/saat intravenöz krom infüzyonunun hiperglisemide insülin ihtiyacını azalttığını ortaya koymuştur (20, 23).

ÖNERİLEN PROFİLAKSİ DOZLARI

Kromla ilgili klinik çalışmalar, sağlıklı deneklerde krom replasmanının yararlı etkilerini kesin olarak gösterememiştir (23, 26).

YÜKSEK DOZLARDA GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

Kr(III) diyetle veya takviye edici gıda olarak alındığında herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı için üst alım limiti belirlenmemiştir (23, 27). Kr(VI) ise toksiktir ve maruz kalındığında, doku veya hücre hasarına neden olur (2). Bu nedenle kromat üretimi, işlenmesi ve kullanımı ile ilgili endüstrilerde çalışanların sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Madencilik, tekstil, tarım, kâğıt, elektrokaplama, tabakhaneler, ahşap koruma, boya ve kimya endüstrilerinin tümünde krom kullanılır (28). Mesleki maruziyet başlıca inhalasyon, oral alım ve dermal temas yollarıyla meydana gelmektedir. Çevresel maruziyet ise özellikle Kr(VI) yönünden zengin su ve gıdaların oral alınması veya sigara içimi yoluyla solunmasından kaynaklanır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre içme suyundaki krom miktarı 0.05 mg/L'yi geçmemelidir (29). Kr(VI)'nın oral veya solunum yoluyla vücuda nüfuz etmesi Kr(III)'e göre çok daha hızlıdır. Oral maruziyetin ardından mide ve ince bağırsakta Kr(VI), Kr(III)'e dönüşür. Bu Kr(VI)'nın toksik etkisine karşı bir koruma oluşur (30). İnsanlarda oral alınan Kr(VI)'nın ortalama ölümcül dozu 1-3 gramdır. Ağızdan alım ile akut zehirlenmede doza bağlı olarak gastrointestinal ülserasyon, epigastrik ağrı, mide bulantısı, kusma, ishal, baş dönmesi, ateş, kas krampları, hemorajik diyatez, böbrek yetmezliği, intravasküler hemoliz, karaciğer hasarı, akut çoklu sistem organ yetmezliği, koma ve hatta ölüme neden olabilir. Çeşitli Kr(VI) bileşiklerinin inhalasyonu kronik süreçte, akciğer karsinom riskine yol açmaktadır. Solunduğunda Kr(VI) bileşiklerinin insanlar için en güçlü kanserojenler arasında olduğu görölmektedir (2).

KAYNAKLAR

1. Murthy MK, Khandayataray P, Padhiary S, et al. A review on chromium health hazards and molecular mechanism of chromium bioremediation. *The Environment And Health*. 2022;38(3):461-478. doi: 10.1515/reveh-2021-0139.
2. Hong Sun, Max Costa, Chapter 8 - Chromium, Editor(s): Gunnar F. Nordberg, Max Costa, *Handbook on the Toxicology of Metals (Fifth Edition)*, Academic Press, 2022, Pages 197-220, ISBN 9780128229460, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822946-0.00007-6>.
3. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. National Academies Press (US), 2001. doi:10.17226/10026.

4. Kuykendall JR, Kerger BD, Jarvi EJ, et al. Measurement of DNA-protein cross-links in human leukocytes following acute ingestion of chromium in drinking water. *Carcinogenesis*. 1996;17(9):1971-7. doi: 10.1093/carcin/17.9.1971.
5. Kerger BD, Finley BL, Corbett GE, et al. Ingestion of chromium(VI) in drinking water by human volunteers: absorption, distribution, and excretion of single and repeated doses. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1997;50(1):67-95. doi: 10.1080/009841097160618.
6. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Siders WA, et al. Chromium supplementation and resistance training: effects on body composition, strength, and trace element status of men. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1996; 63(6):954-65. doi: 10.1093/ajcn/63.6.954.
7. Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N, et al. Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. *The Journal of Nutrition*. 1991;121(1):13-23. doi: 10.1093/jn/121.1.13. PMID: 1992050.
8. Anderson RA. Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metabolism*. 2000;26(1):22-7. PMID: 10705100.
9. Chen S, Jin X, Shan Z, et al. Inverse Association of Plasma Chromium Levels with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2017 Mar 17;9(3):294. doi: 10.3390/nu9030294.
10. Basaki M, Saeb M, Nazifi S, et al. Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research*. 2012 Aug;148(2):161-4. doi: 10.1007/s12011-012-9360-6.
11. Guimarães MM, Martins Silva Carvalho AC, Silva MS. Chromium nicotinate has no effect on insulin sensitivity, glycemic control, and lipid profile in subjects with type 2 diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*. 2013;32(4):243-50. doi: 10.1080/07315724.2013.816598.
12. Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39(3):292-306. doi: 10.1111/jcpt.12147.
13. Bailey CH. Improved meta-analytic methods show no effect of chromium supplements on fasting glucose. *Biological Trace Element Research*. 2014;157(1):1-8. doi: 10.1007/s12011-013-9863-9.
14. Pittler MH, Ernst E. Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(4):529-36. doi: 10.1093/ajcn/79.4.529. PMID: 15051593.
15. Staniek H, Wójciak RW. The Combined Effects of Iron Excess in the Diet and Chromium(III) Supplementation on the Iron and Chromium Status in Female Rats. *Biological Trace Element Research*. 2018;184(2):398-408. doi: 10.1007/s12011-017-1203-z.
16. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM. Dietary chromium intake. Freely chosen diets, institutional diet, and individual foods. *Biological Trace Element Research*. 1992;32:117-21. doi: 10.1007/BF02784595. PMID: 1375047.
17. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium. *EFSA Journal* 2014;12(10):3845, 25 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3845
18. Mohamedshah FY, Moser-Veillon PB, Yamini S, et al. Distribution of a stable isotope of chromium (53Cr) in serum, urine, and breast milk in lactating women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1998 Jun;67(6):1250-5. doi: 10.1093/ajcn/67.6.1250. PMID: 9625101.
19. Cocho JA, Cervilla JR, Rey-Goldar Mlet al. Chromium content in human milk, cow's milk, and infant formulas. *Biological Trace Element Research*. 1992; 32:105-7. doi: 10.1007/BF02784593.
20. Vincent JB, Lukaski HC. Chromium. *Advances in Nutrition*. 2018;9(4):505-506. doi: 10.1093/advances/nmx021.
21. Brown RO, Forloines-Lynn S, Cross RE, Heizer WD. Chromium deficiency after long-term total parenteral nutrition. *Digestive Diseases and Sciences*. 1986;31(6):661-4. doi: 10.1007/BF01318699.

22. Vincent JB. Is chromium pharmacologically relevant? *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2014;28(4):397-405. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.06.020.
23. Vincent JB. New Evidence against Chromium as an Essential Trace Element. *The Journal of Nutrition*. 2017;147(12):2212-2219. doi: 10.3945/jn.117.255901.
24. Vincent JB. Is the Pharmacological Mode of Action of Chromium(III) as a Second Messenger? *Biological Trace Element Research*. 2015;166(1):7-12. doi: 10.1007/s12011-015-0231-9.
25. Tian H, Guo X, Wang X, et al. Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Nov 29;2013(11):CD010063. doi: 10.1002/14651858.CD010063.pub2.
26. Yazaki Y, Faridi Z, Ma Y, et al. A pilot study of chromium picolinate for weight loss. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2010;16(3):291-99. doi: 10.1089/acm.2009.0286.
27. Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals. London (United Kingdom): Food Standards Agency; 2003 (29/03/2024 tarihinde <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/vitmin2003.pdf> adresinden ulaşılmıştır)
28. Liu J, Xue J, Wei X, et al. Optimization of Cr⁶⁺ Removal by *Bacillus subtilis* Strain SZMC 6179J from Chromium-Containing Soil. *Indian Journal of Microbiology*. 2020 Dec;60(4):430-435. doi: 10.1007/s12088-020-00886-3.
29. WHO guidelines for drinking-water quality, 4th ed., Incorporating the first addendum (WWW Document). Switzerland: WHO Chronicle; 2017. (29/03/2024 tarihinde <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950> adresinden ulaşılmıştır.)
30. Proctor DM, Otani JM, Finley BL, et al. Is hexavalent chromium carcinogenic via ingestion? A weight-of-evidence review. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2002;65:701-46. doi: 10.1080/00984100290071018.

BÖLÜM 28

BAKIR

Esra EREN¹

GİRİŞ

Bakır (Cu), tüm ökaryotların gelişimi ve çoğalması için vazgeçilmez bir mikro besin maddesidir. Bakır metabolik olarak oluşturulamadığı ve dönüştürülemediği için dış kaynaklardan elde edilmek zorundadır (1). Biyolojik sistemlerde hem Cu^{+1} , hem de Cu^{+2} formunda yer almaktadır. Bu iki form arasındaki değişim bakır elementine önemli redoks özellikleri kazandırır. Bakır iyonları, yüksek elektron affinitesi nedeniyle, tüm eser metaller arasında organik moleküllere en güçlü şekilde bağlanan iyonlardır. Biyolojik sistemlerde; proteinler, peptitler ve diğer organik ligandlarla kompleks halinde bulunur. Hücre genomunu, bakırın oluşturduğu serbest radikal hasarından birtakım taşıyıcı ve bağlayıcı proteinler korumaktadır (2). Bundan dolayı, sitoplazmada bakır konsantrasyonu neredeyse ölçülemeyecek kadar düşük konsantrasyondadır (3). Çoğu oksidazlardan oluşan bir grup bakır içeren proteinler, sitoplazmanın dışında hücre membranının yüzeyinde veya veziküllerde yer almaktadır. Bununla beraber, bakır metalloproteini olan süperoksit dismutaz (SOD) enzimi hem sitoplazmada hem de plazmada serbest oksijen radikallerinin hasarından organizmayı korumaktadır. Paradoksal olarak; bakır iyonlarının serbest radikal üretme özelliği, düşük moleküler ağırlıklı substratların polimerizasyonu ve çapraz bağlanmasıyla hücre dışı matrisin oluşumuna katkı sağlamaktadır. Çok hücreli yaşam formlarının gelişimi için gerekli olan kolajen, kitin ve diğer yapısal proteinler bu sayede oluşmaktadır (3).

METABOLİZMASI

Bakır emilimi esas olarak ince bağırsakta gerçekleşir, ancak az miktarda gastrik emilim de gösterilmiştir (4). Çok nadiren bazı bakır formları, inhalasyon ve deri emilimi yoluyla vücuda alınabilir (3). Bağırsaktaki bakır emilimi, diyetteki Cu içeriği ile ters orantılıdır.

¹ Uzm. Dr., S.B.Ü. Kayseri Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi, esraeah@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7506-4672

Rahim içi araçlardan (RİA) Cu salınımı toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir ancak bu önemli bir halk sağlığı sorunu gibi görünmemektedir (3).

KAYNAKLAR

1. Shanbhag VC, Gudekar N, Jasmer K, Papageorgiou C, Singh K, Petris MJ. Copper metabolism as a unique vulnerability in cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021;1868(2):118893. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118893.
2. Linder MC. Copper and genomic stability in mammals. *Mutat Res.* 2001;475(1-2):141-52. doi: 10.1016/s0027-5107(01)00076-8.
3. Sodi R. Vitamins and Trace Elements. in: Nader Rifai, . Tietz Textbook of Laboratory Medicine. 7nd ed, St. Louis, Missouri: Elsevier;2023.p.(417e58-417e6).
4. Singh P, Seth A. Indian Childhood Cirrhosis - A Forgotten Entity. *Indian Pediatr.* 2017;54(3):239-40. doi: 10.1007/s13312-017-1037-y.
5. Xue Q, Kang R, Klionsky DJ et al. Copper metabolism in cell death and autophagy. *Autophagy.* 2023;19(8):2175-95. doi: 10.1080/15548627.2023.2200554.
6. Song M, Vos MB, McClain CJ. Copper-Fructose Interactions: A Novel Mechanism in the Pathogenesis of NAFLD. *Nutrients.* 2018;10(11):1815. doi: 10.3390/nu10111815.
7. Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL et al. Copper absorption, excretion, and retention by young men consuming low dietary copper determined by using the stable isotope ⁶⁵Cu. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1219-25. doi: 10.1093/ajcn/67.6.1219.
8. Bielli P, Calabrese L. Structure to function relationships in ceruloplasmin: a 'moonlighting' protein. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59(9):1413-27. doi: 10.1007/s00018-002-8519-2.
9. Liu N, Lo LS, Askary SH et al. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability. *J Nutr Biochem.* 2007;18(9):597-608. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.11.005.
10. Duncan A, Talwar D, McMillan DC et al. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):64-71. doi: 10.3945/ajcn.111.023812.
11. Robinson NJ, Winge DR. Copper metallochaperones. *Annu Rev Biochem.* 2010;79:537-62. doi: 10.1146/annurev-biochem-030409-143539.
12. Vallet SD, Ricard-Blum S. Lysyl oxidases: from enzyme activity to extracellular matrix cross-links. *Biochem.* 2019;63(3):349-64. doi: 10.1042/EBC20180050.
13. Doguer C, Ha JH, Collins JF. Intersection of Iron and Copper Metabolism in the Mammalian Intestine and Liver. *Compr Physiol.* 2018;8(4):1433-61. doi: 10.1002/cphy.c170045.
14. Lutsenko S, Bhattacharjee A, Hubbard AL. Copper handling machinery of the brain. *Metallo-mics.* 2010;2(9):596-608. doi: 10.1039/c0mt00006j.
15. Del Pino P, Weiss A, Bertsch U et al. The configuration of the Cu²⁺ binding region in full-length human prion protein. *Eur Biophys J.* 2007;36(3):239-52. doi: 10.1007/s00249-006-0124-0.
16. An Y, Li S, Huang X et al. The Role of Copper Homeostasis in Brain Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):13850. doi: 10.3390/ijms232213850.
17. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006;160(1):1-40. doi: 10.1016/j.cbi.2005.12.009.
18. Öhrvik H, Thiele DJ. The role of Ctr1 and Ctr2 in mammalian copper homeostasis and platinum-based chemotherapy. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:178-82. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.03.006.
19. Ahmad K. Copper moves across membranes during angiogenesis. *Lancet Oncol.* 2007 Apr;8(4):289. doi: 10.1016/s1470-2045(07)70095-5.
20. Ma J, Betts NM. Zinc and copper intakes and their major food sources for older adults in the 1994-96 continuing survey of food intakes by individuals (CSFII). *J Nutr.* 2000;130(11):2838-

