

T.C.  
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI  
BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

BESİNLERDE BULUNAN K<sub>1</sub> VE K<sub>2</sub> VİTAMİNİNİN  
PIŞIRME KAYIPLARI VE *İN VİTRO*  
BİYOERİŞİLEBİLİRLİKLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ahmet Nabi MERAL

İstanbul  
Aralık, 2019

**T.C.**  
**İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**  
**BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI**

**BESİNLERDE BULUNAN K<sub>1</sub> VE K<sub>2</sub> VİTAMİNİNİN PİŞİRME**  
**KAYIPLARI VE *İN VİTRO* BİYOERİŞİLEBİLİRLİKLERİNİN**  
**İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ahmet Nabi MERAL**

**Tez Danışmanı**  
**Dr. Öğretim Üyesi Mustafa YAMAN**

**İstanbul**  
**Aralık, 2019**

## TEZ ONAY FORMU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman



Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YAMAN

Üye



Dr. Öğr. Üyesi Jale ÇATAK

Üye



Dr. Öğr. Üyesi Gökçen GARİPOĞLU

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.



Prof. Dr. Ahmet Korhan BİNARK  
Enstitü Müdürü

## BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “Besinlerde Bulunan K<sub>1</sub> ve K<sub>2</sub> Vitamininin Pişirme Kayıpları ve *In Vitro* Biyoerişilebilirliklerinin İncelenmesi” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.



Ahmet Nabi MERAL

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana kılavuz olan değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YAMAN'a, araştırmalarımaya yardımcı olan ve hayatımın her anında bana destek olan başta ailem olmak üzere tüm dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ahmet Nabi MERAL

İstanbul - 2019

## ÖZET

### BESİNLERDE BULUNAN K<sub>1</sub> VE K<sub>2</sub> VİTAMİNİNİN PİŞİRME KAYIPLARI VE *İN VİTRO* BİYOERİŞİLEBİLİRLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Ahmet Nabi MERAL

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YAMAN

Aralık-2019, 60 Sayfa

Çalışmanın amacı, K vitamini kaynaklarının pişirme sırasında oluşabilecek vitamin kayıpları ile K vitaminlerinin biyoerişilebilirliklerinin karşılaştırılarak incelenmesidir. K vitamininin iki doğal formu olan; daha çok koyu yeşil yapraklı sebzelerde bulunan K<sub>1</sub> vitamini (fillokinon) ile bakteriler tarafından sentezlenen ve daha çok hayvansal gıdalarda bulunan K<sub>2</sub> vitamini (menakinon) ele alınmıştır. K<sub>1</sub> vitamini için 10 sebze (ıspanak, karalahana, pazı, semizotu, yeşil fasulye, dereotu, maydanoz, marul ve sivri biber) ve K<sub>2</sub> vitamini için 6 hayvansal gıda (dana kıyma, yumurta, tavuk göğüs eti, somon, çipura ve hamsi) seçilmiştir. Seçilen gıdaların pişirme sırasında oluşan K vitamini kayıpları incelendiğinde; kayıpların %2,8 ile %49,2 arasında değiştiği görülmüştür. Aynı gıdaların biyoerişilebilirlikleri incelendiğinde ise K<sub>1</sub> vitamini içeren gıdaların biyoerişilebilirlik oranlarının %0,2 ile %11,4 arasında olduğu bulunmuş, K<sub>2</sub> vitaminlerinin ise biyoerişilebilirlik oranlarının %39,7 ile %88,9 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Sonuçlar K<sub>2</sub> vitamini biyoerişilebilirlik yüzdelerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca seçtiğimiz gıdaların biyoerişilebilirlikleri incelendikten sonra en fazla katkıyı sağlayan gıdanın marul (41 µg/100 g), en az katkı sağlayanın ise yeşil fasulye ve maydanoz (2 µg/100 g) olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** K<sub>1</sub> vitamini, K<sub>2</sub> vitamini, İn Vitro, Biyoerişilebilirlik, HPLC

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF COOKING LOSSES AND *IN VITRO* BIOACCESSIBILITY OF VITAMINS K<sub>1</sub> AND K<sub>2</sub> IN FOODS

Ahmet Nabi MERAL

Master of Science, Nutrition and Dietetics

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Mustafa YAMAN

December-2019, 60 Pages

The aim of this study is to investigate the vitamin losses that may occur during cooking of vitamin K sources by comparing the bioaccessibility of K vitamins. There are two natural forms of vitamin K; first one is vitamin K<sub>1</sub> (phylloquinone). It is found in dark green leafy vegetables and the other one, vitamin K<sub>2</sub> (menaquinone) is synthesized by bacteria and mostly found in animal foods. This study will center upon 10 vegetables for vitamin K<sub>1</sub>. Spinach, kale, chard, purslane, green beans, dill, parsley, lettuce and dark green sharp pepper. Furthermore 6 animal sourced foods will be examined for vitamin K<sub>2</sub>. Veal minced meat, eggs, chicken breast meat, salmon, sea bream and anchovy. When the losses of vitamin K formed during cooking of the selected foods were examined; losses were observed to vary between 2.8% and 49.2%. When the bioaccessibility of the same foods is examined, it is found that the bioaccessibility rates of foods containing vitamin K<sub>1</sub> are between 0.2% and 11.4%. On the other hand, the bioaccessibility of K<sub>2</sub> vitamins was found to vary between 39.7% and 88.9%. The results showed that vitamin K<sub>2</sub> bioaccessibility percentages are higher. In addition, after examining the bioavailability of the foods selected, it was seen that the most contributing food was lettuce (41 µg / 100 g) and the least contributing ones were green bean and parsley (2 µg / 100 g).

**Keywords:** Vitamin K<sub>1</sub>, Vitamin K<sub>2</sub>, *In vitro*, Bioaccessibility, HPLC

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU .....	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ .....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SEMBOLER LİSTESİ .....	xi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
GİRİŞ .....	1

## BİRİNCİ BÖLÜM

LİTERATÜR TARAMASI .....	2
1.1. K Vitamini .....	2
1.1.1. K Vitamininin Kimyasal Yapısı ve Türleri.....	2
1.1.2. K Vitamininin Metabolizması.....	4
1.1.3. K Vitamininin Fonksiyonları .....	4
1.1.4. K Vitamininin Toksisitesi ve Gereksinimi.....	5
1.1.5. K Vitamini Eksikliği .....	6
1.2. K Vitamini ve Hastalıklar.....	8
1.2.1. Kemik ve Osteoporoz.....	8
1.2.2. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet.....	9



1.2.3.	Kardiyovasküler Hastalıklar.....	10
1.2.4.	Kronik Böbrek Hastalığı .....	11
1.2.5.	Kanser .....	11
1.2.6.	Kistik Fibroz .....	12
1.3.	K Vitamini Antagonisti ve İlaç Etkileşimi .....	12
1.4.	K Vitamini Kaynakları .....	14
1.5.	Biyoyararlılık, Biyoerişilebilirlik ve İn Vitro Çalışmalar .....	18
1.5.1.	K Vitamininin Biyoyararlanımı .....	19

## İKİNCİ BÖLÜM

<b>MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>20</b>	
2.1.	K1 Vitamini (Fillokinon) Tayini .....	20
2.1.1.	Analizde Kullanılan Numuneler .....	20
2.1.2.	Analizde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler .....	20
2.1.3.	Analizde Kullanılan Kimyasallar .....	21
2.1.4.	Analizde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması .....	21
2.1.5.	Örneğin Hazırlanması .....	21
2.1.6.	Analizin Yapılışında HPLC Koşulları .....	22
2.2.	K2 Vitamini (Menakinon-4) Tayini .....	22
2.2.1.	Analizde Kullanılan Numuneler .....	22
2.2.2.	Analizde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler .....	23
2.2.3.	Analizde Kullanılan Kimyasallar .....	23
2.2.4.	Analizde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması .....	23
2.2.5.	Örneğin Hazırlanması .....	24
2.2.6.	Analizin Yapılışında HPLC Koşulları .....	24
2.3.	<i>İn Vitro</i> Biyoerişilebilirlik Analizi .....	25

2.3.1. <i>İn Vitro</i> Ortam Çözeltilerinin Hazırlanması.....	25
2.3.2. <i>İn Vitro</i> Sindirim .....	26

## **ÜÇÜNCÜ BÖLÜM**

### **BULGULAR VE TARTIŞMA..... 27**

3.1. Bulgular .....

3.2. Tartışma..... 31

## **DÖRDÜNCÜ BÖLÜM**

### **SONUÇ VE ÖNERİLER..... 35**

**KAYNAKÇA..... 37**

**ÖZGEÇMİŞ..... 48**

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.1: K vitamini için önerilen alım miktarları .....	6
Tablo 1.2: K <sub>1</sub> vitamini içeren bazı gıdalar .....	15
Tablo 1.3: K <sub>2</sub> vitamini içeren bazı gıdalar (TürKomp, 2013).....	17
Tablo 3.1: Çiğ Sebzelerdeki K <sub>1</sub> vitamini miktarları .....	28
Tablo 3.2: Pişmiş Sebzelerdeki K <sub>1</sub> Vitamini Miktarları ve Vitamin Kayıpları.....	29
Tablo 3.3: Çiğ ve Pişmiş Hayvansal Gıdalardaki K <sub>2</sub> Vitamini Miktarları ve Vitamin Kayıpları.....	29
Tablo 3.4: Gıdalardaki K <sub>1</sub> vitamini ve K <sub>2</sub> vitamininin Biyoeişilebilirlik Yüzdeleri.....	30

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1: A: Fillokinon, B: Menakinon-4, C:Menakinon-n, D:Menadion.....	3
Şekil 1.2: Varfarin'in kimyasal yapısı .....	13
Şekil 2.1: <i>İn Vitro</i> Sindirim; Ağız, Mide, İnce Bağırsak, Safra Sıvısı.....	26
Şekil 3.1: Marul numunesindeki K <sub>1</sub> vitamininin HPLC kromatogramı.....	27
Şekil 3.2: Tavuk (göğüs) numunesindeki K <sub>2</sub> vitamininin HPLC kromatogramı .....	27
Şekil 3.3: K <sub>1</sub> Vitamini ve K <sub>2</sub> Vitamini İçeren Gıdaların Pişirme Kayıpları .....	31
Şekil 3.4: Gıdalardaki K <sub>1</sub> Vitamini ve K <sub>2</sub> Vitamini İçerikleri Karşılaştırması .....	32
Şekil 3.5: K <sub>1</sub> Vitamini Biyoerişilebilirlik Miktarları .....	33
Şekil 3.6: K <sub>2</sub> Vitamini Biyoerişilebilirlik Miktarları .....	33

## SEMBOLELER LİSTESİ

%	: Yüzde
°C	: Santigrat Derece
cm	: Santimetre
g	: Gram
L	: Litre
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
nm	: Nanometre
rpm	: Dakikada devir sayısı
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre

## KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BGP	: Kemik Gla Proteini
dp-ucMGP	: Fosforillenmiş Karboksillenmemiş Matriks Gla Proteini
DRI	: Diyet Referans Değerleri
DXA	: Kemik Dansitometresi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FRIDA	: Danimarka Ulusal Teknik Üniversitesi Gıda Veri Tabanı
Gla	: $\gamma$ -karboksi glutamik asit
Glu	: Glutamat
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KF	: Kistik Fibroz
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MGP	: Matriks Gla Proteini
T2DM	: Tip 2 Diyabet
TÜBER	: Türkiye Beslenme Rehberi
Türkomp	: Türkiye Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı
USDA	: Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı
vd.	: ve diğerleri
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

# GİRİŞ

K vitamini, kanın pıhtılaşma faktörü olarak bulunan bileşiklerin genel adıdır (Pérez-Ruiz, vd., 2006). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda K vitamini alımı ile osteoporoz, insülin direnci, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı gibi birçok hastalıkta ve bazı kanser türlerinde olumlu rol oynadığı gösterilmiştir. Yağda çözünen bir vitamin olan K vitamininin iki doğal formu; bitkilerden kaynaklı K<sub>1</sub> vitamini (fillokinon) ve hayvansal kaynaklı K<sub>2</sub> vitamini (menakinon)'dir (L. Booth, 2012). Bağırsaklardaki bakterilerin suda çözünen bazı B grubu vitaminlerini ve K vitaminini sentezleyebildiği görülmüştür (Hill, 1997). Fakat vücut yağda çözünen diğer vitaminlerin aksine (A, D, E vitaminleri), K vitaminini uzun süre depolayamamaktadır (Górska, 2019). K vitamini eksikliği genellikle yenidoğanlarda görülmektedir. Bunun genellikle henüz olgunlaşmamış bağırsak florası nedeniyle bağırsaklardan K vitamini sentezinin yapılamaması ve anne sütündeki düşük K vitamini değerlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yetişkinlerde K vitamini eksikliği çok fazla görülmemekle birlikte daha çok emilim bozuklukları ve antibiyotik kullanımı gibi bağırsak florasını bozan etmenler nedeniyle oluşmaktadır (Combs Jr., ve McClung, 2017; Eitenmiller, Landen Jr. ve Ye, 2008).

Maliyet, teknik kısıtlamalar, etik nedenler ve bireyler arasındaki farklılıklardan dolayı *in vivo* çalışmaların uygulanması zor olmaktadır. Bunun yerine *in vitro* yöntemlerin tercih edilmesi besinlerin biyoerişilebilirliklerinin belirlenmesi açısından iyi bir alternatif olmuştur (Ménard, vd., 2014). *In vitro* biyoerişilebilirliğin tespiti; ağız, mide ve ince bağırsağın içinde bulunduğu gastrointestinal sistemin simüle edilmesiyle sağlanmaktadır (Oomen, vd., 2003). Son yıllarda K vitamini tayini için çeşitli yöntemler önerilmiştir. K vitamini tespitinde, temel olarak ultraviyole, elektrokimyasal, florasan ve kütle spektrometresi gibi farklı saptama yöntemlerinin birleşmesine dayanan HPLC teknik olarak tercih edilmiştir (Zhang, vd., 2019; Fusaro, vd., 2017).

Bu çalışmada incelenmek üzere 16 farklı gıda belirlendi. Çalışmanın amacı K<sub>1</sub> vitamini ve K<sub>2</sub> vitamini kaynaklarının pişirme sırasında oluşabilecek K vitamin kayıpları ile K vitaminlerinin *in vitro* biyoerişilebilirliklerinin karşılaştırılarak incelenmesidir.

# BİRİNCİ BÖLÜM

## LİTERATÜR TARAMASI

### 1.1. K Vitamini

1935 yılında Henrik Dam tarafından tavuklardaki aşırı kanamaların araştırılması sonucunda kanın pıhtılaşma (koagülasyon) faktörü olarak bulunmuştur. Adını koagülasyon vitamini (vitamin K) olarak buradan almaktadır. K vitaminin kimyasal yapısı 1939 yılında, bu vitamin için iyi bir kaynak olduğu görülen balık ve yoncadan ayrılarak gösterilmiştir (Aksoy, 2011; Baysal, 2014; Dam, 1935; Koivu-Tikkanen, 2001).

#### 1.1.1. K Vitamininin Kimyasal Yapısı ve Türleri

K Vitamini, yağda çözünen ve 2-metil-1,4-naftokinon türevlerinden olan bir yapıya sahip bileşik ailesini temsil etmektedir (Aksoy, 2011; Koivu-Tikkanen, 2001; L. Booth, 2012). Biyolojik olarak etkinlik gösteren, ikisi doğal biri sentetik üç aktif formu bulunmaktadır. Doğal formları K<sub>1</sub> Vitamini (Fillokinon) ve K<sub>2</sub> Vitamini (Menakinon) ile sentetik formu K<sub>3</sub> Vitamini (Menadion) olmak üzere her biri (Şekil 1.1.) K vitamini işlevi göstermektedir (Aksoy, 2011; Baysal, 2014; Koivu-Tikkanen, 2001).

K<sub>1</sub> Vitamini (Fillokinon), kimyasal yapısı 2-metil-3fitil-1,4-naftokinon olup K vitamininin birincil diyet kaynağıdır (Aksoy, 2011; Koivu-Tikkanen, 2001; L. Booth, 2012). Vitaminin bu formu yeşil yapraklı sebzelerden doğal olarak sentezlenir (Combs Jr., ve McClung, 2017; Koivu-Tikkanen, 2001).

