

# Diyetle K vitamini Alımı Bilişsel Performansı Etkiler mi?

Does Vitamin K Intake with Diet Affect Cognitive Performance?

Ayşegül Uğural, Aylın Ayaz

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ayşegül Uğural

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA, Türkiye

T: +90 312 311 96 49 / 126 E-mail: aysegulugural@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 27.06.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 26.12.2019

Orcid:

Ayşegül Uğural <https://orcid.org/0000-0003-0097-1096>

Aylın Ayaz <https://orcid.org/0000-0002-3543-7881>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2019, 9(4):162-170) DOI: 10.31832/smj.583473

## Öz

K vitamini yağda çözünen bir vitamin olup doğada filokinon (K1) ve menakinon (K2) formlarında bulunmaktadır. Menadion (K3) formu ise sentetik analog olarak kullanılmaktadır. K vitamini, metabolizmada K vitaminine bağımlı proteinlerin karboksilasyonundan sorumludur. Genellikle koagülasyon üzerine rolü olduğu bilinen K vitamininin günümüzde kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, vasküler kalsifikasyon, kanser, diyabet ve glisemik kontrol ile de ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda ise beyinde miyelinizasyonun yoğun olduğu bölgelerde Menakinon-4 (MK-4) formunda bulunduğu saptanmış ve eksikliğinin bilişsel performans ile bazı nörodegeneratif hastalıkların patogenezinde rol alabileceği belirtilmiştir. Bu etkisini Gas-6 ve protein S gibi moleküller aracılığıyla veya nöronları oksidatif stres hasarına karşı koruyarak gösterdiği düşünülmektedir. Atriyal fibrilasyon (AF) hastalarının sıklıkla kullandığı antikoagülanların ve K vitamini antagonisti olmayan antikoagülanların bilişsel performans ve demans üzerine etkisi ise tartışmalıdır. Bu derlemede K vitamini ve antikoagülanların bilişsel performans üzerine etkileri ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler** K vitamini; bilişsel performans; antikoagülanlar

## Abstract

Vitamin K is a fat-soluble vitamin and is found in nature in the form of phylokinone (K1) and menakinone (K2). Menadione (K3) form is used as a synthetic analogue. Vitamin K is responsible for the carboxylation of vitamin K-dependent proteins in metabolism. Vitamin K, which is generally known to play a role in blood coagulation, has been shown to be associated with cardiovascular diseases, osteoporosis, vascular calcification, cancer, diabetes and glycemic control. In recent years, it has been found that menakinon-4 (MK-4) form is present in the regions where the myelinization is intense in the brain and its deficiency may be involved in the pathogenesis of cognitive performance and some neurodegenerative diseases. This effect is thought to be mediated by proteins such as Gas-6 and protein S or by protecting neurons from oxidative stress damage. The effect of anticoagulants frequently used by atrial fibrillation (AF) patients and non-vitamin K antagonist anticoagulants on cognitive performance and dementia is controversial. In this review article, the effects of vitamin K and anticoagulants on cognitive performance are discussed.

**Keywords** Vitamin K; cognitive performance; anticoagulant

## GİRİŞ

K vitamini yağda çözünen vitaminler grubunda olup 1943 yılında bu vitaminle ilgili çalışmalarıyla Nobel Ödülü kazanan Danimarkalı bilim insanı Henrick Dam tarafından keşfedilmiştir.<sup>1,2</sup> Almanca 'Koagulation' (Pıhtılaşma) anlamına gelen kelimenin baş harfini alarak 'K vitamini' olarak isimlendirilmiştir. İlk araştırmalarda insan vücudunda kan pıhtılaşma homeostazının ve kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan proteinlerin üretimi için esansiyel bir kofaktör olarak yer aldığı saptanmıştır.<sup>2</sup> Günümüzde K vitamini osteoporoz, vasküler kalsifikasyon, osteoartrit, diyabet, glisemik kontrol, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>1-8</sup> Son yıllarda ise Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS) rolü olduğu görülmüş, yetersizliğinin demans (Alzheimer tipi) ve bilişsel performans bozukluklarının gelişmesi ve/veya ilerlemesine neden olabileceği belirtilmiştir.<sup>9</sup>

K vitamini doğada K1 (filokinon), K2 (menakinon) ve sentetik analog olarak ise K3 (menadion) şeklinde bulunmaktadır.<sup>1,10,11</sup> K2 formu bazı hayvanlar tarafından üretilmekte, çeşitli fermente besinlerde bulunabilmekte ve insanlarda diğer K vitamini formlarından oluşabilmektedir. Filokinon formu 'K' olarak adlandırılırken, menakinon formu 'MK-n' olarak gösterilmektedir. 'n' harfi yan zincirde bulunan doymamış izopren ünitelerinin sayısını ifade etmektedir. MK-n yan zincirinin uzunluğu 65 karbona kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle menakinon formunun alt grupları MK-4'den MK-10'a kadar giden bir çeşitlilikte bulunmaktadır.<sup>1,10</sup> K1, K2, K3 formlarının fonksiyonları ve besinsel kaynaklarına Tablo 1'de yer verilmiştir.<sup>2</sup> K vitamini tüm K-vitaminine bağımlı proteinlerin  $\gamma$ -glutamil karboksilasyonu için gereklidir. Glutamik asidin (Glu)  $\gamma$ -karboksiglutamik aside (Gla) dönüşümünü katalize eden enzim karboksilaz enzimi olup bu tepkime ile K vitaminine bağımlı proteinlere kalsiyumun bağlanması kolaylaşmaktadır. K vitamini indirgenmiş formu olan hidrokinon enzimatik karboksilasyon tepkimelerinde rol almaktadır.<sup>8,10</sup> K vitaminine bağımlı başlıca proteinler hepatik koagülasyon proteinleri (Faktör II-protrombin-,

