

Modül 44.2

Klinik Nütrisyonunda Vitaminler

Karin Amrein
Angélique M.E. de Man
Oguzhan S. Dizdar
Kursat Gundogan
Michael P Casaer
Hanna-Liis Lepp
Serge Rezzi
Arthur RH van Zanten
Alan Shenkin
Mette M Berger

Micronutrient Special Interest Group

Öğrenme Hedefleri

- Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) alan hastalara sağlanması gereken vitaminleri listelemek;
- Vitamin eksikliklerinin etkilerini bilmek;
- TBT alan hastaların vitamin gereksinimlerinin artmasının nedenlerini anlamak
- TBT alan hastalarda vitamin düzeyini değerlendirme yöntemlerinin değerini ve sınırlılıklarını anlamak.

Contents

1. Vitaminler – biyokimyasal fonksiyonlar

- 1.1. B1 Vitamini (Tiamin)
- 1.2. B2 Vitamini (Riboflavin)
- 1.3. B3 Vitamini (Niasin)
- 1.4. B6 Vitamini (Piridoksin)
- 1.5. B9 Vitamini (Folat)
- 1.6. B12 Vitamini (Kobalamin)
- 1.7. B7 Vitamini (Biotin)
- 1.8. C Vitamini (Askorbik asit)
- 1.9. A Vitamini (Retinol)
- 1.10. D Vitamini (Kalsiferol)
- 1.11. E Vitamini (alfa-Tokoferol)
- 1.12. K Vitamini (Filokinon ve Menakinon)
- 1.13. Metabolik stresin etkilerinin özeti
- 1.14. Klinik pratikte vitamin düzeyinin değerlendirilmesi

2. Klinik Nütrisyonunda Vitaminler

- 2.1. Eksiklik riski olan bireyler
- 2.2. Klinik eksiklik sendromları ve sub-klinik eksiklik durumları
- 2.3. Vitaminlerin verilmesinin

optimizasyonu

- 2.4. Avrupa rehberleri
- 2.5. Enteral ve parenteral n trisyonda vitaminler
- 2.6. Klinik pratikte değerlendirme ve izlem
3.  zet
4. Referanslar

1. Vitaminler – Biyokimyasal Fonksiyonlar

Vitaminlerin fonksiyonları, biyokimyasal etki modeli, eksiklik etkileri ve değerlendirme yöntemleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1

Vitaminler - Fonksiyonlar, Biyokimyasal etki modeli, eksiklik etkileri ve değerlendirme yöntemleri. [6]’dan uyarlanmıştır.

	Fonksiyon (lar)	Biyokimyasal etki modeli	Eksikliğin Etkileri	Düzeyinin Deęerlendi rilmesi	Yorumlar
A Vitamini	Görme netlięi Antioksidan Büyüme ve Gelişme �mm�n fonksiyon	Retinada rodopsin Serbest radikal süpürücü DNA transkripsiyonu nu indükleme	Kseroftalmi Gece körlüęü Enfeksiyon riskinde artış	Plazma retinol Plazma retinol bağlayıcı protein	Akut faz yanıtı sırasında retinol bağlayıcı proteindeki azalmaya bağlı olarak retinol düzeylerinde düşüş görülür.
B1 (tiamin)	Karbonhidrat ve enerji metabolizması	ThDP olarak dekarboksilasyon reaksiyonu	Nörolojik ve kardiyak etkileri olan Beri-Beri Wernicke Korsakoff Sendromu	Eritrosit veya tam kan ThDP veya eritrosit transketolaz	Eksiklik gelişebilir ve hızlıca geri dönüştürülebilir
B2 (riboflavin)	Oksidatif metabolizma ve immunomod�lasyon	FAD veya FMN olarak koenzim	Oral, bukkal ve cilt lezyonları �mm�n fonksiyonda ↓	Eritrosit glutasyon redüktaz	Sürekli diyetle alım gereklidir.
B6 (piridoksin)	Karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması	PLP olarak koenzim	Mikrositik anemi Dudak ve ciltte lezyonlar Epileptiform konvülsiyon Konfüzyon, depresyon	Plazma PLP düzeyleri	
Niasin	Besin öğelerinin enerjiye dönüşümü DNA sentezi ve onarımı Antioksidan.	NAD/NADP olarak koenzim	Pellegra- döküntü, g�řs�zl�k, diyare ve demans	Kan veya doku NAD düzeyleri	Nadiren �lę�l�r.
Folat	Aminoasit, P�rin/pirimidin metabolizması	Tek karbon transferi	Megaloblastik anemi	Serum folat Eritrosit folat	Son alım Tüm vücut durumu

Biotin	Lipojenez/ glukoneojenez İmmün fonksiyon	Karboksilaz reaksiyonları	Seboreik dermatit Saç dökülmesi Nörolojik komplikasyonlar	Kan ve idrar biyotin	Nadiren ölçülür.
C Vitamini	Kollajen sentezi Antioksidan Demir emilimi	OH prolin/OH lizin sentezi İndirgenme reaksiyonları Fe ⁺⁺⁺ Fe ⁺⁺	Skorbüt, yara iyileşmesinde bozulma Bozulmuş immün fonksiyon Oksidatif hasar	Lökosit C vitamii Plazma C vitamini	İnflamasyonda plazma vitamin düzeyi azalır
D Vitamini	Kalsiyum emilimi Makrofajların farklılaşması	Reseptör aracılı transkripsiyon	Osteomalasi (yetişkinlerde) Rikets (çocuklarda) İmmün düzey ↓	Serum Ca/P/alkalin fosfataz, Serum 25-OH vit D, 1,25 (OH) ₂ vit D	
E Vitamini	Antioksidant in membranes	Serbest radikal süpürücü	Hemolitik anemi Ateroskleroz Belirgin neoplazi	Plazma tokoferol/kolesterol	E vitamini LDL ile taşınır.
K Vitamini	Kan koagülasyonu Kemik kalsifikasyonu	A-glutamil karboksilasyonu Koagülasyon proteinleri ve osteokalsin	Kanama bozuklukları Kemik bozuklukları	Protrombin zamanı Plazma filokinon	Analizi zaman alıcı

1.1 Vitamin B1 (Thiamine)

Tiamin karbonhidat ve enerji metabolizması için esansiyel bir suda çözünen vitamindir [1]. ATP olarak mitokondriyal enerji üretiminde görev alan enzimler ile temel hücrel moleküllerin (nörotransmitterler: asetilkolin ve γ-aminobütirik asit [GABA] ve nükleotitler) sentezinde kofaktör olarak görev yapar ve oksidatif stresin kontrolünde rol oynar. Tiaminin emilimi jejunum ve ileumda gerçekleşir [2] ve alkol tüketimiyle veya folat eksikliğinde inhibe edilebilir [3]. Yetişkinlerde Recommended Dietary Allowances (RDAs) değeri 1.1-1.2 mg/gündür [2]. İnsanlarda tiaminin vücuttaki deposu kısıtlıdır ve diyetle tiamin alımına bağlıdır.

Tiamin difosfat (ThDP), aktif formu olup aynı zamanda tiamin pirofosfat (TPP) olarak da adlandırılır. Tiamin düzeyi, doğrudan bir yöntem olarak eritrosit (RBC) veya tam kan ThDP düzeyleri ölçülerek belirlenmelidir. Eritrosit veya tam kan ThDP ölçümü yapılamıyorsa, dolaylı bir yöntem olarak eritrosit transketolaz aktivitesi ve tiamin ile aktivasyonunun ölçülmesi düşünülebilir [4]. Eksiklik tanısını doğrulamak için, laboratuvar sonucunu bekleyerek tedaviyi geciktirmemek adına, klinik faydayı değerlendirmek amacıyla tiamin supplementasyonu yapılmalıdır.

Tiamin eksikliği riski olan hastalar oldukça fazladır ve bunlar arasında malnütrisyon, yetersiz oral alım, kronik alkol kullanımı, maligniteler ve artmış metabolik gereksinim (gebelik) bulunan bireyler yer almaktadır [5]. Genellikle birden fazla risk faktörü bir arada bulunur. Özellikle kritik hastalık durumlarında (travma, sepsis, kardiyak arrest ve kardiyak cerrahi sonrası), oksidatif stres ve sistemik inflamasyona bağlı artmış metabolik ihtiyaçlarla birleştğinde yetersiz diyetle alınan tiamin, hızla eksiklik durumuna yol açabilir. Hastalık veya cerrahi müdahaleler (rezeksiyonlar) nedeniyle gastrointestinal absorpsiyonun azalması ile artmış gastrointestinal veya renal kayıplar (kronik diüretik tedavisi veya sürekli renal replasman tedavisi) da dikkate alınmalıdır.

