

Vitamin K and Cognitive Performance: A Mini-Review

Zeynep Bengisu EJDER^{1,a}, Emine Merve EKİCİ^{2,b}

¹Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Ankara Medipol University, Ankara, TURKEY

²Department of Nutrition and Dietetics, Gülhane Faculty of Health Sciences, University of Health Sciences, Ankara, TURKEY

ORCID: ^a0000-0001-7231-8497; ^b0000-0001-5409-6309

ABSTRACT

Vitamin K, a fat-soluble vitamin, exists in nature in different forms. The vitamin, which is known to have functions related to the coagulation mechanism in general, is associated with osteoporosis, cardiovascular diseases, diabetes and cancer. The intake of the vitamin, which is also responsible for the carboxylation of vitamin K-dependent proteins in the metabolism, has recently attracted more attention. Phylloquinone (K1), menaquinone (K2) and synthetic menadione (K3), which are among the forms of vitamin K, all play a role in cognitive performance and vitamin-related mechanisms. However, the menaquinone-4 (MK-4) form of the vitamin K has been found in the areas of the brain where myelination is intense, and it has been reported that it may play a role in the pathogenesis of cognitive performance impairment due to vitamin deficiency. It is thought that the possible effects of the vitamin K over cognitive performance are realized through protein S and Gas-6 molecules and that the protective effect appears via the prevention of oxidative damage on the neurons. This review aims to examine the effects of vitamin K on cognitive performance.

Key words: Agonist, Anticoagulant, Cognitive Performance, Metabolism, Vitamin K.

K Vitamini ve Bilişsel Performans: Mini Bir Derleme

ÖZ

Yağda çözünen bir vitamin olan K vitamini doğada farklı formlarda yer almaktadır. Genel olarak koagülasyon mekanizmasıyla ilişkili görevleri olduğu bilinen vitamin osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda metabolizmada K vitaminine bağımlı proteinlerin karboksilasyonundan da sorumlu olan vitaminin alımı son zamanlarda daha çok dikkat çekmektedir. K vitamini formları arasında yer alan filokinon (K1), menakinon (K2) ve sentetik menadion (K3) bilişsel performans ve vitamene bağlı mekanizmalarda rol almaktadır. Bununla birlikte menakinon-4 (MK-4) formunun beyinde miyelinizasyonun yoğun olduğu bölgelerde bulunduğu saptanmış ve vitamin eksikliğine bağlı olarak bilişsel performans bozukluğu patogenezinde rol alabileceği bildirilmiştir. K vitamininin bilişsel performans üzerindeki olası etkilerinin protein S ve Gas-6 molekülleri aracılığı ile gerçekleştiği ve nöronlar üzerindeki oksidatif hasarı engelleyerek koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu derlemede K vitamininin bilişsel performans üzerine etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Agonist, Antikoagülan, Bilişsel Performans, K Vitamini, Metabolizma.

GİRİŞ

Yağda çözünen vitaminler grubunda yer alan K vitamini Nobel Ödülü kazanan Danimarkalı bilim insanı Henrick Dam tarafından keşfedilmiştir (Lamson ve Plaza 2003). Vitamin, pıhtılaşma anlamına gelen 'Koagulation' kelimesinin baş harfini alarak isimlendirilmiştir. İlk araştırmalar vitaminin insan vücudunda kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde ve kan pıhtılaşma homeostazında rol alan proteinlerin üretimi için elzem olduğunu ortaya koymuştur (Schwalfenberg 2017). Bu durum günümüzde osteoartrit, osteoporoz, glisemik kontrol, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserle ilişkilendirilmektedir (Siltari ve Vapaatalo 2018; Dahlberg ve ark. 2017; van Ballegooijen ve Beulens 2017). Son yıllarda K vitamininin merkezi sinir sisteminde (MSS) rolü olduğu tespit edilmiş ve yetersizliği bilişsel performans bozukluklarının gelişmesi veya ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (Alisi ve ark. 2019).