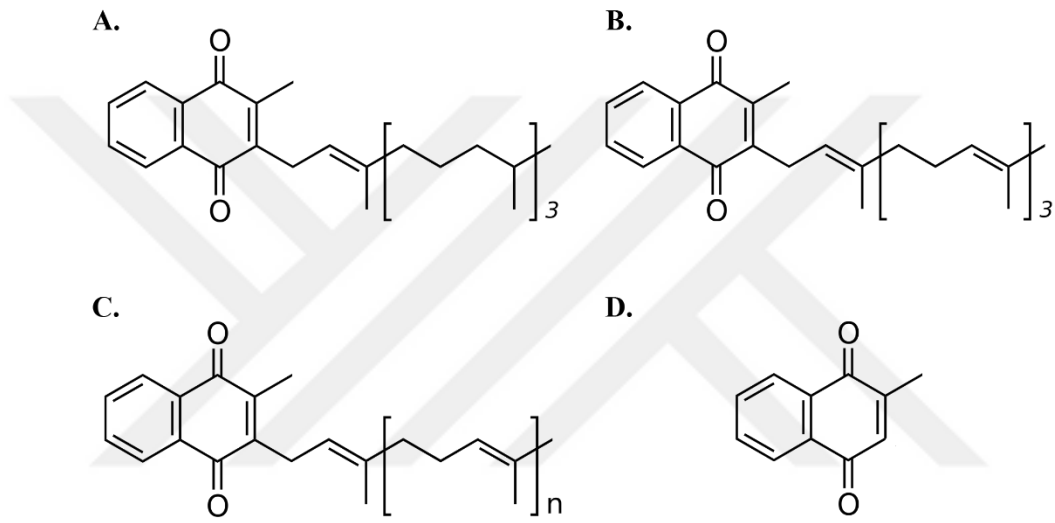
K<sub>2</sub> Vitamini (Menakinon), yapısında çift bağ bulunan ve değişken sayıda izopreneoid birimi içeren uzun yan zincire sahiptir. 2-metil-3multiprenil-1,4-naftokinon şeklinde olan yapı, içerdiği prenil sayısına göre isimlendirilmektedir. Her bir Menakinon ya da Menakinon-n MK-n (n = 4-13) olarak kısaltılır. Vitaminin bu formu bağırsak



florasındaki bakteriler tarafından sentezlenir (Aksoy, 2011; Combs Jr., ve McClung, 2017; Cottam, ve Connett, 2015; Górska, 2019; Koivu-Tikkanen, 2001).

K<sub>3</sub> Vitamini (Menadion), doğal olarak oluşmaz. Suda çözünen bir sodyum bisüfit olan ve vücuda alındığında K vitamini aktivitesi gösteren bir provitamindir (Aksoy, 2011; Combs Jr., ve McClung, 2017; Górska, 2019).

Şekil 1.1: A: Fillokinon, B: Menakinon-4, C:Menakinon-n, D:Menadion (L. Booth, 2012)



Tüm K vitamini türlerinin yakın yapısal ilişkisi nedeniyle, kimyasal ve fiziksel özelliklerinin çoğu benzerdir. Bununla birlikte bağırsaktan emilimi, hücrelere alımı, dokulara dağılımı ve biyoyararlanımı gibi süreçlerde önemli farklılıklar beklenebilir. Bu farklılıklar, vitaminin içerdiği yan zincirlerdeki farklı lipofiliteden kaynaklanabilmektedir (Górska, 2019; Koivu-Tikkanen, 2001).

K vitamini suda çözünmez; metanolde az miktarda çözünür; eter, n-heksan ve kloroform içinde kolayca çözünür. Moleküller gün ışığına, alkali ortama duyarlıdır; ancak ısıya, hafif asidik bir ortama ve oksitleyici koşullara karşı nispeten kararlıdır (Combs Jr., ve McClung, 2017; Górska, 2019; Koivu-Tikkanen, 2001).

### **1.1.2. K Vitamininin Metabolizması**

K vitamini, diğer yağda çözünen vitaminler ile benzer bir emilim yoluna sahiptir. Emilim ağırlıklı olarak proksimal bağırsakta gerçekleşir. Emilimin gerçekleşmesi safra ve pankreas sekresyonunun normal olmasına ve bazı diyet yağlarının varlığına bağlıdır. Bu nedenle, bağırsak lümeninde misel oluşumunda bozulmaya neden olan koşullar vitaminin emilimini bozabilmektedir. Farklı kaynaklarda çeşitli sonuçlar çıkmakla beraber diyetle alınan K vitamini emilim oranının %5-70 arasında değiştiği görülmektedir (Aksoy, 2011; Combs Jr., ve McClung, 2017; Górska, 2019; Koivu-Tikkanen, 2001).

K vitamini plazmada spesifik fizyolojik taşıyıcılara sahip değildir. Plazma lipoproteinleri tarafından [Şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)] taşınırlar (Cham, Smith, ve Colquhoun, 1999; Schurgers ve Vermeer, 2002). Bağırsak emiliminin ardından lipitlerle beraber, K vitamini türevleri, miseller yapısında membrana geçerler. Membrana geçen miseller yapı, dolaşımdaki şilomikronların bir parçası olarak lenf yoluyla karaciğere taşınırlar. Sonrasında lipoproteine bağlı olarak diğer organlara giderler (Aksoy, 2011; Schurgers ve Vermeer, 2002). Karaciğerin, K vitamininin en büyük depo organı olduğu düşünülmektedir. Ancak diğer yağda çözünen vitaminlerin aksine, K vitamininin vücut depoları hızla tükenir. K vitaminin ana dolaşım şekli fillokinondur. Emilen fillokinonun %60-70'inin idrarla (% 20) ve dışkıyla (% 40-50) atılımı ile kaybolduğu görülmektedir (Koivu-Tikkanen, 2001).

### **1.1.3. K Vitamininin Fonksiyonları**

K vitamininin en bilindik işlevi kanın pıhtılaşmasındaki görevidir. Pıhtılaşma, kanamayı önleyen ve trombüs oluşumuna neden olan karmaşık bir protein sistemi tarafından sağlanır (Combs Jr., ve McClung, 2017). K vitaminine bağımlı proteinlerden bilinen 7 tanesinin (Prokoagülan faktörleri II, VII, IX, X ve Antikoagülan proteinleri C, S ve Z) kanın pıhtılaşmasında çok önemli bir rolü vardır. Bunların hepsi karaciğerde öncül madde olarak sentezlenmektedir (Górska, 2019).

Vasküler sistemin herhangi bir kısmındaki yaralanmalar için fibrin pıhtıları oluşur (Doolittle, 2010). Kandaki protrombin, kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) iyonu ve diğer etkenlerle

trombine dönüşür. Trombin ise fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlar (Aksoy, 2011). K vitamini, glutamat (GLU) kalıntılarının  $\gamma$ -karboksi glutamik asite (GLA) dönüşümünde gerekli olan  $\gamma$ -glutamil karboksilaz için bir kofaktör olarak işlev görür (Li, vd., 2018). Bu şekilde moleküldeki glutamik asidin karboksilasyonunu sağlayarak, moleküle kalsiyum ile bağlanabilme niteliği kazandırmaktadır (Baysal, 2014).

K vitaminine bağımlı GLA proteinlerinin; kemik GLA protein (BGP) ya da osteokalsin ve matriks GLA protein (MGP) şekliyle kemiklerde bulunması, bu vitaminin kemik sağlığında da rol oynadığını göstermektedir (Aksoy, 2011; Combs Jr., ve McClung, 2017; Koivu-Tikkanen, 2001).

Oskeokalsin; osteoblastlar ve odontoblastlar tarafından sentezlenen 49 amino asitlik, 3 GLA kalıntılı bir proteindir. Karboksilatlı osteokalsin kalsiyumun kemik matrisine birikmesine yardımcı olur, bunun yanında enerji metabolizması ve erkek fertelitesinde de rol oynamaktadır (Górska, 2019; Wen, vd., 2018).

Matriks GLA proteini; kondrositler, vasküler düz kas hücreleri, fibroblastlar ve endotelial hücreler tarafından sentezlenen, osteokalsin ile yapısal ilişkili, yaklaşık 80 amino asitlik, 5 GLA kalıntılı bir proteindir. Kalsifikasyonun düzenlenmesinde inhibitör olarak işlev gördüğü düşünülmekte ve kemiklere kalsiyumun yerleşmesinde rol almaktadır (Aksoy, 2011; Combs Jr., ve McClung, 2017; Wen, vd., 2018).

Yapılan bir çalışmada; glioma hücreleri tarafından üretilen, K vitaminine bağımlı faktör protein S'in tirozin kinaz reseptörü Tyro3'ü içeren bir mekanizma yoluyla tümör tropizminde rol oynadığı belirtilmiştir (Ginisty, vd., 2019).

Bugüne kadar yapılan *in vitro* ve *in vivo* uygulamalarda, K vitaminin beyindeki miyelin bölgelerinde sfingolipid metabolizmasında yer alan çoklu enzimlerin düzenlenmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir (Denisova ve Booth, 2005).

#### **1.1.4. K Vitamininin Toksisitesi ve Gereksinimi**

K vitamininin tolere edilebildiği bir üst sınır oluşturulmamıştır. Bununla birlikte fillokinon ve menakinon için belgelenmiş bir toksisite vakasına rastlanmamıştır (Beulens, vd., 2013; Combs Jr., ve McClung, 2017; Louka, vd., 2017). Fakat K vitamininin sentetik formu olan menadionun toksik olabileceği ve çok yüksek dozlarda

alındığında oksidatif strese, hemolitik anemiye veya hiperbilirubinemiye yol açabileceği belirtilmiştir (Combs Jr., ve McClung, 2017).

K vitamini gereksinimi, ABD'deki kadın ve erkekler için sırasıyla 90 ve 120 µg/gün olarak önerilmiştir (L. Booth, 2012). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yapmış olduğu Türkiye Beslenme Rehberi'nde (TÜBER) K vitamini ile ilgili diyet referans değerleri; 18 yaşından küçük erkek ve kadınlarda 75 µg/gün, 18 yaşından büyük kadınlarda 90 µg/gün ve 18 yaşından büyük erkeklerde ise 120 µg/gün olacak şekilde belirtilmiştir (Tablo 1.1.) (TÜBER, 2015).

Tablo 1.1: K vitamini için önerilen alım miktarları (TÜBER, 2015)

K vitamini için Diyet Referans Değerleri (DRI)			
Yaş	DRI (µg)	Yaş	DRI (µg)
Çocuk			
2-3 yaş	30		
4 yaş	55		
Erkek		Kadın	
5-8 yaş	55	5-8 yaş	55
9-13 yaş	60	9-13 yaş	60
14-18 yaş	75	14-18 yaş	75
>18 yaş	120	>18 yaş	90
		Hamilelik / Emzicilik	90*

\* Yetişkin yaş gruplarıyla aynı değerdedir.

### 1.1.5. K Vitamini Eksikliği

K vitamini eksikliği sağlıklı yetişkinlerde az görülmekle birlikte daha çok gizli kanama olarak kendini göstermektedir (Ball, 2004; Eitenmiller, Landen Jr. ve Ye, 2008; Górska, 2019). K vitamini eksikliğinin belirgin bir klinik işareti, ölümcül anemiye

neden olabilen koagülopatidir (Combs Jr., ve McClung, 2017). Eksiklik; malabsorbsiyon sendromları, diyare, karaciğer hastalığı ve bağırsaktaki mikrobiyal K<sub>2</sub> vitamini sentezini inhibe eden antibiyotik tedavisinin neden olduğu K vitaminine duyarlı hipoprotrombinemi olarak tanımlanmaktadır (Combs Jr., ve McClung, 2017; Eitenmiller, Landen Jr. ve Ye, 2008). Ayrıca düşük K vitamini osteoporoz ve kırılma riskleri, eklem-kıkırdak hasarları ve osteoartrit ile ilişkilendirilmektedir. Bu riskler yaşlılarda ve kronik böbrek hastalığı olanlarda daha yüksektir (Combs Jr., ve McClung, 2017).

K vitamini eksikliği genellikle yenidoğanlarda ortaya çıkmakta ve Yenidoğanın Hemorajik Hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Bir aylık bebeklerde K vitaminine duyarlı hemorajik hastalık sıklığı genel olarak 1/4000, emzirilen bebeklerde 1/1700 olduğu görülmektedir. Eksiklik, annenin yetersiz beslenmesi nedeniyle değil; K vitamininin plasentadan transferinin zayıf olması, yenidoğanın bağırsaklarında bakteri sentezi olmaması, plazma pıhtılaşma faktörlerinin düşük konsantrasyonları ve anne sütündeki düşük K vitamini konsantrasyonlarından kaynaklanmaktadır (Combs Jr., ve McClung, 2017; Eitenmiller, Landen Jr. ve Ye, 2008). Anne sütündeki K vitamini içeriğinin düşük olması sebebiyle, anne sütüyle beslenen bebeklerde hemorajik hastalığa rastlanması, bebek mamasıyla beslenenlere göre daha muhtemeldir (Eitenmiller, Landen Jr. ve Ye, 2008). Normal yenidoğanlarda Gla içeren kanın pıhtılaşmasını sağlayan faktörlerin (faktör II, VII, IX ve X) plazma oranları, yetişkinlerdeki değerlerin yaklaşık %30 ile %60'ı arasında olduğu görülmektedir (Ball, 2004).

Bebekler, karaciğerlerinde düşük K vitamini rezervleriyle doğarlar. Doğumdan sonra karaciğer depolarının normal seviyelere ulaşması birkaç hafta alır. Yaşamın ilk birkaç günü boyunca bağırsak florasının olmaması buna neden olarak gösterilebilir (Ball, 2004; Górska, 2019). Birçok ülke doğumdan sonra tüm bebeklere düzenli olarak intramüsküler enjeksiyon veya doğumdan sonraki 6 saat içinde oral yolla K vitamini takviyesi yaparak, K vitamini eksikliği kanamasına karşı koruma sağlamaktadır. Bu uygulama Yenidoğanın Hemorajik Hastalığı insidansını büyük oranda azaltmaktadır (Combs Jr., ve McClung, 2017; Cottam, ve Connett, 2015; Eitenmiller, Landen Jr. ve Ye, 2008; Górska, 2019).

## 1.2. K Vitamini ve Hastalıklar

### 1.2.1. Kemik ve Osteoporoz

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusundaki mikro yapının bozulması ile sonuçlanan, kemik kırılabilirliği ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır (Kanis, 2018). K vitamini ve kemik metabolizmasıyla ilgili yapılan çalışmalarda, K vitamininin kemik sağlığına yararlı bir etki sağladığı gösterilmiştir. K vitamininin, kemik metabolizmasında önemli bir mineral olan kalsiyumun dengesini olumlu bir yönde etkilediğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Palermo, vd., 2017; Weber, 2001). K vitamininin, menopozda kemik mineral yoğunluğundaki azalmayı ve osteoporozu önlemek adına faydalı olduğu belirtilmiştir (Kanai, vd., 1997; Li, vd., 2018). K vitamini kemiklerde mineral birikimini düzenleyen osteokalsin karboksilasyonu için gereklidir. Osteoblastların, osteositlere geçişini teşvik eder ve aynı zamanda osteoklastogenez sürecini sınırlandırır (Palermo, vd., 2017).