Klinik tiamin eksikliği, nörolojik, psikiyatrik ve kardiyovasküler sistemleri etkileyen çeşitli

klirik belirti ve semptomlarla kendini gösterebilir [4]. Nörolojik semptomlar, apati, kısa süreli hafıza kaybı, konfüzyon ve iritabilite gibi zihinsel değışikliklerden bilişsel defisitler, Wernicke-Korsakoff ensefalopatisi, optik nöropati ve santral pontin miyelinolizise kadar geniş bir yelpazede görülebilir [6]. Diğer organların tutulumu, beriberi, konjestif kalp yetmezliği veya açıklanamayan metabolik laktik asidoz olarak kendini gösterebilir [5]. Tiamin bozuklukları arasında, refeeding sendromu yatan hastalarda dikkatle izlenmesi gereken bir durumdur ve artmış mortalite ile ilişkilidir [7, 8].

1.2 B2 Vitamini (Riboflavin)

Riboflavin, flavoproteinler formunda diğer B grubu vitaminlerinin (niasin, B6, B12 ve folat) metabolizması ile redoks reaksiyonları ve antioksidan fonksiyonlarda yer alır. Hücre içi metabolizma, riboflavinin kofaktörler flavin mononükleotid (FMN) ve flavin adenine dinükleotid (FAD) oluşturacak şekilde fosforilasyonunu içerir; bu kofaktörler, plazma ve dokulardaki riboflavinin büyük kısmını oluşturur. FAD ve FMN, karbonhidrat, lipid ve amino asit metabolizması, mitokondriyal oksidasyon ve çeşitli antioksidan fonksiyonlar dahil olmak üzere enerji üretimi ve metabolik yollardaki farklı redoks reaksiyonlarında elektron taşıyıcıları olarak görev yapar. B6 (piridoksol)'ün piridoksal'a (aldehit formu) dönüşümü ve nörotransmitter metabolizması için gereklidir. Riboflavin, normal antikor üretimi için de gereklidir ve çeşitli immünmodülatör etkilere sahiptir.

Riboflavin, ince bağırsağın proksimal kısmından emilir. Vücutta yeterli miktarda depolanmadığı için sürekli diyetle alımı gereklidir [9]. Riboflavin için RDA değerleri erkeklerde 1,3 mg, kadınlarda 1,1 mg'dır. Plazmada riboflavin, FMN ve FAD, albümin gibi plazma proteinleri ile ilişkilidir.

Riboflavin düzeyinin değerlendirilmesi, eksiklikten klinik olarak şüphelenildiğinde gerekebilir. Eksiklik, oral-bukkal lezyonlar (keylozis, glossit ve angular stomatit), yüz, gövde ve skrotumda seboroik dermatit ile kendini gösterir. Diğer bulgular arasında oküler belirtiler (kaşıntı, yanma, kuruluk, kornea inflamasyonu ve fotofobi) ile normokrom, normositer anemi ve kemik iliği aplazisi bulunur [9]. Plazma riboflavinin inflamasyon durumunda sürekli azaldığı gözleendiğinden, riboflavin durumu eritrositlerde glutatyon redüktaz aktivitesi ile değerlendirilmelidir [10].

1.3 B3 Vitamini (Niasin)

Niasin, nikotinik asit ve nikotinamid için kullanılan genel bir terimdir. Vücutta tüm dokular, emilen niasini başlıca metabolik olarak aktif formu olan NAD ve NADP kofaktörlerine dönüştürür. NAD, besinlerin oksidasyonu ve enerji üretiminden sorumlu ana kofaktördür; solunum zincirine girişte ana rolü üstlenir ve mitokondriyal oksidasyon süreçlerine katkıda bulunur. NADPH, yağ asitleri, kolesterol ve steroid hormonlarının üretimi gibi redüktif biyosentez süreçlerindeki temel rol oynar. NADPH, özellikle kan hücrelerinde (eritrositlerde hemoglobinin (Hb) rejenerasyonu dahil) ve PMN tarafından üretilen oksidatif patlama (oxidation burst) sırasında güçlü antioksidan etkiler gösterir. NADPH oksidazlar (NOX'lar), başlıca işlevi reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi olan elektron taşıyan membran enzimleri ailesini oluşturur [11]. NADPH, folatı (B9) aktif formu olan tetrahidrofolik aside indirgemek için gereklidir.

Niasin için günlük diyetle referans alımı (DRI) yetişkin erkeklerde 16 mg/gün, yetişkin kadınlarda 14 mg/gündür [12]. Niasin eksikliği genellikle daha az gelişmiş ülkelerde görülür ve düşük hayvansal protein ve endojen niasin sentezinin öncüsü olan aminoasit triptofan alımıyla ilişkilidir. Diyare, dermatit (boyun, ön kollar ve eller gibi güneşe maruz kalan alanlar üzerinde pullu bir döküntü) ve disoryantasyon, konfüzyon, hafıza kaybı ve psikoz özelliklerini taşıyan demansı içeren klinik semptomlar Pellagra hastalığı olarak bilinen sendromu oluşturur. Niasin durumunun değerlendirilmesinde kan veya doku NAD düzeyleri kullanılabilir. Niasin eksikliğinin diğer nedenleri arasında yetersiz oral alım, tahıllardan düşük biyoyararlanım, bozulmuş triptofan absorpsiyonu, karsinoid tümörler, metabolik bozukluklar ve uzun süreli kemoterapi tedavileri yer almaktadır.

1.4 B6 Vitamini (Piridoksin)

Vitamin B6'nın biyolojik olarak aktif formu, amino asit metabolizması, hem ve nörotransmitterlerin biyosentezinde başlıca rol oynayan enzimatik reaksiyonlar için kofaktör olan piridoksal fosfattır (PLP) [13]. PLP, yalnızca aminotransferazlar için değil, aynı zamanda dekarboksilazlar ve çeşitli liazlar ile sentetazlar için de başlıca kofaktördür. Emilim ince bağırsakta gerçekleşir. Emilim sonrası, piridoksin metabolitleri karaciğerde fosforile edilir, karaciğerde piridoksal fosfata okside edilir ve plazmada albümine bağlı olarak taşınır. 14–70 yaş arası her iki cinsiyet için önerilen günlük RDA ve DRI değerleri 1,3–1,7 mg/gündür [2]. Piridoksin eksikliği veya yetersizliği, keylozis ve glossit ile birlikte seboreik dermatit, mikrositer anemi, epileptiform konvülsiyonlar, konfüzyon, depresyon ve/veya ağız stomatit gibi çeşitli hastalıklara yol açabilir [14].

Piridoksin (B6) eksikliği bulguları varsa ölçüm yapılmalıdır. Vitamin B6 durumu, plazma piridoksal fosfat (PLP) düzeyleri ölçülerek değerlendirilmelidir. Ciddi hastalarda veya inflamasyon varlığında, eritrosit PLP düzeyi ölçülmelidir. Eksiklik açısından en yüksek risk taşıyan popülasyonlar arasında alkol kullanım bozukluğu (AKB) olanlar, diyaliz hastaları (özellikle sürekli renal replasman tedavisi alanlar), yaşlılar, postoperatif hastalar, enfeksiyonlu hastalar, kritik hastalar, gebeler ile vitamin aktivitesini inhibe eden tedaviler alan bireyler (ör. izoniazid, penisilamin, antikanser ilaçlar, kortikosteroidler ve/veya antikonvülsanlar) yer almaktadır [7].

1.5 B9 Vitamini (Folat)

Folat, doğal ve sentetik formları (folik asit) içeren bir molekül ailesini ifade eder. Folat açısından zengin besin kaynakları arasında baklagiller ve kuru baklagiller (200–300 g, günlük önerilen alımı karşılar), yapraklı yeşil sebzeler (400 g), yumurta, kuruyemiş ve tam tahıl ürünleridir [7]. Folik asit sentetik olarak üretilir ve vücutta NADPH ile indirgenerek aktif formu olan tetrahidrofolik aside (THF) dönüştürülür. Besinsel folatların biyoyararlanımı sentetik folik aside göre daha düşüktür; diyet folat eşdeğeri (DFE), 1 mg besin folatının, yemekle birlikte alınan takviyeler veya güçlendirilmiş gıdalardan elde edilen 0,6 mg folik aside (veya aç karna alınan ya da intravenöz uygulanan 0,5 mg folik aside) eşdeğer olduğunu tanımlar. Folat eksikliği semptomları, vitamin B12 eksikliği ile örtüşebilir; bu nedenle tanısal süreçte her iki vitaminin de değerlendirilmesi gerekir, çünkü bu iki vitamin arasında karmaşık bir etkileşim vardır.

Folat, DNA/RNA üretimi ve amino asit metabolizmasında kritik rol oynar. Gebe kalmayı planlayan kadınlarda uygulandığında yenidoğanlarda nöral tüp defektleri riskini azaltır [15].

Folatlar ince bağırsakta emilir ve C vitamini biyoyararlanımını artırır. Genel sağlıklı nüfus için DRI (DFE) değeri 250–400 mg'dır; gebelerde yaklaşık iki katıdır [16]. Parenteral beslenme günde 400–600 mg folik asit içermelidir, enteral beslenme ise 1500 kcal başına 330–400 mg DFE sağlamalıdır.