VII, IX, X), antikoagülan proteinler (protein C, S ve Z), kemik ve yumuşak dokulardaki mineralizasyonu sağlayan osteokalsin (OC) ve Matriks Gla Proteini (MGP), anti-apoptotik, mitojenik ve miyelinizasyon gibi süreçlerde rol alan büyüme durdurucu spesifik protein 6 (Gas-6)'dır.<sup>9,12,13</sup> Son yıllarda K vitamini sfingolipid metabolizmasında ve  $\beta$ -amiloid (A $\beta$ ) veya oksidatif stres kaynaklı nöronal apoptozisten sinir hücrelerini koruyan K vitaminine bağımlı Gas-6 proteini aracılığıyla beyin fizyolojisinde yer aldığı gösteren araştırmalar önem kazanmıştır.<sup>14</sup> Sfingolipidler polar yapıda olup MSS hücre membranının yapısında bulunmakta, nöronal farklılaşma ile proliferasyonda rol almaktadırlar. Düşük K vitamini tüketimi veya düşük kan konsantrasyonları, bilişsel performansta azalma veya Alzheimer Hastalığı (AH) ile ilişkilendirilmektedir. K vitamini antagonistleri (warfarin, acenocoumarol ve fluindon) tartışmalı sonuçlar ortaya koysa da bilişsel fonksiyon üzerine etkilerinin olduğu düşünülmektedir.<sup>9</sup>

Dünyada yaşlı popülasyonun artmasıyla demans ve bilişsel bozukluk gibi hastalıkların prevalansı da artmaktadır. Uluslararası Alzheimer Derneği'ne göre demanslı hasta sayısı 2010 yılında 35 milyon iken 2050 yılında prevalansın 106,8 milyona ulaşması beklenmektedir.<sup>15</sup> Bu nedenle nörodejeneratif patolojilerde değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması büyük önem kazanmaktadır. Bu derleme makalede K vitamini ve antagonistlerinin bilişsel performans üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar değerlendirilerek demans ve bilişsel performans bozukluklarına yönelik ileride yapılacak araştırmalara ışık tutması hedeflenmektedir.

### K Vitamini, Beyin ve Sfingolipid Metabolizması

Son yıllarda yapılan çalışmalarda K vitamini beyinde de bulunduğu gösterilmiştir. Ekstrahepatik dokularda K1 ve MK-4 formunda bulunmakta, ancak beyindeki formun çoğunlukla MK-4 olduğu belirtilmektedir.<sup>16</sup> Altı aylık ratlarda yapılan bir çalışmada MK-4 düzeyinin en fazla Pons medulla ve orta beyinde, bir başka araştırmada ise 20 aylık ratlarda bu bölgelere ek olarak daha az miktarda serebel-

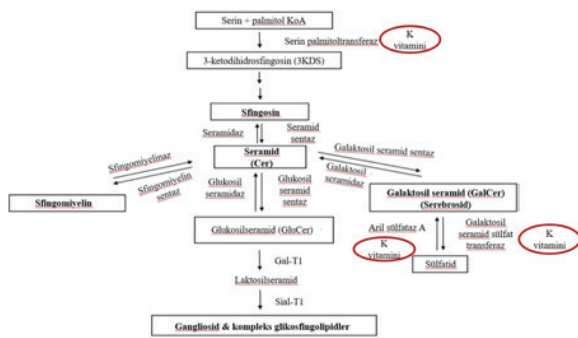
**Tablo 1. K vitamini türleri, fonksiyonları ve kaynakları.<sup>2</sup>**

K vitamini türü	Fonksiyonu	Kaynakları
K1, filokinon	Kan pıhtılaşması	Haşlanmış ıspanak, pişmiş brokoli, kuşkonmaz, soya fasulyesi yağı, kırmızı/yeşil üzüm
K2, menakinon-4	Kemiklerde sentez edilen osteokalsin ve kartilaj ile kan damarı duvarında sentez edilen MGP K vitaminine bağımlı proteinlerdir. Kalsiyum taşınması, damar duvarında kalsiyumun depolanmasını engelleme, kemik mineral yoğunluğu mekanizmalarında rolü vardır. Oksidatif hasara karşı koruyucu olup inflamasyon süreçlerinde önemlidir (in vitro). <sup>9</sup> Gas-6 ve protein S gibi MSS'de anti-apoptotik, mitojenik, miyelinizasyona yardımcı ve anti-inflamatuar etki gösteren proteinlerin $\gamma$ -karboksilasyonunu sağlamaktadır. <sup>9</sup>	Tereyağı, yumurta sarısı, hayvansal kaynaklar. Bakteriler tarafından bağırsaklarda da sentez edilmesine rağmen, çok az miktarı emilebilmektedir. Suplemanlar
K2, menakinon-7	MK-4 fonksiyonları ile benzerdir.	Fermente besinler (özellikle fermente soya fasulyesinden yapılan Natto), bazı peynirler (Gouda, blue cheese)
K3, menadion	Hemolitik anemi riski nedeniyle FDA tarafından yasaklanmıştır. Prostat/hepatosellüler kanser terapilerinde veya deri toksisitelerinde tedavi edici olarak kullanılmaktadır.	Sentetik analog olup provitamin olarak değerlendirilmektedir.