K vitamini, vitamene bağımlı proteinlerin γ -glutamil karboksilasyonu için gereklidir. Bunun yanı sıra glutamik asidin (Glu) γ -karboksilglutamik aside (Gla) dönüşümünde de yer almaktadır. Aynı zamanda bu tepkimede görevli olan karboksilaz enzimini katalize eden ve tepkime sonucu K vitaminine bağımlı proteinlere kalsiyumun bağlanmasını kolaylaştırma rolü bulunmaktadır (DiNicolantonio ve ark., 2015). Hepatik koagülasyon proteinleri arasında yer alan faktör II- protrombin, VII, IX, X ve antikoagülan proteinler arasında yer alan protein S, C ve Z bu grubun içerisinde yer almaktadır. Bununla birlikte yumuşak doku ve kemiklerdeki mineralizasyonu sağlayan osteokalsin (OC), matriks Gla Proteini (MGP), anti-apoptotik, mitojenik ve miyelinizasyon gibi süreçlerde rol alan büyüme durdurucu spesifik protein 6 (Gas-6) da bu grupta bulunmaktadır (Shiraki ve ark. 2015). K vitamininin sfingolipid metabolizmasında oksidatif stres ya da β -amiloid (A β) sebebiyle nöronal apoptozisten nöron hücrelerini koruyan vitamene bağımlı Gas-6 proteini yoluyla etki ettiği beyin fizyolojisinde yer aldığı yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (Denisova ve Booth 2005; Ferland 2012; Fenech 2017). K vitamininin diyetle düşük oranda yer alması, yetersizliği veya düşük kan konsantrasyonları bireylerin bilişsel performanslarındaki azalma ile ilişkilendirilmektedir (Alisi ve ark. 2019).

Dünyada yaşlı popülasyonun artmasıyla bilişsel bozukluk ile ilişkili hastalıkların prevalansının artmakta olduğu bildirilmektedir. Uluslararası Alzheimer Derneği demanslı hasta prevalansını da bu popülasyon ile ilişkilendirilmekte ve hastaların oranının 2010 yılında 35 milyon iken 2050 yılında 106.8 milyona ulaşmasını öngörmektedir (McKhann ve ark. 2011). Bu derleme K vitamininin bilişsel performans üzerine etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

K Vitamini Türleri ve Fonksiyonları

K vitamini doğada üç formda yer almaktadır. Bu formlar K₁ (filokinon), K₂ (menakinon) ve K₃' tür (menadion) (Alam ve ark. 2016). Vitaminin filokinon formu 'K' olarak, mena-kinon formu ise 'MK-n' şeklinde gösterilmektedir. Doymamış izopren üniteleri sayısını belirten yan zincirde yer alan "n" harfi MK-n zincir uzunluğunun 65 karbona uzayabildiğini açıklamaktadır. Bu durum menakinon formunun alt gruplarının MK-4'den MK-10'a kadar uzanan çeşitli bir yapıda olduğunu göstermektedir (DiNicolantonio ve ark. 2015). Pişmiş brokoli, kuşkonmaz, haşlanmış ıspanak, soya fasulyesi yağı ve yeşil/kırmızı üzüm içerisinde yer alan K₁ formu kan pıhtılaşmasını sağlamaktadır (Alisi ve ark. 2019).

K₂ formu ise çeşitli fermente besinler içerisinde yer almakta ve bazı hayvanlar tarafından üretilmektedir (DiNicolantonio ve ark. 2015). Kemiklerde sentez edilen kartilaj ve osteokalsin ile kan damarlarında sentez edilen MGP, vitamene bağımlı proteinler arasındadır. Bu bağlamda K₂ menakinon-4 formun kalsiyum taşınması, kemik mineral yoğunluğu, damar duvarında kalsiyumun depolanmasını engelleme gibi mekanizmalarda rolü bulunmaktadır. Hayvansal kaynaklı besinler içerisinde yer alan K₂ menakinon-4 formu bakteriler tarafından bağırsaklarda sentezlenmesine karşın düşük bir oranı emilebilmektedir (Alisi ve ark. 2019). K₂ menakinon-7 formu ise MK-4 fonksiyonları ile aynı özelliklere sahip olup fermente besinler içerisinde yer almaktadır. Bu türünün oksidatif hasara karşı koruyucu antiinfelamatuar süreçlerde önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Sentetik analog olup provitamin olarak değerlendirilen K₃ form kullanımı hemolitik anemi riski nedeniyle FDA tarafından yasaklanmış bir tür olup prostat, kanser terapilerinde veya deri toksisitesinde tedavi edicidir (Ugural ve Ayaz 2019).