Folate status may be conventionally assessed by measuring levels of folate in serum/plasma and reflect recent dietary folate intake. Folat durumu konvansiyonel olarak serum/plazma folat düzeyleri ölçülerek değerlendirilir ve bu yakın dönemdeki diyet folat alımını gösterir. Eritrosit folat düzeyi ise önceki 3 ay boyunca uzun dönem folat durumunu daha hassas şekilde gösterir. İzole folat eksikliği gelişmiş ülkelerde nadirdir, ancak şiddetli alkol kullanımı, yetersiz beslenme, kronik böbrek hastalığı, metotreksat kullanımı ve bariatrik cerrahi sonrasında artmış risk olduğu bilinmektedir.

Folik asit için bilinen bir toksisite yoktur; fazlası idrarla atılır, ancak en düşük advers etki seviyesi (LOAEL) 5 mg/gün olarak belirlenmiştir.

Makrositer anemi veya malnütrisyon durumunda folik asit ve vitamin B12 düzeyleri en az bir kez ölçülmeli ve supplementasyonu takiben birkaç ay içinde normalizasyon doğrulanmak üzere tekrar edilmelidir.

1.6 B12 Vitamini (Kobalamin)

Kobalamin, kobalt içeren B12 vitamin bileşikleri için kullanılan genel bir terimdir. Bu, mantarlar ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ve geniş getiren hayvanların midesinde toprak kobalt içeriğine bağlı olarak oluşan, esansiyel suda çözünen bir mikronütrienttir [17].

Kobalamin emilimi birkaç adımı içerir: gastrik asit ve pepsin etkisiyle proteinlerden ayrılır; ardından tükürük bezleri tarafından üretilen R proteine bağlanır ve mide tarafından üretilen intrinsik faktör ile birleşir. Bu adımları, intrinsik faktör-kobalamin komplekslerinin terminal ileumda emilimi takip eder. İnce bağırsakta R proteininin degradasyonu, midede üretilen intrinsik faktöre bağlanmaya ve ileal mukoza tarafından alınmasına olanak sağlar [18]. Yetişkinlerde esas olarak karaciğerde bulunan kobalamin depoları, yeterli alım olmadığında yaklaşık 12–36 ay dayanır [17].

Kobalamin, insanlarda iki enzimin kofaktörüdür: homosisteinden metionin oluşturmak için metil tetrahidrofolattan metil transferini gerçekleştiren metionin sentetaz ve sitrik asit döngüsü ara ürünü olan süksinil CoA sentezinde görev alan metil malonil-CoA mutaz [17]. Bu yollar, mitokondriyal metabolizma, immün yanıt, DNA bütünlüğünün korunması, nöronları çevreleyen miyelinin korunması ve normal kan hücresi oluşumuna katılan nörotransmitterlerin sentezi ile nörolojik fonksiyonlar için elzemdir [18].

Vitamin B12 eksikliği çok çeşitli belirti ve semptomlara yol açabilir: hematolojik (makrositik anemi, yorgunluk, halsizlik, solunum güçlüğü, pansitopeni), nörolojik (periferik nöropati, parestezi, ekstremitelerde duyusal kayıp, karıncalanma, uyuşma, vertigo, kortikospinal yol ve dorsal kolonların demiyelinizasyonu – ataksi), nöropsikiyatrik (irritabilite, duygu durum bozuklukları, psikoz, depresyon), bilişsel (halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük) veya glossit belirtileridir.

Anemi, makrositoz, polinöropati tanısı, nörodejeneratif hastalıklar veya psikoz ile başvuran tüm hastalarda kobalamin eksikliği dışlanmalıdır.

Yetersiz alım, genç yetişkinlerde düşük serum kobalaminin başlıca nedenidir ve dünya çapında yoksul nüfuslarda da temel nedendir; hayvansal kaynaklı gıdaların düşük tüketiminden kaynaklanır. İntestinal malabsorpsiyonu, kobalamin eksikliğinin birçok vakasını açıklar. Gıdalardan kobalamin emilimi için normal mide, pankreas ve ince bağırsak fonksiyonu gerekir; bu nedenle bağırsak rezeksiyonu veya rekonstrüksiyonu eksiklik riskini artırır. Eksikliğin en yaygın nedenleri, intrinsik faktör eksikliğinden kaynaklanan otoimmün pernisiyöz anemi ve gıda bağlı kobalamin malabsorpsiyonudur.

Her iki durum, 60 yaş üstü bireylerin yaklaşık %10–30'unu etkileyen kronik atrofi gastrit ile de sık görülür. Uzun süreli metformin kullanımı, birçok diyabet hastasını eksiklik riskiyle karşı karşıya bırakır.

Risk altında olan veya kobalamin tedavisi alan tüm hastalarda, klinik semptomların çözülmesi ve mevcut laboratuvar belirteçleri ile suplementasyonun yeterliliği en az yılda bir kez değerlendirilmelidir.

Kobalamin eksikliği riski taşıyan veya eksikliğinden şüphelenilen yetişkin hastalar, en az iki biyobelirteç (holo-transkobalamin ve metilmalonik asit) kombinasyonu ile taranmalı; serum kobalamin düzeyi ise alternatif bir belirteç olarak kullanılabilir.

1.7 B7 Vitamini (Biyotin)

Biyotin, insan vücudundaki tüm hücrelerde bulunur. Karboksilaz enzimlerinin kofaktörü olarak, yağ asidi, glikoz ve amino asit metabolizmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görev alır ve adaptif immün T ve NK hücrelerinin fonksiyonlarını etkiler [19]. Normal fetal gelişim için yeterli biyotin düzeyi elzemdir. Hücre döngüsünde biyotin biyotindaz enzimi aracılığıyla salınır; bu enzim aynı zamanda diyetdeki proteine bağlı biyotinin serbestleşmesinde de rol oynar. Biyotinin büyük kısmı ince bağırsakta emilir, ancak bir kısmı bağırsak mikrobiyotası tarafından sentezlenebilir ve kolonda emilebilir.

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), sağlıklı yetişkinler için yeterli biyotin alımını 40 µg/gün olarak önermektedir [20]. Batı ülkelerinde biyotinin başlıca kaynakları yumurta sarısı, süt, maya, bazı organ etleri ve multivitamin takviyeleridir.

Genel popülasyonda biyotin eksikliği, biyotinin geniş besinsel dağılımı nedeniyle nadirdir. Eksiklik, dermatolojik belirtiler (ör. dermatit, alopesi) ve ataksi gibi nörolojik komplikasyonlara yol açabilir [21]. Eksiklik gelişme riski taşıyan durumlar arasında kronik alkol kullanımı, Crohn hastalığı ve kolit gibi emilim bozuklukları, kısa bağırsak sendromu, çölyak hastalığı, ağır malnütrisyon, sigara kullanımı ve gebelik yer alır. Uzun süreli antibiyotik kullanımı, biyotin üreten bakterilerin yok olmasına neden olabilir.

Biyotin düzeyi, biyotin eksikliğini düşündüren klinik semptomlar ve yetersiz alım öyküsü varlığında değerlendirilmelidir. Biyotin düzeyi doğrudan kan ve idrarda biyotin ölçümüyle belirlenmeli, ayrıca biyotindaz aktivitesi tayini ile tamamlanmalıdır.

1.8 C Vitamini

C vitamini, askorbik asit ve onun okside formu olan dehidroaskorbik asidi (DHA) kapsar. Tüm biyokimyasal işlevleri elektron donasyonu esasına dayanır. İnsanlarda C vitamini, dolaşımdaki başlıca antioksidandır ve aynı zamanda diğer antioksidanların, özellikle alfa-tokoferol ve glutatyonun rejenerasyonunda önemli rol oynar. Ayrıca C vitamini, bağışıklık fonksiyonunun güçlenmesine ve yara iyileşmesine katkıda bulunur; katekolaminler, kortizol ve karnitin sentezinde kofaktör olarak görev yapar [22].

Askorbik asit ince bağırsaktan emilir. Plazmada serbest indirgenmiş formda bulunur ve hücreler tarafından kolayca alınır. Fazla miktardaki askorbik asit idrarla atılır [23].

C vitamini eksikliği, peteşi, morarma, inflamasyonlu ve kanayan diş etleri, artralji ve bozulmuş yara iyileşmesi gibi çok sayıda klinik belirtille seyreden skorbut hastalığına yol açar. Skorbutün patognomonik bulgusu tirbuşon (mantar burgusu) saçlardır. Daha hafif eksiklik durumlarında diş eti inflamasyonu ve yorgunluk görülebilir. Bebeklerde kemik büyümesi ve kemikleşme süreçlerinde bozulma meydana gelebilir [23].