MGP=Matriks Gla Proteini, MSS=Merkezi Sinir Sistemi, MK-4=Menakinon-4, FDA=Gıda ve İlaç İdaresi.

lum, striatum ve hippokampuste bulunduğu saptanmıştır.<sup>17,18</sup> İnsan beyinde ise çevresel, diyetel ve bireysel faktörlere bağlı olarak MK-4 ve filokinon oranının yaklaşık 6:1 olduğu gösterilmiştir.<sup>19</sup>

Beyin, önemli membran bileşiklerinden ve lipid sinyal mekanizmalarından sorumlu olan sfingolipidleri içermektedir. K vitamininin sfingolipid sentezini düzenleyici rolü bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. K vitamini ve sfingolipid sentezi<sup>19</sup>

Bu etkiyi dolaylı olarak beyinde sinyal iletimi mekanizmalarının başlamasından sorumlu olan K vitaminine bağımlı proteinler Gas-6 ve protein S'yi aktive ederek veya doğrudan miyelin membranlarını oksidatif stres hasarına

karşı koruyarak göstermektedir.<sup>19</sup> Hücre membranlarında yoğun olarak bulunan sfingolipidlerin başında seramidler, sfingomyelin, serebrosidler, sülfatidler ve gangliosidler gelmektedir. Hücre yaşlanma, proliferasyon, hücre-hücre etkileşimi ve dönüşümünde önemli rol üstlenen sfingolipid ailesinin; yaşlanma ve MSS hastalıkları patofizyolojisinde yer aldığını gösteren kanıtlar hızla artmaktadır.<sup>9,16,20</sup>

K vitaminine bağımlı proteinlerden bağımsız olarak, MK-4'ün sinir hücrelerini oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir. Bu etkiyi glutasyon eksikliğine bağlı olarak olgunlaşmamış fetal kortikal nöronlar ve oligodendrisit öncülleri kültürlerinde oluşan serbest radikal birikimi olarak da bilinen oksidatif stresi önleyerek gerçekleştirdiği saptanmıştır. K vitamininin antioksidan etkisinin özellikle nörolojik hastalıkların teşhis ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine imkan vereceği düşünülmektedir.<sup>21</sup>

Yine yapılan bazı araştırmalarda ise MK-4'ün inflamasyon süreçlerinde görev aldığı belirtilmektedir. Hayvan modellerinde ensefalomiyelitte inflamasyonu azalttığı,<sup>22</sup> nükleer faktör kappa B (NFkB) sinyal yolağını inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır.<sup>23</sup> Bazı epidemiyolojik kohort çalışmaları da yüksek K vitamini

tüketiminin düşük Interlökin-6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktör-reseptör 2 (TNF-reseptör 2) ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>20</sup>

### Gas-6

İlk olarak 1993 yılında Gas-6 geni bulunduğundan sonra keşfedilen, 11-12 karboksiglutamik asit rezidüsüne sahip proteindir. Yapısal olarak K vitaminine bağlı diğer bir protein olan protein S ile %44 oranında amino asit benzerliği göstermektedir. Gas-6 TAM ailesinin (Tyro3, Axl, Mer) tirozin kinaz reseptörlerine bağlanmakta, böylece fosforilasyon ile aktive olmalarını sağlamaktadır. Sinir sisteminde hücre sağ kalımı, kemotaksis, mitogenez, hücre büyümesi ve miyelinizasyon gibi pek çok mekanizmada rolü bulunmaktadır.<sup>9,16,20</sup> TAM ailesi hücre göçü, sağ kalımı ve fagositoz gibi pek çok sinyal yollarında görevi olan tirozin kinaz reseptörlerinden oluşmaktadır. Axl, sinir sisteminin erken gelişim döneminde yapılanmakta, özellikle serebellum ve hippokampusta yüksek düzeyde bulunmaktadır. Gonadotropin salıverici hormon (GnRH) nöronlarının olfaktor bulbustan hipotalamusa göçünde rol oynamaktadır. Mer, gelişme döneminde düşük oranlarda ancak düzenli olarak yapılanmaktadır. Makrofajları oksidatif stres kaynaklı apoptozise karşı korumaktadır. Tyro3'ün ise mekanizması tam olarak belirlenemese de, Axl benzeri etki gösterdiği ve GnRH nöronlarının göçünde rol aldığı belirtilmektedir.<sup>24</sup>

Gas-6'nın sinir sisteminde kritik görevleri bulunmaktadır. Fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3-K) sinyal yolağı, ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK) ve serin-treonin kinaz (Akt) uyarımı aracılığıyla GnRH nöronlarını, düşük voltajla aktive edilen kalsiyum kanallarının inhibisyonu yoluyla da Alzheimer Hastalığı'nda görülen Aβ kaynaklı apoptozisten kortikal nöronları korumaktadır. Sinyalizasyon görevleri dışında glia ve mikroglia hücrelerinin fonksiyonları ve sağ kalımlarından da sorumludur. Miyelin oluşumunda rol alan oligodendrositlerin sağ kalımını yürütmekte ve Tümör Nekroz Faktör-α (TNF-α) kaynak-

lı apoptozise karşı koruyucu etki göstermektedir. Yapılan çalışmalar (in vitro ve in vivo) miyelin sentezini uyararak remiyelinizasyonu yönetici etkisinin olduğunu da belirtmektedir.<sup>20</sup> Bazı hayvan modellerinde ise lipopolisakkarit kaynaklı interlökin 1β (IL-1β) ve uyarılabilir formdaki nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu baskılayarak inflamasyonu engellediği saptanmıştır.<sup>25</sup>

### Protein S

İlk olarak antikoagülasyon proteini olan protein C'nin fonksiyonunda kofaktör olarak yer almasıyla keşfedilmiş, sonraki çalışmalarda inflamasyon, anjiyogenez, kanser ve iskemi sonrası serebral kan akımının iyileştirilmesi gibi mekanizmalarda da rolü olabileceği belirtilmiştir. Ekspresyonu beyinde olup Gas-6'dan daha az düzeyde bulunmaktadır. Sinir sisteminde astrositlerde olduğu kadar locus coeruleus ve choroid plexus'da da bulunduğu gözlenmiştir. Sinir sistemindeki rolü Gas-6'dan daha sınırlı olsa da Gas-6 proteininde olduğu gibi TAM reseptör ligan- dı olarak görev yapmaktadır. In vivo inme modellerinde protein S'nin beyin enfarktüsu ve ödem hacmini önemli düzeyde azalttığı, iskemi sonrası serebral kan akımını ve motor performansı geliştirdiği gösterilmiştir.<sup>9,16,20</sup> Zhu ve arkadaşları serebral enfarktüs nedeniyle gelişen hipoksinin hippokampal nöronların apoptozuna neden olduğunu, protein S'nin ise Tyro3/Akt sinyal yolağının inhibisyonunu sağlayarak nöronları koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur.<sup>26</sup> Protein S'nin kronik iskemik hasar ve kan beyin bariyeri ile ilişkili hastalıklarda öne çıkan, kan beyin bariyerinin bütünlüğünün korunmasında da rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>9,20</sup>