43. doi: 10.1093/jn/130.11.2838.
21. Alvarez HM, Xue Y, Robinson CD et al. Tetrathiomolybdate inhibits copper trafficking proteins through metal cluster formation. *Science*. 2010;327(5963):331-4. doi: 10.1126/science.1179907.
 22. Araya M, Koletzko B, Uauy R. Copper deficiency and excess in infancy: developing a research agenda. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(4):422-9. doi: 10.1097/00005176-200310000-00005.
 23. Vairo FPE, Chwal BC, Perini S et al. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab*. 2019;126(1):6-13. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.12.005.
 24. Liu Y, Miao J. An Emerging Role of Defective Copper Metabolism in Heart Disease. *Nutrients*. 2022;14(3):700. doi: 10.3390/nu14030700.
 25. Chhetri SK, Mills RJ, Shaunak S et al. Copper deficiency. *BMJ*. 2014;348:g3691. doi: 10.1136/bmj.g3691.
 26. Halfdanarson TR, Kumar N, Li CY et al. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur J Haematol*. 2008;80(6):523-31. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01050.x.
 27. Goodman BP, Mistry DH, Pasha SF et al. Copper deficiency myeloneuropathy due to occult celiac disease. *Neurologist*. 2009;15(6):355-6. doi: 10.1097/NRL.0b013e31819428a8.
 28. Scurr C, Sampson B, Ball J et al. Copper deficiency myeloneuropathy in a patient with haemachromatosis: a case report. *Cases J*. 2009;2:6168. doi: 10.4076/1757-1626-2-6168.
 29. Scheiber I, Dringen R, Mercer JF. Copper: effects of deficiency and overload. *Met Ions Life Sci*. 2013;13:359-87. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_11.
 30. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2022;41(6):1357-424. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.015.
 31. Członkowska A, Litwin T, Dusek P et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.
 32. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. *Neurol Clin*. 2020;38(2):417-432. doi: 10.1016/j.ncl.2020.01.005.
 33. Kerkar N, Rana A. Wilson Disease in Children. *Clin Liver Dis*. 2022;26(3):473-488. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.008.
 34. Favre E, Lion-François L, Canton M et al. Cognitive Abilities of Children With Neurological and Liver Forms of Wilson Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(3):436-439. doi: 10.1097/MPG.0000000000001346.
 35. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *J Clin Med*. 2021;10(21):5097. doi: 10.3390/jcm10215097.

BÖLÜM 29

FLOR

Enes Kaan KILIÇ¹

GİRİŞ

1886 yılında bulunan flor elementi adını “akmak” anlamındaki Latince “fluere” sözcüğünden almıştır. Flor elementi korozif, yeşil ve sarımsı renkte halojen bir gazdır. Flor, atom numarası 9 olan, kokulu halojen gaz olan bir elementtir. Flor yerkabuğunda %0,03 oranında bulunur ve yerkabuğunda en fazla bulunan 13. elementtir. Flor elementlerin içinde elektronegativitesi en yüksek olup bu sebeple en aktiftir, tüm elementlerle bileşik oluşturabilir ve florür adını alır. Oksijen ve asal gazlar dışında birçok madde ile reaksiyona girer (1).

Çocuklarda florür kullanımı, tartışılan konular arasındadır. Eksikliğinde bir sorun görülmesi bile diş çürüklerinin flor eksikliğiyle ilgili olabileceğine dair yayınlar vardır. Florür eksik olsa bile iyi bir ağız bakımı ve ağız hijyeni, dengeli beslenme ile dişlerde çürük oluşmayabilir. Bu yüzden florür alımının bir gereklilik olduğu değil, koruyucu etkileri olabileceği düşünülmektedir. Florürün optimal dozu dışında kullanımının bazı sorunlara yol açabileceği bildirilmiştir (1).

İŞLEVLERİ

Florür bir mikro besin maddesi olarak sınıflandırılır ve memelilerde 500 mg/kg miktarında mevcuttur (2). Destek ve bağ dokusunun yapısında, dişlerin, derinin ve saçın yapısında bulunabilir. Yüksek biyolojik aktiviteye sahip bir element olduğu için canlılarda meydana gelen birçok süreci ve reaksiyonu etkiler. Flor iyonları birçok enzimin inhibitörüdür ve az sayıda tepkimede aktivatör etkinliği vardır. Protein sentezi ile karbonhidrat ve lipit dönüşümlerini etkileyerek canlı organizmaların bazı biyolojik fonksiyonlarında görev alırlar

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Genel Pediatri) Bölümü, eneskaank@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7783-2989

KAYNAKLAR

1. Avcı B, Baysal SU, Gökçay G. Çocuklarda flor kullanımının yarar ve zararlarının değerlendirilmesi. *The Journal of the Child*. 2014;9(1):8–15.
2. Lubojanski A, Piesiak-Panczyszyn D, Zakrzewski W. et al. The safety of fluoride compounds and their effect on the human body—a narrative review. *Materials (Basel)*. 2023;16(3):1242. doi: 10.3390/ma16031242.
3. Dhar V, Bhatnagar M. Physiology and toxicity of fluoride. *Indian Journal of Dental Research*. 2009; 20:350. doi:10.4103/0970-9290.57379.
4. Beyhan M. Atık çamurlar ve doğal malzemeler ile sulardan florür iyonu gideriminin araştırılması [doktora tezi]. İstanbul: YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü; 2003.
5. Dünya Sağlık Örgütü (WHO). Fluoride in drinking-water. 2019. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241563192>. (Erişim tarihi: 16.01.2025)
6. Olczak-Kowalczyk D, Borysewicz-Lewicka M, Adamowicz-Klepalska B, et al. Consensus statement of Polish experts on individual caries prevention with fluoride in children and adolescents. *Nowa Stomatol*. 2016; 21:47–73. doi: 10.5604/14266911.1199068
7. Türk Pedodonti Derneği. Florür durum güncelleme raporu. 2019. Erişim adresi: https://www.tdb.org.tr/ekler/Florur_Durum_Raporu_2019.pdf. (Erişim tarihi: 16.01.2025)
8. American Dental Association (ADA). Topical fluoride clinical practice guideline. 2021. Erişim adresi: <https://www.ada.org/resources/research/science-and-research-institute/evidence-based-dental-research/topical-fluoride-clinical-practice-guideline>. (Erişim tarihi: 16.01.2025)
9. Ellwood R, Fejerskov O, Cury JA, Clarkson B. Fluorides in caries control. In: Fejerskov O, Kidd E, eds. *Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management*. 2nd ed. Blackwell, Munksgaard; 2008:288–323. doi:10.1002/9781444308230.ch13.
10. Neenan EM, Easley MW, Ruiz M. Water fluoridation. In: Harris NO, Garcia-Godoy F, eds. *Primary Preventive Dentistry*. 6th ed. 2004:181–240. doi:10.1002/9781118668881.
11. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: Role of low-level fluoride. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 1999;27(1):31–40. doi:10.1111/j.1600-0528.1999.tb02087.x.
12. Beighton D, Hayday H. The effects of fluoride on the growth of oral streptococci. *Microbios*. 1980;27(108):117–24. doi:10.1080/16000880.1980.11745529.
13. Toumba KJ, Twetman S, Splieth C, et al. Guidelines on the use of fluoride in paediatric dentistry. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2019; 20:507–16. doi:10.1007/s40368-019-00446-8.
14. Sato H, Tanno K, Muro-oka G, Itai K. Serum ionic fluoride concentrations are significantly decreased after treatment with alendronate in patients with osteoporosis. *Clinical Chimica Acta*. 2011; 412:2146–9. doi: 10.1016/j.cca.2011.06.021.
15. Akinwa K. Re-examination of acute toxicity of fluoride. *Fluoride*. 1997; 30:89–104. doi:10.1111/j.1600-0528.1999.tb02087.x.
16. Gabuda SP, Gaidash AA, Kozlova SG, Allan NL. Structural forms of fluorides in bone tissue of animals under chronic fluoride intoxication. *Journal of Structural Chemistry*. 2006; 47:258–66. doi:10.1007/s10947-006-0123-9.
17. Niu R, Chen H, Manthari RK, et al. Effects of fluoride on synapse morphology and myelin damage in mouse hippocampus. *Chemosphere*. 2018; 194:628–33. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.12.013.
18. Dec K, Lukomska A, Baranowska-Bosiacka I, et al. Pre- and postnatal exposition to fluorides induce changes in rats liver morphology by impairment of antioxidant defense mechanisms and COX induction. *Chemosphere*. 2018; 211:112–9. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.07.029.
19. Inkiewicz I, Czarnowski W, Krechniak J. Determination of fluoride in soft tissues. *Fluoride*. 2003; 36:16–20. doi:10.1111/j.1600-0528.2003.tb02087.x.
20. Choi AL, Sun G, Zhang Y, Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*. 2012; 120:1362–8. doi:10.1289/

- ehp.1104912.
21. Küçükeşmen Ç, Sönmez H. Diş hekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;15(3):43-53.
 22. Varol E, Varol S. Çevresel bir hastalık olarak florozis ve insan sağlığı üzerine etkisi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*. 2010;9(3):233-8.
 23. Dean HT. Classification of mottled enamel diagnosis. *Journal of the American Dental Association*. 1934; 21:1421-6.
 24. Teotia SPS, Teotia M. Dental caries: A disorder of high fluoride and low dietary calcium interactions. *Fluoride*. 1994; 27:59-66.

BÖLÜM 30

MANGANEZ

*Furkan KALAYCI*¹

GİRİŞ

Manganez (Mn) çoğunlukla kayalıklarda ve su kaynaklarında doğal olarak bulunan bir elementtir (1). 1774 yılında Johan Gottlieb Gahn tarafından keşfedilmiştir. Tarih kaynaklarına göre Paleolitik dönemde mağara duvarlarında yer alan resimleri renklendirmede, Mısır ve Roma dönemlerinde cam eşya yapımında ve renklendirmesinde kullanılmıştır (2). Dünyada en çok çıkarılan elementlerden birisidir. Çoğunlukla çelik eşya üretiminde kullanılmaktadır. Buna ek olarak demiri sertleştirmede, alüminyum ve bakır alaşımı oluşturmada kullanılır. Antiseptik, pil, yem, pestisit, yakıt üretimi, cam endüstrisi ve medikal görüntüleme kullanım alanlarındandır (3).

İŞLEVLERİ

Manganez vücut için önemli birçok mekanizmada yer alan eser elementlerden biridir. Proteinlere bağlı olarak bulunur. Özellikle besin metabolizması, kan şekeri ve hücrel enerji düzenlenmesi, kemik oluşumu, nörotransmitter üretimi ve serbest radikal oluşumunun önlenmesi gibi önemli metabolik olaylarda kofaktör olarak kullanılmaktadır. Bunların yanında fosforilasyon mekanizmaları, kolesterol, yağ asiti, aminoasit ve karbonhidrat metabolizmalarında görev yapan bazı enzimlerin çalışması için de gereklidir. Aynı zamanda K vitamini gibi kan pıhtılaşmasında görev almaktadır. Manganez piruvat karboksilaz, alkalin fosfotaz, arginaz, süperoksit dismutaz, glutamin sentetaz enzimlerinin aktivasyonunda görevlidir (4).