K Vitamini, Sfingolipid Metabolizması ve Beyin Bağlantısı

K vitamininin beyinde de bulunduğu bilinmektedir. Beyindeki formunun çoğunlukla MK4 olduğu bilinse de ekstrahepatik dokularda K₁ formunda yer almaktadır (Ferland 2012; Fenech 2017; Ugurlu ve Ayaz 2019). İnsan beyinde bireysel, diyetel ve çevresel faktörlere bağlı filokinon ile MK-4 oranı ortalama 6:1 olarak belirtilmiştir (Denisova ve ark. 2005). Ratlarla yapılan bir çalışmada MK-4 oranının çoğunlukla orta beyin ile Pons medullada olduğu saptanmıştır. Carrie ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada bu bölgeler haricinde daha az oranda striatum, serebellum ve hippokampusta bulunduğu ortaya konulmuştur.

K vitamini beyin lipid sinyal mekanizmalarından sorumlu olan sfingolipidlerin sentezlenmesinde rol oynamaktadır. Bu görevini dolaylı olarak K vitaminine bağımlı protein S ve Gas-6 aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Beyinde sinyal iletimi mekanizmalarının başlamasından sorumlu olan bu proteinler miyelin membranlarını oksidatif stres hasarına karşı korumaktadır (Denisova ve ark. 2005). Seramidler, sfingomiyelin, serebrosidler, sülfatidler ve gangliosidler hücre membranlarında yoğun olarak bulunan sfingolipidlerin başında yer almaktadır. Günümüzde proliferasyon, hücre yaşlanma, hücre-hücre dönüşümünde ve etkileşiminde önemli rol oynayan sfingolipidlerin yaşlanma ile MSS hastalıkları patofizyolojisinde bulunduğunu gösteren kanıtlar artış göstermektedir (Ferland 2013; Li ve ark. 2003). Dolayısı ile nörolojik hastalıkların teşhis ve tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesinde K vitamininin antioksidan etkisinin önemli rolü ortaya çıkmaktadır (Li ve ark. 2003).

Vitaminin MK-4 formunun yapılan bazı çalışmalarda inflamasyon süreçlerinde rol oynadığı bildirilmektedir (Moriya ve ark. 2005; Ohsaki ve ark. 2010). Yapılan çalışmalarda yüksek K vitamini tüketiminin düşük Tümör Nekroz Faktör Alfa-reseptör 2 (TNF α -reseptör 2), Interlökin-6 (IL-6) ve Creaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Shea ve ark. 2008; Shea ve ark. 2008). Ratlarla yapılan çalışmalar ise K vitamininin nükleer faktör kappa B (NFkB) sinyal yolunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiğini ve ensefalomiyelitte inflamasyonu azalttığını bildirmektedir (Moriya ve ark. 2005;

Ohsaki ve ark. 2010). Belirtilen etki mekanizmalarına ek olarak MK-4, glutasyon eksikliğinden kaynaklanan olgunlaşmamış fetal kortikal sinirler ile oligodendrisit öncülleri kültüründe meydana gelen ve serbest radikal birikimi olarak da bilinen oksidatif stresi önleyip sinir hücrelerini oksidatif hasara karşı korumaktadır. Bu etkisi ise K vitaminine bağımlı proteinlerden bağımsız olarak gerçekleşmektedir (Li ve ark. 2003).