C vitamini durumunun değerlendirilmesi, doğrudan ölçüm yöntemlerinden oluşur: yakın zamanda alınan miktarı belirlemek için plazma C vitamini ölçümü veya tüm vücut rezervini değerlendirmek için lökosit C vitamini ölçümü kullanılır. Sigara kullanımı, hızlanmış yıkım (turnover) nedeniyle plazma vitamini düzeylerini belirgin şekilde düşürür ve mevcut öneriler bu tür bireyler için daha yüksek alım miktarlarını gerektirmektedir. İnflamasyon varlığında plazma konsantrasyonları, yeniden dağılım (görünür eksiklik) veya artan metabolik kullanım ve vücut sıvılarıyla kayıplar (gerçek tükenme) sonucu belirgin şekilde azalabilir [7].

1.9 A Vitamini (Retinol)

A vitamini, yağda çözünen bir vitamin ve bir prohormondur. Ön maddesi olan retinolden iki farklı aktif metabolit oluşur: retinoik asit ve retinal. Retinol ve retinal, görme fonksiyonu ile üreme fonksiyonundan sorumludur. Retinoik asit ise özellikle mukozal membranlarda hücresel büyüme ve farklılaşmayı düzenler [24]. Ayrıca, vitamin A bağışıklık sisteminde de önemli bir rol oynar.

A vitamini ve karotenoidler dahil olmak üzere yağda çözünen mikronütrientler gastrointestinal sistemde lipidlerle birlikte emilim gösterir ve emilim büyük olasılıkla ince bağırsağın üst yarısında gerçekleşir. Vitamin A, plazmada kendine özgü taşıyıcı proteini olan retinol bağlayıcı protein (RBP)'e bağlı olarak dolaşır. RBP, prealbumin (transtiretin) ile birlikte daha büyük bir kompleksin parçasıdır. RBP serum retinolünde azalmaya yol açan bir negatif akut faz proteinidir [25]. İnflamasyon ayrıca A vitamini emilimini azaltır, gereksinimi ve idrarla kaybını artırır; bu faktörlerin birlikte etkisi vitamin A eksikliğin gelişimine katkıda bulunabilir [26].

A vitamini gereksinimi için ortama ihtiyaç retinol aktivite eşdeğeri (RAE) olarak ifade edilir. RAE, gıdalardan emilen retinol ve karotenoid miktarına dayalıdır. Yetişkinler için önerilen günlük alım miktarı kadınlarda 700 mg RAE, erkeklerde ise 900 µg RAE'dir [7]. Temel besin kaynakları karaciğer, et, balık, peynir ve tereyağı gibi süt ürünleri; bitkisel kaynaklar ise tatlı patates, havuç, fasulye, ıspanak, brokoli ve mangodur. Önerilen alımın altında bir A vitamini alımı durumunda, karaciğer depoları yaklaşık 6 ay boyunca vücut fonksiyonlarını sürdürebilecek düzeydedir.

Malabsorpsiyon varlığı araştırılan hastalarda serum retinol ve retinil esterleri (mümkünse) ölçülmelidir. A vitamini serum retinol düzeyiyle değerlendirilir. Serum/plazma retinol konsantrasyonları, artan inflamasyonla birlikte azalır [27].

A vitamini eksikliği, rodopsin sentezinin yetersizliğine bağlı olarak gece körlüğüne, bitot lekeleri (konjonktivada gri/beyaz, köpüksü görünüm) ve kseroftalmiye neden olur. Ana klinik bulgu olarak solunum yolu enfeksiyonlarına karşı duyarlılık artışı da gözlenir [28].

Eksiklik, kronik karaciğer hastalığı, kronik alkol kullanımı, kronik böbrek hastalığı, kısa bağırsak sendromu ve obezite gibi durumlarda araştırılmalıdır. Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde serum retinol düzeyleri sıklıkla yüksek bulunur, bu nedenle bu dönemde A vitamini takviyesi önerilmez. Ancak bu artış geçicidir, karaciğer depoları tükendiğinde düzeyler düşer ve A vitamini eksikliği gelişebilir.

1.10 D Vitamini (Kalsiferol)

1928 yılında Nobel Kimya Ödülü, Adolf Windaus'a D vitamini üzerine yaptığı çalışmalar nedeniyle verilmiştir. D vitamini, yağda çözünen bir vitamin ve prohormondur. Aslında klasik anlamda bir vitamin değildir; çünkü yeterli UV-B ışınlarına maruz kalındığında kolesterolden endojen sentezi mümkündür. Bu nedenle, D vitamini takviyesi almayan bireylerde mevsimsel değişkenlik gösteren serum D vitamini düzeyleri gözlenmektedir. D vitamini ayrıca besinlerle (ör. yağlı balıklar, yumurta) alınabilir ancak bu miktar genellikle gereksinimi karşılamada yetersiz kalır. Diğer vitaminlerin aksine D vitamini vücutta iskelet ve kardiyak kaslar, kemik, immün hücreler ve endokrin organlar dahil olmak üzere birçok dokuda D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla etki gösterir. D vitamininin aktif formu olan kalsitriol [1 α , 25-dihidroksivitamin D₃; 1,25(OH)₂D₃], osteogenez, kalsiyum homeostazi, hücrel farklılaşma ve immün yanıtların düzenlenmesinde önemli roller oynar.

D vitamininin klasik etkileri, kemik ve mineral (kalsiyum, fosfor) metabolizmasıdır, hedef organları kemik, bağırsak ve böbreklerdir. D vitamininin non-klasik pleiotropik etkileri de bulunmaktadır. Son yıllarda D vitamini, inme, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü (MI), koroner arter hastalığı (KAH) gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile diyabet, çeşitli kanser türleri ve üreme sağlığı üzerindeki olası etkileri nedeniyle yoğun ilgi görmektedir [29].

D vitamini, steroid hormon gibi davranarak doğrudan gen ekspresyonu üzerinde etki eder ve çok sayıda genin düzenlenmesinde rol alır.

D vitamini eksikliği, serum 25(OH)D düzeyinin <50 nmol/L veya <20 ng/mL olması olarak tanımlanır. Avrupa nüfusunun yaklaşık %40'ı D vitamini eksikliği göstermekte, %13'ünde ise ciddi eksiklik (plazma konsantrasyonu <30 nmol/L) görülmektedir [30]. Yetişkinlerde önerilen günlük oral D vitamini alımı 600–800 IU [31], D vitamini eksikliği açısından risk altındaki bireylerde ise 1500–4000 IU'dir [32, 33]. Günlük D vitamini alımı üst sınırı 4000 IU'dir ancak Endokrin Derneği tarafından D vitamini eksikliği açısından "risk altında" olan hastalar için 10.000 IU'luk daha yüksek bir üst sınır önerilmiştir [32]. Beslenme desteğine ihtiyaç duyan hastalarda D vitamini eksikliği sık olup gereksinimleri daha yüksek olabilir. Ancak enteral beslenme ürünleri genellikle günde 400 IU, parenteral multivitamin preparatları ise ampul başına yaklaşık 200 IU D vitamini içerir.

Native D vitamini metabolitleri olan D₃ (kolekalsiferol) ve D₂ formları, yalnızca ileri evre kronik böbrek hastalığı veya hipoparatiroidizm gibi özel durumlarda kullanılan aktif 1,25(OH)₂D (kalsitriol) formundan ayırt edilmelidir.

D vitamini eksikliği, kalsiyum emiliminin bozulmasına ve sekonder hiperparatiroidizme yol açar, raşitizm/osteomalazi günümüzde hala yaygın olan klasik ciddi D vitamini eksikliği hastalığıdır. Özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığında artış sık görülen bir bulgudur. Eksiklik, kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarında, malabsorpsiyon durumlarında, bariatrik cerrahi sonrası ve obez bireylerde araştırılmalıdır.

D vitamini toksisitesi nadir görülmekle birlikte mümkündür. Semptomları arasında hiperkalsemi, hiperkalsiüri, baş dönmesi ve böbrek yetmezliği yer alır ve bu etkiler genellikle yüksek kalsiyum düzeylerine bağlıdır [34]. Toksikite genellikle kasıtlı veya yanlışlıkla yüksek doz alımı (tek seferde milyon IU veya günlük >10.000–100.000 IU), üretim hataları (özellikle regülasyonsuz ürünlerde) ya da genetik yatkınlıklar (ör. CYP24A1 fonksiyon kaybı mutasyonları veya idiyopatik infantil hiperkalsemi) sonucunda ortaya çıkar [35].

1.11 E Vitamini (Tokoferol)

E vitamini doğal olarak oluşan sekiz formdan oluşur, ancak insan plazmasında yalnızca alfa formları korunur; tokoferoller uzun doymuş bir yan zincire sahip bir halka sistemine sahipken tokotrienoller doymamış bir yan zincire sahiptir. E vitamini takviyeleri, genellikle α -tokoferol esterleri şeklindedir.

E vitamini, en önemli yağda çözünen antioksidan olarak görev yapar. Hücre zarlarında evrensel olarak bulunması sayesinde, oksidatif stres kaynaklı lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlar.