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, drfurkankalayci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6702-8206

KAYNAKLAR

- Williams, M., Todd, G. D., Roney, N., Crawford, J., Coles, C., McClure, P. R., Garey, J. D., Zaccaria, K., & Citra, M. (2012). Toxicological Profile for Manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US). p 2.
- Azcona-Cruz, M. I., Rothenberg, S. J., Schnaas, L., Zamora-Muñoz, J. S., & Romero-Placeres, M. (2000). Lead-glazed ceramic ware and blood lead levels of children in the city of Oaxaca, Mexico. Archives of environmental health, 55(3), p 217–222. <https://doi.org/10.1080/00039890009603409>
- Carrington CD BP. Toxic Metals; Lead. Encyclopadia of Food Safety. 2014. p 349.
- Erikson KM, Aschner M. Manganese: Its Role in Disease and Health. Metal ions in life sciences, 2019;19, /books/9783110527872/9783110527872-016/9783110527872-016.xml. doi:10.1515/9783110527872-016
- Nordberg G. FBNMFL. Handbook on The Toxicology of Metals. USA: Academic Press; 2014. p 658.
- Lucchini R, Placidi D, Cagna et al. Manganese and Developmental Neurotoxicity. Advances in neurobiology, 2017;18, 13–34. doi:10.1007/978-3-319-60189-2_2
- Lönnerdal B. (1994). Nutritional aspects of soy formula. Acta paediatrica (Oslo, Norway:1992). Supplement, 402, 105–8. doi:10.1111/j.1651-2227.1994.tb13371.x
- Smith D, Woodall GM, Jarabek AM, et al. (2018). Manganese testing under a clean air act test rule and the application of resultant data in risk assessments. Neurotoxicology, 64, 177–184. doi:10.1016/j.neuro.2017.06.014
- Çelik A, Abalı Y, Edgünlü G et al. İnsan Saçında Bulunan (Manisa İlinin Üç Farklı Yerleşim Bölgesinde) Bazı Ağır Metallerin ICP-OES Yöntemi ile Tayini. Ekoloji. 2009;19(73):71–5. doi:10.5053/ekoloji.2009.739
- Hasan H. Understanding the Element of the Periodic Table: Manganese. New York, Rosen Central; 2008. 4–12 p.
- Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. (2001). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press (US). 394–419 p.
- Strause, L., Saltman, P., & Glowacki, J. (1987). The effect of deficiencies of manganese and copper on osteoinduction and on resorption of bone particles in rats. Calcified tissue international, 41(3), 145–150. <https://doi.org/10.1007/BF02563794>
- Liu, A. C., Heinrichs, B. S., & Leach, R. M., Jr (1994). Influence of manganese deficiency on the characteristics of proteoglycans of avian epiphyseal growth plate cartilage. Poultry science, 73(5), 663–669. <https://doi.org/10.3382/ps.0730663>
- Hurley LS, Keen CL. Manganese in: Trace Elements in human Health and Animal Nutrition. Underquod E, editor. 1987. p 185–223.
- Frumkin, H., & Solomon, G. (1997). Manganese in the U.S. gasoline supply. American journal of industrial medicine, 31(1), 107–115. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0274\(199701\)31:1<107::aid-ajim16>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199701)31:1<107::aid-ajim16>3.0.co;2-6)
- Baly, D. L., Lönnerdal, B., & Keen, C. L. (1985). Effects of high doses of manganese on carbohydrate homeostasis. Toxicology letters, 25(1), 95–102. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(85\)90106-7](https://doi.org/10.1016/0378-4274(85)90106-7)
- Brock, A. A., Chapman, S. A., Ulman, E. A., & Wu, G. (1994). Dietary manganese deficiency decreases rat hepatic arginase activity. The Journal of nutrition, 124(3), 340–344. <https://doi.org/10.1093/jn/124.3.340>
- Davis, C. D., Ney, D. M., & Greger, J. L. (1990). Manganese, iron and lipid interactions in rats. The Journal of nutrition, 120(5), 507–513. <https://doi.org/10.1093/jn/120.5.507>
- Itokawa Y. Trace elements in long-term total parenteral nutrition. Nihon rinsho. Japanese Jour-

- nal of Clinical Medicine. 1996 Jan;54(1):172-178. PMID: 8587186
20. Friedman BJ, Freeland-Graves JH, Bales CW et al. Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet. *J Nutr.* 1987;117(1):133-43. doi: 10.1093/JN/117.1.133
 21. Mergler D, Baldwin M. Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: an update. *Environ Res.* 1997;73(1-2):92-100. doi: 10.1006/ENRS.1997.3710
 22. Roels H, Djugang J, Buchet JP et al. Evolution of cadmium-induced renal dysfunction in workers removed from exposure. *Scand J Work Environ Health.* 1982;8(3):191-200. doi: 10.5271/SJWEH.2476
 23. Raval G, Straughen JE, McMillin GA et al. Unexplained hemolytic anemia with multiorgan failure. *Clin Chem.* 2011;57(11):1485-8. doi: 10.1373/CLINCHEM.2010.160119
 24. Pfeifer GD, Roper JM, Dorman D et al. Health and environmental testing of manganese exhaust products from use of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl in gasoline. *Sci Total Environ.* 2004;334-335:397-408. doi: 10.1016/J.SCITOTENV.2004.04.043
 25. Chen P, Bornhorst J, Aschner M. Manganese metabolism in humans. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23(9):1655-79. doi: 10.2741/4665
 26. Slood WN, Gramsbergen JBP. Axonal transport of manganese and its relevance to selective neurotoxicity in the rat basal ganglia. *Brain Res.* 1994;657(1-2):124-32. doi: 10.1016/0006-8993(94)90959-8
 27. Aschner M. The transport of manganese across the blood-brain barrier. *Neurotoxicology.* 2006;27(3):311-4. doi: 10.1016/J.NEURO.2005.09.002
 28. Programme UNE, Organization WH. Manganese - Environmental Health Criteria 17. 1981. (10.12.2024 tarihinde. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/39657/924154077X-eng.pdf?sequence=1#:~:text=The%20daily%20intake%20of%20manganese,is%20below%20%20%C2%B5g%2Fday+adresinden+ulaşılmıştır>)
 29. Furchner JE, Richmond CR, Drake GA. Comparative metabolism of radionuclides in mammals. 3. retention of manganese-54 in the mouse, rat, monkey and dog. *Health Phys.* 1966;12(10):1415-23. doi: 10.1097/00004032-196610000-00003
 30. Malecki EA, Radzanowski GM, Radzanowski TJ et al. Biliary manganese excretion in conscious rats is affected by acute and chronic manganese intake but not by dietary fat. *J Nutr.* 1996;126(2):489-98. doi: 10.1093/JN/126.2.489
 31. Zheng W, Kim H, Zhao Q. Comparative toxicokinetics of manganese chloride and methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 2000;54(2):295-301. doi: 10.1093/TOXSCI/54.2.295
 32. Cikrt M. Enterohepatic circulation of ⁶⁴Cu, ⁵²Mn and ²⁰³Hg in rats. *Arch Toxicol.* 1973;31(1):51-9. doi: 10.1007/BF00330296
 33. Ballatori N, Miles E, Clarkson TW. Homeostatic control of manganese excretion in the neonatal rat. *Am J Physiol.* 1987;252(5 Pt 2). doi: 10.1152/AJPREGU.1987.252.5.R842
 34. Dastur DK, Manghani DK, Raghavendran K V. Distribution and fate of ⁵⁴Mn in the monkey: studies of different parts of the central nervous system and other organs. *J Clin Invest.* 1971;50(1):9-20. doi: 10.1172/JCI106487
 35. Krieger D, Krieger S, Theilmann L et al. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet.* 1995;346(8970):270-4. doi: 10.1016/S0140-6736(95)92164-8
 36. Yu IJ, Kim KJ, Chang HK et al. Pattern of deposition of stainless steel welding fume particles inhaled into the respiratory systems of Sprague-Dawley rats exposed to a novel welding fume generating system. *Toxicol Lett.* 2000;116(1-2):103-11. doi: 10.1016/S0378-4274(00)00209-5
 37. Pityn P, Chamberlain MJ, Fraser TM et al. The topography of particle deposition in the human lung. *Respir Physiol.* 1989;78(1):19-29. doi: 10.1016/0034-5687(89)90139-4
 38. Oulhote Y, Mergler D, Barbeau B et al. Neurobehavioral function in school-age children exposed to manganese in drinking water. *Environ Health Perspect.* 2014;122(12):1343-50. doi:

10.1289/EHP.1307918

39. Friedman BJ, Freeland-Graves JH, Bales CW et al. Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet. *J Nutr.* 1987;117(1):133–43. doi: 10.1093/JN/117.1.133
40. Evans GR, Masullo LN. Manganese Toxicity. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. p 12-13.
41. Cowan DM, Zheng W, Zou Y et al. Manganese exposure among smelting workers: relationship between blood manganese-iron ratio and early onset neurobehavioral alterations. *Neurotoxicology.* 2009;30(6):1214–22. doi: 10.1016/J.NEURO.2009.02.005
42. Lee JW, Lee CK, Moon CS et al. Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body 2008: heavy metals in the blood or urine of the Korean population. *Int J Hyg Environ Health.* 2012;215(4):449–57. doi: 10.1016/J.IJHEH.2012.01.002
43. Olanow CW. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson’s disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1012:209–23. doi: 10.1196/ANNALS.1306.018
44. Crossgrove J, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure. *NMR Biomed.* 2004;17(8):544–53. doi: 10.1002/NBM.931
45. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson’s disease. *Neurology.* 2005;64(12):2021–8. doi: 10.1212/01.WNL.0000166916.40902.63
46. Bowler RM, Roels HA, Nakagawa S et al. Dose-effect relationships between manganese exposure and neurological, neuropsychological and pulmonary function in confined space bridge welders. *Occup Environ Med.* 2007;64(3):167–77. doi: 10.1136/OEM.2006.028761
47. Charash B, Placek E, Sos TA, Kligfield P. Dose-related effects of manganese on the canine electrocardiogram. *J Electrocardiol.* 1982;15(2):149–52. doi: 10.1016/S0022-0736(82)80009-5
48. Eastman RR, Jursa TP, Benedetti C et al. Hair as a biomarker of environmental manganese exposure. *Environ Sci Technol.* 2013;47(3):1629–37. doi: 10.1021/ES3035297
49. O’Neal SL, Zheng W. Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review. *Curr Environ Health Rep.* 2015;2(3):315–28. doi: 10.1007/S40572-015-0056-X
50. T. C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. Meslek Hastalıkları ve İş ile İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi. Ankara: T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı; 2012. p 47-48.

BÖLÜM 31

MOLİBDEN

Esra KARA ¹

GİRİŞ

Molibden, Karl Scheele adında İsveçli bir kimyager tarafından 1778 yılında keşfedilmiştir. Başlangıçta kurşunla karıştırılan molibden, adını Yunanca kurşun benzeri anlamına gelen “molibdos”tan almaktadır. Molibden, oldukça az miktarda bulunan (2,4 mg kg-1 litosferde ve 0,2–36 mg kg-1 toprakta) ve neredeyse yaşayan tüm organizmalar için esansiyel olan bir mikro besindir (1, 2).

İnorganik molibden biyolojik olarak inaktiftir. Biyolojik süreçlerin çoğunluğu metal iyonları veya metal bağlı kofaktörler ile ilişkili redoks reaksiyonlarını gerektirir (3). Demir-kükürt, demir-nikel-kükürt, demir-kükürt kümesi bazlı demir-molibden kofaktörü ve pterin bazlı molibden kofaktörü (Moco) gibi önemli sülfür-metal kofaktörleri mevcuttur (3, 4).

İŞLEVLERİ

Molibdoenzimler, sakkaromiçes ve termofilik anaeroblar hariç hemen hemen tüm canlı organizmalarda bulunur (5). Prokaryotlar ve arkelerde birçok farklı molibden ve tungsten bağımlı enzim bulunurken, ökaryotlarda dördü insanlarda bulunan beş farklı Moco enzimi bilinmektedir. Molibden enzimlerinin her birinde aktivite, pterin, ditiyolen ve piran halkasından oluşan ve Moco olarak adlandırılan bir trisiklik kofaktör yoluyla katalizlenir (1). Moco enzimleri karbon, nitrojen ve kükürt döngülerinde önemli reaksiyonları katalize ederler (3, 6).

¹ Uzm. Dr., Gaziantep Şehir Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, esraoguzcankara@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9119-0791

Kemirgenlerde toksisite çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda çok yüksek miktarda alımların, büyüme geriliği, böbrek ve karaciğer histolojik değişiklikleri, böbrek yetmezliği, üreme bozukluğu, kemik deformiteleri ve anemiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu toksisite çalışmalarına dayanarak günlük tolere edilebilir maksimum alım seviyesi 2 mg/gün olarak belirtilmiştir (13, 17).

KAYNAKLAR

1. Broadley M, Brown P, Cakmak I, et al. Function of nutrients: micronutrients. In: Marschner P, ed. Marschner's mineral nutrition of higher plants, 3rd edn. San Diego: Academic Press, 2012. p.191-248.
2. Huang XY, Hu DW, Zhao FJ. Molybdenum: More than an essential element. *J Exp Bot.* 2022;73(6):1766-1774. doi:10.1093/jxb/erab534.
3. Mayr SJ, Mendel RR, Schwarz G. Molybdenum cofactor biology, evolution and deficiency. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021;1868(1):118883. doi:10.1016/j.bbamcr.2020.118883.
4. Weiss MC, Sousa FL, Mrnjavac N, et al. The physiology and habitat of the last universal common ancestor. *Nat Microbiol.* 2016;1(9):16116. Published 2016 Jul 25. doi:10.1038/nmicrobiol.2016.116.
5. Zhang Y, Gladyshev VN. Molybdoproteomes and evolution of molybdenum utilization. *J Mol Biol.* 2008;379(4):881-899. doi:10.1016/j.jmb.2008.03.051.
6. Magalon A, Mendel RR. Biosynthesis and Insertion of the Molybdenum Cofactor. *EcoSal Plus.* 2015; 6(2): 10.1128/ecosalplus. ESP-0006-2013. doi:10.1128/ecosalplus. ESP-0006-2013
7. Klein JM, Busch JD, Potting C, et al. The mitochondrial amidoxime-reducing component (mARC1) is a novel signal-anchored protein of the outer mitochondrial membrane. *J Biol Chem.*2012;287(51):42795-42803. doi:10.1074/jbc.M112.419424.
8. Kelley EE, Khoo NK, Hundley NJ, et al. Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(4):493-498. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.012.
9. Terao M, Garattini E, Romão MJ, et al. Evolution, expression, and substrate specificities of aldehyde oxidase enzymes in eukaryotes. *J Biol Chem.* 2020; 295(16): 5377-5389. doi:10.1074/jbc.REV119.007741.
10. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell.* 2022; 185(16): 2853-2878. doi:10.1016/j.cell.2022.06.010
11. Gladwin MT, Schechter AN, Kim-Shapiro DB, et al. The emerging biology of the nitrite anion (published correction appears in *Nat Chem Biol.* 2006; 2(2):110). *Nat Chem Biol.* 2005;1(6):308-314. doi:10.1038/nchembio1105-308
12. Hunt CD, Meacham SL. Aluminum, boron, calcium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, phosphorus, potassium, sodium, and zinc: concentrations in common western foods and estimated daily intakes by infants; toddlers; and male and female adolescents, adults, and seniors in the United States. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(9):1058-1060. doi:10.1016/S0002-8223(01)00260-7.
13. Novotny JA, Peterson CA. Molybdenum. *Adv Nutr.* 2018;9(3):272-273. doi:10.1093/advances/nmx001.
14. Hunt CD, Meacham SL. Aluminum, boron, calcium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, phosphorus, potassium, sodium, and zinc: concentrations in common Western foods and estimated daily intakes by infants; toddlers; and male and female adolescents, adults, and seniors in the United States. *J Am Diet Assoc* 2001;101:1058-60.
15. Tsongas TA, Meglen RR, Walravens PA, et al. Molybdenum in the diet: an estimate of average