K vitamini yetersizliği genellikle düşük kemik kütlesi ve artmış kalça kırığı riski ile ilişkilidir (Shea ve Booth, 2008). K<sub>1</sub> ve K<sub>2</sub> vitamininin, kalça kırığı ile ilgili yapılan çalışmalarında çelişkili sonuçlar çıkmakla birlikte K vitamininin kalça kırığı riskine karşı olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Yaşları 38-74 arasında değişen kadınlarda yapılan bir çalışmada, diyetle K vitamini alımı ile kalça kırığı riski arasında ters bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (Feskanich, vd., 1999). Menopoz sonrası kadınlarda yapılan 3 yıllık bir çalışmada, K<sub>2</sub> vitamininin DXA ölçümlü femur boynu kemik kuvvetinin korunmasını sağladığı gözlemlenmiştir (Knapen, Schurgers ve Vermeer, 2007). Bir başka çalışmada, K<sub>2</sub> vitamini (menakinon) farmakolojik dozlarda alındığında, kırılma riskine ve omurgada kemik kaybına karşı koruma sağladığı görülmektedir. K<sub>2</sub> vitamininin, K<sub>1</sub> vitaminine göre kemik sağlığı üzerindeki koruyucu etkisine ilişkin daha güçlü kanıtlar olduğu görülmüştür (Shea ve Booth, 2008). Kadın ve erkeklerin yer aldığı bir kohort çalışmasında, K<sub>1</sub> vitamini ile kalça kırığı riski arasında ters bir ilişki bulunmuştur. K<sub>2</sub> vitamini ile kalça kırığı riski arasında bir ilişki görülmemiştir. K<sub>1</sub> vitamini alımının en az olduğu, 70 yaş civarındaki yaşlı kişilerin kalça kırığı riskinin arttığı gözlemlenmiştir (Apalset, vd., 2011).

### 1.2.2. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet

Obezite, dünya çapında insidansını ve yükünü sürekli artıran multifaktöriyel bir hastalıktır. İnsan vücudundaki adipoz dokuda aşırı yağ birikimi şişmanlığa (obezite) yol açar. Obezitenin ciddi bir metabolik komplikasyonu da insülin direncidir (Petridou, Siopi ve Mougios, 2019). Glukozun hücre dışı ortamdan, kas ve dokulara; özellikle iskelet kası, karaciğer ve yağ dokularına taşınmasını sağlayan insülin dir. Hücrelerin insülinin etkisine cevap verme yeteneğinin bozulması durumu insülin direnci olarak tanımlanmaktadır (Jayanthi ve Srinivasan, 2019; Roden, Petersen ve Shulman, 2016). İnsülin direnci tip 2 diyabet (T2DM) gelişiminde anahtar rol oynar (Roden, Petersen ve Shulman, 2016). Tip 2 diyabet, tıpkı obezite gibi sürekli artan küresel bir sağlık sorunudur. Diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır. Bu tip diyabette insülin eksikliği ve insülin direnci gözlemlenir. Obezite sıklıkla tip 2 diyabet ile ilişkilidir (DeFronzo, vd., 2015; Ng ve Gupta, 2019). Düşük K vitamini, obezite ile ilişkilendirilmiştir. K vitamininin, vücut yağ dokularında yüksek seviyelerde depolandığı bilinmektedir. Vücut yağ yüzdesi ile kadınlardaki fillokinon seviyeleri arasında ters orantı görülmüştür. Yine aynı şekilde daha yüksek seviyelerdeki fillokinon, daha yüksek insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmada fillokinon takviyelerinin erkeklerde insülin direncini azalttığı görülmüştür (Combs Jr., ve McClung, 2017). K vitamininin, glukoz homeostazında ve insülin direncinde potansiyel bir rolünün olabileceği öne sürülen başka çalışmalar da mevcuttur (Rees, vd., 2010; Sakamoto, vd., 1999; Yoshida, vd., 2008).

Yapılan bir çalışmada K<sub>1</sub> ve K<sub>2</sub> vitamini desteğinin hem glukoz metabolizması hem de insülin duyarlılığı üzerinde olumlu bir etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte tip 2 diyabet riskinin azalmasında da etkili olduğu öne sürülmüştür (Manna ve Kalita, 2016). K vitamininin endokrin sistem üzerindeki etkilerinden birisinin tip 2 diyabeti önlemek ve tedavi etmek olduğu belirtilmiş ve K<sub>2</sub> vitaminin T2DM üzerindeki etkisinin K<sub>1</sub> vitamininden daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (Li, vd., 2018). Yaklaşık 40 bin kişi ile yapılan bir kohort çalışmasında hem fillokinonun hem de menakinonun, T2DM riskinin azaltılmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Beulens, vd., 2010).

### 1.2.3. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyada mortalite ve morbiditenin başlıca sebeplerinden biridir (Sozen, Demirel ve Ozer, 2019; Wen, vd., 2018). Kardiyovasküler sistemde oluşan anormal mineralizasyon vasküler kalsifikasyon olarak adlandırılmaktadır. Damar duvarının esnekliğinin azalması ve damar yapısının bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Vasküler kalsifikasyon; diyabet, aort darlığı, konjestif kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi birçok hastalıkta önemli ölçüde yaygındır (Wenling, vd., 2019).

Gözlemsel çalışmalar, K vitamininin kalp ve damar sağlığında potansiyel bir rol oynadığını göstermektedir (Van Ballegooijen ve Beulens, 2017; Zwakenberg, vd., 2019). Bununla birlikte K vitamini eksikliği ana arterlerin kireçlenmesinin artışı ile ilişkilendirilmiştir (Rees, vd., 2010). Matriks Gla proteininin, arteriyel kalsifikasyonun önlenmesinde etkili bir faktör olduğunun bilinmesi ile K vitamininin kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için önemli olduğu vurgulanmıştır (Brandenburg, vd., 2015; Li, vd., 2018). Kısaca K vitamini alımı, kardiyovasküler hastalık ve vasküler kalsifikasyon riskinin azaltılmasıyla ilişkilidir (Lee, vd., 2018).

K vitamininin aktif iki formunun alınmasının, kardiyovasküler mortalite ve kanser ölümlerinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (Juanola-Falgarona, vd., 2014). Uzun süreli K vitamini alımını temsil eden dp-ucMGP konsantrasyonlarının azalması, düşük koroner kalp hastalığı (KKH) riski ve koroner kalsifikasyon seviyelerinin azalması ile ilişkili olabildiği öne sürülmüştür (Van Ballegooijen ve Beulens, 2017; Zwakenberg, vd., 2019). Hem fillokinon hem de menakinon takviyesinin, dp-ucMGP seviyelerini kayda değer ölçüde azalttığı görülmüştür (Shea ve Booth, 2016).

İlk olarak kadınlarda yapılan bir çalışma, daha sonra da erkekler için yapılmıştır. Çalışmaların hiçbirinde inme (felç) riski fillokinon alımı ile ilişkili bulunmamıştır. Elde edilen sonuçlara göre, ana kaynağı yeşil sebzeler olan fillokinonun diyetle fazla alınmasının, KKH riskini hem kadınlarda hem de erkeklerde azalttığını göstermektedir (Erkkilä, vd., 2005; Erkkilä, vd., 2007).

Yüksek menakinon alımının koroner kalsifikasyonun azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiş fakat fillokinon alımının, koroner kalsifikasyonla herhangi bir ilişkisi olduğu bulunamamıştır. Yaşlı kadınlarda yapılan başka bir çalışmada elde edilen sonuçlar yüksek menakinon alımının, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde



önemli olabileceği gösterilmiştir (Beulens, vd., 2009; Gast, vd., 2009). Hipertansif katılımcılarla yapılan bir çalışmada ise yine yüksek menakinon alımının, düşük periferik arter hastalığı riski ile ilişkisi saptanırken yüksek fillokinon alımı için herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır (Vissers, vd., 2016). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, önceki yıllarda yapılan çalışmalarla benzer bir şekilde uzun zincirli menakinon alımının koroner kalp hastalığı riskinin azaltılmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Zwakenberg, vd., 2017).

#### **1.2.4. Kronik Böbrek Hastalığı**

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarının kalıcı kaybı olarak tanımlanmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, kısmen artmış vasküler kalsifikasyon nedeniyle kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda mortalitenin başlıca nedenidir (Chen, vd., 2019; Cheung, vd., 2015). Yapılan çalışmalarda K vitamini alımının, özellikle yüksek riskli kronik böbrek hastalığına sahip olanlarda ve kardiyovasküler hastalık mortalitesini azaltmada önemli bir rolü olabileceği gözlemlenmiştir (Cheung, vd., 2015; Van Ballegooijen ve Beulens, 2017).

#### **1.2.5. Kanser**

Organizmadaki hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması sonucu tümör olarak adlandırılan fizyolojik bozukluklar oluşur. Tümörün olduğu bölgeden çevreye sıçrayan ve yayılan türü olan malign tümörler, kanser olarak tanımlanmaktadır (Baysal, vd., 2011). Kanser, esas olarak hücresel homeostazı değiştirmek ve büyümeyi sağlamak için hücresel bilgi akışını değiştiren, genetik bir hastalıktır (Schmitt ve Chang, 2016).

K vitamininin aktif olan her iki formunun da kanser ölümlerine karşı koruyucu bir rolü olduğunu ve anti-kanser aktivitesi sergilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Juanola-Falgarona, vd., 2014; Lamson ve Plaza, 2003; Louka, vd., 2017). Birçok çalışmaya dayanarak yapılan bir kohort çalışmasında, K vitamini alımının genel kanser insidansı ve mortalitesini azaltabileceği varsayılmış fakat bu konuda fillokinona (K<sub>1</sub> vitamini) göre menakinonun (K<sub>2</sub> vitamini) daha etkili olduğu belirtilmiştir. K<sub>2</sub> vitamini alımının özellikle gelişmiş prostat kanseri riski ile ters orantılı olduğu görülmüştür (Nimptsch, vd., 2010). K<sub>2</sub> vitamininin bilinen yetişkin toksisitesine sahip olmadığı,

dolayısıyla oral yolla alınan K<sub>2</sub> vitamininin, kanserin önlemesi ve tümörleri inaktif durumda tutulması ile ilgili iyi bir tedavi yöntemi olabileceği belirtilmiştir (Louka, vd., 2017).

Primer karaciğer malignitesi olan hepatosellüler karsinom (HCC), maligniteler arasında en sık görülen altı hastalık türünden biridir. Yüksek doz oral olarak K<sub>2</sub> vitamini alımının, karaciğer kanseri hücrelerinin saldırma ve damarlar yoluyla yayılma kabiliyetini azaltarak HCC hücre büyümesinin bir inhibitörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir (Louka, vd., 2017; Otsuka, vd., 2004).

### **1.2.6. Kistik Fibroz**

Kistik Fibroz (KF), yaşamın kısalmasına sebep olan multisistem genetik bir hastalıktır. KF, sindirim ve solunum fonksiyon bozuklukları ile karakterize olup kronik solunum yolu enfeksiyonuna, progresif (ilerleyici) akciğer dokusu hasarına ve erken ölüme yol açmaktadır (VanDevanter, vd., 2016).

Kistik fibrozlu hastalarda, antibiyotik kullanımı sonucu oluşabilecek yağ emilim bozukluğu ve bağırsaktaki bakteriyel floranın bozulması sonucu menakinon üretiminin azalması gibi nedenlerle K vitamini eksikliği sık görülen bir sorun olabilmektedir. KF'lu hastalarda; karaciğer hastalıkları, diyare, bağırsak rezeksiyonu, bağırsakta mukus birikiminin artması ve yetersiz diyet alımı da benzer şekilde K vitamini eksikliğine neden olabilmektedir (Conway, 2004; Drury, vd., 2008; Hatziparasides, vd., 2019). Bebeklik döneminde koagülopatiden kaynaklanan komplikasyonları önlemek için oral olarak verilen rutin K vitamini takviyesi, kistik fibrozlu hastaların tedavisine basit bir ek olarak görülmektedir (Cottam, ve Connett, 2015).

### **1.3. K Vitamini Antagonisti ve İlaç Etkileşimi**

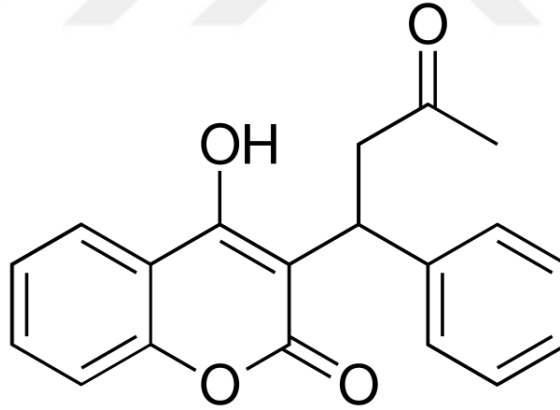
Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, A vitamininin sadece oral yolla gereğinden fazla alımının K vitamininin bağırsaklardan emiliminin bozulmasıyla vitamene antagonist olabileceği ve bu hayvanlarda hipoprotrombinemi ile birlikte hemoraji gelişebileceği görülmüştür. Bu durum K vitamini takviyesi ile düzeltilmiştir. Yine benzer şekilde insanlar üzerinde gereğinden fazla E vitamini alınmasının, nedeni tam

bilinmemekle birlikte, antikoagülan ilaçlara karşı duyarlılığını artırdığı saptanmıştır (Aksoy, 2011).

Çeşitli hastalıklarda akut ya da kronik olarak antibiyotik kullanımına bağlı, yağ emilim bozuklukları ve bağırsak florası değişimleri meydana gelebilmektedir. Antibiyotiklerin değiştirdiği bağırsak florasında, K<sub>2</sub> vitaminini sentezleyen bağırsak bakterilerinin sayısının azalmasıyla da K vitamini eksikliği oluşabilmektedir (Cottam, ve Connett, 2015; Drury, vd., 2008).

Varfarin türevleri, tromboembolizm, embolizm, atriyal fibrilasyon ve koroner kalp hastalıkları gibi çeşitli kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda yaygın bir şekilde, oral yolla alınan antikoagülan olarak bilinmektedir. Varfarin türevi ilaçların; pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX, X ve antikoagülan proteinleri C ve S'yi inhibe ederek doğrudan K vitamini ile etkileşime girebildiği ve kan pıhtılaşma performansını azaltabildiği belirtilmiştir (Shirolkar, Firuzat ve Becker, 2010; Torkashvand, vd., 2017).

Şekil 1.2: Varfarin'in kimyasal yapısı (Suttie, 1987)



Bir olgu çalışmasında zerdeçal bitkisinin, hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda antikoagülan (kanın pıhtılaşmasını önleyen) aktivitelere sahip olduğu belirtilmiş ve kanama riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu olguda, hastanın kullanılan bitkiler hakkında, doktora yeterince bilgi vermemesinden ve bitkinin içeriğinin yeterince bilinmemesinden kaynaklanan bir durum özetlenmiştir. Bu konuda, bitkisel ürünler

için güvenlik ve farmakokinetik ile ilgili düzenlemelerin çok önemli olacağı belirtilmiştir (Daveluy, vd., 2014).

#### **1.4. K Vitamini Kaynakları**

K<sub>1</sub> vitamini (Fillokinon); Toplam K vitamini alımının yaklaşık %60'ına katkı sağlarken, K vitamininin temel diyet kaynağı olarak kabul edilmektedir (L. Booth, 2012; Lipsky, 1994). En yüksek fillokinon konsantrasyonları; karalahana, ıspanak gibi koyu yeşil yapraklı sebzelerde bulunurken; patates, tatlı patates, turp ve soğan gibi kök sebzeler az miktarda fillokinon içermektedir (Booth, Sadowski ve Pennington, 1995; Damon, vd., 2005; L. Booth, 2012; Lee, vd., 2018). Aynı şekilde meyve ve tahıl ürünlerindeki fillokinon içeriği de koyu yeşil yapraklı sebzelere göre belirgin oranda düşüktür (Majchrzak ve Elmadfa, 2001). Diğer bir fillokinon kaynağının bitkisel yağlar olduğu bildirilirken katı ve sıvı yağların ABD'deki diyetlere önemli miktarda fillokinon sağlayabileceği belirtilmiştir (Booth, Sadowski ve Pennington, 1995; Peterson, vd., 2002). Ayrıca taze otların, kurutulmuş otların ve ayrıca baharatların da fillokinonun önemli bir besin kaynağı olabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur. Yeşil sebzeleri düşük miktarda tüketenlerin, yemeklerine kurutulmuş ot ve baharatlar ekleyerek K vitamini alımlarını artırabileceği önerilmiştir (Presse, vd., 2015).