E vitamininin intestinal absorpsiyonu rölatif olarak zayıftır ve etkin emilimi için misel oluşumu, enterositlere alım, şilomikron sentezi ve absorpsiyonu gereklidir. E vitamini içeren şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından alınır ve sonrasında E vitamini dolaşıma çok düşük yoğunluklu lipoproteinler içinde salınır. E vitamini, lipoproteinler ve doku lipidleri arasında hızla yer değiştirir.

Eksikliği insanlarda nadirdir ancak şiddetli malnütrisyon veya kısa bağırsak sendromu, çölyak hastalığı gibi yağ emilim bozukluğu bulunan olgularda görülebilir. Başlıca klinik bulgular arasında periferik nöropati, ataksi, iskelet kas miyopatisi ve pigmente retinopati yer alır.

E vitamini düzeyi, plazma veya serumda α -tokoferol düzeyinin kantitatif ölçümüyle değerlendirilir. Plazma α -tokoferol düzeyi, lipoproteinler ve kolesterol ile pozitif korelasyon gösterir bu nedenle E vitamini düzeylerinin lipid oranına göre (α -tokoferol / kolesterol) ifade edilmesi önerilmektedir. Plazma E vitamini düzeyleri kolaylıkla ölçülebilir, ancak alım miktarıyla ilişkisi net değildir yine de çok düşük alımı doğrulamak için kullanılabilir.

1.12 K Vitamini

K vitamini, her biri sübstitüe naftokinonlara dayanan iki ana lipitte çözünen bileşik ailesinden oluşur; bitki formu olan fillokinonlar (K1), bir fitil grubu içerir ve hayvansal kökenli olan menakinonlar (K2) bağırsaktaki bakteriler tarafından üretilir [7]. K2 vitamini çeşitli alt tiplere ayrılır; bunların en önemlileri 4, 7 ve 8 izoprenil yan zincir içeren K2-4, K2-7 ve K2-8'dir [36]. İnsanlarda kalın bağırsakta bulunan *Escherichia coli* gibi anaerob bakteriler, uzun zincirli menakinon türevlerini (MK-7–MK-11) sentezler.

K1 vitamini, bazı proteinlerdeki – özellikle kan pıhtılaşma faktörlerindeki (proteinler C, S, M, Z, faktör VII, IX, X ve protrombin) – glutamat asit kalıntılarının gama-karboksilasyonu için gereklidir.

K2 vitamini, osteokalsin (ucOC) ve matriks Gla proteininin (ucMGP) karboksilasyonunda ko-faktör olarak görev yaparak kemik oluşumunu destekler, damar duvarında kalsiyum birikimini önler, böylece arteriyel sertleşmeden ve böbrek taşı oluşumundan koruyucu etki gösterir.

K2-7, RANK ligandı (RANKL) için bir tuzak reseptörü olan osteoprotegerini yukarı regüle ederek kemik kaybını yönetmede faydalıdır ve böylece kemik rezorpsiyonunu engeller.

K1 vitamini öncelikli olarak karaciğerde tutulup hızla atılırken, K2 vitamini karaciğerde etki eder ve dolaşıma katılır. Sonuç olarak, VK2 tüm vücutta, karaciğerde yeniden kullanım da dahil olmak üzere, kullanılabilir hale gelir. K2 vitamininin RDI olarak ihtiyacı, K1 vitamininin ihtiyacından ayrıdır.

Filokinon, diyetten şilomikron bileşeni olarak emilir ve dolaşımında VLDL ve LDL içinde taşınır. Bakteriler tarafından sentezlenen menakinonların toplam vitamin K alımına rölatif katkısı tam olarak bilinmemektedir ancak genellikle ekzojen K vitamini alımı gereklidir.

K vitamini eksikliği, hipoprotrombinemiye, protrombin zamanında uzamaya ve kanama eğiliminde artışa yol açar. Diğer semptomlar ise yetersiz kemik gelişimi, osteoporoz ve artmış kardiyovasküler hastalık riski olabilir.

K vitamini düzeyi klasik olarak protrombin zamanı ile değerlendirilir ancak bu duyarlı bir belirteç değildir. Bu ölçüm ağır eksikliklerin tanısında kullanılabilir ama araştırma amaçlı çalışmalarda giderek artan şekilde plazma filokinon (K1 vitamini) düzeyi ve karboksillenmemiş protrombin veya osteokalsin oranı kullanılmaktadır.

K vitamini düzeyi yağ emilim bozukluğu, ciddi karaciğer hastalığı, malnütrisyon, absorbe edilmeyen antibiyotik kullanımı ve antikoagülan (K vitamini antagonisti) tedavisi alan bireylerde endişe vericidir; bu durumlarda kan pıhtılaşmasının düzeltilmesi için yüksek dozda K vitamini alımı gerekebilir [7].

1.13 Vitaminler – Metabolik Stresin Etkilerinin Özeti

Ciddi hastalık birkaç yol ile vitamin metabolizmasını etkiler:

- Metabolik hızın artması, özellikle metabolik yollarda koenzim olarak görev yapan suda çözünen vitaminler için gereksinimi artırır.
- Artmış oksidatif metabolizma, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini yükseltir. Bu durum antioksidan vitaminlerin (özellikle E ve C vitamini) kullanımında artışına yol açar.
- Vücut sıvılarında vitaminlerin dağılımı değişir. Birçok vitaminin plazma konsantrasyonu azalır; bu kısmen taşıyıcı proteinlerdeki azalmaya bağlıdır. Örneğin, A vitamini düzeyi, retinol bağlayıcı protein konsantrasyonundaki akut düşüşe paralel olarak azalır. C vitamini konsantrasyonu hücre içine artmış alım ve metabolik tüketimdeki artış nedeniyle düşer.
- Vücuttan vitamin kaybı artabilir; örneğin suda çözünen vitaminler, renal diyaliz sırasında veya vücut sıvılarıyla kaybedilebilir.

1.14 Klinik Pratikte Vitamin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Vitamin durumunun laboratuvar değerlendirmesi, klinik şüpheyi doğrulamak amacıyla yapılabilir. Bazı testler rutin olarak, bazıları ise araştırma amaçlı olarak mevcuttur. Ancak, analizlerin işlem süresi uzun ve maliyeti yüksek olduğundan, sonuçlar 1-2 hafta içinde alınabilir. Çok çeşitli testler mevcut olabilir ve çoğu vitaminin veya bunları içeren enzim reaksiyonlarının hücre içi (eritrositler veya lökositlerde) ölçümü için yöntemler, bu testleri yalnızca plazmada yapılan ölçümlerden daha spesifik hale getirir [37]. En çok kullanılan ölçümler 25-hidroksi vitamin D, plazma vitamin B12 veya plazma/eritrosit folik asit konsantrasyonu ölçümleridir.

2. Klinik Nütrisyonunda Vitaminler

Yeterli miktarda eser element ve vitamin sağlanması, hem parenteral hem de enteral yolla uygulanan tüm beslenme desteklerinin ayrılmaz bir parçasıdır.

2.1 Eksiklik Riski olan Bireyler

Bir hasta beslenme desteğine başladığında, vücudunda bir veya daha fazla temel besin ögesi eksikliği gelişebilir. Bunun boyutu çeşitli faktörlere bağlı olacaktır:

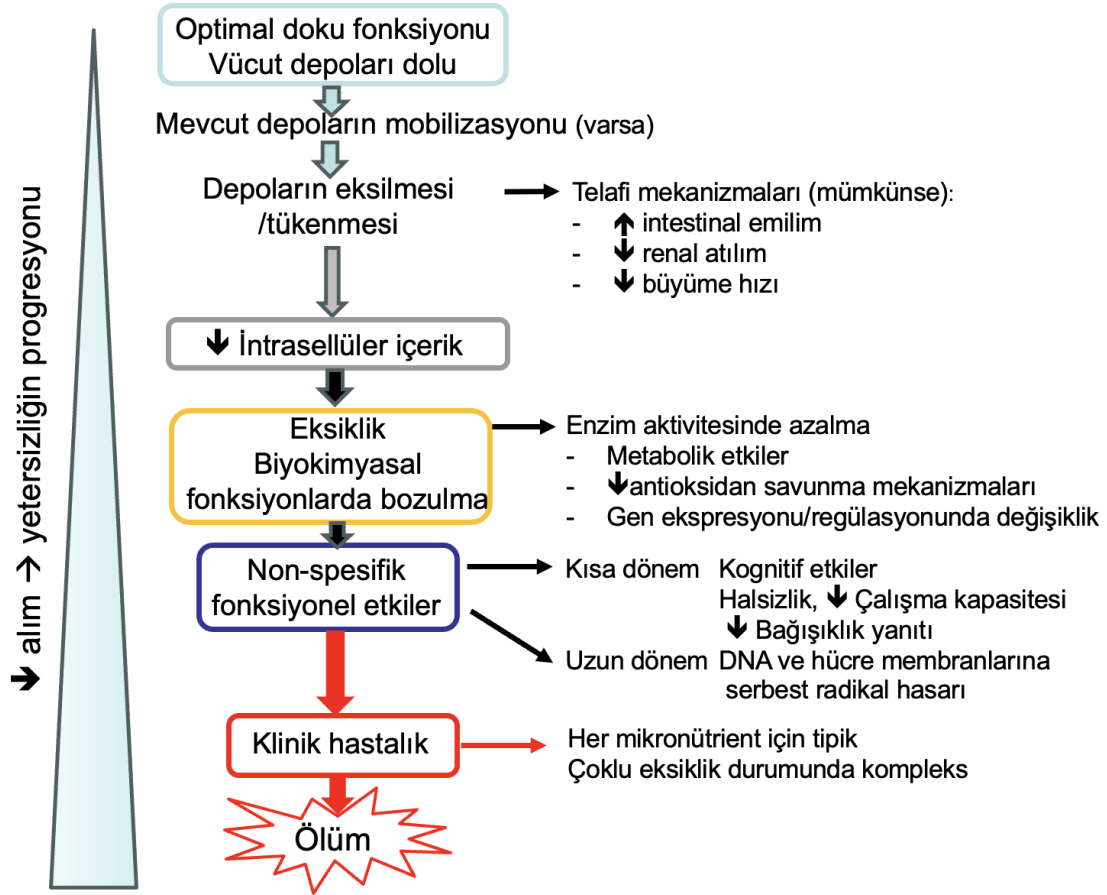
- Hastanın hastaneye yatışı sırasındaki beslenme durumu. Mevcut hastalık, anoreksiya dönemi veya besinlerin yetersiz sindirimi ve emilimi ile sonuçlanmış olabilir.
- Cerrahi veya başka bir tedavi sonucu hastanede yatarken yetersiz besin alımının süresi ve şiddeti.
- Artmış kayıplar: Örneğin, diyalizat sıvısı, suda çözünen vitaminler açısından zengindir.
- Ayrıca, bazı bireylerde günlük vitamin gereksinimi artmış olabilir; bu, kısmen artmış kayıpları karşılamak, kısmen de metabolik gereksinimleri karşılamak içindir. Bu durum, özellikle bir katabolik dönemin ardından hastaların anabolik hale gelmesi veya çocuklarda normal büyümenin yeniden başlaması sırasında önemlidir.

Alkolizm, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı vb. gibi durumlar bu tür eksikliklere yatkınlık yarattığından, olası mikronütrient eksikliklerinin tespiti her hastanın beslenme değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. Öğrenciler, tıp ve cerrahi uygulamalarda daha sık rastlanan eksiklik ilişkilerini öğrenmeli ve bunların ortaya çıkabileceği durumlara karşı dikkatli olmalıdır.

2.2 Klinik Eksiklik Sendromları ve Subklinik Eksiklik Durumları

“Klasik” beslenme eksikliği, genellikle tipik bulgular ve semptomlar içeren kompleks bir sendrom ile sonuçlanır ve bu bulgular her bir vitamin ve eser element için artık tam olarak tanımlanmıştır. Bu sendromlar, temel mikronütrientlerin ilk kez tanımlanmasının temelini oluşturmuş ve günümüzde, şiddetli eksikliğin beslenme üzerindeki sonuçları ile klinik olarak belirgin eksikliği önlemek için gerekli alım miktarı konusunda makul bir anlayışa ulaşılmıştır.

Bununla birlikte, artık açıktır ki, bir birey bir veya birden fazla mikronütrientin giderek daha ciddi bir tükenmesine doğru ilerlediğinde, biyokimyasal veya fizyolojik sonuçları olan bir dizi evreden geçer. Böyle bir suboptimal beslenme durumunun metabolik veya fizyolojik maliyeti genellikle net değildir; ancak genel kabul, bozulmuş metabolizmanın muhtemelen olumsuz etkilere yol açacağıdır. Benzer şekilde, spesifik ve lokalize doku eksiklikleri meydana gelebilir ve bu durum patolojik değişikliklere yol açabilir. Bu tür durumlar, subklinik eksiklik olarak tanımlanabilir. Subklinik eksiklik durumunun gelişim süresi, her bir mikronütrient için farklıdır ve doku veya vücut depolarının niteliği ve miktarına bağlıdır. Yetersiz alımın progresif sonuçları, Şekil 1’de daha açık bir şekilde ifade edilmiştir.



Şekil 1.

Subklinik eksiklik durumu, mutlak veya rölatif olabilir. Buna göre, normal sağlık koşullarında gereksinimin altında bir alım, subklinik eksikliğe veya tipik klinik eksiklik sendromuna yol açabilir. Ancak, bazı hastaların hastalık süreçleri nedeniyle gereksinimleri önemli ölçüde artmıştır; bu nedenle, normalde yeterli kabul edilen bir alım, bu bireylerde rölatif olarak yetersiz olabilir ve subklinik eksiklik durumuna sebep olabilir. TPN’de vitamin ve eser element takviyeleri için yapılan önerilerin çoğu ve enteral beslenme ürünlerindeki içerikler, hastalıklarda artan gereksinimler göz önünde bulundurularak düzenlenmiştir.

2.3 Vitaminlerin Verilmesinin Optimizasyonu

Mikronütrientlerin optimal alımını tanımlamak çok zordur. Bir bireyin mikronütrient gereksinimleri, sağlık durumundaki normal gereksinimler, hastanın başvuru anındaki muhtemel beslenme durumu ve hastalık sürecinin devam eden etkileri dikkate alınarak makul bir şekilde değerlendirilebilir. Günümüzde ticari olarak temin edilebilen enteral beslenme ürünleri ve intravenöz katkılar kullanılarak sağlanan bu düzeydeki mikronütrient sağlanması, çoğu durumda eksiklik gelişimini önlemede yeterli olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, doku fonksiyonunu en iyi şekilde desteklemek için mikronütrient sağlanması hâlen tam olarak tanımlanmamıştır. Mikronütrient sağlanmasının fonksiyonel optimizasyonu, özellikle antioksidan sistem ve immün sistem açısından değerlendirilebilir.

Son on yılda yapılan iyi kontrollü klinik çalışmalar, yüksek doz mikronutrient monoterapisinin, inflamasyon ve oksidatif stres artışı olan hastalarda faydalı etkiler göstermediğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, günümüzde yalnızca bazal ihtiyaçların karşılanması önerilmektedir. Yaşam boyu TPN'ye bağımlı hasta sayısının artması, uzun dönemde yeterli mikronutrient sağlanmasını, beslenme tedavisinin önemli bir parçası haline getirmiştir.

2.4 Avrupa Rehberleri

2022 yılında, ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) mikronutrient rehberi yayımlanmıştır. Bu rehber, günlük klinik beslenme pratiğinde mikronutrient durumu değerlendirmesi, izlem ve reçetelendirme ile ilgili bilgiler ve öneriler sunmaktadır. Kılavuzda, mikronutrientlerin başlıca fonksiyonları, optimal analitik yöntemler, inflamasyonun etkisi ve potansiyel toksisite detaylı olarak açıklanmaktadır. Ayrıca, risk altındaki hastalıklarda enteral veya parenteral beslenme sırasında izlenmesi gereken günlük vitamin ve eser element sağlanması ile ilgili öneriler de sunulmuştur (bkz. Tablo 2, ESPEN mikronutrient rehberinin Tablo 15'inden türetilmiştir [7]).

Bu tablo ayrıca, gastrointestinal kayıplar gibi sürekli artan kayıpları olanlar, sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) alanlar, hipermetabolik durumdaki hastalar, gebelik, kritik hastalık dönemi, ve yatış öncesi malnütrisyonu olan hastalar gibi artmış gereksinimi olan hastalar için özel öneriler içermektedir.