### K Vitamini Ve Bilişsel Performans

Bilişsel bozukluk; bireyin günlük yaşamında hatırlama, yeni şeyler öğrenme, konsantrasyon ve karar verme gibi durumlarını olumsuz etkileyen, yaşla birlikte artan ve hafiften şiddetliye doğru pek çok aşaması bulunan bir durumdur. Amerika'da 65 yaş ve üzeri 5,1 milyon bireyin bilişsel bozukluk yaşadığı ve bu durumun 2050'de 13,2 milyona kadar ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bilişsel bo-

zukluklar demans veya AH kaynaklı tek bir hastalık veya durumun etkisiyle oluşabildiği gibi inme, travmatik beyin yaralanmaları ve gelişimsel yetersizlikler de bu bozukluklara neden olabilmektedir.<sup>27</sup>

Demans; “Açık bir bilinç düzeyinde başta bellek olmak üzere zihinsel ve sosyal yeteneklerin kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede yıkılması” olarak tanımlanmaktadır.<sup>15</sup> Değişik nedenlere ve çeşitli patolojik durumlara dayandırılan ve bilişsel fonksiyonda azalmayı beraberinde getiren semptomların kombinasyonunu içermektedir. Demansın genel anlamda iki türü bulunmaktadır: AH (vakaların %60’ı) ve vasküler tip demans (vakaların %20’si).<sup>9</sup> AH, Aβ plakların nöronların dış kısmında ve ana bileşeni tau proteinleri olan nörofibriller yumakların ise intranöral kısımda birikmesiyle karakterize bir hastalıktır. Aβ plakları sinapslarda nöronların birbiriyle iletişimini bozarak hücre ölümlerine neden olabilmektedir. Nörofibriller yumaklar da çeşitli besin öğeleri ve elzem bileşiklerin nöronların içerisine taşınmasını engellemektedir. AH’de beyinde gerçekleşen diğer değişiklikler inflamasyon ve atrofidir. Toksik Aβ ve tau proteinlerinin varlığı beyinde immün sistem hücrelerini (mikroglia) aktive etmektedir. Mikroglia hücreleri bu toksik veya apoptoza uğramış hücreleri ya da rezidülerini bir düzeye kadar yok edebilmekte, ancak aşırı toksik yükün birikmesiyle hücreler yetersiz kalmakta ve kronik inflamasyon oluşmaktadır. Bu aşamadan sonra bilişsel performansta bozukluklar, hücre atrofileri ve beynin glukozu kullanma yeteneği azalmaktadır.<sup>27</sup> K vitamininin Gas-6 protein aktivasyonu yoluyla inflamasyon ve oksidatif hasara karşı koruma sağlayarak beyin hücrelerinin sağ kalımını artırdığı belirtilmektedir.<sup>13</sup>

Vasküler demans çeşitli vasküler patolojilerin neden olduğu ve serebral iskemi ile sonuçlanabilen bir rahatsızlıktır. K vitaminine bağımlı protein S’nin iskemi sonrası serebral kan akımını geliştirici ve bilişsel performansı artırıcı etkisinin olduğu düşünülmektedir.<sup>9</sup>

Bilişsel bozukluk ve K vitamini arasındaki potansiyel iliş-

kiyi açıklayan araştırmalar oldukça yenidir. Tablo 2’de sağlıklı yaşlı bireyler ve AH hastaları ile yapılmış araştırmalar özetlenmiştir.

Çalışmalardan altısı 70 yaş ve üzerindeki popülasyonda yapılmış, K vitamini tüketimi ve serum K vitamini düzeyleri ile bilişsel performans arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Presse ve arkadaşları serum K vitamini düzeyi ile bilişsel performans arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, 70-85 yaş aralığındaki 320 yaşlı bireyin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK) yöntemi ile serum filokinon düzeylerini saptamışlardır. Yüksek serum filokinon düzeyine sahip bireylerin daha iyi sözel epizodik hafıza performansı gösterdikleri belirtilmiştir. Serum filokinon düzeyleri kadınlarda (ortalama 1.12 nmol/L) erkeklerde (ortalama 0.97 nmol/L) göre daha yüksek bulunmuş, ancak her iki grupta da serum filokinon düzeyi ile sözel olmayan epizodik bellek, yürütücü işlevler ve işleme hızı arasında ilişki bulunamamıştır.<sup>28</sup>

Diyet K vitamini tüketiminin yüksek olması yaşlı bireylerde daha az subjektif hafıza şikayeti ve daha iyi bilişsel ve davranışsal performans ile ilişkilendirilmiştir.<sup>29,30</sup> Yapılan çalışmalarda uygulanan besin tüketim sıklığı anketininin 50 maddelik, yarı kantitatif ve güvenilirlik-geçerliliği kanıtlanmış olmasına rağmen bilişsel bozukluğu olan bireyler tarafından hatalı tahminlere imkan verebileceği de belirtilmiştir.<sup>30,31</sup> Bu nedenle serum filokinon düzeylerinin YPSK yöntemi kullanılarak belirlenmesinin daha somut veriler sağlayabileceği üzerinde durulmuştur. Kiely ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 78 olan 156 yaşlı bireyin diyet filokinon tüketimi ve serum filokinon düzeylerine bakılmış, daha yüksek filokinon tüketimi (>121 µg/gün) ve serum filokinon düzeyleri (ortalama 0.77 nmol/l) daha iyi bilişsel performansla ilişkilendirilmiştir.<sup>32</sup>