Çeşitli kaynaklarda aynı besinlerin, K vitamini içeriklerinin farklı olabildiği görülmektedir. (Tablo 1.2.) İklim, toprak durumu ve olgunlaşma süreci gibi coğrafi faktörlerin yeşil yapraklı sebzelerdeki fillokinon içeriğini etkileyebileceği gösterilmiştir (Ferland ve Sadowski, 1992a). Benzer şekilde, bazı sebzelerin fillokinon içeriğinin, yaz mevsiminde kışa göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Koivu, vd., 1997).

K vitamininin hepatik depoları esasen menakinon şeklindedir ve bağırsak florasında bakteriler tarafından önemli miktarda K<sub>2</sub> vitamini (menakinon) sentezlenmektedir (Cottam, ve Connett, 2015; Górska, 2019). İnce bağırsakta bakteri üremesinin, menakinon sentezini ve emilimini artırabildiği düşünülmektedir (Saltzman ve Russell, 1998). Fakat K<sub>2</sub> vitaminin endojen üretimi, bağırsaktaki bakteri türlerine ve dağılımına bağlı olarak değişkenlik gösterdiği düşünüldüğünden, bakteriyel flora tarafından üretilen K<sub>2</sub> vitaminin günlük K vitamini gereksinimine katkısı net değildir (Beulens, vd., 2013). Bununla beraber menakinonların gıda kaynakları hakkında çok araştırma yapılmamıştır. Karaciğerin ve fermente gıdaların, uzun zincirli menakinonun iyi

kaynakları olarak gösterilmiştir. Daha çok sarısında olmak üzere tavuk yumurtası ve süt ürünleri de yine menakinon kaynakları arasındadır (Górska, 2019). K<sub>2</sub> vitamini içeren bazı besin grupları Türkomp Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı'nda belirtilmiştir (Tablo 1.3.) (FRIDA, 2019; TürKomp, 2013; USDA, 2018).

Tablo 1.2: K<sub>1</sub> vitamini içeren bazı gıdalar

Gıda	K <sub>1</sub> vitamini içeriği (µg / 100 g)		
	Türkomp	USDA	FRIDA
Nane	1090,5	-	-
Ebegümece	804,2	-	-
Lahana, kara	713,0	437,1	-
Rezene, kök, sap	482,6	62,8	-
Pazı	431,9	830,0	-
Isırgan	429,0	-	-
Ispanak, dondurulmuş	426,0	372,0	340
Tere	410,4	541,9	-
Dereotu	407,4	-	-
Roka	383,7	108,6	-
Maydanoz	376,0	1640,0	790
Ispanak	336,4	482,9	560
Semizotu	303,4	-	-
Lahana, Brüksel	190,7	177,0	250
Marul, kıvırcık, salata	136,8	126,3	-
Börülce	126,3	36,8	-
Sarımsak, kök, sap	122,2	1,7	-
Kereviz, kök	115,5	29,3	100
Brokoli	110,8	101,6	260
Marul, uzun, yapraklı	108,1	102,5	-

Tablo 1.2: (devam) K<sub>1</sub> vitamini içeren bazı gıdalar

Gıda	K <sub>1</sub> vitamini içeriği (µg / 100 g)		
	Türkomp	USDA	FRIDA
Soğan, taze, kök	92,0	156,3	-
Bakla	90,9	-	-
Lahana, beyaz, baş	82,6	76,0	76
Marul, baş salata, Iceberg	68,6	24,1	112
Kuşkonmaz	62,9	41,6	39
Bamya	61,7	31,3	-
Pırasa	60,8	47,0	-
Fasulye	53,3	43,0	14,4
Yaprak sarma, etli, Safranbolu	50,1	-	-
Yaprak sarma, zeytinyağlı, Tokat	47,4	-	-
Bezelye	43,9	24,8	70
Badem, kabuklu, tatlı, çağla	38,5	-	-
Lahana, kırmızı, baş	37,6	32,8	-
Yaprak sarma, zeytinyağlı, İzmir	32,8	-	-
Kabak, yazlık, koyu yeşil	27,5	4,3	-
Acur	22,8	-	-
Kabak, yazlık, sakız, açık yeşil	22,3	-	-
Karnabahar	19,1	15,5	16
Biber, süs, turşuluk	12,8	-	-
Salatalık	11,7	16,4	16,4
Biber, sivri	10,1	-	-

\*USDA: Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı

\*\*FRIDA: Danimarka Ulusal Teknik Üniversitesi Gıda Veri Tabanı

Tablo 1.3: K<sub>2</sub> vitamini içeren bazı gıdalar (TürKomp, 2013)

Gıda	Ortalama (µg/100 g)
Yumurta, bıldırcın, tam	31,0
Koyun eti, kol	24,5
Koyun eti, but	21,8
Hindi eti, but, derisiz	21,3
Piliç eti, but	20,7
Dana eti, kontrfile	20,2
Kuzu eti, kol	20,1
Sığır eti, kol	19,8
Kuzu eti, sırt	18,0
Yumurta, devekuşu, tam	17,8
Koyun eti, sırt	17,1
Yumurta, tavuk, sarı	16,8
Dana eti, but	16,5
Yumurta, tavuk, tam	16,3
Bıldırcın et, derisiz	15,5
Kuzu eti, bel	14,3
Sığır eti, but	14,2
Piliç eti, but	14,1
Dana eti, kol	13,0
Sığır eti, bonfile	13,0
Dana eti, pirzola	12,9
Kuzu eti, but	12,8
Koyun eti ,bel	12,3
Dana eti, bonfile	11,5
Kaymak, pastörize (süt yağı > %60)	11,2

Bir çalışmada, analiz edilen bebek maması ürünlerinin iyi bir K vitamini kaynağı olduğu ve bu bakımdan anne sütüne iyi bir tamamlayıcı besin olarak düşünülmektedir (Majchrzak ve Elmadfa, 2001). Anne sütündeki K vitamini içeriği genellikle düşük olduğundan bebeklerin K vitaminini karşılamak adına yetersiz kalmaktadır. Annenin beslenmesine K vitamini takviyesiyle bu oranın artabileceği düşünülmektedir (Combs Jr., ve McClung, 2017).

### **1.5. Biyoyararlılık, Biyoerişilebilirlik ve *In Vitro* Çalışmalar**

Biyoyararlılık için, öncelikli olarak fonksiyonel gıdaların tüm farklı tanımlarında, hem besin içeriği hem de sağlık özellikleri açısından öne sürülen bir şey olduğunda, bu faydayı sağlayan besin ya da bileşenin ilk önce vücutta verimli bir şekilde sindirildiği ve emildiği gösterilmelidir (Fernández-García, Carvajal-Lérida ve Pérez-Gálvez, 2009).

Biyoyararlılık terimi, kullanıldığı araştırma alanına bağlı olarak, birkaç farklı tanıma sahiptir. Beslenme bakış açısına göre biyoyararlılık kavramı; besinlerin veya biyoaktif bileşiklerin emilimini, fizyolojik işlevlerinde aktif türlere dönüşmesini, vücut dokularına taşınmasını ve biyoaktivite için kullanılabilirliği içerir (Benito ve Miller, 1998; Fernández-García, Carvajal-Lérida ve Pérez-Gálvez, 2009). Bir başka tanımda; büyük ölçüde gıda etkileşimlerine bağlı olan biyoyararlılık, belirli bir gıda maddesinin vücutta kullanılabilen kısmı olarak nitelendirilmektedir (Nair ve Augustine, 2018). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) biyoyararlılığı, teröpatik kısmın emilim ve ilaç etkisinin etkin olduğu bölgede bulunma hızı ve derecesi olarak tanımlamaktadır. Mikro besinlerin ve fitokimyasalların tüketimi sonrası vücuda alınma ve bağırsaklardan emilme oranı tam net değildir. Emilen, dokulara dağıtılan, metabolize edilen ve sonunda atılan miktarı belirlemek için biyoyararlanım kavramı kullanılmaktadır (Holst ve Williamson, 2008).

Daha çok canlı denekler üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalar, etik nedenler, teknik kısıtlamalar, maliyet ve bireyler arası farklılıkların olabilmesinden dolayı her zaman gerçekleştirilememektedir. Bu durumu daha kolay hale getirebilmek adına, sindirimi incelemenin alternatif bir yolu olan *in vitro* yöntemler kullanılmaktadır (Ménard, vd., 2014). *In vitro* biyoerişilebilirliğin belirlenmesi ağız, mide ve ince bağırsağın yer aldığı gastrointestinal sistemin simüle edilmesiyle sağlanmaktadır (Oomen, vd., 2003).



*In vitro* modeli oluşturulurken gastrointestinal kanaldaki sindirim faaliyeti; pH, kalma süresi, ortam sıcaklığı gibi fizyolojik koşullar her bir basamak için uygun şekilde ayarlanmaktadır (Versantvoort, vd., 2005).

### **1.5.1. K Vitamininin Biyoyararlanması**

Çoğu gıdada K vitamininin biyoyararlanımı belirlenememiştir. Yapılan çalışmalarda ıspanak ve lahanadaki fillokinonun insanlardaki emilimi düşük bulunmuştur. K vitamininin en çok bulunduğu ve en önemli kaynaklarının yeşil yapraklı sebzeler olduğu bilindiğinden, bu düşük miktarların biyolojik olarak yetersiz olduğu düşünülmektedir (Combs Jr., ve McClung, 2017). Fillokinonun sebzelerdeki biyoyararlanımının zayıf olma nedeni, vitaminin fotosentezde önemli bir rol oynayan kloroplastlardaki tilakoid membranlarına sıkıca bağlanmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Ball, 2004; Combs Jr., ve McClung, 2017; Górska, 2019). Bitkisel yağlar, margarinler ve süt ürünlerindeki fillokinonun, daha iyi emildiği belirtilmiştir (Ball, 2004). Buna bağlı olarak bazı çalışmalarda, besinlere yağ eklenerek tüketilmesinin, K vitamininin biyoyararlanımını artırdığı öne sürülmüştür (Booth, Lichtenstein ve Dallal, 2002; Booth, Sadowski ve Pennington, 1995; Gijsbers, Jie ve Vermeer, 1996; Majchrzak ve Elmadfa, 2001). Ayrıca yağ içeriğinin daha yüksek olduğu bilinen hayvansal kaynaklı gıdalardaki menakinonun, bitkisel kaynaklı fillokinonlara göre daha yüksek biyoyararlanıma sahip olduğu belirtilmiştir (Beulens, vd., 2013).

## İKİNCİ BÖLÜM

### MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Ekim 2019'da İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. K<sub>1</sub> vitamini ve K<sub>2</sub> vitamini tayinleri için gerçekleştirilen analizlerin materyal ve metotları aşağıda verilmiştir.

#### 2.1. K<sub>1</sub> Vitamini (Fillokinon) Tayini

##### 2.1.1. Analizde Kullanılan Numuneler

Çalışmada karşılaştırma yapabilmek adına Türkömp'teki veriler göz önünde bulunduruldu. K<sub>1</sub> vitamininin iyi kaynaklarından olduğu bilinen koyu yeşil yapraklı sebzeler seçildi. Pişmiş ve çiğ kullanılmak üzere ıspanak, karalahana, pazı, semizotu, yeşil fasulye, dereotu, maydanoz, marul, sivri biber ve roka İstanbul'daki bir halk pazarından alındı.

##### 2.1.2. Analizde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Çalışmada kullanılan cihazlar: Analitik terazi ( $\pm 0,0001$  g hassasiyette), blender, manyetik karıştırıcı, santrifüj, ultrasonik su banyosu, vorteks, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), analitik kolon (Luna, 5  $\mu$ m, C18, 4,6x25 cm), ön kolon (çinko metal toz ile dolduruldu).

Çalışmada kullanılan malzemeler: 0,45  $\mu$ m PTFE filtre, alüminyum folyo, amber balon joje, azot gazı (%99,999 saflıkta), çeşitli cam malzeme (amber), kapaklı test tüpleri, mezür, santrifüj tüpleri, süzme sistemi ve 0,22  $\mu$ m filtre.

### 2.1.3. Analizde Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan kimyasallar: K<sub>1</sub> vitamini standardı (fillokinon), asetik asit, askorbik asit (AA), çinko klorid, çinko tozu, diklorometan, etanol (EtOH), izopropanol, metanol (MeOH), n-hekzan.

### 2.1.4. Analizde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

Çinko klorid – Asetat Çözeltisi : 13,7 g çinko klorid, 50 mL'lik balon jojenin içine konuldu. Üzerine 3 mL asetik asit ve 4,2 g sodyum asetat eklendi. Hacim metanol ile tamamlandı. Hazırlanan bu çözelti manyetik karıştırıcıda 15 dakika karıştırıldı.

Standardın Hazırlanması:

Standart K<sub>1</sub> Vitamini Stok Çözeltisi (1000 µm/mL): 100 mL'lik balon jojeye, 100 mg K<sub>1</sub> vitamini standartından alınıp tartıldı. Üzerine 20 mL metanol eklendi, ultrasonik su banyosunda çözünme sağlandı ve hacim metanol ile tamamlandı.

Stok Standart K<sub>1</sub> Vitamini Çözeltisi (I) (50 µm/mL): 100 mL'lik balon jojeye, standart K<sub>1</sub> vitamini stok çözeltisinden 5 mL alındı ve hacim metanol ile tamamlandı.

Stok Standart K<sub>1</sub> Vitamini Çözeltisi (II) (2,5 µm/mL): 100 mL'lik balon jojeye, stok standart K<sub>1</sub> vitamini çözeltisi (I)'den 5 mL alındı ve hacim metanol ile tamamlandı.

Çalışma Standartı:

Standart K<sub>1</sub> Vitamini Çözeltisi (0,1 µm/mL): 50 mL'lik balon jojeye, 2 mL stok standart K<sub>1</sub> vitamini çözeltisi (II) alındı ve hacim metanol ile tamamlandı.

### 2.1.5. Örneğin Hazırlanması

K<sub>1</sub> vitamini için seçilen sebzelerin bir kısmının (ıspanak, karalahana, pazı, semizotu, yeşil fasulye) pişirme kayıplarına bakıldı. Pişirme kayıpları için bakılacak sebzeler haşlandı. Genellikle çiğ olarak tüketilen sebzelerin (dereotu, maydanoz, marul, sivri biber, roka) pişirme kayıpları incelenmedi.

Sebzelerin her birinden alınan 5 g örnek, blenderda çekildi, 50 mL'lik tüpe alındı. Üzerine 1 g askorbik asit, 5 mL izo-propanol konarak vorteksle karıştırıldı. Karışıma

20 mL izo-propanol daha ilave edildi, vorteksle karıştırıldı. Çalkalamalı su banyosunda (90 °C’de) 10 dakika bekletildi. Sonrasında su banyosundan alındı, oda sıcaklığına gelene kadar beklendi. Üzerine 10 mL hekzan ilave edildi ve vorteksle düşük hızda karıştırıldı. Bu karışıma 10 mL deiyonize su (saf su) ilave edilip vorteksle karıştırılmaya devam edildi. Ardından 10 dakika 3000 rpm’de santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında tüpün üst kısmında ayrılan hekzan fazdan 10 mL deney tüpüne alındı ve azot gazıyla uçuruldu. Deney tüpünün çeper kısmındaki kalıntı 2 mL metanol ile çözdürüldü ve 0,45 µm filtreden süzöldükten sonra HPLC’ye enjekte edildi (CEN, 2003; Eitenmiller, Landen Jr. ve Ye, 2008; Haroon, Bacon ve Sadowski, 1987; Indyk ve Woollard, 1997; Koivu-Tikkanen, Ollilainen ve Piironen, 2000).

### **2.1.6. Analizin Yapılışında HPLC Koşulları**

Mobil Faz: 100 mL diklorometan ve 900 mL metanol, 1000 mL’lik mezür içine konuldu. Üzerine 5 mL çinko klorid asetat çözeltisi ilave edildi ve çözeltinin iyi bir şekilde karışması sağlandı. Sonrasında hazırlanan çözelti 0,22 µm filtreden süzöldü.