- daily intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 1980;33:1103–7.
16. Atwal PS, Scaglia F. Molybdenum cofactor deficiency. *Mol Genet Metab* 2016;117(1):1–4.
 17. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Molybdenum. In: *Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington (DC): National Academies Press; 2001. p. 420–41.
 18. Novotny JA. Molybdenum nutriture in humans. *J Evid Compl Alt Med* 2011;163:164–8.
 19. Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, et al. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2551–2559. doi:10.1093/ajcn/34.11.2551.
 20. Reiss J, Hahnwald R. Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Hum Mutat*. 2011;32(1):10–18.
 21. Claerhout H, Witters P, Régal L, et al. Isolated sulfite oxidase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(1):101–108. doi:10.1007/s10545-017-0089-4.
 22. Leung FY. Trace elements in parenteral micronutrition. *Clin Biochem*. 1995;28(6):561–566. doi:10.1016/0009-9120(95)02007-8.
 23. Chan N, Willis A, Kornhauser N, et al. Influencing the tumor microenvironment: a phase II study of copper depletion using tetrathiomolybdate in patients with breast cancer at high risk for recurrence and in preclinical models of lung metastases. *Clin Cancer Res* 2017;23(3):666–76.
 24. Llamas A, Chamizo-Ampudia A, Tejada-Jimenez M, et al. The molybdenum cofactor enzyme mARC: moonlighting or promiscuous enzyme? *Biofactors* 2017;43:486–94.
 25. Boles JW, Klaassen CD. Effects of molybdate and pentachlorophenol on the sulfation of acetaminophen. *Toxicology*. 2000;146(1):23–35.

BÖLÜM 32

BOR

Fatma Derya BULUT¹

GİRİŞ

Bor, çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynayan temel bir mineraldir. Bitkiler, hayvanlar ve insanlar için büyüme sürecinde gereklidir. Borun anti-inflamatuvar ve antioksidan etkilerden, farklı vücut sistemlerinin modülasyonuna kadar bir dizi pleiotropik etkisini gösteren kanıtlar artmaktadır (1). Güvenli alım düzeylerinde büyümeyi olumlu etkiler (1). Merkezi sinir sistemi ve immün sistem üzerinde de olumlu etkiler sağlar (1). Karaciğer metabolizması da diyetle alınan bor alımına olumlu yanıtlar verir. Ayrıca, hayvanlar ve insanlarda yapılan çalışmalarda bor ile zenginleştirilmiş diyetler kemik yoğunluğunda iyileşme, sağlıklı embriyonik gelişim, yara iyileşmesi ve kanser tedavisinde olumlu yanıtlar gibi farklı faydalarla ilişkili bulunmuştur (1, 2).

Bor, hidroksilasyon reaksiyonlarına katılır ve bu şekilde çeşitli metabolik süreçlerde ve biyomoleküllerin sentezinde rol oynar (2). Bor özellikle hidroksil gruplarına sahip glikoproteinler, glikolipitler ve diğer membran molekülleriyle etkileşime girerek membran bütünlüğünü etkileyebilir (2).

İŞLEVLERİ

Kemik Sağlığı Üzerindeki Rolü

Bor, sağlıklı kemiklerin korunması ve gelişimi için gereklidir. Kemik oluşumunda rol oynayan kalsiyum, magnezyum ve fosfor gibi minerallerin metabolizmasına yardımcı olur. Sıçanlar ve civcivlerde yapılan çalışmalarda bor takviyesinin kemik gücünü artırdığı gösterilmiştir (3). Bor, kemik mineral matrisine entegrasyonu, osteoblast veya osteoklast proliferasyonu üzerindeki doğrudan etkileri veya makro mineral metabolizmasının

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., deryaozduran@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0529-2404

KAYNAKLAR

1. Khaliq H, Juming Z, Ke-Mei P. The Physiological Role of Boron on Health. *Biological Trace Element Research*, 2018;186:31-51. doi: 10.1007/s12011-018-1284-3.
2. Gaffney-Stomberg E. The Impact of Trace Minerals on Bone Metabolism. *Biological Trace Element Research*, 2018;188:26-34. doi: 10.1007/s12011-018-1583-8.
3. Devirian TA, Volpe S. The Physiological Effects of Dietary Boron. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2003; 43:219-31. doi: 10.1080/10408690390826491.
4. Naghii M, Wall PM, Samman S. The boron content of selected foods and the estimation of its daily intake among free-living subjects. *Journal of the American College of Nutrition*. 1996; 15(6): 614-9. doi: 10.1080/07315724.1996.10718638.
5. Nielsen F. The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron. *Biological Trace Element Research*, 2007;66: 319-30. doi: 10.1007/BF02783145.
6. Nielsen F. Is boron nutritionally relevant? *Nutrition reviews*, 2008;66(4):183-91. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00023.x.
7. Li S, Cao XF, Zou T, et al. Integrated transcriptomics and untargeted metabolomics reveal bone development and metabolism of newly weaned mice in response to dietary calcium and boron levels. *Food & Function* 2024;21:10853-69. doi: 10.1039/d4fo03657c.
8. Jackson D, Cardwell L, Oussedik E, Feldman S. Utility of boron in dermatology. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020;31:12-2. doi: 10.1080/09546634.2017.1363850.
9. Rondanelli M, Faliva M, Peroni G, et al. Pivotal role of boron supplementation on bone health: A narrative review. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2020; 62: 126577. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126577.

OMEGA-3

Ümit ECE¹

GİRİŞ

Sağlıklı şekilde büyüme ve gelişme için anne karnında başlamak üzere dengeli ve yeteri kadar beslenme şarttır. Dengeli beslenmede vücudun kalori ihtiyacı, bazı sık görülen hastalıklardan korunma, psikomotor ve mental gelişim açısından önemli besin maddelerinden biri de yağlardır. Ayrıca yağda eriyen vitaminler, serum lipit profili dengesindeki rolü, hücre zarının yapısına katılmaları, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri gibi elzem bileşenleri içermesinden dolayı yağlar insan sağlığı için önemli bir yere sahiptir. Çoklu doymamış yağ asitleri vücutta sentezlenemezler ve vücuda beslenme ile yeterli miktarda alınmalıdırlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) iki önemli türü omega-3 ve omega-6 yağ asitleridir (1-3).

Omega-3 yağ asitleri, sağlıklı bir diyetin hayati bileşenleridir. Bu yağ asitlerinin en önemlileri; eikosapentaenoik asit (EPA), alfa-linolenik asit (ALA) ve dokosaheksaenoik asittir (DHA). Sağlıksız beslenme nedeniyle sağlık sorunlarının arttığı göz önüne alındığında, omega-3 yağ asitlerinin önemini anlamak çok daha kritik hale gelmiştir. Omega-3 alımının önemini vurgulayan diyet önerileri ve halk sağlığı kılavuzlarının geliştirilmesi ve beslenme rehberleri, kardiyovasküler hastalık oranlarının, prematüre doğum sayılarının artması ile henüz nörolojik gelişimini tamamlayamayan bebekler, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) vb bilişsel anomaliler gibi durumların artışıyla birlikte zorunlu hale gelmiştir. Yiyecekler sağlık açısından faydaları olan çeşitli besin maddeleri ve diğer bileşenler sağladığı için, beslenme ihtiyaçları öncelikli olarak yiyecekler yoluyla karşılanmalı, besin takviyeleri ihtiyaç halinde kullanılmalıdır (4, 5).

¹ Uzm. Dr., Özel Altınkoza Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, umitece01@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0696-652X

Yüksek dozda DHA ve/veya EPA'nın (günde 900 mg EPA, birkaç hafta boyunca günde 600 mg DHA veya daha fazlası) inflamatuvar yanıtların baskılanması nedeniyle bağışıklık sistemi fonksiyonunu etkileyebileceği bildirilmektedir. Günlük 2–15 g EPA ve DHA dozları trombosit agregasyonunu azaltarak kanama süresini uzatabilir (67).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'ne göre, günde yaklaşık 5 gr'a kadar kombine dozlarda EPA ve DHA takviyelerinin uzun süreli tüketimi güvenli görünmektedir. Bu dozların kanama sorunlarına neden olduğu veya bağışıklık fonksiyonunu, insülin/şeker dengesini veya lipid peroksidasyonunu etkilediği gösterilmemiştir. Benzer şekilde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi, günde 5 gr'dan fazla EPA ve DHA sağlamayan diyet takviyelerinin önerildiği şekilde kullanıldığında güvenli olduğu sonucuna varmıştır (57). Bir takım klinik çalışmalarda, birkaç yıl boyunca günde 4 gr omega-3 takviyesi alınmanın, kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan kişilerde atriyal fibrilasyon riskini hafifçe artırdığı gösterilmiştir ancak çalışma sayısı azlığından birçok otorite güvenilirliğini zayıf bulmaktadır (75).

Omega-3 takviyelerinin yaygın olarak bildirilen yan etkileri sayıca az olmakla birlikte genellikle hafiftir. Bunlar arasında ağızda kötü tat, kötü nefes kokusu, mide ekşimesi, mide bulantısı, ishal gibi gastrointestinal rahatsızlıklar, baş ağrısı ve kötü kokulu ter gibi istenmeyen durumlar bulunur. Günde 15 gr'dan fazla balık yağı almak, kanama eğilimini artırmaktadır. Bu sebeple hekim önerisi olmadan bu ürünlerin günde 3 gramdan fazla alınması önerilmemektedir (76).

KAYNAKLAR

1. Çelebi Ş, Karaca H. Yumurthanın Besin Değeri, Kolesterol İçeriği ve Yumurta N-3 Yağ Asitleri Bakımından Zenginleştirmeye Yönelik Çalışmalar. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi 2006, 37, 257-265.
2. Çelebi Ş, Kaya H, Kaya A. Alinteri Journal of Agricultural Sciences. 2017, 32(2): 105-112 Alinteri Zirai Bilimler Dergisi
3. Çakmakçı S, Kahyaoğlu D T. Yağ Asitlerinin Sağlık ve Beslenme Üzerine Etkileri. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi2012; 5, 133-137.
4. Gogus U, Smith C. n-3 Omega fatty acids: a review of current knowledge. Int. J. Food Sci. Technol 2010. 45: 417–436.
5. Holub B J. Clinical nutrition: Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. Can Med. Assoc. J. 2002 (JMAC) 166(5): 608 - 615.
6. Karaca E, Aytaç S. Yağ Bitkilerinde Yağ Asitleri Kompozisyonu Üzerine Etki Eden Faktörler. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi2007, 2, 123-131.
7. Balçık M. G. Balıklarda Lipitler, Yağ Asitleri ve Bunların Bazı Önemli Metabolik Fonksiyonları. Yunus Araştırma Bülteni2014, (1) 51-61.
8. Ruxton C H S, Calder P, Reed S C, Simpson, M J A. The Impact of Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health. Nutrition Research Reviews2005, 18, 113-129.
9. Konukoğlu D. Properties, functions of omega-3 and omega-6 fatty acids and relationship between essential fatty acids and cardiovascular diseases. Türk Aile Hek. Derg. 2008, 2, 121-129.
10. Das U N. Essential Fatty Acids: Biochemistry, Physiology and Pathology. Biotechnol 2006, 420-

439.