K Vitaminine Bağlı Protein S ve Gas-6

Protein S antikoagülasyon proteindir. Vücuttaki fonksiyonunu yerine getirebilmek için kofaktör olarak yer alması sonucu Protein S keşfedilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda vücutta anjiyogenez, inflamasyon, iskemi ve kanser meydana geldiğinde serebral kan akımının iyileştirilmesi gibi mekanizmalarda da etkili olabileceği bildirilmiştir (Alisi ve ark. 2019; Ferland 2013). Yapılan bir çalışmada serebral enfarktüs sebebiyle oluşan hipoksinin hippokampal nöronların apoptozuna yol açtığı saptanmıştır. Bu aşamada ise protein S'nin Tyro3/Axl sinyal mekanizmasının inhibe edilmesinde rol oynayarak nöronları koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (Zhu ve ark. 2016). Protein S'nin vücuttaki bir diğer etkisinin kan beyin bariyerinin bütünlüğünün korunması olduğu düşünülmektedir. Dolayısı ile kan beyin bariyeri ve kronik iskemik hasar ile ilişkili hastalıkların önlenmesinde rol oynayabilmektedir (Alisi ve ark. 2019; Ferland 2013).

Gas-6 geni 11-12 karboksiglutamik asit rezidüsüne sahip bir protein olup ilk olarak 1900'lü yıllarda keşfedilmiştir. Yapı olarak K vitaminine bağımlı diğer bir protein olan protein S ile yüksek oranda (%44) amino asit benzerliği göstermektedir. Gas-6 TAM ailesinin (Tyro3, Axl, Mer) tirozin kinaz reseptörlerine bağlanmaktadır (Alisi ve ark. 2019; Ferland 2013). TAM ailesi hücre sağ kalımı, hücre göçü ve fagositoz gibi çeşitli sinyal mekanizmalarında rol oynayan tirozin kinaz reseptörlerinden meydana gelmektedir (Alisi ve ark. 2019). Kemotaksis, hücre sağ kalımı, hücre büyümesi, mitogenez ve miyelinizasyon gibi çoğu durumun yolaklarındaki sinir sisteminde rol almaktadır (Ferland 2013). Sinir sisteminde erken gelişim döneminde yapılan ve serebellum ile hippokampusta özellikle daha fazla miktarda bulunan Axl, gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) nöronlarının olfaktor bulbustan hipotalamusa göçünde görev almaktadır. Mer, gelişme döneminde daha

az oranlarda bulunsa da düzenli yapılanma göstermekte ve makrofajları oksidatif stresten kaynaklanan apoptozise karşı korumaktadır. Mekanizması tam olarak belirlenmemiş olan Tyro3 GnRH nöronlarının göçünde görev almakta ve aynı zamanda Axl benzeri etki göstermektedir (Shafit-Zagardo ve ark. 2018). TAM ailesi Gas-6 geninin tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması sonucu fosforilasyon ile aktifleşmektedirler (Alisi ve ark. 2019; Ferland 2013).

Sinir sisteminde de kritik görevleri bulunan Gas-6, Fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3-K) sinyal yolağı Alzheimer hastalığında görülen A β kaynaklı apoptozisten kortikal nöronları koruyucu etki göstermektedir. GnRH nöronlarını ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK) ile serin- treonin kinazın (Akt) uyarılması ve düşük voltajla aktive edilen kalsiyum kanallarının inhibisyonu yoluyla gerçekleştirmektedir. Miyelin oluşumunda rol alan oligodendrositlerin sağkalımını yürütmekte ve TNF- α kaynaklı apoptozise karşı koruyucu etki göstermektedir. Dolayısı ile sinyalizasyon fonksiyonları haricinde mikrogliya ve glia hücrelerinin fonksiyonları ile sağkalımlarında da etkin olduğu ortaya konulmaktadır. İn vitro ve in vivo olarak yapılan bir çalışmada miyelin sentezini uyarıcı ve remiyelinizasyonu yöneten fonksiyonlarının olduğu da ortaya konulmuştur (Liu ve ark. 2003).