Dedektör: Floresans

Dalga Boyu: Eksitasyon 243 nm, Emisyon 430 nm

Enjeksiyon Hacmi: 20 µl

Akış Hızı: 1 mL/dakika

Analiz Süresi: 10 dakika

## **2.2. K<sub>2</sub> Vitamini (Menakinon-4) Tayini**

### **2.2.1. Analizde Kullanılan Numuneler**

Çalışmada karşılaştırma yapabilmek adına Türkömp’taki veriler göz önünde bulunduruldu. K<sub>2</sub> vitamini kaynaklarından olduğu bilinen hayvansal gıdalardan; dana kıyma, tavuk yumurtası, somon, tavuk (göğüs kısmı), çipura, hamsi İstanbul’daki bir halk pazarından alındı.

### 2.2.2. Analizde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Çalışmada kullanılan cihazlar: Analitik terazi ( $\pm 0,0001$  g hassasiyette), blender, manyetik karıştırıcı, pH metre, santrifüj, ultrasonik su banyosu, vorteks, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), analitik kolon (Hypersil H5ODS, 5  $\mu\text{m}$ , C18, 4,6x25 cm), ön kolon (çinko metal toz ile dolduruldu).

Çalışmada kullanılan malzemeler: 0,45  $\mu\text{m}$  PTFE filtre, alüminyum folyo, amber balon joje, azot gazı (%99,999 saflıkta), çeşitli cam malzeme (amber), kapaklı test tüpleri, mezür, santrifüj tüpleri, süzme sistemi ve 0,22  $\mu\text{m}$  filtre.

### 2.2.3. Analizde Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan kimyasallar: K<sub>2</sub> vitamini standardı (menakinon-4), asetik asit, askorbik asit (AA), çinko klorid, çinko tozu, diklorometan, etanol (EtOH), lipaz, metanol (MeOH), n-hekzan, potasyum dihidrojen fosfat, potasyum hidroksit, potasyum karbonat, sodyum asetat.

### 2.2.4. Analizde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

Çinko Klorid – Asetat Çözeltisi: 13,7 g çinko klorid, 50 mL'lik balon jolenin içine konuldu. Üzerine 3 mL asetik asit ve 4,2 g sodyum asetat eklendi. Hacim metanol ile tamamlandı. Hazırlanan bu çözelti manyetik karıştırıcıda 15 dakika karıştırıldı.

Fosfat Tampon Çözeltisi: 54 g potasyum dihidrojen fosfat, 500 mL'lik balon jodede tartıldı ve saf su ile tamamlandı. Potasyum hidroksit ile bu çözeltinin pH değeri 8'e ayarlandı.

Standardın Hazırlanması:

Standart K<sub>2</sub> Vitamini Stok Çözeltisi (1000  $\mu\text{m}/\text{mL}$ ): 100 mL'lik balon jeye, 100 mg K<sub>2</sub> vitamini standartından alınıp tartıldı. Üzerine 20 mL metanol eklendi, ultrasonik su banyosunda çözünme sağlandı ve hacim metanol ile tamamlandı.

Stok Standart K<sub>2</sub> Vitamini Çözeltisi (I) (50  $\mu\text{m}/\text{mL}$ ): 100 mL'lik balon jeye, standart K<sub>2</sub> vitamini stok çözeltisinden 5 mL alındı ve hacim metanol ile tamamlandı.

Stok Standart K<sub>2</sub> Vitamini Çözeltisi (II) (2,5 µm/mL): 100 mL'lik balon jöjeye, stok standart K<sub>2</sub> vitamini çözeltisi (I)'den 5mL alındı ve hacim metanol ile tamamlandı.

Çalışma Standartı:

Standart K<sub>2</sub> Vitamini Çözeltisi (0,1 µm/mL): 50 mL'lik balon jöjeye, 2 mL stok standart K<sub>2</sub> vitamini çözeltisi (II) alındı ve hacim metanol ile tamamlandı.

### 2.2.5. Örneğin Hazırlanması

K<sub>2</sub> vitamini için seçilen hayvansal gıdalar [dana kıyma, tavuk yumurtası, somon, tavuk (göğüs kısmı), çipura, hamsi] vitamin kayıplarına bakmak için pişirildi.

Hem çiğ hem de pişmiş olmak üzere her bir gıdadan alınan 5 g örnek, homojenize edilerek 50 mL'lik tüplere alındı. Üzerine 40 °C'deki saf su, 5 mL fosfat tamponu 1 g lipaz enzimi eklenip vorteksle 5 dakika karıştırıldı. Ardından 37 °C'deki çalkalamalı su banyosunda 2 saat bekletildi. Örneğimiz su banyosundan alındıktan sonra oda sıcaklığına gelene kadar beklendi. Üzerine 5 mL alkol karışımı (etanol:metanol)(95:5) ilave edildi ve 10 dakika boyunca 3000 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında örneğin üzerine 1 g potasyum karbonat ilave edilip vorteksle 1 dakika karıştırıldı. Üzerine 15 mL hekzan ilave edilip 3000 rpm'de 10 dakika tekrar santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında tüpün üst kısmında ayrılan hekzan fazdan 5 mL deney tüpüne alındı ve azot gazıyla uçuruldu. Deney tüpünün çeper kısmındaki kalıntı 2 mL metanol ile çözdürüldü ve 0,45 µm filtreden süzöldükten sonra HPLC'ye enjekte edildi (CEN, 2003; Eitenmiller, Landen Jr. ve Ye, 2008; Indyk ve Woollard, 1997; Kamao, vd., 2005; Koivu-Tikkanen, Ollilainen ve Piironen, 2000).

### 2.2.6. Analizin Yapılışında HPLC Koşulları

Mobil Faz: 100 mL diklorometan ve 900 mL metanol, 1000 mL'lik mezür içine konuldu. Üzerine 5 mL çinko klorid asetat çözeltisi ilave edildi ve çözeltinin iyi bir şekilde karışması sağlandı. Sonrasında hazırlanan çözelti 0,22 µm filtreden süzöldü.

Dedektör: Floresans

Dalga Boyu: Eksitasyon 243 nm, Emisyon 430 nm

Enjeksiyon Hacmi: 20 µl

Akış Hızı: 1 mL/dakika

Analiz Süresi: 10 dakika

### 2.3. *In Vitro* Biyoerişilebilirlik Analizi

Çalışmada seçilen gıdaların, K<sub>1</sub> vitamini ve K<sub>2</sub> vitamini biyoerişilebilirlikleri için sindirim sistemi *in vitro* ortamda simüle edildi. Ağız, mide ve ince bağırsak ortamlarına uygun solüsyonlar hazırlandı.

#### 2.3.1. *In Vitro* Ortam Çözeltilerinin Hazırlanması

Ağız ortamı için; hazırlanan 175,3 g/L sodyum klorür (NaCl) ve 25 g/L üre (CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O) çözeltilerinden, 1,7 mL sodyum klorür ve 8 mL üre 500 mL'lik erlen içine konuldu. Üzerine 400 mL deiyonize su (saf su) ilave edildi. Hazırlanan karışıma 15 g ürik asit (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>), 280 mg α-amilaz ve 25 mg müsin ilave edildikten sonra hacim deiyonize su ile 500 mL'ye tamamlandı. Sodyum klorür (NaCl) ya da hidroklorik asit (HCl) eklenerek çözeltinin pH değerinin 6,8 ile 7,0 arasında olması sağlandı.

Mide ortamı için; hazırlanan 37 g/L hidroklorik asit (HCl) ve 22 g/L CaCl<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O çözeltilerinden, 6,5 mL HCl ve 18 mL CaCl<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O 500 mL'lik erlen içine konuldu ve hacim saf su ile tamamlandı. Üzerine 1 g sığır serum albümini, 2,5 g pepsin ve 3 g müsin eklendi ve çözünmesi sağlandı. Çözeltinin pH değerinin 1,5 olması sağlandı. Ayarlamalar hidroklorik asit (HCl) ve sodyum klorür (NaCl) eklenerek yapıldı.

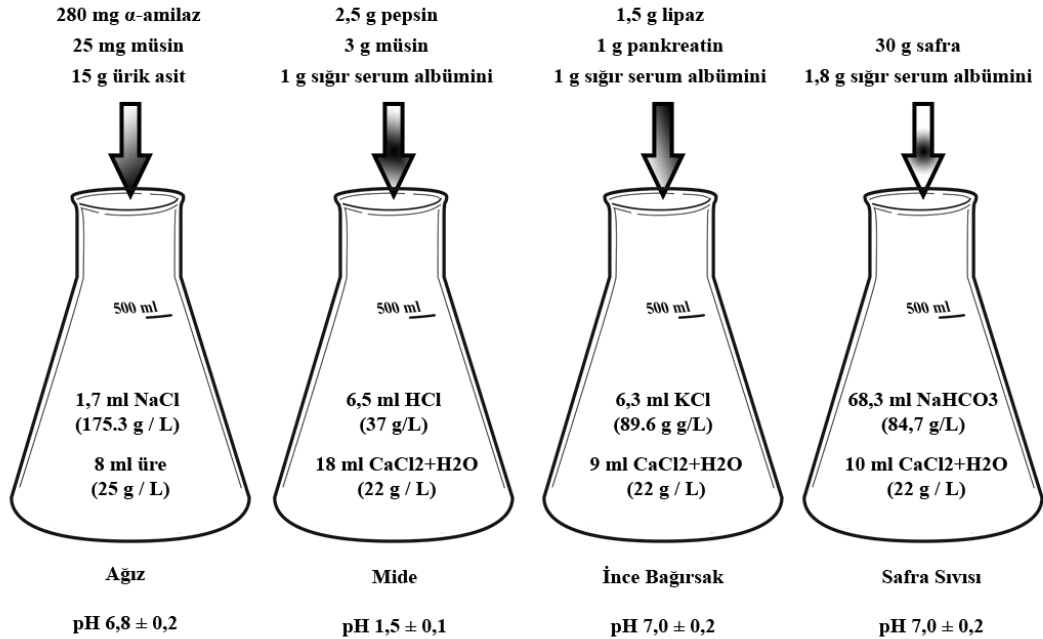
İnce bağırsak ortamı için; hazırlanan 89,6 g/L potasyum klorür (KCl) ve 22 g/L CaCl<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O çözeltilerinden, 6,3 mL KCl ve 9 mL CaCl<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O 500 mL'lik erlen içine konuldu ve hacim saf su ile tamamlandı. Üzerine 1 g sığır albümini, 1,5 g lipaz ve 1 g pankreatin eklendi ve çözünmesi sağlandı. Çözeltinin pH değerinin 8 olması sağlandı. Ayarlamalar sodyum klorür (NaCl) ve hidroklorik asit (HCl) eklenerek yapıldı.

Safra sıvısı için; hazırlanan 84,7 g/L sodyum bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>) ve 22 g/L CaCl<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O çözeltilerinden, 68,3 mL NaHCO<sub>3</sub> ve 10 mL CaCl<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O 500 mL'lik erlen içine konuldu. Üzerine 400 mL deiyonize su (saf su) ilave edildi. Üzerine 1,8 g sığır albümini ve 30 g safra eklendi ve çözünmesi sağlandı. Hacim saf su ile 500 mL'ye tamamlandı. Çözeltinin pH değerinin 7 olması sağlandı. Ayarlamalar hidroklorik asit (HCl) ve sodyum klorür (NaCl) eklenerek yapıldı.

### 2.3.2. *In Vitro* Sindirim

Hazırlanan örneklerin her birinden sindirim için 5'er g tartılıp 100 mL'lik beherlerin içine konuldu. Her örnek için, hazırlanan solüsyonlarla sindirim prosedürü uygulandı. Örneklere, ağız ortamı için oluşturan solüsyondan 5 mL ilave edildi ve vorteks ile karışımın iyi olması sağlandı. Karışım daha sonra çalkalamalı su banyosuna alınarak 37 °C'de 5 dakika boyunca inkübe edildi. Sonrasında mide ortamı için oluşturulan solüsyondan 12 mL bu karışıma ilave edilip vorteks ile karıştırıldı. Bu karışım çalkalamalı su banyosuna alınarak 37 °C'de 2 saat boyunca bekletilerek inkübasyon sağlandı. Daha sonra karışıma 5 mL safra sıvısı ilave edildi ve ortam pH değeri 7,0'a ayarlandı. Üzerine ince bağırsak için hazırlanan solüsyondan 10 mL ilave edildi. Karışım 37 °C'de 2 saat boyunca inkübe edildi. Sindirim işleminin tamamlanmasından sonra 50 mL'lik falcon tüplere alınan örneklerin hacmi 50 mL'ye saf su ile tamamlandı. 5 dakika boyunca 8000 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj edilen sıvılardan 20'şer mL alınarak üzerine 10 mg asit fosfataz ve 5 mg beta-glikozidaz enzimleri ilave edildi. Daha sonrasında HPLC ile ölçümler sağlandı.

Şekil 2.1: *In Vitro* Sindirim; Ağız, Mide, İnce Bağırsak, Safra Sıvısı

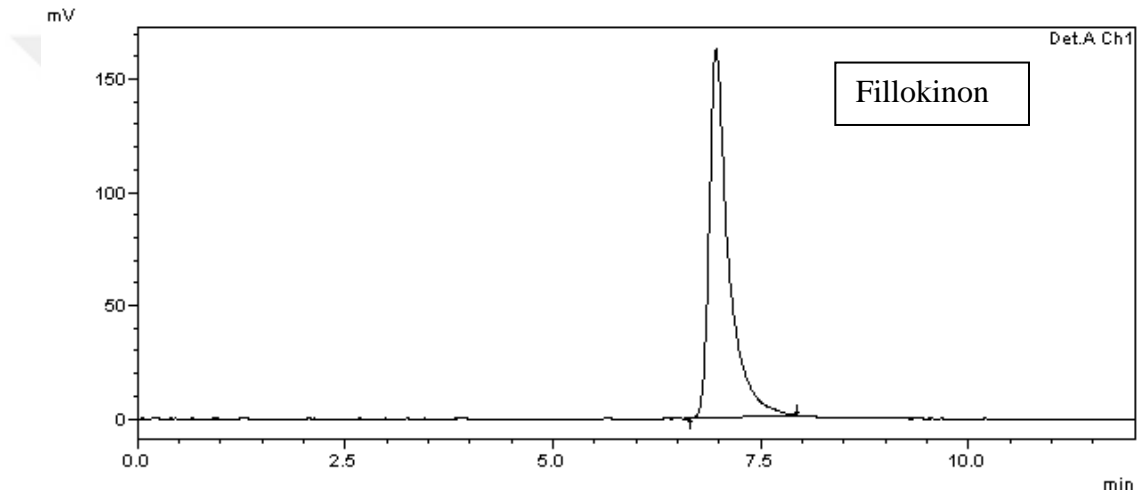




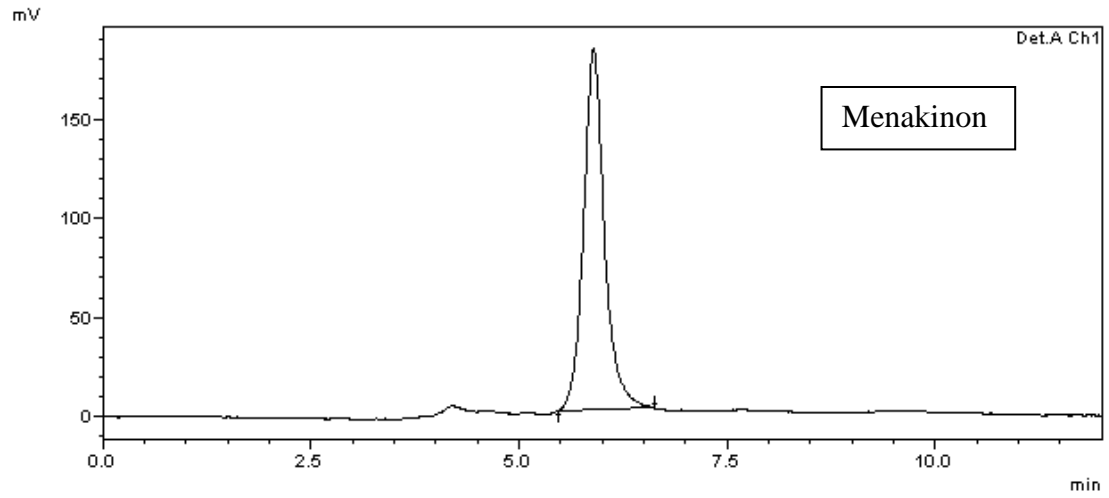
## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### BULGULAR VE TARTIŞMA

Şekil 3.1: Marul numunesindeki K1 vitamininin HPLC kromatogramı



Şekil 3.2: Tavuk (göğüs) numunesindeki K2 vitamininin HPLC kromatogramı



### 3.1. Bulgular

Çiğ olarak ölçülen sebzelerdeki K<sub>1</sub> vitamini miktarları Tablo 3.1.'de gösterilmiştir. Seçilen örneklerimiz içerisinde en yüksek K<sub>1</sub> vitamini miktarları 934 ± 18 µg/100 g ile dereotu ve 840 ± 13,2 µg/100 g ile maydanozda olduğu bulundu. Ölçülen en düşük değerler ise 21 ± 1,5 µg/100 g ile yeşil fasulye ve 21 ± 1,2 µg/100 g ile sivri biberde bulundu.