11. Eseceli H, Değirmencioglu A, Kahraman R. Omega Yağ Asitlerinin İnsan Sağlığı Yönünden Önemi. Türkiye 9. Gıda Kongresi, 24-26 Mayıs2006, Bolu, 403-406.
12. Harris W S, Miller M, Tiqhe A P, Davidson M H, Schaefer E J. Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk: Clinical and Mechanistic Perspectives. *Atherosclerosis*2008, 197, 12-24.
13. Du M, Ahn D U, Sell J L. Effects of Dietary Conjugated Linoleic Acid and Linoleic:Linolenic Acid Ratio on Polyunsaturated Fatty Acid Status in Laying hens. *Poultry Sci*2000, 79, 1749-1756.
14. Leaf A, Weber P C. Cardiovascular Effects Of n-3 Fatty Acids. *N. Engl. J. Med.* 1988, 318, 549-557.
15. Yongwoo J, Minseok K & Sun Wook H. Molecular mechanisms underlying the actions of arachidonic acid-derived prostaglandins on peripheral nociception *Journal of Neuroinflammation* volume 17, Article number: 30 (2020)
16. Philip C C. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes *Nutrients*. 2010 Mar 18;2(3):355–374. doi: 10.3390/nu2030355
17. Lipid Digestion Larry R. Engelking, in *Textbook of Veterinary Physiological Chemistry (Third Edition)*, 2015
18. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M. On behalf of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients: a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-8.
19. Properties, functions of omega-3 and omega-6 fatty acids and relationship between essential fatty acids and cardiovascular diseases
20. Querques G, Forte R, Souied E.H Retina and Omega-3 *Journal of Nutrition and Metabolism*. First published: 31 October 2011 <https://doi.org/10.1155/2011/74836>
21. Omega 3 fatty acids National institutes of health Office of dietary supplements <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-Consumer>
22. Turan H, Erkoyuncu İ, Kocatepe D. Omega-6, Omega-3 Yağ Asitleri ve Balık Yunus Araştırma Bülteni 2013 (2): 45-50
23. Leskanich C O, Noble R. Manipulation of The n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Composition of Avian Eggs and Meat. *World's Poultry Science Journal* 1997, 53, 155-183.
24. Ceylan N, Yenice E, Gökçeyrek D, Tuncer E. İnsan Beslenmesinde Daha Sağlıklı Yumurta Üretimi Yönünde Kanatlı Besleme Çalışmaları. YUTAV'99 Uluslararası Tavukçuluk Fuarı ve Konferansı, 3-6 Haziran1999, İstanbul, 300-307.
25. Çabuk M, Ergül M, Basmacioğlu H, Akkan S. Yumurta Ve Piliç Etindeki N-3 Yağ Asitlerinin Artırılma Olanakları. Uluslararası Hayvancılık 99 Kongresi1999, 224-24 Eylül, İzmir.
26. Connor W E. Importance Of N–3 Fatty Acids in Health and Disease. *Am. J. Clin. Nutr* 2000. 71, 1715-1755.
27. Olsen S H. Low Consumption of Seafood in Early Pregnancy as a Risk Factor For Preterm Delivery: Prospective Cohort Study. *British Med. J*2002. 23, 1447-1450.
28. ZhangTT Xu, J BangYM, XueCH. Health benefits diet DHA European Union a enriched glisero-phospholipids. *Prog Lipid Research Result* 2019;7
29. Marchioli R, Schweiger C, Tavazzi L, Valaquassa F. Efficacy of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Results of GISSI-Prevenzione Trial. *Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Sopravvivenza Nell'infarto Miocardico*. *Lipids, Suppl.* 2001, 119-126.
30. Bucher H C, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Coronary Heart Disease: a Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *Am. J. Med.* 2002, 112, 298-304.
31. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annual Review of Food Science and Technology* 2018, 9, 345–381. doi:10.1146/annurev-fo-

- od-111317-095850
32. Kinsella J E, Lokesh B, Stone R A. Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Amelioration of Cardiovascular Disease: Possible Mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.*1990, 52, 1-28.
 33. Nakamura N, Hamazaki T, Ohta M, et al. Joint Effects of HMG-Coa Reductase İnhibitors and Eicosapentaenoic Acids on Serum Lipid Profile and Plasma Fatty Acid Concentrations in Patients With Hyperlipidemia. *Int. J. Clin. Lab. Res.*1999, 29, 22-25.
 34. Siscovick DS, Barringer TA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of the clinic of cardiovascular disease. *American Heart Association.* 2017;135(15):e867–e884. doi:10.1161/CIR.0000000000000482
 35. Nicole C N, Jolene M T, Delaney C L, Michelle D Miller, The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid intake on blood levels of omega-3s in people with chronic atherosclerotic disease: a systematic review. *Nutrition Reviews*, Volume 81, Issue 11, November 2023, Pages 1447–1461, <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad020>
 36. Kaergel E, Muller D N, Honeck H, et al. P450-dependent Arachidonic Acid Metabolism and Angiotensin II-İnduced Renal Damage. *Hypertension* 2002, 40, 273-279.
 37. Iso H, Rexrode K M, Stampfer M J, et al. Intake of Fish and Omega-3 Fatty Acids and Risk of Stroke in Women. *JAMA*2001, 285, 304312.
 38. O’Keefe J, Tintle N L, Harris W S, O’Keefe E L. Omega-3 Blood Levels and Stroke Risk: A Pooled and Harmonized Analysis of 183 291 Participants From 29 Prospective Studies. *Stroke* Volume 55, Issue 1, January 2024; Pages 50-58 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044281>
 39. Gutiérrez S, Svahn S L, Johansson M E. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 11;20(20):5028. doi: 10.3390/ijms20205028.
 40. Guo Y, Shiyong C, Xia Z, Yuan J. Effects of Different Types of Polyunsaturated Fatty Acids on İmmune Function and PGE2 Synthesis By Peripheral Blood Leukocytes of Laying Hens. *Animal Feed Science and Technology* 2004, 116, 249-258.
 41. Morris M C, Evans D A, Bienias J L, et al. Consumption of Fish and n-3 Fatty Acids and Risk of İncident Alzheimer Disease. *Arch. Neurol.*2003, 60, 940-946.
 42. Canbulat Ö, Özcan T. Süt Ürünlerinin EPA ve DHA İle Zenginleştirilmesi. *Türkiye 10. Gıda Kongresi*, 21-23 Mayıs 2008; 713-716.
 43. Coşkun T. Fonksiyonel Besinlerin Sağlımız Üzerine Etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005, 48, 69-84.
 44. Watkins B A, Li Y, Lippman H E, Seifert M F. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Skeletal Health. *Exp. Biol. Med* 2001. 226, 485-497.
 45. Olson R E. Nutrition and Genetics: An Expanding Frontier. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003, 78, 201-208.
 46. Atan R, Erdem N. Ağırılık Yönetiminde Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Rolü. *Beslenme ve Diyet dergisi* Cilt 49 Sayı 2 (2021) DOI: <https://doi.org/10.33076/2021.BDD.1476>
 47. Kaput K. Diet-Disease Gene İnteractions. *Nutrition* 2004, 20, 26-31.
 48. Meyer B J, Mann N J, Lewis J L. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 2003; 38: 391-8.
 49. Sanders TAB. Essential and trans-fatty acids in nutrition. *Nutr Res Rev* 1988; 1: 57-8.
 50. Miller M R, Nichols P D, Carter C G. n-3 Oil resources for use in aquaculture alternatives to the unsustainable harvesting of wild fish. *Nutr Res Rev* 2008; 21:85-96.
 51. Cladis D P, Kleiner A C, Freiser H H, Santerre C R. Fatty acid profiles of finned fish fillets commercially available in the United States *Lipids* 2014;49:1005-18.
 52. Sprague M, Dick J R, Tocher D R. Effect of sustainable feeds on omega-3 long chain fatty acid levels in farmed Atlantic salmon, 2006-2015. *Sci Rep* 2016; 6:21892.
 53. California Office of Environmental Health Hazard Assessment. Mercury in Fish and Shellfish (<https://oehha.ca.gov/fish/mercury-fish-information-people-who-eat-fish>). Accessed 11/17/2022.
 54. North Carolina Division of Public Health. What fish are safe to eat? (<https://epi.dph.ncdhhs>.

- gov/oe/mercury/safefish.pdf) Accessed 11/17/2022.
55. U.S. Food and Drug Administration. Mercury Levels in Commercial Fish and Shellfish (1990-2012) (<https://www.fda.gov/food/metals-and-your-food/mercury-levels-commercial-fish-and-shellfish-1990-2012>). Accessed 11/17/2022.
 56. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service FoodData Central, 2019
 57. U.S. Food and Drug Administration. Questions & answers for consumers concerning infant formula.external link disclaimer 2015.
 58. Messamore E, McNamara R K, Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids Health Dis.* 2016 Feb 10; 15:25. doi: 10.1186/s12944-016-0196-5
 59. Djousse L, Akinkuolie AO, Wu JH, Ding EL, Gaziano JM. Fish consumption, omega-3 fatty acids and risk of heart failure: a meta-analysis. *Clin Nutr* 2012; 31:846-53.
 60. Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, Marklund M, Virtanen JK, Wennberg M. Omega-3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Intern Med* 2016; 176:1155-66.
 61. <https://www.drugs.com/drug-interactions/drugs-with-fish-oil>
 62. ConsumerLab.com. Ürün incelemesi: balık yağı ve omega-3 yağ asidi takviyeleri incelemesi (kril, yosun, kalamar, yeşil dudaklı midye yağı dahil). 2016.
 63. Davidson M H, Kling D, Maki K C. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-Consumer/Curr Opin Lipidol 2011;22:437-44>.
 64. Arterburn LM, Oken HA, Bailey Hall E, Hamersley J, Kuratko CN, Hoffman JP. Seaweed oil capsules and cooked salmon: nutritionally equivalent sources of DHA. *J Am Diet Assoc* 2008;108:1204-9.
 65. <https://certifications.nutrasource.ca/certified-products>
 66. Sargın M. Vitamin, mineral, omega 3. VIII. İstanbul dahiliye klinikleri buluşması, 2-4 Kasım 2018 Güncel Tıp Dergisi.org
 67. US National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Omega-3 Fatty Acids (<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-Consumer/>). Accessed 11/17/2022.
 68. Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135: e867-84.
 69. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al.; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540-50.
 70. Oliver C, Jahnke N. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011
 71. Athanassiou I K, Athanassiou L, Athanassiou P. The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Rheumatoid Arthritis Mediterr *J Rheumatol.* 2020 Jun 30;31(2):190–194. doi: 10.31138/mjr.31.2.190
 72. Strisciuglio P, Concolino D, New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU) *Metabolites.* 2014 Nov 4;4(4):1007–1017. doi: 10.3390/metabo4041007.
 73. Simopoulos AP, Leaf A, Salem Jr N. Statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for ω -6 and ω -3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 119-21
 74. Nordøy A, Marchioli R, Arnesen H, Videbaek J. n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *Lipids* 2001; 36: 127-9.)
 75. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA; REDUCE-IT Researches. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380:11-22
 76. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega-3 fatty acids(fish oil)in maintaining remission in Chron's disease. *Cochrane database. Syst Rev* 2014;2:CD006320.

BÖLÜM 34

OMEGA - 6

Mehmet ALMACIOĞLU¹

GİRİŞ

Yağ asitleri, bir ucunda karboksil grubu, diğer ucunda ise metil grubu bulunan hidrokarbon zincirleridir. Yağ asitlerinin biyolojik aktivitesi, karbon zincirinin uzunluğu ve mevcut çift bağların sayısı ve konumu ile tanımlanır (1).

Doymuş yağ asitleri ana zincirinde çift bağ içermezken, doymamış yağ asitleri en az bir çift bağ içerir. Doymamış yağ asitlerinde iki veya daha fazla çift bağ mevcut olduğunda çoklu-doymamış yağ asitleri (PUFA) adını alır (1). Omega yağ asitleri de doymamış yağ asitleri içerisinde yer alır. Molekülün terminal metil ucundaki son çift bağın yerleşimine göre omega-3 veya omega-6 olarak adlandırılır. Yağ ve yağ asitlerinin bir grubunu insanlar sentezleyebilirler fakat PUFA ailesinin en basit üyeleri linoleik asit (LA) ve alfa-linolenik asit (ALA) insan vücudunda sentezlenemez ve bunlar esansiyel yağ asitleri olarak tanımlanır (2).

Omega-6 yağ asitleri, insan vücudu için gerekli olan ve birçok önemli işlevi yerine getiren çoklu doymamış yağ asitleridir. Hücre zarlarında ve sinir dokularında yapısal bileşen olarak rol alır, iltihaplanma ve kan pıhtılaşmasını düzenler ve enerji sağlarlar (3).

Omega-6 yağ asitleri, son çift bağlarının molekülün 6. karbon atomundan sonra yer almasıyla karakterize edilir. Bu çift bağ, delta-6 desaturaz enzimi tarafından eklenerek oluşur. Linoleik asit (LA), insan vücudunda alfa-linoleik asitten (ALA) gama-linolenik asit (GLA) ve araşidonik asit (AA) gibi daha uzun zincirli omega-6 yağ asitlerine dönüştürülerek omega-6 yağ asitleri üretiminin temelini oluşturur (4).

Omega-6 yağ asitleri ile ilgili çalışmalar 19. yüzyıla kadar uzanmaktadır. 1850'lerde Fransız kimyager Edmond Frémy, keten tohumu yağında bulunan bir yağ asidini izole etmiş ve bu bileşiğe "linoleik asit" adını vermiştir. 1920'lerde, yağ asitlerinin beslenmedeki

¹ Uzm. Dr., Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Çocuk Yoğun Bakım Bölümü, mehmetalmacioglu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9882-6649

YÜKSEK DOZLARDA GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

Yüksek doz n-6 PUFA alımının, düşük n-3 PUFA alımıyla birlikte vazospazm, vazokonstriksiyon ve kan viskozitesindeki artış ve ilişkili hastalıkların gelişimiyle proinflamatuvar ve protrombotik bir duruma neden olabildiği bildirilmektedir (17). Yapılan araştırmalar sonucunda 0.1g/kg/gün'den düşük dozlardaki GLA herhangi bir toksisiteye sebep olmadığı gösterilmiştir (44).

Dişabet, obezite, romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi kronik durumların tümü prostaglandin E2, lokotrien B4, tromboksan A2, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α (Tümör nekroz faktörü) üretiminin artmasıyla ilişkilidir; bu faktörlerin üretimi n-6 PUFA yolağıyla ilişkili olduğundan n-6:n-3 PUFA'nın dengesiz diyet tüketimi insan sağığına zararlıdır (13).