Presse ve arkadaşları yaş ortalaması 78 olan 31 AH hastası ve 31 kontrol grubunda K vitamini düzeyini besin tüketim kaydı ile saptamışlar ve AH hastalarındaki K vitamini tüketiminin kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu-

**Tablo 2. K vitamini ve bilişsel performans üzerine yapılan çalışmalar**

Çalışma türü	Örneklem grubu	K vitamini durumunun saptanması	Bilişsel değerlendirme	Sonuçlar	Sınırlılıklar	Kaynak
Kesitsel	320 E ve K (70-85 yaş) Quebec Longitudinal Study on Nutrition and Successful Aging (NuAge) Çalışması'ndan seçilen örneklem	YPSK (Serum filokininon)	4'ü bilişsel alanda 6 test. Serbest ve İpuçlu Hatırlama, Rey Österrieth Testi, Karmaşık Şekil Testi, Stroop Test, Seçim Reaksiyon Zamanı, Brown-Peterson Testi, Dijit-Sembol Testi	Yüksek K vitamini tüketimi ve sözel epizodik bellek arasında pozitif ilişki	Bilişsel fonksiyonu etkileyen ApoE genotip, E vitamini tüketimi incelenmemiştir, K vitamini ölçümü zamanları ayrıdır, seçilen kişiler genel toplumu yansıtmayabilir	28
Kesitsel	160 E ve K (Ortalama yaş 82) Cognition and Lipophilic Vitamins (CLIP) Çalışması'ndan seçilen örneklem	Yarı kantitatif besin tüketim sıklığı anketi (12 ay)	SBYA	K vitamini tüketimi ile bellek yakınma anketi skoru arasında pozitif ilişki	Örneklem sayısı popülasyonu yansıtmayabilir, SBYA subjektif bellek şikayeti prevalansını yüksek tahmin edebilir, bilişsel bozukluğu olanlar K	29
Kesitsel	192 E ve K (Ortalama yaş 82) Cognition and Lipophilic Vitamins (CLIP) Çalışması'ndan seçilen örneklem	Yarı kantitatif besin tüketim sıklığı anketi (12 ay)	MMDT, FDOÖ	K vitamini tüketimi ile MMDT ve FDOÖ skorları arasında pozitif ilişki	Örneklem sayısı popülasyonu yansıtmayabilir, besin tüketim anketinin geçerlilik-güvenilirliği Kanada popülasyonuna göre yapılmıştır, bilişsel bozukluğu olanlar K vitamini tüketimini eksik/fazla açıklayabilir	30
Kesitsel	156 E ve K (Ortalama yaş: 78) ELDERMET Kohort Çalışması'ndan seçilen örneklem	Yarı kantitatif besin tüketim sıklığı anketi, YPSK (serum filokininon)	MMDT	Serum ve diyetle tüketilen filokinon düzeyleri bilişsel fonksiyonun bağımsız ve anlamlı göstergesidir. Diyetle yüksek filokinon tüketimi daha iyi bir bilişsel performans ile ilişkilidir	Örneklem grubu iyi eğitilmiş ve olumlu diyet alışkanlıklarına sahiptir, bu nedenle popülasyonu yansıtmayabilir,	32
Kesitsel	31 AH hastası (hafif-orta bilişsel bozukluk), 31 kontrol (Ortalama yaş: 78)	Ardışık olmayan 5 günlük besin tüketim kaydı	MMDT	AH grubunun K vitamini tüketimi kontrol grubuna göre daha düşüktür. Her iki grupta yeşil sebzeler, yağlar ve meyveler toplam K vitamini tüketiminin %70'idir.	Örneklem yetersizdir. K vitamini durumu saptamak serum düzeylere bakılmamıştır. C vitamini, folat gibi besin öğeleri de bilişsel performans üzerine etki gösterebilir	33
Prospektif (6 yıl takip)	599 E ve K (Ortalama yaş:60) Longitudinal Aging Study Amsterdam Çalışması'ndan seçilen örneklem	dp-ucMGP	Alfabe kodlama, işitsel-sözel öğrenme testi, Raven renkli progresif matrisler testi	dp-ucMGP ile bilişsel fonksiyon arasında ilişki bulunamamıştır	dp-ucMGP, beyin K vitamini düzeyinin doğrudan ölçümü için uygun araç olmayabilir. Bireylerin yaş ortalaması 65'in altındadır	34
Hayvan çalışması	6, 12, 20 aylık dişi Sprague-Dawley ratlar	Katı gıdaya geçtikten sonra düşük, orta ve yüksek filokinon içeren diyetle besleme	Öğrenme yeteneği, motor aktivite ve anksiyete	Yaşamı boyunca düşük K vitamini ile beslenen 20 aylık ratlarda bilişsel yetersizlikler. 6 ve 12 aylık ratlarda bilişsel fonksiyonda değişiklik yoktur		18

E=Erkek, K=Kadın, AH=Alzheimer Hastalığı, YPSK=Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi, SBYA=Subjektif Bellek Yakınması Anketi, MMDT=Mini Mental Durum Testi, FDOÖ=Frontotemporal Davranış Oranlama Ölçeği, dp-ucMGP=defosfo-kaboksillenmemiş matris Glu proteini

nu bulmuşlardır (AH hastaları;  $63 \pm 90$   $\mu\text{g/gün}$ , Kontrol;  $139 \pm 233$   $\mu\text{g/gün}$ ).<sup>33</sup>