Tablo 3.1: Çiğ Sebzelerdeki K<sub>1</sub> vitamini miktarları

Gıda	Çiğ Ölçülen Değer (µg/100 g)
Ispanak	379 ± 8,5
Karalahana	631 ± 6,6
Pazı	383 ± 3,8
Semizotu	325 ± 4,5
Yeşil Fasulye	21 ± 1,5
Dereotu	934 ± 18
Maydanoz	840 ± 13,2
Marul	360 ± 4,5
Sivri Biber	21 ± 1,2
Roka	540 ± 14,6

Piştirilen sebzelerin (ıspanak, karalahana, pazı, semizotu, yeşil fasulye) K<sub>1</sub> vitamini değerleri ve pişirildikten sonra oluşan K<sub>1</sub> vitamini kayıpları Tablo 3.2.'de gösterildi. Piştirilen sebzelerde ölçülen K<sub>1</sub> vitamini değerleri en yüksekten düşüğe doğru; karalahana 612 ± 1,2 µg/100 g, pazı 370 ± 5,7 µg/100 g, ıspanak 363 ± 6,2 µg/100 g, semizotu 165 ± 4,4 µg/100 g, yeşil fasulye 21 ± 1,2 µg/100 g şeklindedir.

Bu sebzelerin çiğ halleri ile pişirilmiş halleri arasında oluşan vitamin kaybı yüzdeleri en yüksekten düşüğe doğru; semizotu % 49,2, yeşil fasulye % 4,5, ıspanak % 4,2, pazı % 3,5, karalahana % 3,1 şeklindedir.

Tablo 3.2: Pişmiş Sebzelerdeki K<sub>1</sub> Vitamini Miktarları ve Vitamin Kayıpları

Gıda	Çiğ	Pişmiş	% Vitamin Kaybı
	Ölçülen Değer (µg/100 g)	Ölçülen Değer (µg/100 g)	
Ispanak	379 ± 8,5	363 ± 6,2	4,2 ± 1,7
Karalahana	631 ± 6,6	612 ± 1,2	3,1 ± 0,2
Pazı	383 ± 3,8	370 ± 5,7	3,5 ± 1,5
Semizotu	325 ± 4,5	165 ± 4,4	49,2 ± 1,3
Yeşil Fasulye	21 ± 1,5	21 ± 1,2	4,5 ± 0,4

Seçilen hayvansal gıdaların (kıyma, somon, tavuk, çipura, hamsi, yumurta) çiğ ve pişmiş formlarındaki K<sub>2</sub> vitamini miktarları ile pişirildikten sonra oluşan vitamin kayıpları Tablo 3.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.3: Çiğ ve Pişmiş Hayvansal Gıdalardaki K<sub>2</sub> Vitamini Miktarları ve Vitamin Kayıpları

Gıda	Çiğ	Pişmiş	% Vitamin Kaybı
	Ölçülen Değer (µg/100 g)	Ölçülen Değer (µg/100 g)	
Kıyma	15 ± 1	12 ± 0,6	22,2 ± 3,9
Somon	12 ± 0,6	12 ± 1,2	2,8 ± 9,7
Tavuk (Göğüs)	21 ± 1,2	20 ± 1,2	6,4 ± 5,5
Çipura	15 ± 0,6	13 ± 1	13,3 ± 6,7
Hamsi	14 ± 0,6	13 ± 0,6	4,8 ± 4,1
Yumurta	22 ± 0,6	20 ± 1	9,1 ± 4,6

Çiğ olarak ölçülen K<sub>2</sub> vitamini miktarları en yüksekten düşüğe doğru; yumurta 22 ± 0,6 µg/100 g, tavuk 21 ± 1,2 µg/100 g, kıyma 15 ± 1 µg/100 g, çipura 15 ± 0,6 µg/100 g, hamsi 14 ± 0,6 µg/100 g, somon 12 ± 0,6 µg/100 g şeklindedir.

Pişmiş olarak ölçülen K<sub>2</sub> vitamini miktarları en yüksekten düşüğe doğru; tavuk 20 ± 1,2 µg/100 g, yumurta 20 ± 1 µg/100 g, çipura 13 ± 1 µg/100 g, hamsi 13 ± 0,6 µg/100 g, somon 12 ± 1,2 µg/100 g, kıyma 12 ± 0,6 µg/100 g, şeklindedir.

Bu hayvansal gıdaların pişirilmesiyle oluşan K<sub>2</sub> vitamini kayıpları en yüksekten en düşüğe doğru; kıyma % 22,2, çipura % 13,3, yumurta % 9,1, tavuk % 6,4, hamsi % 4,8, somon % 2,8 şeklinde bulundu.

K<sub>1</sub> vitamini ve K<sub>2</sub> vitamini için gıdaların çiğ formlarında bulunan vitamin miktarları ile biyoerişilebilirlik yüzdeleri Tablo 3.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 3.4: Gıdalardaki K<sub>1</sub> vitamini ve K<sub>2</sub> vitamininin Biyoerişilebilirlik Yüzdeleri

Gıda	Çiğ		
	Ölçülen Değer (µg/100 g)	Sindirilen Miktar (µg/100 g)	% Biyoerişilebilirlik
Ispanak	379 ± 8,5	3 ± 0,6	0,7 ± 0,2
Karalahana	631 ± 6,6	27 ± 1	4,3 ± 0,2
Pazı	383 ± 3,8	7 ± 0,6	1,9 ± 0,2
Semizotu	325 ± 4,5	13 ± 1	4 ± 0,3
Yeşil Fasulye	21 ± 1,5	2	9,5
Dereotu	934 ± 18	6 ± 0,6	0,6 ± 0,06
Maydanoz	840 ± 13,2	2 ± 0,2	0,2 ± 0,02
Marul	360 ± 4,5	41 ± 2	11,4 ± 0,6
Sivri Biber	21 ± 1,2	2 ± 0,5	7,4 ± 2,4
Roka	540 ± 14,6	3 ± 0,6	0,6 ± 0,1
Kıyma	15 ± 1	13 ± 0,6	88,9 ± 3,8
Somon	12 ± 0,6	10 ± 0,6	86,1 ± 4,8
Tavuk (Göğüs)	21 ± 1,2	8 ± 0,6	39,7 ± 2,7
Çipura	15 ± 0,6	11 ± 0,6	75,6 ± 3,8
Hamsi	14 ± 0,6	11 ± 1,2	76,2 ± 8,2
Yumurta	22 ± 0,6	17 ± 1	77,3 ± 4,5

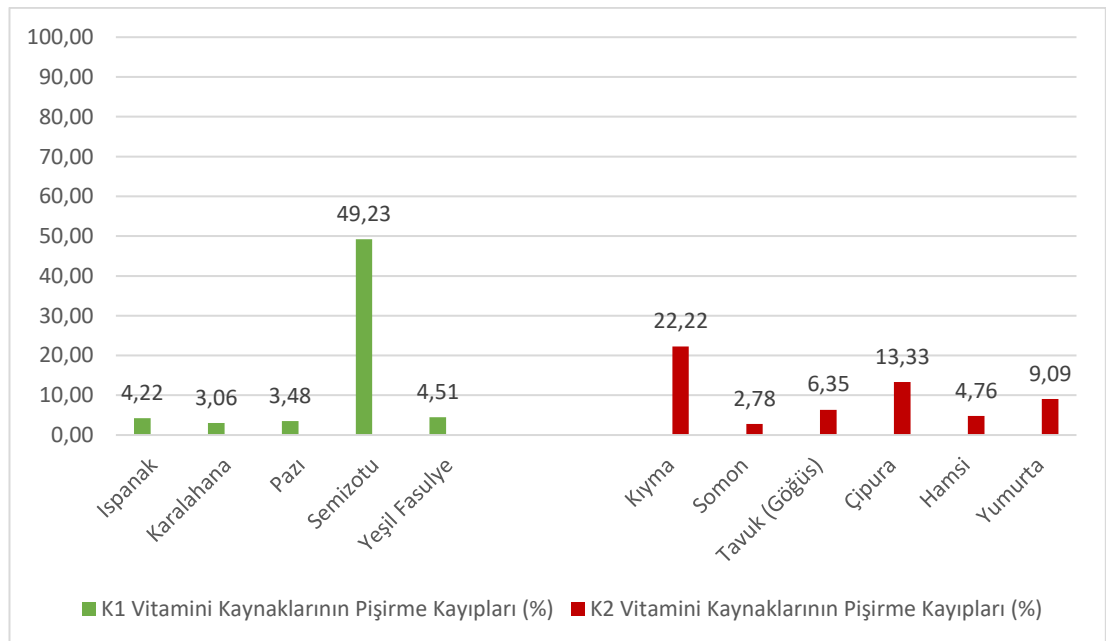
Sebzelerdeki K<sub>1</sub> vitamini biyoerişilebilirlikleri *in vitro* ortamda incelendi. Bulunan biyoerişilebilirlik yüzdeleri ise en yüksekten düşüğe doğru marul %11,4 ± 0,6, yeşil fasulye %9,5, sivri biber %7,4 ± 2,4, karalahana %4,3 ± 0,2, semizotu %4 ± 0,3, pazı %1,9 ± 0,2, ıspanak %0,7 ± 0,2, roka %0,6 ± 0,1, dereotu %0,6 ± 0,06, maydanoz %0,2 ± 0,02 şeklinde sıralanır.

Hayvansal gıdalarda bulunan K<sub>2</sub> vitamini biyoerişilebilirlikleri *in vitro* ortamda incelendi. Bulunan biyoerişilebilirlik yüzdeleri ise en yüksekten düşüğe doğru; kıyma %88,9 ± 3,8, somon %86,1 ± 4,8, yumurta %77,3 ± 4,5, hamsi %76,2 ± 8,2, çipura %75,6 ± 3,8, tavuk (göğüs) %39,7 ± 2,7 olarak bulundu.

### 3.2. Tartışma

Bu çalışmada incelediğimiz konulardan biri, K vitamini içeren gıdaların pişirme sırasında oluşabilecek kayıplarını gözlemlemektir. K<sub>1</sub> vitamini içeren örneklerden, pişirme sonrası en yüksek oranda kayba uğrayanın %49,23 oranında semizotu olduğunu gördük. Diğer K<sub>1</sub> vitamini içeren gıdalara baktığımızda ortalama olarak %3,8 kadar kayıp olduğu görülmektedir (Şekil 3.1.). K<sub>2</sub> vitamini içeren gıdalarda ise pişirme sonrası en yüksek kaybın %22,22 oranında dana kıyma olduğu görülmektedir. Diğer K<sub>2</sub> vitamini içeren gıdalarda ortalama olarak %7,2 oranında kayıp gözlemlendi.

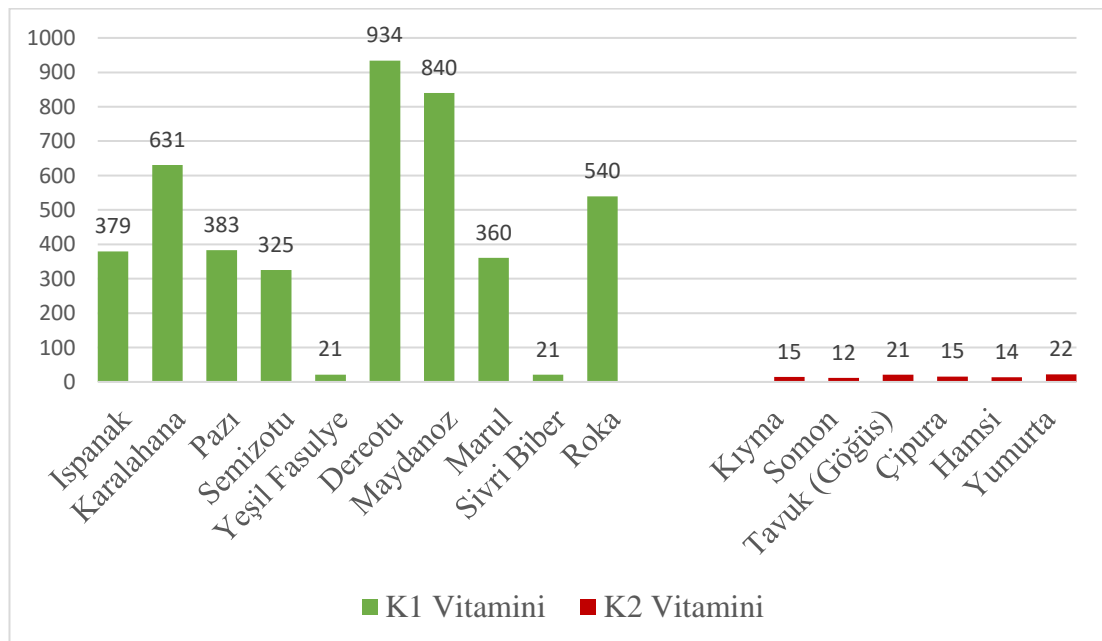
Şekil 3.3: K<sub>1</sub> Vitamini ve K<sub>2</sub> Vitamini İçeren Gıdaların Pişirme Kayıpları (%)



K<sub>1</sub> vitamini ve K<sub>2</sub> vitamini içeren gıdaların pişirme kayıpları arasında çok belirgin bir fark görülmektedir. Bazı çalışmalarda ısıl işlemin, bitkilerin kloroplast kısmında bulunan K vitamininin, pişirme işlemi sırasında hücre duvarının kırılmasıyla beraber açığa çıkabileceği öne sürülmüş, sonuçların tutarlı olmamasıyla birlikte pişmiş olan sebzelerdeki K<sub>1</sub> vitamininin, çiğ sebzelere göre daha yüksek oranlarda olabileceği belirtilmiştir (Damon, vd., 2005; Lee, vd., 2018). Bizim çalışmamızda pişmiş sebzelerdeki K<sub>1</sub> vitamini miktarlarında artış olmamıştır. Fakat genel olarak kayıplar oldukça düşüktür. Bir çalışmada, K vitamininin çeşitli formlarının nispeten kararlı olduğu ve çoğu pişirme işleminden sonra korunduğu belirtilmiştir (Lešková, vd., 2006). Bitkisel yağlar ile yapılan bir çalışmada, K vitaminin yüksek sıcaklıklara (185-190 °C) karşı kararsız olduğu görülmüştür (Ferland ve Sadowski, 1992b). Yaptığımız çalışma göz önünde bulundurulduğunda, K vitamininin pişirme ile çok fazla kayba uğramadığı söylenebilir.