KAYNAKLAR

1. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Molecular Nutrition Food Research*. 2008;52(8):885-897. doi: 10.1002/mnfr.200700289
2. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutrition Reviews*. 2010;68(5):280-289. doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00287.x
3. Simopoulos A. P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental Biology and Medicine*. 2008;233(6):674-688. doi: 10.3181/0711-MR-311
4. Harris WS, Pottala JV, Varvel SA, et al. Erythrocyte omega-3 fatty acids increase and linoleic acid decreases with age: observations from 160,000 patients. *Prostaglandins Leukotriens Essential Fatty Acids*. 2013;88(4):257-263. doi: 10.1016/j.plefa.2012.12.004
5. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essential Fatty Acids*. 2018 May;132:41-48. doi: 10.1016/j.plefa.2018.03.004. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29610056.
6. Sarajlic P, Vigor C, Avignon A, Zhou B, Oger C, Galano JM, Durand T, Sultan A, Bäck M. Omega-3 to omega-6 fatty acid oxidation ratio as a novel inflammation resolution marker for metabolic complications in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023 Jun;33(6):1206-1213. doi: 10.1016/j.numecd.2023.03.007. Epub 2023 Mar 21. PMID: 37032252.
7. Egalini F, Guardamagna O, Gaggero G, Varaldo E, Giannone B, Beccuti G, Benso A, Broglio F. The Effects of Omega 3 and Omega 6 Fatty Acids on Glucose Metabolism: An Updated Review. *Nutrients*. 2023 Jun 8;15(12):2672. doi: 10.3390/nu15122672. PMID: 37375575; PMCID: PMC10301273.
8. Wertz PW. *Biochemistry of Human Stratum Corneum Lipids*. Elias PM, Feingold KR (eds.), Skin Barrier. 1st ed. New York: CRC Press; 2006. p. 33-42. doi: 10.1201/b14173
9. Darios F, Davletov B. Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3. *Nature*. 2006;440(7085): 813-817. doi:10.1038/nature04598
10. Froyen E, Burns-Whitmore B. The Effects of Linoleic Acid Consumption on Lipid Risk Markers for Cardiovascular Disease in Healthy Individuals: A Review of Human Intervention Trials. *Nutrients*. 2020;12(8):2329. doi:10.3390/nu12082329
11. Brown MS, Radhakrishnan A, Goldstein JL. Retrospective on Cholesterol Homeostasis: The Central Role of Scap. *Annual Review Biochemistry*. 2018;87:783-807. doi: 10.1146/annurev-bi-

ochem-062917-011852

12. Horrobin DF. Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Progress in Lipid Research*. 1992;31(2):163-194. doi:10.1016/0163-7827(92)90008-7
13. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2012;2012:539426. doi:10.1155/2012/539426
14. Gil A, Fontana L. Eicosanoids: Prostaglandins, leukotrienes, thromboxanes and related compounds. In: Caballero B (ed) *Encyclopedia of Human Nutrition*. 4th ed. Baltimore: Academic Press Incorporated; 2023. p.93-103. doi: 10.1016/B978-0-12-821848-8.00177-3
15. Skaper SD, Di Marzo V. Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2012;367(1607):3193-3200. doi:10.1098/rstb.2012.0313
16. Chi J, Cheng J, Wang S, et al. Promising Anti-Inflammatory Tools: Biomedical Efficacy of Lipoxins and Their Synthetic Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(17):13282. doi:10.3390/ijms241713282.
17. Mariamenatu AH, Abdu EM. Overconsumption of Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) versus Deficiency of Omega-3 PUFAs in Modern-Day Diets: The Disturbing Factor for Their “Balanced Antagonistic Metabolic Functions” in the Human Body. *Journal of Lipids*. 2021; 2021:8848161. doi: 10.1155/2021/8848161
18. Doi T, Hori M, Harada-Shiba M, et al. Patients with LDLR and PCSK9 gene variants experienced higher incidence of cardiovascular outcomes in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(4):e018263. doi: 10.1161/JAHA.120.018263
19. Silva PDS, Da Costa WA, Salazar DLAR, et al. Commercial and therapeutic potential of plant-based fatty acids. In: Waisundara V (ed) *Biochemistry and Health Benefits of Fatty Acids*. 1st ed. London: IntechOpen, 2018. doi: 10.5772/intechopen.81122
20. Kielbasa A, Monedeiro F, Bernatowicz-Łojko U, et al. The Content of Selected Omega-3 Free Fatty Acids in Breast Milk Samples. *International Dairy Journal*. 2024;148, 105803 doi: 10.1016/j.idairyj.2023.105803.
21. Bzikowska-Jura A, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Jasińska-Melon E, et al. The Concentration of Omega-3 Fatty Acids in Human Milk Is Related to Their Habitual but Not Current Intake. *Nutrients*. 2019;11(7):1585. doi:10.3390/nu11071585.
22. Horrobin DF. Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Progress in Lipid Research*. 1992; 31(2): 163-194. doi: 10.1016/0163-7827(92)90008-7
23. Isesele P, Enstad S, Huong P, et al. Breast Milk from Non-Obese Women with a High Omega-6 to Omega-3 Fatty Acid Ratio, but Not from Women with Obesity, Increases Lipogenic Gene Expression in 3T3-L1 Preadipocytes, Suggesting Adipocyte Dysfunction. *Biomedicines*. 2022;10(5):1129. doi: 10.3390/biomedicines10051129
24. Mazurier E, Rigourd V, Perez P, et al. Effects of Maternal Supplementation With Omega-3 Precursors on Human Milk Composition. *Journal of Human Lactation*. 2017;33(2):319-328. doi:10.1177/0890334417691946
25. Hahn-Holbrook J, Fish A, Glynn LM. Human Milk Omega-3 Fatty Acid Composition is Associated with Infant Temperament. *Nutrients*. 2019;11(12):2964. doi:10.3390/nu11122964
26. Osouli-Tabrizi, Shirin et al. “The effectiveness of omega-3 fatty acids on health outcomes in women with breast cancer: A systematic review.” *Food science & nutrition* vol. 11,8 4355-4371. 22 May. 2023, doi:10.1002/fsn3.3409
27. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids*. Washington, DC: National Academy Press; 2005.
28. Lee, Jean et al. “Changes in the consumption of isoflavones, omega-6, and omega-3 fatty aci-

- ds in women with metastatic breast cancer adopting a whole-food, plant-based diet: post-hoc analysis of nutrient intake data from an 8-week randomized controlled trial.” *Frontiers in nutrition* vol. 11 1338392. 21 Mar. 2024, doi:10.3389/fnut.2024.1338392
29. Von Schacky C. Omega-3 index and cardiovascular health. *Nutrients*. 2014;6:799–814. doi: 10.3390/nu6020799
 30. Salar B, Uz A. Omega Fatty Acids: Biological Effects and Herbal Sources. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2021;41(3): 194-209. doi: 10.52794/hujpharm.920079
 31. Chaves H, Singh RB, Khan S, et al. High omega-6/omega-3 fatty acid ratio diets and risk of noncommunicable diseases: is the tissue, the main tissue? In: Watson RS, Singh RB, Takahashi T (eds.) *The Role of Functional Food Security in Global Health*. Elsevier; 2019. pp. 217–259.
 32. Simopoulos A. P. Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases. *Food Reviews International*. 2004;20(1):77–90. doi: 10.1081/FRI-120028831
 33. Tulk H. M., Robinson L. E. Modifying the n-6/n-3 polyunsaturated fatty acid ratio of a high-saturated fat challenge does not acutely attenuate postprandial changes in inflammatory markers in men with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2009;58(12):1709–1716. doi: 10.1016/j.metabol.2009.05.031
 34. DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation. *Open Heart*. 2018;5(2):e000946. doi: 10.1136/openhrt-2018-000946
 35. Turan H, Erkoyuncu İ, Kocatepe D. Omega-6, Omega-3 Yağ Asitleri ve Balık. *Aquaculture Studies*. 2013;2013(2):0-0. doi: 10.17693/yunusae.v2013i21905.235422
 36. Fujii M, Nakashima H, Tomozawa J, et al. Deficiency of n-6 polyunsaturated fatty acids is mainly responsible for atopic dermatitis-like pruritic skin inflammation in special diet-fed hairless mice. *Experimental Dermatology*. 2013;22(4):272-277. doi: 10.1111/exd.12120
 37. Arshad Z, Rezapour-Firouzi S, Ebrahimifar M, et al. Association of delta-6-desaturase expression with aggressiveness of cancer, diabetes mellitus, and multiple sclerosis. A Narrative Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(4):1005-1018. doi:10.31557/APJCP.2019.20.4.1005.
 38. Nervi AM, Peluffo RO, Brenner RR, et al. Effect of ethanol administration on fatty acid desaturation. *Lipids*. 1980;15(4):263–268. doi: 10.1007/BF02535837
 39. Rajasekaran A. General Perspective- The Future of Drug Discovery. In: Chackalamannil S, Rottella D, Ward S. (eds.). *Comprehensive Medicinal Chemistry III*. 3th ed. Elsevier; 2017. p. 365-380.
 40. Richard JL, Martin C, Maille M, et al. Effects of dietary-intake of gamma-linolenic acid on blood-lipids and phospholipid fatty acids in healthy human subjects. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 1990; 8(1): 75-84. doi: 10.3164/JCBN.8.75
 41. RX Mediafarma. Ver. 2023. İzmir: Gemaş Mühendislik; 2023.
 42. Perrotta G (2023) Omega-3/omega-6 fatty acids: The effects on the psychophysical well-being of adolescents and adults. *Int J Clin Endocrinol Metab* 9(1): 008-018. DOI: 10.17352/ij-cem.000057
 43. Bayles B, Usatine R. Evening primrose oil. *American Family Physician*. 2009;80(12):1405-1408.
 44. Everett DJ, Perry CJ, Bayliss P. Carcinogenicity studies of efamol evening primrose oil in rats and mice. *Medical Science Research* 1988; 16(16): 865-866.

KOENZİM Q10

Ezgi BURGAÇ¹

GİRİŞ

Koenzim Q, 1957 yılında Frederick Crane tarafından keşfedilen, enerji üretiminde oldukça önemli role sahip yağda eriyen vitamin benzeri bileşiktir. Benzokinon halkası ve değişik uzunluklarda izoprenid yan zincirinden oluşur ve kimyasal formülü 2,3-dimetoksi-5-metil-6-dekaprenil-1,4-benzokinondur (Şekil 1) (1). İnsanlarda yan zinciri 10 izopren biriminden oluştuğu için koenzim Q10 adı verilmiştir. Koenzim Q ubikinon ve/veya ubikinol olarak da bilinir. Ubikinon ve/veya ubikinol 'ubiquitous quinone' dan türemiştir ve bu terim her yerde bulunan anlamına gelmektedir, koenzim Q doğal olarak her yerde bulunduğu için indirgenmiş ve oksitlenmiş formları bu terimlerle adlandırılır (2). Ubikinol formu, tamamen indirgenmiş (CoQ10H₂), ubikinon formu tamamen oksitlenmiş (CoQ10) formudur (Şekil-1) (1). Dışarıdan besin yoluyla alınabileceği gibi endojen biyosentezi de vardır, ancak yaş ile beraber azalır. Tüm dokularda değişik miktarlarda bulunur. Özellikle yüksek enerji gereksinimi olan kalp, böbrek, karaciğer ve kas dokusunda en yüksek konsantrasyonda bulunur (3). Vücuttan safra ve gaita yoluyla, küçük bir kısmı da idrar ile atılır (4).

İŞLEVLERİ

Koenzim Q10'un, yüksek enerji gereksinimi olan dokularda özellikle mitokondrilerde yoğunlaştığı gözlenmiştir, bu da mitokondriyal fonksiyonlardaki önemli rolünü gösterir. Mitokondride elektron transport zincirinde görev yapan kompleks I, II ve III'ün aktiviteleri için gerekli olan bir koenzimdir. İndirgenme ve yükseltgenme özelliği ile elektronların kompleks I (NADH-KoQ redüktaz) ve kompleks II'den (süksinat dehidrogenaz-KoQ redüktaz) kompleks III'e (KoQ sitokrom C redüktaz) taşınmasını sağlar (5).

¹ Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Beslenme ve Metabolizma BD., ezgi_irmak@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-2936-058X

Kalp kası en yüksek koenzim Q10 konsantrasyonuna sahiptir, bu nedenle kalp, koenzim Q10 eksikliğine oldukça hassas bir organdır. Orta ile şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda standart tedaviye ek olarak koenzim Q10 takviyesinin fonksiyonel kapasiteyi, endotel fonksiyonunu ve sol ventrikül kontraktilitesini geliştirerek semptomların ve majör komplikasyonların azalmasını sağlayabileceği gösterilmiştir (25-27). Bu nedenle kardiyomyopati ve kalp yetmezliği olan hastalarda 2 mg/kg/gün dozunda başlanabileceği ve gerekli durumlarda 10 mg/kg/güne kadar çıkılabileceği bildirilmiştir (28, 29).

1550 çocuk ve ergen ile yapılan bir kohort çalışmasında koenzim Q10 düzeyinin migreni olanlarda düşük olduğu ve migren profilaksisi olarak verilmesinin baş ağrısını azalttığı görülmüştür (30). Ayrıca bipolar bozukluklarda da psikiyatrik tedavinin yanında destek tedavi olarak kullanıldığında depresyonu azalttığı görülmüştür (31).

YÜKSEK DOZLARDA GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

Pek çok çalışmada takviyenin etkinliğinin değerlendirilmesi için kandaki koenzim Q10 seviyeleri izlenmiştir. Ortalama 0,34-1,65 mikrogram/mL olduğu görülmüştür. En yüksek dozdaki takviyelerde bile toksisite bildirilmemiştir, bu nedenle toksik kan düzeyi de belirlenmemiştir (32, 33).