Tüm çalışmalar içerisinde sadece van Den Huevel ve arkadaşları K vitamini ve bilişsel performans arasında ilişki bulamamıştır. Araştırmada 55-65 yaş grubu aralığında 599 orta yaşlı bireyin defosfo-karboksillenmemiş matriks Gla proteini (dp-ucMGP) düzeylerine bakılmıştır. Bu durumun seçilen grubun diğer çalışmalara oranla daha genç bir aralıkta olması veya dp-ucMGP'nin K vitamini düzeyini saptamada etkin bir araç olmamasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.<sup>34</sup> Yaşlanma ile K vitamini düzeyinin azaldığı ve bilişsel performansı olumsuz etkilediğini gösteren bir rat çalışması bulunmaktadır. Altı, 12 ve 20 aylık ratlar katı gıdaya geçtikten sonra düşük (yaklaşık 80  $\mu\text{g/kg}$ ), orta (yaklaşık 500  $\mu\text{g/kg}$ ) ve yüksek (2000  $\mu\text{g/kg}$ ) filokinon içeren diyetle beslenmişlerdir. Çalışma sonucunda hayatı boyunca düşük K vitamini ile beslenen 20 aylık ratlarda bilişsel yetersizlik saptanırken, 6 ve 12 aylık ratlarda bilişsel performansta değişiklik saptanmamıştır.<sup>18</sup> Bu nedenle K vitamininin bilişsel performans üzerindeki mekanizması ve yaşla birlikte beyindeki düzeyi ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

#### K Vitamini Antagonistleri ve Bilişsel Performans

Antagonistler; tromboemboli veya atriyal fibrilasyon (AF) gibi hastalıkların tedavisinde veya profilaksi amaçlı, özellikle yaşlı popülasyonda en sık kullanılan ilaçlardır. Etkilerini K vitamini oksidoredüktaz enzim aktivitesini inhibe ederek ve vitaminin indirgenmiş aktif formuna dönüşümünü engelleyerek göstermektedirler.<sup>35</sup> K vitamini antagonistleri ve bilişsel performans üzerine yapılmış çalışmalar tartışmalıdır. Bu çalışmalar Tablo 3'de özetlenmiştir. Henüz çalışmalar oldukça yeni olsa da, beyinde filokinonun MK-4'e dönüşümünü sağlayan enzimin (UBIAD1) keşfedilmesinden sonra, warfarinin bu mekanizmada rol almadığı düşünülmektedir.<sup>36</sup> Ratlarda yapılan bir çalışmada warfarin verilen grupta beyin filokinon düzeyleri fazla olmakla birlikte, MK-4 düzeyinde düşüklük saptanmış, bu ratlar daha kötü bilişsel ve davranışsal performans göster-

mişlerdir.<sup>37</sup>

Ferland ve arkadaşları 10 yıl süresince antikoagülan ile tedavi edilen hastaların görsel hafıza ve sözel akıcılık kavramlarının daha düşük olduğunu gösterirken, genel bilişsel performanslarının etkilenmediğini ortaya koymuşlardır.<sup>38</sup> Diğer bir çalışmada 24 ay boyunca takip edilen ve antikoagülan kullanan hastaların yürütücü fonksiyonlarında azalma görülürken, Mini Mental Durum Testi (MMDT) skorunun antikoagülan kullanımı ile ilişkisi saptanmamıştır.<sup>39</sup> Aynı araştırmacının yürüttüğü bir başka çalışmada ise antikoagülan kullanan ve kullanmayan yaşlıların beyinleri Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile incelenmiş, antikoagülan kullanan yaşlıların gri/beyaz doku hacimlerinin belirli bölgelerde farklılaştığı görülmüştür.<sup>40</sup> Annweiler ve arkadaşları ise yaş ortalaması 83 olan 267 yaşlı bireyi MMDT skoruna göre bilişsel bozukluğu olan veya olmayan şekilde sınıflandırmıştır. K vitamini antagonisti kullanan yaşlıların (özellikle fluindione) %15 daha fazla bilişsel bozukluğa sahip olduğunu bulmuşlardır.<sup>35</sup>

AF hastalarında inme riski nedeniyle antikoagülan kullanım oranı çok yüksektir.<sup>41</sup> Özellikle yaşlı bireylerde AF'nin bilişsel bozukluk ve demans ile yakından ilişkili olduğu, AF hastalarında demans gelişme riskinin AF olmayan hastalara göre iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>42</sup> Antikoagülan kullanımı ve bilişsel performans üzerine yapılan araştırmalar tartışmalıdır. Yeni yapılan bir çalışmada AF hastalarında demans riskinin antikoagülan kullanmayanlara oranla daha yüksek olduğu saptanırken, meta-analizlerde ise K vitamini antagonisti olmayan ilaçların kullanımının serebral iskemide ve yeni başlangıçlı demans riski üzerine daha düşük etkisinin olduğu ve AF kaynaklı bilişsel disfonksiyon riskine karşı warfarinden daha iyi koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur.<sup>41,43,44</sup> Søgaard ve arkadaşlarının yaptıkları bir kohort çalışmasında ise K vitamini antagonisti olmayan ilaçlar ile warfarin arasında demans gelişimi açısından anlamlı bir farklılık bulunamamış, ancak 80 yaş ve üzeri AF hastası olan yaşlılarda K vitamini antagonisti olmayan antikoagülanların kullanımının daha