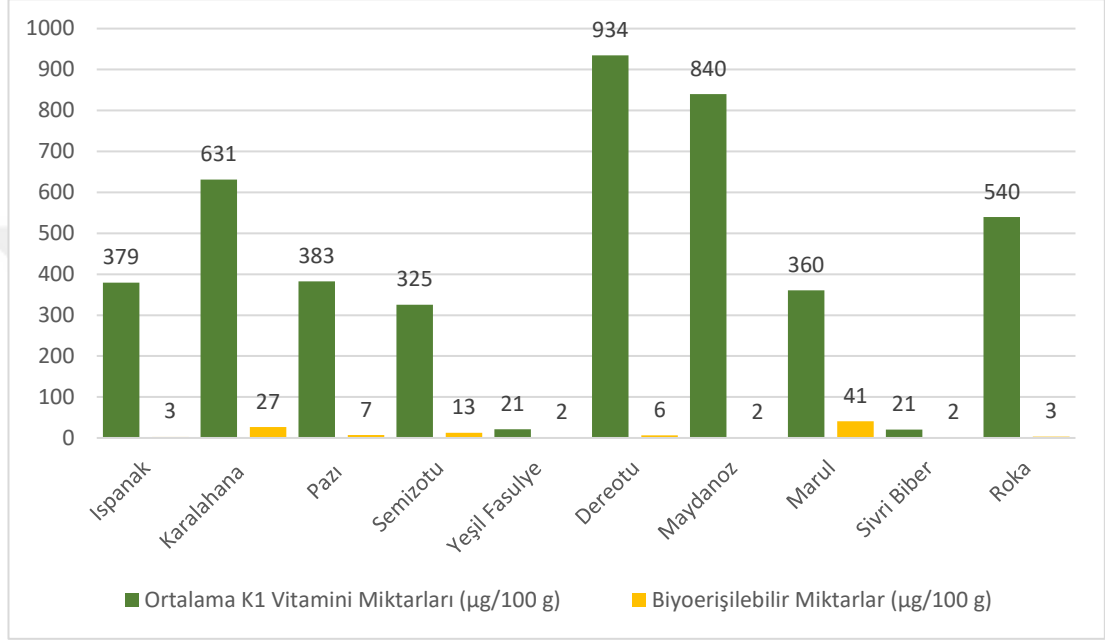
Sebzelerde bulunan K<sub>1</sub> vitamini miktarları ve daha çok hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunan K<sub>2</sub> vitamini miktarlarının karşılaştırılması Şekil 3.2.'de gösterilmiştir. Gıdaların 100 gramında bulunan K vitamini miktarlarına baktığımız zaman, sebzelerde bulunan miktarlar, hayvansal kaynaklı gıdalardaki miktarlara göre oldukça fazla bulunmuştur.

Şekil 3.4: Gıdalardaki K<sub>1</sub> Vitamini ve K<sub>2</sub> Vitamini İçerikleri Karşılaştırması (µg/100 g)

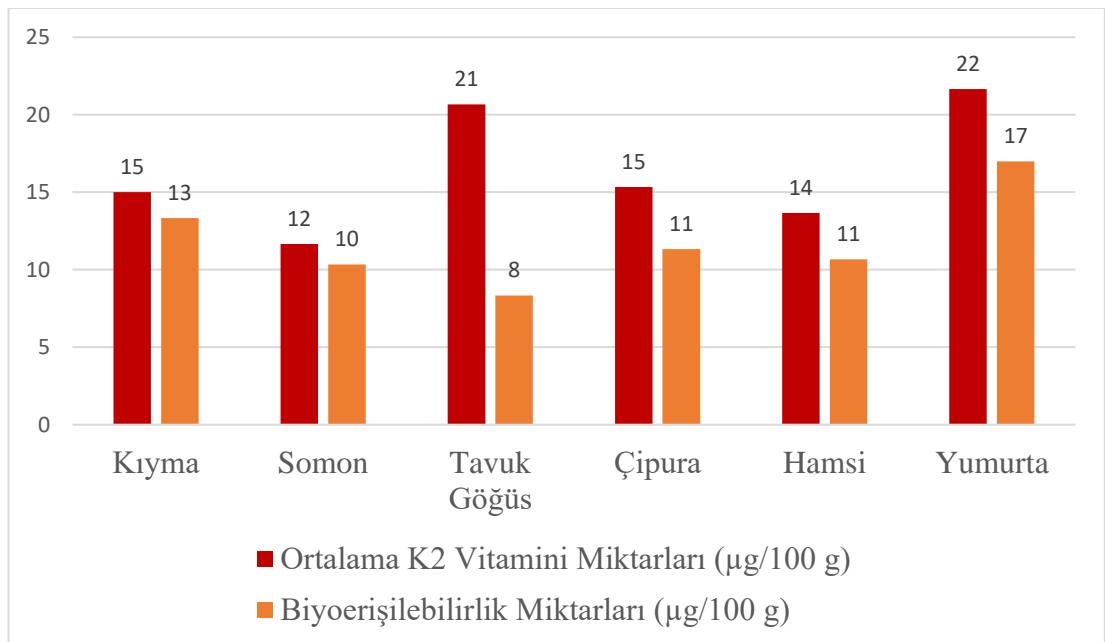


Şekil 3.3.'de ve Şekil 3.4'de K<sub>1</sub> vitamini ve K<sub>2</sub> vitaminlerinin gıdalardaki biyoerişilebilirlik miktarları verilmiştir. Şekillerdeki miktarlar göz önünde bulundurulduğunda K vitamininin iki formunda büyük farklılıklar göze çarpmaktadır.

Şekil 3.5: K<sub>1</sub> Vitamini Biyoerişilebilir Miktarlar



Şekil 3.6: K<sub>2</sub> Vitamini Biyoerişilebilir Miktarlar



K<sub>1</sub> vitamini içeren gıdaların biyoerişilebilirlik yüzdeleri incelendiğinde, biyoerişilebilirliği %11,4 olan marul, %9,5 olan yeşil fasulye ve %7,4 olan sivri biber dışındaki gıdaların biyoerişilebilirliklerinin %0,2 ile %4,3 arasında değiştiği görülmektedir. K<sub>2</sub> vitamini içeren gıdalara bakıldığında ise %39,7 biyoerişilebilirliğe sahip tavuk (göğüs) dışında, biyoerişilebilirlik oranlarının %75,6 ile %88,9 arasında değiştiği görülmektedir. Bunlar göz önüne alındığında K<sub>1</sub> vitamini ve K<sub>2</sub> vitamini içeren gıdaların biyoerişilebilirlikleri arasındaki fark belirgin bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada K<sub>2</sub> vitamini içeren hayvansal kaynaklı gıdaların, aynı zamanda yağ içeriklerinin de yüksek olduğundan, bitkisel kaynaklı K<sub>1</sub> vitaminine göre daha yüksek biyoyararlanıma sahip olabileceği belirtilmiştir (Beulens, vd., 2013). Çalışmamız bunu destekler niteliktedir. Ispanağın içerdiği fillokinonun düşük bir emilime sahip olduğu ve yağ takviyesiyle emilim oranının artırılabilmesi belirtilmiştir (Gijsbers, Jie ve Vermeer, 1996). Yaptığımız çalışmada da ıspanağın biyoerişilebilirliği yaklaşık % 0,7 olarak hesaplanmıştır. Bu oran oldukça düşüktür. Çalışmada belirtilen yağ takviyesinin fillokinon emilimini yükseltebileceği ile ilgili ortak görüşe sahip başka çalışmalar da mevcuttur (Booth, Lichtenstein ve Dallal, 2002; Garber, vd., 1999; Majchrzak ve Elmadfa, 2001). Benzer şekilde yağ takviyesinin tavuk, yumurta gibi hayvansal ürünlerin de K vitamini emilimini artırdığı belirtilmiştir (Booth, Sadowski ve Pennington, 1995).

Yaşları 38 ile 74 arasında değişen kadınlarda yapılan on yıllık çalışmada, K vitamini ile kalça kırığı riski arasında ters bir ilişki bulunmuş. Bu çalışmanın sonuçlarında, K vitamini alımına en çok katkıyı sağlayan gıdanın marul olduğu öne sürülmüştür (Feskanich, vd., 1999). Benzer şekilde K vitamini ve marul tüketiminin kalça kırığı riski ile ters orantılı olduğu görülen başka çalışmalar da mevcuttur (Apalset, vd., 2011; Booth, 2000; Ryan-Harshman ve Aldoori, 2004). Sonuçlarımıza bakıldığında biyoerişilebilirlik miktarları içinde, en yüksek değer 41 µg/100 g ile marul olduğu görülmüştür. Dolayısıyla marul tüketimine bağlı K vitamini alımı önemli bulunmuş. Çalışmamız bu sonuçları destekler niteliktedir.



## DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Besinlerde bulunan K<sub>1</sub> vitamini ve K<sub>2</sub> vitaminlerinin pişirme kayıpları ve *in vitro* biyoerişilebilirliklerini inceledik. K vitamininin her iki formunun da pişirme sırasında genellikle çok düşük kayıplara uğradığını gördük. Dolayısıyla çalışmamız bu konuda daha önce K vitamininin ısıya karşı stabil olduğu görüşüyle uyumluydu. K<sub>1</sub> vitamini ve K<sub>2</sub> vitamini biyoerişilebilirlikleri sonuçlarına baktığımız zaman çok farklı sonuçlara ulaştık. K vitamini biyoerişilebilirlikleri ile ilgili yapılan çok fazla çalışma olmaması bu çalışmanın önemini daha çok vurgulamıştır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda dolaylı olarak K vitamini birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Diğer yağda eriyen vitaminlerden farklı olarak K vitaminlerinin yeterince depo edilmediği bilinmektedir. Ayrıca antibiyotik kullanımı gibi bağırsak florasını bozan etmenlere bağlı olarak, floradan K vitamini sentezinin azalması gibi durumlar oluşabilmektedir. K vitamini eksikliklerinin giderilmesi için doğru K vitamini kaynakları seçimi önemlidir.

Sonuçlarımız sebzelerde bulunan K vitamini miktarlarının, hayvansal gıdalarda bulunan K vitamini miktarlarından çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Fakat biyoerişilebilirlik oranları göz önüne bulundurulduğunda, hayvansal kaynaklı K vitaminleri miktar olarak daha fazla katkı sağlayabilmektedir. Sonuçlara bakıldığında en fazla K vitamini içeren gıdanın dereotu (934 µg/100 g), en az K vitamini içeren gıdanın somon (12 µg/100 g) olduğu görüldü. Dereotunun biyoerişilebilirliği %0,6 olarak bulunurken, somonun biyoerişilebilirliği %86,1 oranında bulundu. Dolayısıyla kullanılabilir miktar olarak somonun (10 µg/100 g), dereotundan (6 µg/100 g) daha fazla katkı sağlayabildiği söylenebilir. Bu bağlamda, K vitamini gereksinimleri karşılanırken gıdaların biyoerişilebilirliklerinin de en az vitamini içerdikleri miktar kadar göz önüne alınarak tavsiyelerde bulunulması gerekmektedir. Seçtiğimiz

gıdaların biyoerişilebilirlikleri incelendikten sonra miktar olarak en fazla katkıyı sağlayan ilk beş gıda; marul (41  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ), karalahana (27  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ), yumurta (17  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ), kıyma (13 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ), semizotu (13 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) olarak bulundu.

Günümüzde gıdaların makro ve mikro besin içerikleri hemen hemen tespit edilmiştir. Çalışmamızda biyoerişilebilirliğin önemine vurgu yapmaya çalıştık. Hastalıkların en aza indirilmesi ile birlikte sağlıklı insan popülasyonunun artması adına gıdaların daha iyi tanınması gerekmektedir. Biyoerişilebilirlikler ile ilgili çalışmalar her geçen gün artmakla birlikte yeterli değildir. Bu bakımdan daha fazla biyoerişilebilirlik çalışmalarının yapılması elzemdir.



## KAYNAKÇA

- Aksoy, M. (2011). *Beslenme biyokimyası*, (3. Baskı), Ankara: Hatiboğlu Basım ve Yayım, 393-401.
- Apalset, E. M., Gjesdal, C. G., Eide, G. E., & Tell, G. S. (2011). Intake of vitamin K1 and K2 and risk of hip fractures: The Hordaland Health Study. *Bone*, 49(5), 990-995.
- Baysal, A. (2014). *Beslenme*, (15. Baskı), Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 189-192.
- Baysal, A., Aksoy, M., Besler, T., Bozkurt, N., Keçecioğlu, S., Mercanlıgil, S. M., ... & Yıldız, E. (2011). *Diyet El Kitabı*, (6. Baskı), Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, s.323.
- Ball, G. F. M. (2004). Vitamins: their role in the human body. *Vitamins: their role in the human body*, 256-272.
- Benito, P., & Miller, D. (1998). Iron absorption and bioavailability: an updated review. *Nutrition Research*, 18(3), 581-603.
- Beulens, J. W., Booth, S. L., van den Heuvel, E. G., Stoecklin, E., Baka, A., & Vermeer, C. (2013). The role of menaquinones (vitamin K 2) in human health. *British Journal of Nutrition*, 110(8), 1357-1368.
- Beulens, J. W., Bots, M. L., Atsma, F., Bartelink, M. L. E., Prokop, M., Geleijnse, J. M., ... & Van Der Schouw, Y. T. (2009). High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis*, 203(2), 489-493.
- Beulens, J. W., Grobbee, D. E., Sluijs, I., Spijkerman, A. M., & Van Der Schouw, Y. T. (2010). Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 33(8), 1699-1705.
- Booth, S. L. (2000). Warfarin use and fracture risk. *Nutrition reviews*, 58(1), 20-22.
- Booth, S. L., Lichtenstein, A. H., & Dallal, G. E. (2002). Phylloquinone absorption from phylloquinone-fortified oil is greater than from a vegetable in younger and older men and women. *The Journal of nutrition*, 132(9), 2609-2612.

- Booth, S. L., Sadowski, J. A., & Pennington, J. A. (1995). Phylloquinone (vitamin K1) content of foods in the US Food and Drug Administration's Total Diet Study. *Journal of agricultural and food chemistry*, 43(6), 1574-1579.
- Brandenburg, V. M., Schurgers, L. J., Kaesler, N., Poesche, K., van Gorp, R. H., Leftheriotis, G., ... & Krueger, T. (2015). Prevention of vasculopathy by vitamin K supplementation: can we turn fiction into fact?. *Atherosclerosis*, 240(1), 10-16.
- CEN, Comité Européen de Normalisation. (2003). *Foodstuffs-Determination of Vitamin K<sub>1</sub> by HPLC*, prEN 14148.
- Cham, B. E., Smith, J. L., & Colquhoun, D. M. (1999). Interdependence of serum concentrations of vitamin K1, vitamin E, lipids, apolipoprotein A1, and apolipoprotein B: importance in assessing vitamin status. *Clinica chimica acta*, 287(1-2), 45-57.
- Chen, J., Ning, Y., Zhang, H., Song, N., Gu, Y., Shi, Y., ... & Zhang, X. (2019). METTL14-Dependent m6A Regulates Vascular Calcification Induced by Indoxyl Sulfate. *Life sciences*, 117034.
- Cheung, C. L., Sahni, S., Cheung, B. M., Sing, C. W., & Wong, I. C. (2015). Vitamin K intake and mortality in people with chronic kidney disease from NHANES III. *Clinical nutrition*, 34(2), 235-240.
- Combs Jr, G. F., & McClung, J. P. (2017). *The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health*. (Fifth Edition), Academic press. 243-265.
- Conway, S. P. (2004). Vitamin K in cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 97(Suppl 44), 48-51.
- Cottam, S. T., & Connett, G. J. (2015). Routine use of daily oral vitamin K to treat infants with cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*, 16, 22-24.
- Dam, H. (1935). The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochemical Journal*, 29(6), 1273.
- Damon, M., Zhang, N. Z., Haytowitz, D. B., & Booth, S. L. (2005). Phylloquinone (vitamin K1) content of vegetables. *Journal of Food Composition and Analysis*, 18(8), 751-758.