Koenzim Q10, iyi tolere edilir ve ciddi yan etkisi şimdiye kadar bildirilmemiştir. Az sıklıkta epigastrik rahatsızlık, iştah azalması, bulantı ve ishal görülebilir (34). Dozun azaltılması ya da bölünmesi ile bulgular azalır. Günde 100 mg'dan fazla ve gece alınması bazı kişilerde uykusuzluk ile ilişkilendirilmiştir (35). Günlük 300 mg'dan yüksek dozlarda laktat dehidrogenaz ve karaciğer enzim düzeylerini artırdığı bildirilmiştir fakat hepatotoksik etki gözlenmemiştir. Baş dönmesi, baş ağrısı, fotofobi, sinirlilik, istemsiz hareketlerde artış gibi nadir yan etkiler de bildirilmiştir (35-37). Hamile veya emziren kadınlarda koenzim Q10'un güvenliği belirlenmemiştir (7).

KAYNAKLAR

1. Kones R. Mitochondrial Therapy for Parkinson's Disease: Neuroprotective Pharmacotherapy May Be Disease-Modifying. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 2010;2:185-198. doi: 10.2147/CPAA.S12082.
2. K. Overvad, B. Diamant, L. Holm, et al. Review Coenzyme Q10 in health and disease. *European Journal of Clinical Nutrition*;1999; 53: 764-770.
3. Raizner AE. Coenzyme Q10. *Methodist Debaque Cardiovasc J*; 2019; 15(3):185-191. doi: 10.14797/mdcj-15-3-185.
4. Bhagavan HN Chopra RK. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics *Free Radical Research*; 2006; 40(5): 445-53.
5. Ercan P, El NS. Koenzim Q10'un Beslenme Ve Sağlık Açısından Önemi Ve Biyoyararlılığı. *TU-BAV Bilim Dergisi*; 2010; 3(2): 192-200.
6. Bhagavan HN, R.K. Chopra RK, N.E. Craft et al. Assessment of coenzyme Q10 absorption using an in vitro digestion-Caco-2 cell model. *International Journal of Pharmaceutics*; 2007;

- 333: 112– 117.
7. Saini R. Coenzyme Q10: The essential nutrient. *Journal of Pharmacy Bioallied Science*; 2011; 3(3):466-7. doi: 10.4103/0975-7406.84471.
 8. Carella AM, Marinelli T, Di pumpo M et al. Coenzyme Q10 Deficiency in Elderly: Can Nutritional Supplementation Play a Role? Mini review. *European Research Journal*; 2019; 5(1):166-173. doi: 10.18621/eurj.411682.
 9. Podar AS, Semeniuc CA, Ionescu SR et al. An Overview of Analytical Methods for Quantitative Determination of Coenzyme Q10 in Foods. *Metabolites*; 2023;13(2):272. doi: 10.3390/metabo13020272.
 10. Manzi P, Durazzo A. Rapid determination of coenzyme Q10 in cheese using high-performance liquid chromatography. *Dairy Science & Technology*; 2015; 95:533–539. doi: 10.1007/s13594-015-0222-9.
 11. Purchas, R. W., Busboom, J. R., & Wilkinson, B. H. Changes in The Forms of Iron and in Concentrations of Taurine, Carnosine, Coenzyme Q10, and Creatine in Beef Longissimus Muscle with Cooking and Simulated Stomach and Duodenal Digestion. *Meat Science*; 2006; 74(3): 443–449. doi: 10.1016/j.meatsci.2006.03.015.
 12. Weber C, Bysted A, Hllmer G. The Coenzyme Q10 Content of the Average Danish Diet. *International Journal for Vitamin Nutrition Research*; 1997;67(2):123-9.
 13. Mantle D, Millichap L, Castro-Marrero J et al. Primary Coenzyme Q10 Deficiency: An Update. *Antioxidants*; 2023; 12(8):1652. <https://doi.org/10.3390/antiox12081652>.
 14. Alcázar-Fabra M, Trevisson E, Brea-Calvo G. Clinical Syndromes Associated with Coenzyme Q₁₀ Deficiency. *Essays Biochemistry*; 2018; 62(3):377-398. doi: 10.1042/EBC20170107.
 15. Iványi B, Rácz GZ, Gál P et al. Diffuse Mesangial Sclerosis in a PDSS2 Mutation-induced Coenzyme Q10 Deficiency. *Pediatr Nephrology*; 2017; 33(3):439-446. doi: 10.1007/s00467-017-3814-1.
 16. Rahman S, Clarke CF, Hirano M. 176th ENMC International Workshop: Diagnosis and Treatment of Coenzyme Q₁₀ Deficiency. *Neuromuscul Disord*; 2012; 22(1):76-86. doi: 10.1016/j.nmd.2011.05.001.
 17. Rötig A, Appelkvist EL, Geromel V et al. Quinone-responsive Multiple Respiratory-chain Dysfunction Due to Widespread Coenzyme Q10 Deficiency. *Lancet*; 2000; 356(9227):391-5. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02531-9.
 18. Kalén A, Appelkvist EL, Dallner G. Age-related Changes in the Lipid Compositions of Rat and Human Tissues. *Lipids*; 1989; 24(7):579-84. doi: 10.1007/BF02535072.
 19. Marcoff L, Thompson PD. The Role of Coenzyme Q10 in Statin-associated Myopathy: a Systematic Review. *Journal of American College of Cardiology* 2007; 49:2231-7.
 20. Braillon A. Coenzyme Q10 and Statin-induced Myopathy--II. *Mayo Clinic Proceedings*; 2015;90:420.
 21. Hargreaves IP, Duncan AJ, Heales SJ et al. The effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Coenzyme Q10: Possible Biochemical/Clinical Implications. *Drug Safety*; 2005;28(8):659-76. doi: 10.2165/00002018-200528080-00002.
 22. Alcázar-Fabra M, Rodríguez-Sánchez F, Trevisson E, Brea-Calvo G. Primary Coenzyme Q Deficiencies: A Literature Review and Online Platform of Clinical Features to Uncover Genotype-Phenotype Correlations. *Free Radical Biology & Medicine*; 2021;167:141–180. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.046.
 23. Desbats MA, Lunardi G, Doimo M. et al. Genetic Bases and Clinical Manifestations of Coenzyme Q10 Deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*; 2015; 38(1): 145–156. doi: 10.1007/s10545-014-9749-9.
 24. García-Corzo L, Luna-Sánchez M, Doerrier C. et al. Ubiquinol-10 Ameliorates Mitochondrial Encephalopathy Associated with CoQ Deficiency. *Biochimica et Biophysica Acta*; 2014; 1842(7):893–901. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.02.008.

25. Bhatt KN, Butler J. Myocardial Energetics and Heart Failure: a Review of Recent Therapeutic Trials. *Current Heart Failure Reports*; 2018; 15(3):191-197. doi: 10.1007/s11897-018-0386-8.
26. Jafari M, Mousavi SM, Asgharzadeh A. Coenzyme Q10 in the treatment of heart failure: A systematic review of systematic reviews. *Indian Heart Journal*; 2018;70:111-117. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.031.
27. Belardinelli R, Mućaj A, Lacalaprice F et al. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. *European Heart Journal*; 2006; 27(22):2675-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehl158.
28. Kocharian, A., Shabaniyan, R., Rafiei-Khorgami, M Et al. Coenzyme Q10 Improves Diastolic Function in Children With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Cardiology in the Young*; 2009; 19(5), 501–506. doi: 10.1017/S1047951109990795.
29. Elshershari, H., Ozer, S., Ozkutlu, S., & Ozme, S. Potential Usefulness of Coenzyme Q10 in the Treatment of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in Children. *International Journal of Cardiology*; 2003; 88(1), 101–102. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00385-6.
30. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL et al. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache*. 2007; 47(1):73-80. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00652.
31. Mehrpooya M, Yasrebifar F, Haghghi M et al. Evaluating the Effect of Coenzyme Q10 Augmentation on Treatment of Bipolar Depression: A Double-Blind Controlled Clinical Trial. *Journal Clinical Psychopharmacol*; 2018;38(5):460-466. doi: 10.1097/JCP.0000000000000938.
32. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M et al. Coenzyme Q10 therapy. *Molecular Syndromology*; 2014; 5(3-4):187-97. doi: 10.1159/000360101.
33. Hidaka T, Fujii K, Funahashi I et al. Safety Assessment of Coenzyme Q10. *Biofactors*; 2008; 32(1-4):199-208. doi: 10.1002/biof.5520320124.
34. Greenberg, S., Frishman, W.H. Co-enzyme Q10: A New Drug For Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical Pharmacology*;1990; 30(7), 596-608.
35. PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Coenzyme Q10 (PDQ®). Health Professional Version; 2022 In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet].
36. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Coenzyme Q10. [Updated 2024 Jun 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501788/>
37. Feigin A, Kieburtz K, Como P et al. Assessment of Coenzyme Q10 tolerability in Huntington's disease. *Movement Disorder*. 1996; 11(3):321-3. doi: 10.1002/mds.870110317.

KOLİN-İNOSİTOL-PABA

Zeliha HAYTOĞLU¹

GİRİŞ

Kolin, inositol ve para-aminobenzoik asit (PABA), hücre zarlarının yapısını korumaktan, yağ metabolizmasını düzenlemeye kadar çeşitli biyolojik işlevlerde kritik roller oynayan, vücut sağlığı için önemli besin bileşenleridir.

Kolin, vücudumuzda sentezlenebilen, aynı zamanda bazı yiyeceklerde doğal olarak bulunan ve bir diyet takviyesi olarak temin edilebilen esansiyel bir besindir. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 1998’de kolini temel bir besin olarak tanımlamıştır. Şu anda mevcut olan çeşitli kolin takviye formları arasında, kolin alföserat (C8H20NO6P) veya diğer adıyla alfa-gliserofoskolin (α -GPC veya GPC), kolin bitartrat, lesitin ve sitikolin bulunmaktadır. Bunlar, asetilkolinin öncüleri olan kolinerjik bileşiklerdir. Bu takviyeler, yaygın bir şekilde gıda takviyeleri olarak kullanılmakta olup, hafızayı güçlendirmek ve bilişsel fonksiyonu artırmak için etkili bir strateji olarak gösterilmiştir. Kolin karaciğer, kas ve beyin işlevlerinin düzgün çalışması için önemli olan bir besindir (1–5). Hücre ve organel membranlarının ana bileşenidir ve sinyal iletimi, DNA ve histon metilasyonu ile sinir miyelasyonu gibi birçok fizyolojik süreçte hayati bir rol oynar (6, 7). Kolin, nörotransmitter asetilkolin (ACh), membran fosfolipitleri olan fosfatidilkolin (PC) ve sfingomiyelin ile metil donörü betain dahil olmak üzere farklı metabolitlerin öncüsüdür.

İnositol, vücutta doğal olarak bulunan birçok önemli işlevi olan bir şeker türüdür. B vitamini benzeri bir bileşik olarak adlandırılmasına rağmen teknik olarak bir B vitamini değildir. İnositolün miyo-inositol adı verilen biyolojik olarak en aktif formu en yaygın olanıdır. Özellikle izomer miyo-inositol, beyin ve diğer memeli dokularında bol miktarda bulunan bir karbosiklik şekerdir; çeşitli hormonlara, nörotransmitterlere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak hücre sinyal iletimini düzenler ve osmoregülasyona katılır (8). Os-

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., zelihahayt@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-8371-5137

İnositol

İnositol takviyeleri genellikle güvenli kabul edilir ve düşük dozlarda alındığında genellikle yan etkilere yol açmaz. Ancak yüksek dozlarda alındığında bazı yan etkiler görülebilir. Olası yan etkiler arasında mide bulantısı, ishal, karın ağrısı ve gaz gibi sindirim sorunları yer alır. Nadiren de olsa, yüksek dozlar baş ağrısı veya migren, uykusuzluk, deri döküntüleri, taşikardi ve ağız kuruluğuna neden olabilir (8).

PABA

Yüksek doz PABA kullanımının yan etkileri arasında cilt reaksiyonları, gastrointestinal problemler, baş ağrısı ve baş dönmesi yer alabilir. Bazı kişilerde kaşıntı, kızarıklık veya döküntü şeklinde cilt reaksiyonları görülebilirken, mide rahatsızlığı ve sindirim sorunları da ortaya çıkabilir (11, 81). Ayrıca, PABA'ya karşı alerjik reaksiyonlar gelişebilir ve nefes darlığı, deri döküntüleri gibi belirtiler gözlemlenebilir (11, 81).

KAYNAKLAR

1. Bernhard W, Poets CF, Franz AR. Choline and choline-related nutrients in regular and preterm infant growth *European Journal of Nutrition* 2019; 58:931–945. doi: 10.1007/s00394-018-1834-7.
2. Wiedeman AM, Barr SI, Green TJ, et al. Dietary choline intake: Current state of knowledge across the life cycle. *Nutrients* 2018;10:1513. doi: 10.3390/nu10101513.
3. Bernhard W, Lange R, Graepler-Mainka U, et al. Choline supplementation in cystic fibrosis-the metabolic and clinical impact. *Nutrients* 2019;11:356. doi: 10.3390/nu11030656.
4. Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, et al. Choline: The underconsumed and underappreciated essential nutrient. *Nutrition Today* 2018;53:240–253. doi: 10.1097/NT.0000000000000302.
5. Shim E, Park E. Choline intake and its dietary reference values in Korea and other countries: a review. *Nutrition Research and Practice* 2022;16:S126–133. doi: 10.4162/nrp.2022.16.S1.S126.
6. Zhang LC, Jin X, Huang Z, et al. Protective effects of choline against hypoxia-induced injuries of vessels and endothelial cells. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017;13:2316–2324. doi: 10.3892/etm.2017.4276.
7. Rees G, Brough L, Orsatti GM, et al. Do micronutrient and omega-3 fatty acid supplements affect human maternal immunity during pregnancy? A scoping review. *Nutrients* 2022; 14:367. doi: 10.3390/nu14020367.
8. Parthasarathy LK, Seelan RS, Tobias C, et al. Mammalian inositol 3-phosphate synthase: its role in the biosynthesis of brain inositol and its clinical use as a psychoactive agent. *Subcellular Biochemistry* 2006; 39:293–314. doi:10.1007/0-387-27600-9_12.
9. Kiani AK, Paolacci S, Bertelli M. From Myo-inositol to D-chiro-inositol molecular pathways. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021; 25 (5): 2390–2402.
10. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013;95 (10): 1811–1827. doi:10.1016/j.biochi.2013.05.011.
11. United States National Institutes of Health. (2014, January 24). Para-aminobenzoic acid. *Medline Plus Medical Encyclopedia*. Retrieved from <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus>. Accessed 2023 September.
12. Kluczyk A, Popiek T, Kiyota T, et al. Drug evolution: p-aminobenzoic acid as a building block.