Tablo 2

ESPEN günlük eser element ve vitamin alımı önerileri 2022 (tüm değerler g/100 kcal'dir) (Rehberdeki Tablo 15'ten alınmıştır [7])

Vitaminler	PN: Evde veya uzun süreli PN A	Yüksek gereksinimli PN ^a B	1500 kcal EN'de ^b C	Yüksek gereksinimli 1500 kcal EN'de ^c	DRI	EC direktifi ^d : 1500 kcal için min - max [41]
Yağda çözünen						
A Retinol^e	800 - 1100 µg	1100 µg	900 - 1500 µg	1500 µg	700 - 900 µg	525 - 2700 µg
D3 Kolekalsiferol	200 IU / 5 µg	800 - 1000 IU/ 20 - 25 µg	25 µg	30 µg	15 - 20 µg	7.5 - 37.5 µg
E α- tokoferol	9 - 10 mg	20 mg	15 mg	40 mg	15 mg	7.5 - 45 mg
K2 menakinon	150 µg ^f	1 - 10 mg ^g	120 µg	Same as C	90 - 120 µg	52.5 - 300 µg
Suda çözünen						
B grubu vitaminleri	En az sağlanmalı^h		En az sağlanmalı^h			
B1 Tiamin	2.5 mg	100 - 200 mg	1.5 mg	100 mg	1.1 - 1.2 mg	0.9 - 7.5 mg
B2 Riboflavin	3.6 mg	10 mg	1.2 mg	10 mg	1.1 - 1.3 mg	1.2 - 7.5 mg
B3 Niasin	40 mg	A ile aynı	18 mg	40 mg	11 - 16 mg	13.5 - 45 mg

B6 Piridoksin	4 mg	6 mg	1.5 mg	7.5 mg	1.5 – 1.7 mg	1.2 – 7.5 mg
B7 Biotin	60 µg	A ile aynı	30 µg	75 µg	30 µg (AI)	11.25 – 112.5 µg
B9 Folik asit	400 µg	600 – 1000 µg	330 – 400 µg DFE	500 µg	400 µg DFE	150 – 750 µg
B12 Siyanokobalamin	5 µg	A ile aynı	> 2.5 µg	7.5 µg	2.4 µg	1.05 – 10.5 µg
C Askorbik asit	100 - 200mg	200 – 500 mg	100 mg	200 mg	75 – 90 mg	33.75 – 330 mg

Kısaltmalar: EN = enteral nütrisyon, FSMP = Özel tıbbi amaçlı gıda, PN = parenteral nütrisyon, AI = Yeterli Alım, DFE = diyet folat eşdeğeri. DRI = Diyetle referans alım

- Gastrointestinal kayıplar, sürekli renal replasman tedavisi, hipermetabolik veya PN'ye başlamadan önce tükenmiş olanlar ve gebelik gibi devam eden artan kayıplara sahip hastalarda artan gereksinimler ortaya çıkabilir.
- Yukarıdaki EN önerileri, EN genellikle mililitre cinsinden reçete edildiği için birçok kişi için kafa karıştırıcı olan 1500 kcal/gün için formüle edilmiştir. Bu kavram, klinik olarak gerçekçi miktarlarda besin verirken minimum gereksinimleri karşılamayı amaçlamaktadır. Uluslararası araştırmalar, bu enerji miktarının en yaygın olarak reçete edilen hedef olduğunu gösterirken, besin miktarı genellikle bunun altındadır ve genellikle yaklaşık 1000 kcal/gün verilir. Tüm MN'ler EN formülüne dahil edildiğinden, sağlanan her MN miktarı, sağlanan besin hacmine bağlıdır [42]. **Tablo 2b**, yaygın bir 1 kcal/ml EN ürünü örneği üzerinden, 3 farklı enerji düzeyiyle verilen 8 seçilmiş mikronütrientin miktarını, DRI ve EC direktifi ile karşılaştırarak göstermektedir.
- Kritik hastalık sırasında ve malnütrisyon (NRS 5) nedeniyle akut yatışı olan hastalarda artan gereksinimler: IV destek ihtiyacını önlemek için en fazla 15 gün boyunca takviye olarak tasarlanmıştır.
- EC direktifi [25], özel tıbbi amaçlı gıdaların (FSMP) içeriklerini düzenler. Direktif, her 100 kcal başına miktarları belirtir. Bu sütun, günlük 1500 kcal için FSMP'deki minimum ve maksimum eser element içeriklerini göstermektedir.
- Retinol, retionol ve retinil esteri içerir.
- PN sırasında vitamin K gereksinimi genellikle lipid emülsiyonları ile karşılanır; uzun süreli kullanım durumunda vitamin K düzeyi kontrol edilmelidir.
- Yüksek doz, koagülopati durumunda uygulanır (beslenme ile ilgili değildir).
- Suda çözünen vitaminler için önerilen miktarlar minimum değerlerdir; genellikle daha fazla miktarın güvenle verilebileceği kabul edilir.

Hastalara reçete edilen enerji miktarı, hastanın yaşı, vücut büyüklüğü ve metabolik durumuna göre değişir ancak gerçekte alınan enerji miktarı genellikle bundan da farklıdır. Bazı çalışmalar, ortalama olarak hastaların yaklaşık 1500 kcal/gün aldığını göstermektedir, bu nedenle bu değer, kılavuzlarda referans olarak kullanılmaktadır.

Tablo 3, 1 kcal/ml veren tipik bir ticari ürün (burada " XYZ®" olarak adlandırılır) kullanılarak mikronütrient verilmesine dair pratik bir örnek göstermektedir. Bir hastaya gerçekte verilen enerji miktarına (900, 1500 veya 1800 kcal/gün) bağlı olarak, enerji ihtiyaçlarını karşılamak için reçete edilen aynı ürün, diğer MN'lerin ihtiyaçlarını yalnızca kısmen (bazı vitaminler ve demir) veya tamamen karşılayacak, hatta bazı durumlarda DRI'yi hafifçe aşacaktır; bu da Avrupa Konseyi tarafından kabul edilen aralığa bakıldığında bir sorun teşkil etmemektedir.

Tablo 3

Hastaların aldığı MN miktarları, 500 ml'lik torbalarda sunulan "XYZ" ürünü kullanılarak sağlanan enerji miktarına bağlı olarak değişmektedir (500 ml'deki MN içeriği 2. sütunda gösterilmiştir) - eser elementler için LLL-44-1'e bakınız (aşağıda bazı örnekler verilmiştir). Mavi-kalın değerler, DRI'ların bu miktar kapsamında olmadığını göstermektedir.

Mikronütrient	„XYZ“ içerik	Reçete edilen/alınan miktar:			Yetişkinler için DRI	EC direktifi [41]
	500 ml'lik torba 1 kcal/ml	900 kcal	1500 kcal	1800 kcal		
Vit. A µgRE	350	630	1050	1260	700-900	525-2700
Vit. D µg	5	9	15	18	15-20	7,5 - 37,5
Vit. E mgTE 1.3	6,5	11,7	19,5	23,4	15	7,5 - 45
Vit. B1 (tiyamin) mg	0,65	1,17	1,95	2,34	1.1-1.2	0.9-7.5
Vit. B2 (riboflavin) mg	0,85	1,53	2,55	3,06	1.1-1.3	1.2-7.5
Vit. B3 (niyasin) mg 1.6	8	14,4	24	28,8	11 - 16	13.5-45
Vit B5 (pantotenik) mg	2,35	4,23	7,05	8,46	5	2.25-22.5
Vit. B6 (piridoksin) mg	0,8	1,4	2,4	2,9	1.5-1.7	1.2-7.5
Vit B7 (biotin) µg	25	45	75	90	30	11.25-112.5
Vit. B12 (siyanolkobalamin) µg	1,35	2,4	4,1	4,9	2.4	1.05-10.5
Vit.B9 (folik asit) µg	133,5	240	401	481	400	150-750
Vit. C mg 6.7	33,5	60,3	100,5	120,6	75-90	34-330
Vit. K (filokinon) µg	33,5	60	101	121	90-120	52.5-300
Bakır µg	0,665	1,2	2,0	2,4	0,9	0.9-7.5
Demir mg	6,5	11,7	19,5	23,4	30	7.5 - 30
Selenyum µg	33,5	60,3	100,5	120,6	55	37.5-150
Çinko mg	6	10,8	18,0	21,6	8 - 11	7.5 -22.5

2.5 Farmasötik Yöner

Vitaminlerin toksisite riski: Suda çözünen vitaminler genellikle yüksek dozlarda verilseler bile toksik etkiler açısından neredeyse risksiz kabul edilmektedir. Ancak yağda çözünen vitaminler ve eser elementlerin güvenli ve yeterli doz aralığı çok daha dardır. Aşırı miktarda D vitamini verilmesi yalnızca hiperkalsemiye yol açmakla kalmaz, aynı zamanda uzun süreli TPN uygulamalarında metabolik kemik hastalıklarıyla da ilişkilendirilmiştir. A vitamini toksisitesi, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda TPN sırasında gözlemlenmiştir. E vitamini toksisitesi ise, TPN'de yıllarca uygulanmış olsa dahi son derece nadirdir; bu durum, E vitamini ile zenginleştirilmiş omega-3 PUFA emülsiyonları kullanılsa bile geçerlidir.

İlaç etkileşimleri: Besin öğeleri arasında veya bireysel mikronutrientlerle infüzyon poşetleri ve uygulama setleri arasındaki etkileşimlerin minimuma indirilmesine özen gösterilmelidir. Yapay veya gün ışığının etkilerini azaltmak özellikle A ve E vitamini için

önemlidir. Poşetin korunması ve yağ emülsiyonlarının varlığı, bu etkiyi minimize eder. İz elementlerle kimyasal etkileşimler, özellikle bakırın C vitamini üzerindeki oksidatif etkisi, infüzyondan hemen önce eklenmesiyle azaltılabilir. Vitaminlerin oksidasyonu ise çok katmanlı poşetlerin kullanımıyla en aza indirilebilir.