**Tablo 3. K vitamini antagonistleri ve bilişsel performans üzerine yapılan çalışmalar**

Çalışma türü	Örneklem grubu	Bilişsel değerlendirme	Sonuçlar	Sınırlılıklar	Kaynak
Prospektif (10 yıl takip)	7133 demansı olmayan huzurevi sakini (Ortalama yaş:73)	IST, BGBT, MMDT (10 yıl içinde her iki yılda bir)	Antikoagülan kullanımı ile düşük BGBT ve IST skorları arasında pozitif ilişki saptanırken, K vitamini ile MMDT arasında ilişki saptanmamıştır	Diyet veya serum K vitamini düzeyleri ölçülmemiştir, antagonist kullanımı, süresi, dozu gibi bilgiler sorgulanmamıştır	38
Prospektif (24 ay takip)	378 yaşlı (46 antikoagülan kullanan) Alzheimer's Disease and Related Disorders Study çalışmasından seçilen örneklem (Ortalama yaş: 82)	MMDT, FDB	K vitamini antagonisti kullananlarda başlangıçta daha düşük FDB skorları, süre uzadıkça skorlar kötüleşmiştir. MMDT skorları ve antagonistlerle ilişki bulunamamıştır	Diyetle K vitamini alımı veya serum düzeyleri, ilaçların kullanım süresi ve dozları hakkında bilgi verilmemiştir, 12 ve 24 aylık takiplerde tutarlılık yoktur	39
Kesitsel	267 hasta WARHOL (Who is At Risk of Hypovitaminosis in Older individual) Çalışması'ndan seçilen örneklem (Ortalama yaş 83)	MMDT	K vitamini antagonisti kullanan hastalarda (özellikle fluindione) bilişsel bozukluk daha sık görülmüştür	Serum veya diyetle K vitamini düzeyi belirlenmemiştir, bilişsel bozukluk sadece MMDT ile saptanmıştır.	35
Kesitsel	Gait and Alzheimer Interactions Tracking Çalışması'ndan seçilen örneklem. 18 K vitamini antagonisti kullanan ve 36 kullanmayan huzurevi sakini (Yaş ortalaması=75.5)	Yapılmamıştır. Beyin MRG incelemesi	K vitamini antagonistleri kullanan yaşlılarda fokal atrofi saptanmıştır.	Farklı MRG araçları kullanılmıştır.	40

E=Erkek, K=Kadın, IST= Isaac Test, BGBT= Benton Görsel Bellek Testi, MMDT=Mini Mental Durum Testi, FDB= Frontal Değerlendirme Bataryası, MRG=Manyetik Rezonans Görüntüleme.

yüksek demans riski taşıdıkları belirtilmiştir.<sup>45</sup> Bu nedenle K vitamini ve antagonistlerinin bilişsel performans üzerine etkilerinin araştırıldığı daha geniş çaplı randomize klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### Sonuç

Son on yılda yapılan çalışmalar K vitamininin beyin fonksiyonları üzerinde rolü bulunduğunu, bu etkiyi sfingolipid metabolizması veya K vitaminine bağımlı proteinler olan Gas-6 ve protein S yoluyla gösterdiği anlaşılmıştır. Beyin ve MSS üzerine olan etkisi K vitamini ve bilişsel performans arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Ancak yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Araştırmalarda yöntem, K vitamini düzeyini ölçmede kullanılan belirteçler veya bilişsel performansın tanımlanmasında kullanılan ölçekler değişiklik göstermektedir. Bu nedenle standardize edilmiş, geniş ölçekli ve özellikle Alzheimer hastaları ile yapılacak randomize klinik çalışmalara gereksinim vardır.

AF hastalarında çoğunlukla kullanılan antikoagülan ilaçların bilişsel performans üzerine etkileri tartışmalıdır. Ancak son yıllarda K vitamini antagonisti olmayan antikoagülanların serebral iskemi ve bilişsel performansta azalma riski üzerinde daha olumlu sonuçlar gösterdiği belirtilmekle birlikte daha fazla klinik araştırmaların yapılması gerekliliği ortaya konmaktadır.