- Current Medical Chemistry 2002;9(21):1871-92. doi: 10.2174/0929867023368872.
13. Zeisel SH, Corbin KD. Choline. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH (eds.) Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:p(405-418).
 14. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
 15. Zeisel SH. Choline. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al. (eds.) Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010: p(136-143).
 16. Zeisel SH. Choline. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, (eds.) Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014: p(416-426)
 17. Hollenbeck CB. An introduction to the nutrition and metabolism of choline. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry 2012;12:100-113.
 18. Caudill MA, Miller JW, Gregory JF, Shane B. Folate, choline, vitamin B12, and vitamin B6. In: H. SM, Caudill MA, (eds.) Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition. 3rd ed; 2012:p(565-608).
 19. Holm PI, Ueland PM, Kvalheim G, et al. Determination of choline, betaine, and dimethylglycine in plasma by a high-throughput method based on normal-phase chromatography-tandem mass spectrometry. Clinical Chemistry 2003;49:286-294.
 20. Tsui MM, York JD. Roles of inositol phosphates and inositol pyrophosphates in development, cell signaling and nuclear processes. Advances in Enzyme Regulation 2010;50:324-337. doi:10.1016/j.advenzreg.2009.12.002.
 21. Thomas MP, Mills SJ, Potter BV. The Other Inositols and Their Phosphates: Synthesis, Biology, and Medicine (with Recent Advances in myo-Inositol Chemistry) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2016;55:1614-1650. doi: 10.1002/anie.201502227.
 22. Mukai T, Kishi T, Matsuda Y, et al. A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders. Human Psychopharmacology 2014;29:55-63. doi: 10.1002/hup.2369.
 23. Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Asemi Z. The effects of inositol supplementation on lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Lipids in Health and Disease.2018; 17 (1): 123. doi:10.1186/s12944-018-0779-4
 24. Chatee S, Thongmaen N, Tantivejkul K, et al. Role of Inositols and Inositol Phosphates in Energy Metabolism. Molecules. 2020;25(21):5079. doi: 10.3390/molecules25215079.
 25. Facchinetti F, Appetecchia M, Aragona C, et al. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2020;16(3):255-274. doi: 10.1080/17425255.2020.1737675.
 26. Colazingari S, Fiorenza MT, Carlomagno G, et al. Improvement of mouse embryo quality by myo-inositol supplementation of IVF media. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2014;31:463-469. doi: 10.1007/s10815-014-0188-1.
 27. Hallman M, Epstein B.L. Role of myo-inositol in the synthesis of phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol in the lung Biochemical and Biophysical Research Communications. 1980;92:1151-1159. doi: 10.1016/0006-291X(80)90407-6.
 28. Kalaycı M, Türkes C, Arslan M, et al. Novel benzoic acid derivatives: Synthesis and biological evaluation as multitarget acetylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitors. Arch. Der Pharm. 2021, 354, 2000282.
 29. Chikkula KW, Sundararajan R. Analgesic, anti-inflammatory, and antimicrobial activities of novel isoxazole/pyrimidine/pyrazole substituted benzimidazole analogs. Med. Chem. Res. 2017, 26, 3026-3037.
 30. DiNardo JC, Downs CA. Dermatological and environmental toxicological impact of the sunsc-

- reen ingredient oxybenzone/benzophenone-3. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018; 17, 15–19.
31. Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, et al. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J Nutr.* 2003;133(5):1302-7. doi: 10.1093/jn/133.5.1302.
 32. Mygind VL, Evans SE, Peddie MC, et al. Estimation of usual intake and food sources of choline and betaine in New Zealand reproductive age women. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(2):319-24. doi: 10.6133/apjcn.2013.22.2.19.
 33. Probst Y, Guan V, Neale E. Development of a Choline Database to Estimate Australian Population Intakes. *Nutrients* 2019;23;11(4):913. doi: 10.3390/nu11040913.
 34. Rex S. Clements, Jr.3 MD. Betty Darnell, MS. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1980;1954-1967.
 35. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for choline. *EFSA Journal* 2016;14(8): 4484. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4484.
 36. Wiedeman AM, Whitfield KC, March KM, et al, Concentrations of water-soluble forms of choline in human milk from lactating women in Canada and Cambodia. *Nutrients* 2018;10:381. doi: 10.3390/nu100303814.
 37. Friesen RW, Novak EM, Hasman D, et al. Relationship of dimethylglycine, choline, and betaine with oxoproline in plasma of pregnant women and their newborn infants. *Journal of Nutrition* 2007;137:2641–6. doi: 10.1093/jn/137.12.2641.
 38. Molloy AM, Mills JL, Cox C, et al. Choline and homocysteine interrelations in umbilical cord and maternal plasma at delivery. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005;82:836–42. doi: 10.1093/ajcn/82.4.836.
 39. Beemster P, Groenen P, Steegers-Theunissen R. Involvement of inositol in reproduction. *Nutrition Research Reviews* 2002;60:80–87. doi: 10.1301/00296640260042748.
 40. Zheng Y, Li Y, Rimm EB, et al. Dietary phosphatidylcholine and risk of all-cause and cardiovascular-specific mortality among US women and men. *American Journal of Clinical Nutrition* 2016;104:173–180.
 41. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine* 2013;368:1575-1584.
 42. Bertolio ML, Pai JK, Cooke JP, et al. Plasma homocysteine, dietary B vitamins, betaine, and choline and risk of peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2014;235:94-101.
 43. Bidulescu A, Chambless LE, Siega-Riz AM, et al. Usual choline and betaine dietary intake and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2007;7:20.
 44. Dalmeijer GW, Olthof MR, Verhoef P, et al. Prospective study on dietary intakes of folate, betaine, and choline and cardiovascular disease risk in women. *European Journal of Clinical Nutrition* 2008;62:386-394.
 45. Higgins JP, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2003:CD001015.
 46. Leermakers ET, Moreira EM, Kieft-de Jong JC, et al. Effects of choline on health across the life course: a systematic review. *Nutrition Reviews* 2015;73:500-522.
 47. Nurk E, Refsum H, Bjelland I, et al. Plasma free choline, betaine and cognitive performance: the Hordaland Health Study. *British Journal of Nutrition* 2013;109:511-519.
 48. Synoradzki K, Grieb P. Citicoline: a superior form of choline. *Nutrients* 2019;11:1569.
 49. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clinical Interventions in Aging* 2015;10:1421–9. doi: 10.2147/CIA.S87886.
 50. Jasielski P, Piedel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. *Nutrients* 2020;12:3113. doi: 10.3390/nu12103113.
 51. Marti-Carvajal AJ, Valli C, Marti-Amarista CE, et al. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;8:CD013066. doi:

- 10.1002/14651858.CD013066.pub2.
52. Que DS, Jamora RDG. Citicoline as adjuvant therapy in parkinson's disease: A systematic review. *Clinical Therapeutics* 2021;43:e19–31. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.11.009.
 53. Ma X, Zhang H, Pan Q, et al. Hypoxia/Aglycemia-induced endothelial barrier dysfunction and tight junction protein downregulation can be ameliorated by citicoline. *PloS One* 2013;8:e82604. doi: 10.1371/journal.pone.0082604.
 54. Buchman AL, Dubin MD, Moukarzel AA, et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology* 1995;22:1399-403.
 55. Fischer LM, daCosta KA, Kwock L, et al. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007;85:1275-1285.
 56. Resseguie ME, da Costa KA, Galanko JA, Patel M, Davis IJ, Zeisel SH. Aberrant estrogen regulation of PEMT results in choline deficiency-associated liver dysfunction. *J Biol Chem* 2011;286:1649-1658.
 57. Yu D, Shu XO, Xiang YB, et al. Higher dietary choline intake is associated with lower risk of nonalcoholic fatty liver in normal-weight Chinese women. *Journal of Nutrition* 2014;144:2034-2040.
 58. Nisa, Zaib & Akhtar, Tashfeen. (2019). Para-Aminobenzoic Acid-A Substrate of Immense Significance. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 16. 10.2174/1570193X16666190828201234.
 59. Xavier S, MacDonald S, Roth J, et al. The vitamin-like dietary supplement para-aminobenzoic acid enhances the antitumor activity of ionizing radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006;65(2):517-527
 60. Jiang Y, Liu, T, Shi X, et al. p-Aminobenzoic acid inhibits the growth of soybean pathogen *Xanthomonas axonopodis* pv. *glycines* by altering outer membrane integrity. *Pest management science*. 2023 doi:10.1002/ps.7608.
 61. Haroon F, Farwa U, Arif M, et al. Novel Para-Aminobenzoic Acid Analogs and Their Potential Therapeutic Applications. *Biomedicines*, 11. 2023. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102686>.
 62. Harwood AJ, Agam G, Barnes SA et al. Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Molecular Psychiatry*, 2005;10(2): 117-126. doi:10.1038/sj.mp.4001616.
 63. Shaltiel G, Shamir A, Belmaker RH, et al. Valproate decreases inositol biosynthesis. *Biological Psychiatry*, 2007;61(1):72-76.
 64. Henry RJ, Sobota L, Lipsky SK, et al. Sulfonamides and trimethoprim. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1988;32(2):184-191. doi:10.1128/AAC.32.2.184.
 65. Cronstein BN, Naime D, Ostad E, et al. Methotrexate mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 1994;37(6):735-746. doi:10.1002/art.1780370602.
 66. Türkiye Cumhuriyeti Tarım ve Orman Bakanlığı. (n.d.). Takviye gıda sorgu.<https://ggbs.tarim.gov.tr/cis/servlet/StartCISPage?PAGEURL=/FSIS/ggbs.takviyeGidaSorgu.html&POPUPTITLE=AnaMenu.Kolin.Erişim tarihi:12/09/2024>.
 67. Miranda MTF de Sá, Camila RS de Almeida, Andreia AMP, et al. Efficacy of Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017; 102(6): 2085-2097.
 68. Türkiye Cumhuriyeti Tarım ve Orman Bakanlığı. (n.d.). Takviye gıda sorgu.<https://ggbs.tarim.gov.tr/cis/servlet/StartCISPage?PAGEURL=/FSIS/ggbs.takviyeGidaSorgu.html&POPUPTITLE=AnaMenu.PABA.Erişim tarihi:12/09/2024>.
 69. Mackie BS, Mackie LE, Smith JA, et al. The PABA story. *Australasian Journal of Dermatology* 1999;40(1):51-53. doi:10.1046/j.1440-0960.1999.00319.x.
 70. Caudill MA. Pre- and postnatal health: evidence of increased choline needs. *Journal of the American Dietetic Association* 2010;110:1198-1206.

71. Wu BT, Innis SM, Mulder KA, et al. Low plasma vitamin B-12 is associated with a lower pregnancy-associated rise in plasma free choline in Canadian pregnant women and lower postnatal growth rates in their male infants. *American Journal of Clinical Nutrition* 2013;98:1209-1217.
72. Abratte CM, Wang W, Li R, et al. Folate intake and the MTHFR C677T genotype influence choline status in young Mexican American women. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2008;19:158-165.
73. Brody LC, Conley M, Cox C, et al. A polymorphism, R653Q, in the trifunctional enzyme methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/methenyl tetrahydrofolate cyclohydrolase/formyl tetrahydrofolate synthetase is a maternal genetic risk factor for neural tube defects: report of the Birth Defects Research Group. *American Journal of Human Genetics*. 2002;71(5):1207-15. doi: 10.1086/344213.47.
74. Wu BT, Dyer RA, King DJ, et al. Early second trimester maternal plasma choline and betaine are related to measures of early cognitive development in term infants. *PLoS One* 2012;7:e43448.
75. Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, et al. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. *Epidemiology* 2009;20:714-9.
76. Mills JL, Fan R, Brody LC, et al. Maternal choline concentrations during pregnancy and choline-related genetic variants as risk factors for neural tube defects. *American Journal of Clinical Nutrition* 2014;100:1069-1074.
77. Corbin KD, Zeisel SH. The nutrigenetics and nutrigenomics of the dietary requirement for choline. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2012;108:159-77.
78. Biswas S, Giri S. Importance of choline as essential nutrient and its role in prevention of various toxicities. *Prague Medical Report* 2015;116:5-15.
79. da Costa KA, Corbin KD, Niculescu MD, et al. Identification of new genetic polymorphisms that alter the dietary requirement for choline and vary in their distribution across ethnic and racial groups. *FASEB Journal* 2014;28:2970-2978.
80. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2011;(8):931-936.
81. Balch JF, Balch PA. Prescription for nutritional healing: A practical A-Z reference to drug-free remedies using vitamins, minerals, herbs & food supplements. Garden City Park, New York: Avery Publishing; 1990.