2.6 Klinik Pratikte Değerlendirme ve İzlem

Vitaminleri değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bazı testler **Tablo 1’de** gösterilmiştir. Cerrahi, travma, enfeksiyon veya birçok akut ya da kronik hastalık bağlamında inflamasyonun varlığı, kan düzeylerine dayalı durum değerlendirmesini karmaşık hâle getirir. C-reaktif protein (CRP) gibi bir belirteç kullanılarak yapılan çalışmalar, inflamasyonun birçok mikronutrientin dolaşımdan diğer organlara redistribüsyonuna yol açtığını ve bunun sonucunda çoğu mikronutrientin kan düzeylerinin düşük olduğunu açıkça göstermiştir [38]. Bu nedenle düşük kan düzeyleri, mutlaka eksiklik veya tükenme göstergesi değildir. Bu nedenle, herhangi bir mikronutrient analizi yapılırken CRP’nin de eş zamanlı olarak ölçülmesi önerilmektedir.

Beslenme desteği sırasında akut vitamin eksikliği nadirdir, ancak bazı vitaminler (ör. riboflavin) mikronutrient formülasyonundan çıkarılmışsa eksiklik görülebilir. Parenteral beslenme sırasında tiaminin verilmemesi, tiamin eksikliğine yol açabilir. Ayrıca bazı vitamin eksikliklerinin genellikle diğer vitamin eksiklikleriyle (örneğin, riboflavin eksikliği sıklıkla piridoksin, folat ve niasin eksiklikleriyle birlikte görülür) ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

PN sırasında, uzun süreli hipermetabolik durumlarda A vitamini eksikliği gelişebilir. A vitamini A ışığa duyarlıdır [39] ve fotodegradasyona uğrayabilir, bu nedenle uygulama sırasında ışık koruyucu malzeme kullanılmalıdır. Ayrıca infüzyon poşetlerine adsorpsiyon yoluyla da kayıplar meydana gelebilir. Uzun süreli parenteral beslenmede bu kayıplar periyodik izlem gerektirir. Benzer şekilde, C vitamini, parenteral beslenmede kararsızdır ve birinci dereceden kinetiklere göre hızla okside olur [40]. Bu degradasyon, karışımdaki oksijen miktarına, paketleme malzemesine, yüksek sıcaklıklara ve bakır gibi eser elementlerin katalizörlüğüne bağlıdır. Bu nedenle çok katmanlı poşetler kullanılmalı ve ışık koruması zorunlu olmalıdır.

Genel klinik uygulamada, vitaminleri değerlendirmek için mevcut laboratuvar testleri sadece belirli klinik bir sorun varlığında ve mikronutrient eksikliğinin doğrulanması gerektiğinde kullanılır. Eğer bu testler mevcut değilse ve eksiklik şüphesi varsa, özellikle suda çözünen vitaminlerin artırılmasıyla güvenli bir terapötik deneme yapılabilir. Enteral veya parenteral beslenme alan ve bir miktar intestinal emilim kapasitesi hâlen mevcut olan hastalara, oral veya enteral multi-mineral veya vitamin takviyesi de sağlanabilir. Alternatif olarak, sınırlı bir süre için intravenöz alım artırılabilir ve bu süreç dikkatli klinik izlemle yürütülmelidir.

3. Özet

Vitaminler, rölatif olarak küçük miktarlarda diyetle alınması gereken temel organik mikronutrientlerdir. Ancak, hem sağlığın sürdürülmesi hem de hastalıkların tedavisi için elzemdirler. Vitaminlerin fonksiyonları ve eksiklik durumları **Tablo 1’de** özetlenmiştir.

4. Referanslar

1. Johnson C, Fischer P, Thacher T, Topazian M, Bourassa M, Combs G, Jr. Thiamin deficiency in low- and middle-income countries: Disorders, prevalences, previous interventions and current recommendations. *Nutr Health*. 2019;25(2):127-51.
2. (IOM) IoM, Committee S. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. In: (US) NAP, editor. *The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health*. Washington (DC)1998. p. 196-305.
3. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J*. 2011;437(3):357-72.
4. Crook M. Methods for assessment of Thiamine (Vitamin B1). In: Harrington D, editor. *Laboratory assessment of vitamin status: Academic Press*; 2019. p. 149-64.
5. Sriram K, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):41-50.
6. Gibson GE, Hirsch JA, Fonzetti P, Jordan BD, Cirio RT, Elder J. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1367(1):21-30.
7. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2022;41(6):1357-424.
8. Friedli N, Baumann J, Hummel R, Kloter M, Odermatt J, Fehr R, et al. Refeeding syndrome is associated with increased mortality in malnourished medical inpatients: Secondary analysis of a randomized trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(1):e18506.
9. Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1352-60.
10. McMillan DC, Maguire D, Talwar D. Relationship between nutritional status and the systemic inflammatory response: micronutrients. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(1):56-67.
11. Chandel NS. NADPH-The Forgotten Reducing Equivalent. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2021;13(6).
12. Shenkin A TR. Trace elements and vitamins in enteral and parenteral nutrition. Prague: galen: Sobotka L, Allison S, Forbes A, Meier R, Schneider S, Soeters P, et al., editors. *Basics in clinical nutrition ESPEN*. 5th ed.; 2019. p. 258-65.
13. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B(6) and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. *Cells*. 2018;7(7).
14. Matarese LE, Dvorchik I, Costa G, Bond GJ, Koritsky DA, Ferraris RP, et al. Pyridoxal-5'-phosphate deficiency after intestinal and multivisceral transplantation. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):204-9.
15. Meera Viswanathan P, Rachel P. Urrutia, MD, MS, Kesha N. Hudson, PhD, Jennifer Cook Middleton, PhD, and Leila C. Kahwati, MD, MPH. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: A Limited Systematic Review Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US);; 2023.
16. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for folate. *EFSA Journal*. 2014;12(11):3893.
17. Hannibal L, Lysne V, Bjorke-Monsen AL, Behringer S, Grunert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27.
18. EFSA, Panel on Dietetic Products NaAN. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA Journal*. 2015;13(7):4150.
19. Agrawal S, Agrawal A, Said HM. Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016;311(3):C386-91.
20. Authority EEFS, Agostoni C, Berni Canani R, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Korhonen H, et al. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin. *EFSA Journal*. 2014;12(2):3580.
21. Saleem F SM. Biotin deficiency.: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls publishing. StatPearls Publishing LLC; 2022.
22. Spoelstra-de Man AME, Oudemans-van Straaten HM, Elbers PWG. Vitamin C and thiamine in critical illness. *BJA Educ*. 2019;19(9):290-6.

23. Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis.* 2016;22(6):463-93.
24. D'Ambrosio DN, Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients.* 2011;3(1):63-103.
25. Suri DJ, Tanumihardjo JP, Gannon BM, Pinkaew S, Kaliwile C, Chileshe J, Tanumihardjo SA. Serum retinol concentrations demonstrate high specificity after correcting for inflammation but questionable sensitivity compared with liver stores calculated from isotope dilution in determining vitamin A deficiency in Thai and Zambian children. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(5):1259-65.
26. Rubin LP, Ross AC, Stephensen CB, Bohn T, Tanumihardjo SA. Metabolic Effects of Inflammation on Vitamin A and Carotenoids in Humans and Animal Models. *Adv Nutr.* 2017;8(2):197-212.
27. Duncan A, Talwar D, McMillan D, Stefanowicz F, O'Reilly D. 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.
28. Timoneda J, Rodriguez-Fernandez L, Zaragoza R, Marin MP, Cabezueto MT, Torres L, et al. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients.* 2018;10(9).
29. Haider F, Ghafoor H, Hassan OF, Farooqui K, Bel Khair AOM, Shoaib F. Vitamin D and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cureus.* 2023;15(11):e49734.
30. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033-44.
31. Del Valle HB YA, Taylor CL, Ross AC. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2011.
32. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153-8.
33. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8.
34. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients.* 2018;10(8).
35. Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wojcik M, Rowinska E, et al. Biallelic mutations in CYP24A1 or SLC34A1 as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *J Appl Genet.* 2017;58(3):349-53.
36. Akbulut AC, Pavlic A, Petsophonsakul P, Halder M, Maresz K, Kramann R, Schurgers L. Vitamin K2 Needs an RDI Separate from Vitamin K1. *Nutrients.* 2020;12(6).
37. Berger MM, Talwar D, Shenkin A. Pitfalls in the interpretation of blood tests used to assess and monitor micronutrient nutrition status. *Nutr Clin Pract.* 2022.
38. Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DS. 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.
39. Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clin Nutr.* 2000;19(5):339-42.
40. Dupertuis YM, Ramseyer S, Fathi M, Pichard C. Assessment of ascorbic acid stability in different multilayered parenteral nutrition bags: critical influence of the bag wall material. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005;29(2):125-30.
41. Parliament E C. Commission delegated regulation (EU) 2016/128 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 for food for special medical purposes. *Off J EU.* 2016;25:30-42.
42. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day A, Dhaliwal R, Heyland D. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1728-37.