### Kaynaklar

- Lamson DW, Plaza SM. The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev* 2003;8(3):303-318.
- Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: the emerging group of vitamins required for human health. *J Nutr Metab* 2017;Article ID 6254836. <http://doi.org/10.1155/2017/6254836>
- Iwamoto J. Vitamin K2 therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients* 2014;6:1971-1980.
- Siltari A, Vapaatalo H. Vascular calcification, vitamin K and warfarin therapy-possible or plausible connection?. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;122(1):19-24.
- Shea MK, Kritchevsky SB, Hsu FC, Nevitt M, Booth SL, Kwok K, et al. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: the health, aging and body composition study. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23(3):370-378.
- Dahlberg S, Edé J, Schött U. Vitamin K and cancer. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77(8):555-567.
- van Ballegooijen AJ, Beulens JW. The role of vitamin K status in cardiovascular health: evidence from observational and clinical studies. *Curr Nutr Rep* 2017;6:197-205.
- Suna G, Ayaz A. K vitamini kardiyovasküler sağlık üzerine etkisi: güncel yaklaşımlar. *Bes Diy Derg* 2017;45(1):61-69.
- Alisi L, Cao R, De Angelis C, Cafolla A, Caramia F, Cartocci G, et al. The relationships between vitamin K and cognition: a review of current evidence. *Front Neurol* 2019;10:239. doi: 10.3389/fneur.2019.00239.
- DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. The health benefits of vitamin K. *Open Heart* 2015;2(1):e000300.
- Alam P, Chaturvedi SK, Siddiqi MK, Rajpoot RK, Ajmal MR, Zaman M, et al. Vitamin k3 inhibits protein aggregation: implication in the treatment of amyloid diseases. *Sci Rep* 2016;6:26759.
- El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin K dependent proteins and the role of vitamin K2 in the modulation of vascular calcification: a review. *Oman Med* 2014;29(3):172-177.
- Shiraki M, Tsugawa N, Okano T. Recent advances in vitamin K-dependent Gla-containing proteins and vitamin K nutrition. *Osteoporos Sarcopenia* 2015;1(1):22-38.
- Fenech M. Vitamins associated with brain aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer Disease: biomarkers, epidemiological and experimental evidence, plausible mechanisms, and knowledge gaps. *Adv Nutr* 2017;8(6):958-970.
- Yavral F, Güngör HA. Demansa klinik bulgular. *Nucl Med Semin* 2016;3:134-138.
- Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its action. *Adv Nutr* 2012;3(2):204-212.
- Carrie I, Portoukalian J, Vicaretti R, Rochford J, Potvin S, Ferland G. Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. *J Nutr* 2004;134(1):167-172.
- Carrie I, Belanger E, Portoukalian J, Rochford J, Ferland G. Lifelong low-phyloquinone intake is associated with cognitive impairments in old rats. *J Nutr* 2011;141(8):1495-1501.
- Denisova NA, Booth SL. Vitamin K and sphingolipid metabolism: evidence to date. *Nutr Rev* 2005;63(4):111-121.
- Ferland G. Vitamin K and brain function. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(8):849-855.
- Li J, Lin JC, Wang H, Peterson JW, Furie BC, Furie B, et al. Novel role of vitamin K in preventing oxidative injury to developing oligodendrocytes and neurons. *J Neurosci* 2003;23(13):5816-5826.
- Moriya M, Nakatsuji Y, Okuno T, Hamasaki T, Sawada M, Sakoda S. Vitamin K2 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2005;170(1-2):11-20.
- Ohsaki Y, Shirakawa H, Miura A, Giriwono PE, Sato S, Ohashi A, et al. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor  $\kappa$ B through the repression of IKK $\alpha$ / $\beta$  phosphorylation. *J Nutr Biochem* 2010;21(11):1120-1126.
- Shafiq-Zagardo B, Gruber RC, DuBois J. The role of TAM family receptors and ligands in the nervous system: from development to pathobiology. *Pharmacol Ther* 2018;188:97-117.
- Grommes C, Lee CYD, Wilkinson BL, Jiang Q, Koenigsnecht-Talboo JL, Varnum B, et al. Regulation of microglial phagocytosis and inflammatory gene expression by Gas6 acting on the Axl/Mer family of tyrosine kinases. *J Neuroimmune Pharmacol* 2008;3(2):130-140.
- Zhu Y, Wang W, Xian N, Wu B. Inhibition of TYRO3/Akt signaling participates in hypoxic injury in hippocampal neurons. *Neural Regen Res* 2016;11(5):752-757.
- Alzheimer's Association. *Alzheimer's disease facts and figures*. *Alzheimer's Dement* 2019;15(3):321-387.
- Presse N, Belleville S, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. *Neurobiol Aging* 2013;34(12):2777-2783.
- Soutif-Veillon A, Ferland G, Rolland Y, Presse N, Boucher K, Feart C, et al. Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas* 2016;93:131-136.
- Chouet J, Ferland G, Feart C, Rolland Y, Presse N, Boucher K, et al. Dietary vitamin K intake is associated with cognition and behaviour among geriatric patients: the CLIP study. *Nutrients* 2015;7:6739-6750.
- Presse N, Shatenstein B, Kergoat MJ, Ferland G. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire measuring dietary vitamin K intake in elderly people. *J Am Diet Assoc* 2009;109(7):1251-1255.
- Kiely A, Ferland G, Oulias B, O'Toole PW, Purtill H, O'Connor EM. Vitamin K status and inflammation are associated with cognition in older Irish adults. *Nutr Neurosci* 2018;19:1-9 (Epub ahead of print). doi: 10.1080/1028415X.2018.1536411.
- Presse N, Shatenstein B, Kergoat MJ, Ferland G. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's Disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108(12):2095-2099.
- van Den Heuvel EGHM, van Schoor NM, Vermeer C, Zwijsen RML, den Heijer M, Comijs HC. Vitamin K status is not associated with cognitive decline in middle aged adults. *J Nutr Health Aging* 2015;19(9):908-912.
- Anweiler C, Ferland G, Barberger-Gateau P, Brangier A, Rolland Y, Beauchet O. Vitamin K antagonists and cognitive impairment: results from a cross-sectional pilot study among geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(1):97-101.
- Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, Yuge N, Watanabe M, Uchino Y, et al. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature* 2010;468(7320):117-121.
- Tamadon-Nejad S, Oulias B, Rochford J, Ferland G. Vitamin K deficiency induced by warfarin is associated with cognitive and behavioral perturbations, and alterations in brain sphingolipids in rats. *Front Aging Neurosci* 2018;10:213. doi: 10.3389/fnagi.2018.00213.
- Ferland G, Feart C, Presse N, Lorrain S, Bazin F, Helmer C, et al. Vitamin K antagonists and cognitive function in older adults: the three-city cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(10):1356-1362.
- Brangier A, Ferland G, Rolland Y, Gautier J, Feart C, Anweiler C. Vitamin K antagonists and cognitive decline in older adults: a 24-month follow-up. *Nutrients* 2018;10:666. doi:10.3390/nu10060666.
- Brangier A, Celle S, Roche F, Beauchet O, Ferland G, Anweiler C. Use of vitamin K antagonists and brain morphological changes in older adults: an exposed/unexposed Voxel-Based Morphometric study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2018;45:18-26.
- Shen L, Zhang CZ, Gu ZC, Lin HW, Liu XY, Liu XY, et al. Risk of cognitive impairment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation. Protocol for a systematic review of randomized controlled trials and real world studies. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(34):e12072.
- Jacobs V, Graves KG, Bunch TJ. Anticoagulant use in atrial fibrillation and risk of dementia: review of contemporary knowledge. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15(12):897-903.
- Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(6):453-460.
- Zhang C, Gu Z-C, Shen L, Pan M\_M, Yan Y-D, Pu J, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and cognitive impairment in atrial fibrillation: insights from the meta-analysis of over 90,000 patients of randomized controlled trials and real-world studies. *Front Aging Neurosci* 2018;10:258. doi: 10.3389/fnagi.2018.00258.
- Sogaard M, Skjøth F, Jensen M, Kjeldgaard JN, Lip GYH, Larsen TB, et al. Nonvitamin K antagonists oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011358. doi: 10.1161/JAHA.118.011358.