- Daveluy, A., Géniaux, H., Thibaud, L., Mallaret, M., Miremont-Salamé, G., & Haramburu, F. (2014). Probable interaction between an oral vitamin K antagonist and turmeric (*Curcuma longa*). *Thérapie*, *69*(6), 519-520.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... Weiss, R. (2015). *Type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers*, *15019*.
- Denisova, N. A., & Booth, S. L. (2005). Vitamin K and sphingolipid metabolism: evidence to date. *Nutrition reviews*, *63*(4), 111-121.
- Doolittle, R. F. (2010). Fibrinogen and Fibrin. *Encyclopedia of Life Sciences*.
- Drury, D., Grey, V. L., Ferland, G., Gundberg, C., & Lands, L. C. (2008). Efficacy of high dose phylloquinone in correcting vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, *7*(5), 457-459.
- Eitenmiller, R. R., Landen Jr, W. O., & Ye, L. (2008). *Vitamin analysis for the health and food sciences*, (second edition), CRC press, 193-227.
- Erkkilä, A. T., Booth, S. L., Hu, F. B., Jacques, P. F., & Lichtenstein, A. H. (2007). Phylloquinone intake and risk of cardiovascular diseases in men. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, *17*(1), 58-62.
- Erkkilä, A. T., Booth, S. L., Hu, F. B., Jacques, P. F., Manson, J. E., Rexrode, K. M., ... & Lichtenstein, A. H. (2005). Phylloquinone intake as a marker for coronary heart disease risk but not stroke in women. *European journal of clinical nutrition*, *59*(2), 196-204.
- Ferland, G., & Sadowski, J. A. (1992a). Vitamin K1 (phylloquinone) content of green vegetables: effects of plant maturation and geographical growth location. *Journal of agricultural and food chemistry*, *40*(10), 1874-1877.
- Ferland, G., & Sadowski, J. A. (1992b). Vitamin K1 (phylloquinone) content of edible oils: effects of heating and light exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *40*(10), 1869-1873.
- Fernández-García, E., Carvajal-Lérida, I., & Pérez-Gálvez, A. (2009). *In vitro* bioaccessibility assessment as a prediction tool of nutritional efficiency. *Nutrition research*, *29*(11), 751-760.

- Feskanich, D., Weber, P., Willett, W. C., Rockett, H., Booth, S. L., & Colditz, G. A. (1999). Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *The American journal of clinical nutrition*, 69(1), 74-79.
- FRIDA, Food data (frida.fooddata.dk), version 4, 2019, National Food Institute, Technical University of Denmark Food data made available by National Food Institute, Technical University of Denmark. <http://frida.fooddata.dk/food/lists/parameters/164?#parameter164> [15.11.2019]
- Fusaro, M., Gallieni, M., Rizzo, M. A., Stucchi, A., Delanaye, P., Cavalier, E., ... & Fabris, F. (2017). Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(6), 789-799.
- Garber, A. K., Binkley, N. C., Krueger, D. C., & Suttie, J. W. (1999). Comparison of phylloquinone bioavailability from food sources or a supplement in human subjects. *The Journal of nutrition*, 129(6), 1201-1203.
- Gast, G. C. M., de Roos, N. M., Sluijs, I., Bots, M. L., Beulens, J. W., Geleijnse, J. M., ... & van der Schouw, Y. T. (2009). A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19(7), 504-510.
- Gijbbers, B. L., Jie, K. S. G., & Vermeer, C. (1996). Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *British Journal of Nutrition*, 76(2), 223-229.
- Ginisty, A., Oliver, L., Arnault, P., Vallette, F., Benzakour, O., & Coronas, V. (2019). The vitamin K-dependent factor, protein S, regulates brain neural stem cell migration and phagocytic activities towards glioma cells. *European journal of pharmacology*, 30-39.
- Górska, R. M. (2019). *Methods for assessment of Vitamin K. Laboratory Assessment of Vitamin Status*, 107–147.
- Haroon, Y., Bacon, D. S., & Sadowski, J. A. (1987). Chemical reduction system for the detection of phylloquinone (vitamin K1) and menaquinones (vitamin K2). *Journal of Chromatography A*, 384, 383-389.

- Hatziparasides, G., Loukou, I., Moustaki, M., & Douros, K. (2019). Vitamin K and cystic fibrosis: A gordian knot that deserves our attention. *Respiratory medicine*, 155, 36-42.
- Hill, M. J. (1997). Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 6, S43-5.
- Holst, B., & Williamson, G. (2008). Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. *Current opinion in biotechnology*, 19(2), 73-82.
- Indyk, H., & Woollard, D. (1997). Vitamin K in milk and infant formulas: determination and distribution of phylloquinone and menaquinone-4. *Analyst*, 122(5), 465-469.
- Jayanthi, R., & Srinivasan, A. R. (2019). Sex hormone independent associations between insulin resistance and thyroid status—a gender based biochemical study on clinically euthyroid non-obese, overweight and obese type 2 diabetics'. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(3), 2286-2291.
- Juanola-Falgarona, M., Salas-Salvadó, J., Martínez-González, M. Á., Corella, D., Estruch, R., Ros, E., ... & Lapetra, J. (2014). Dietary intake of vitamin K is inversely associated with mortality risk. *The Journal of nutrition*, 144(5), 743-750.
- Kamao, M., Suhara, Y., Tsugawa, N., & Okano, T. (2005). Determination of plasma Vitamin K by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection using Vitamin K analogs as internal standards. *Journal of Chromatography B*, 816(1-2), 41-48.
- Kanai, T., Takagi, T., Masuhiro, K., Nakamura, M., Iwata, M., & Saji, F. (1997). Serum vitamin K level and bone mineral density in post-menopausal women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 56(1), 25-30.
- Kanis, J. A. (2018). *Diagnosis and Clinical Aspects of Osteoporosis. Pocket Reference to Osteoporosis*, 11–20.

- Knapen, M. H. J., Schurgers, L. J., & Vermeer, C. (2007). Vitamin K 2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporosis international*, 18(7), 963-972.
- Koivu, T. J., Piironen, V. I., Henttonen, S. K., & Mattila, P. H. (1997). Determination of phylloquinone in vegetables, fruits, and berries by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45(12), 4644-4649.
- Koivu-Tikkanen, T. (2001). *Determination of phylloquinone and menaquinones in foods by HPLC*. (dissertation). University of Helsinki, Department of Applied Chemistry and Microbiology, Helsinki.
- Koivu-Tikkanen, T. J., Ollilainen, V., & Piironen, V. I. (2000). Determination of phylloquinone and menaquinones in animal products with fluorescence detection after postcolumn reduction with metallic zinc. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(12), 6325-6331.
- L. Booth, S. (2012). Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food & nutrition research*, 56(1), 5505.
- Lamson, D. W., & Plaza, S. M. (2003). The anticancer effects of vitamin K. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*, 8(3), 303-318.
- Lee, S., Choi, Y., Jeong, H. S., Lee, J., & Sung, J. (2018). Effect of different cooking methods on the content of vitamins and true retention in selected vegetables. *Food science and biotechnology*, 27(2), 333-342.
- Lešková, E., Kubíková, J., Kováčiková, E., Košická, M., Porubská, J., & Holčíková, K. (2006). Vitamin losses: Retention during heat treatment and continual changes expressed by mathematical models. *Journal of Food Composition and analysis*, 19(4), 252-276.
- Li, Y., peng Chen, J., Duan, L., & Li, S. (2018). Effect of vitamin K2 on type 2 diabetes mellitus: A review. *Diabetes research and clinical practice*, 136, 39-51.
- Lipsky, J. J. (1994, May). Nutritional sources of vitamin K. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 69, No. 5, pp. 462-466). Elsevier.



- Louka, M. L., Fawzy, A. M., Naiem, A. M., Elsekned, M. F., Abdelhalim, A. E., & Abdelghany, M. A. (2017). Vitamin D and K signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Gene*, *629*, 108-116.
- Majchrzak, D., & Elmadfa, I. (2001). Phylloquinone (vitamin K1) content of commercially-available baby food products. *Food chemistry*, *74*(3), 275-280.
- Manna, P., & Kalita, J. (2016). Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: A review. *Nutrition*, *32*(7-8), 732-739.
- Ménard, O., Cattenoz, T., Guillemin, H., Souchon, I., Deglaire, A., Dupont, D., & Picque, D. (2014). Validation of a new *in vitro* dynamic system to simulate infant digestion. *Food chemistry*, *145*, 1039-1045.
- Nair, K. M., & Augustine, L. F. (2018). Food synergies for improving bioavailability of micronutrients from plant foods. *Food chemistry*, *238*, 180-185.
- Ng, L. C., & Gupta, M. (2019). Transdermal Drug Delivery Systems in Diabetes Management: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Nimptsch, K., Rohrmann, S., Kaaks, R., & Linseisen, J. (2010). Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality: results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *The American journal of clinical nutrition*, *91*(5), 1348-1358.
- Oomen, A. G., Rompelberg, C. J. M., Bruil, M. A., Dobbe, C. J. G., Pereboom, D. P. K. H., & Sips, A. J. A. M. (2003). Development of an *in vitro* digestion model for estimating the bioaccessibility of soil contaminants. *Archives of environmental contamination and toxicology*, *44*(3), 0281-0287.
- Otsuka, M., Kato, N., Shao, R. X., Hoshida, Y., Ijichi, H., Koike, Y., ... & Omata, M. (2004). Vitamin K2 inhibits the growth and invasiveness of hepatocellular carcinoma cells via protein kinase A activation. *Hepatology*, *40*(1), 243-251.
- Palermo, A., Tuccinardi, D., D'Onofrio, L., Watanabe, M., Maggi, D., Maurizi, A. R., ... & Manfrini, S. (2017). Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality?. *Metabolism*, *70*, 57-71.

- Pérez-Ruiz, T., Martínez-Lozano, C., Martín, J., & García, M. D. (2006). Automatic determination of phylloquinone in vegetables and fruits using on-line photochemical reduction and fluorescence detection via solid phase extraction and flow injection. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 384(1), 280-285.
- Peterson, J. W., Muzzey, K. L., Haytowitz, D., Exler, J., Lemar, L., & Booth, S. L. (2002). Phylloquinone (vitamin K 1) and dihydrophylloquinone content of fats and oils. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 79(7), 641-646.
- Petridou, A., Siopi, A., & Mougios, V. (2019). *Exercise in the Management of Obesity. Metabolism*, 92, 163-169.
- Presse, N., Potvin, S., Bertrand, B., Calvo, M. S., & Ferland, G. (2015). Phylloquinone content of herbs, spices and seasonings. *Journal of Food Composition and Analysis*, 41, 15-20.
- Rees, K., Guraewal, S., Wong, Y. L., Majanbu, D. L., Mavrodaris, A., Stranges, S., ... & Franco, O. H. (2010). Is vitamin K consumption associated with cardio-metabolic disorders? A systematic review. *Maturitas*, 67(2), 121-128.
- Roden, M., Petersen, K., & Shulman, G. (2016). *Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. Textbook of Diabetes*, 174–186.
- Ryan-Harshman, M., & Aldoori, W. (2004). Bone health. New role for vitamin K?. *Canadian Family Physician*, 50(7), 993-997.
- Sakamoto, N., Nishiike, T., Iguchi, H., & Sakamoto, K. (1999). Relationship between acute insulin response and vitamin K intake in healthy young male volunteers. *Diabetes, nutrition & metabolism*, 12(1), 37-41.
- Saltzman, J. R., & Russell, R. M. (1998). The aging gut: nutritional issues. *Gastroenterology Clinics of North America*, 27(2), 309-324.
- Schmitt, A. M., & Chang, H. Y. (2016). Long noncoding RNAs in cancer pathways. *Cancer cell*, 29(4), 452-463.
- Schurgers, L. J., & Vermeer, C. (2002). Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1570(1), 27-32.

- Shea, M. K., & Booth, S. L. (2008). Update on the role of vitamin K in skeletal health. *Nutrition reviews*, 66(10), 549-557.
- Shea, M., & Booth, S. L. (2016). Concepts and controversies in evaluating vitamin K status in population-based studies. *Nutrients*, 8(1), 8.
- Shirolkar, S. C., Fiuzat, M., & Becker, R. C. (2010). Dronedarone and vitamin K antagonists: a review of drug-drug interactions. *American heart journal*, 160(4), 577-582.
- Sozen, E., Demirel, T., & Ozer, N. K. (2019). Vitamin E: Regulatory role in the cardiovascular system. *IUBMB life*, 71(4), 507-515.
- Suttie, J. W. (1987). The biochemical basis of warfarin therapy. In *The new dimensions of warfarin prophylaxis* (pp. 3-16). Springer, Boston, MA.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2015). Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara.
- Torkashvand, M., Gholivand, M. B., Taherpour, A. A., Boochani, A., & Akhtar, A. (2017). Introduction of a carbon paste electrode based on nickel carbide for investigation of interaction between warfarin and vitamin K1. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 139, 156-164.
- TürKomp, Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı, versiyon 1.0, [www.turkomp.gov.tr](http://www.turkomp.gov.tr) ,  
[http://www.turkomp.gov.tr/component\\_result-k-1-vitamini-53](http://www.turkomp.gov.tr/component_result-k-1-vitamini-53) [15.11.2019]
- TürKomp, Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı, versiyon 1.0, [www.turkomp.gov.tr](http://www.turkomp.gov.tr) ,  
[http://www.turkomp.gov.tr/component\\_result-k-2-vitamini-54](http://www.turkomp.gov.tr/component_result-k-2-vitamini-54) [15.11.2019]
- USDA, U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2018. USDA Food and Nutrient Database for Dietary Studies 2015-2016. Food Surveys Research Group Home Page, <http://www.ars.usda.gov/nea/bhnrc/fsrg>  
<https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md-bhnrc/beltsville-human-nutrition-research-center/food-surveys-research-group/docs/fndds-download-databases/> [15.11.2019]

- Van Ballegooijen, A. J., & Beulens, J. W. (2017). The role of vitamin K status in cardiovascular health: evidence from observational and clinical studies. *Current nutrition reports*, 6(3), 197-205.
- VanDevanter, D. R., Kahle, J. S., O'Sullivan, A. K., Sikirica, S., & Hodgkins, P. S. (2016). Cystic fibrosis in young children: a review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of Cystic Fibrosis*, 15(2), 147-157.
- Versantvoort, C. H., Oomen, A. G., Van de Kamp, E., Rompelberg, C. J., & Sips, A. J. (2005). Applicability of an *in vitro* digestion model in assessing the bioaccessibility of mycotoxins from food. *Food and Chemical Toxicology*, 43(1), 31-40.
- Vissers, L. E., Dalmeijer, G. W., Boer, J. M., Verschuren, W. M., van der Schouw, Y. T., & Beulens, J. W. (2016). The relationship between vitamin K and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*, 252, 15-20.
- Weber, P. (2001). Vitamin K and bone health. *Nutrition*, 17(10), 880-887.
- Wen, L., Chen, J., Duan, L., & Li, S. (2018). Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health. *Molecular medicine reports*, 18(1), 3-15.
- Wenling, Y., Bu, Z., Yangfeng, H., Wei, Y., Tao, C., & Shunlin, Q. (2019). E Extracellular vesicles in vascular calcification. *Clinica Chimica Acta*, 499, 118-122
- Yoshida, M., Booth, S. L., Meigs, J. B., Saltzman, E., & Jacques, P. F. (2008). Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. *The American journal of clinical nutrition*, 88(1), 210-215.
- Zhang, Y., Bala, V., Mao, Z., Chhonker, Y., & Murry, D. (2019). A concise review of quantification methods for determination of vitamin K in various biological matrices. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 169, 133-141.
- Zwakenberg, S. R., Burgess, S., Sluijs, I., Weiderpass, E., Beulens, J. W., & van der Schouw, Y. T. (2019). Circulating phylloquinone, inactive Matrix Gla protein and coronary heart disease risk: A two-sample Mendelian Randomization study. *Clinical Nutrition*.

Zwakenberg, S. R., den Braver, N. R., Engelen, A. I., Feskens, E. J., Vermeer, C., Boer, J. M., ... & Beulens, J. W. (2017). Vitamin K intake and all-cause and cause specific mortality. *Clinical nutrition*, 36(5), 1294-1300.



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ahmet Nabi MERAL  
Doğum Tarihi : 18.02.1992  
Doğum Yeri : İstanbul  
Telefon : +90 554 826 33 38  
Mail : dyt.ahmetnabimeral@gmail.com

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Beslenme ve Diyetetik	İstanbul Arel Üniversitesi	2010-2014
Yüksek Lisans	Beslenme ve Diyetetik (Tezli)	İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi	2017-...

### Son birkaç yıl içinde verilen lisans ve lisansüstü düzeydeki dersler:

Akademik Yıl	Dönem	Dersin Adı	Haftalık Saati		Öğrenci Sayısı
			Teorik	Uygulama	
2016-2017	Güz	Beslenme İlkeleri ve Menü Tasarımı	3	-	51
		Gıda Mevzuatı ve Meslek Etiği	2	-	91