Bilişsel Performansta Beslenmenin Önemi

Beslenme, yaşam süresi boyunca vücutta gerçekleşen tüm fizyolojik süreçlerle ilişkilidir. Bu süreçlerde ön plana çıkan beyin gelişimi ve işleyiş mekanizması ile de yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Makro ve mikro besin öğelerinden olan proteinler, karbonhidratlar, çoklu doymamış yağ asitleri, vitaminler ve minerallerin merkezi sinir sistemi üzerine koruyucu etkileri bulunmaktadır. Yeterli ve dengeli bir beslenme modeli bilişsel işlevlerin uygun şekilde yürütülmesini ve beyindeki nörotransmitterlerin üretimini pozitif yönde etkilemektedir. Bu bağlamda antioksidan besinler ön plana çıkmaktadır. Antioksidan bileşenler yönünden zengin olan besinlerin tüketiminin sinir hücrelerini oksidatif hasardan koruduğu bilinmektedir (İnan 2021). Ayrıca yeterli ve dengeli beslenmenin nörodejeneratif hastalıkların oluşumunu önlemekte ve bazı besinlerin davranış ile duygu durumu üzerinde değişikliklere neden olabilmektedir (İnan 2021).

K Vitamini ve Bilişsel Performans Üzerine Etkisi

K vitaminin bilişsel performans ile ilişkisi son dönemde öne çıkan konular arasında yer almaktadır. Bilişsel performans yaşla birlikte artmakta ve hafiften şiddetliye doğru birçok aşamadan meydana gelmektedir. Bireylerin gündelik yaşamlarında yeni bilgiler edinme, karar verme, hatırlama, konsantrasyon gibi durumlarını olumsuz etkileyen bilişsel bozukluk K vitamini alımı ile ilişkilendirilmektedir. Demans veya AH kaynaklı bir durum ya da hastalık etkisi sonucu oluşabilen bilişsel bozukluklar travmatik beyin yaralanmaları, inme ve gelişimsel yetersizlikler kaynaklı da olabilmektedir (Alzheimer's Association 2019). Demans genel anlamda AH ve vasküler tip olmak üzere iki türde incelenmektedir. Demansın bir diğer türü olan vasküler demans ise birbirinden farklı vasküler patolojilerin sebep olduğu ve serebral iskemi ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. Vitamine bağlı protein S'nin iskemi sonrasında serebral kan akımını iyileştirici ve bilişsel performansı artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir (Alisi ve ark. 2019). Demansın AH türü A β plakların sinirlerin dış bölgesinde yer almaktadır. Ana maddesi tau proteinleri olan nörofibriller yumaklar da intranöral alanda birikmektedir (Alisi ve ark. 2019). A β plakları sinapslarda nöronların birbiriyle iletişimini bozarak hücrelerin ölümüne neden olabileceği, nörofibriller yumakların ise elzem bileşiklerin ve çeşitli besin öğelerinin nöronlara taşınmasını önleyebileceği bildirilmektedir. İnflamasyon ve atrofi durumları hastalık varlığında beyinde gerçekleşen diğer değişikliklerdendir. Tau proteinleri ve toksik A β 'nin varlığı beyinde immün sistem hücrelerini (mikrogliya) aktive etmektedir. Mikroglialar toksik ya da bölünmüş hücreler ile rezidülerini bir seviyeye dek yok edebilmektedir. Ancak aşırı toksik yük birikimi hücrelerin yetersiz kalmasına yol açarak kronik inflamasyon oluşumunu beraberinde getirmektedir. Ardından beyin glukozu kullanma kabiliyeti ve bilişsel performansta bozukluklar azalmaktadır (Alzheimer's Association 2019).

Serum filokinon durumunun saptandığı durumlarda yüksek miktarda K vitamini alımı ile sözel epizodik bellek arasında olumlu yönde pozitif ilişki olabileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur (Presse ve ark. 2013; Soutif-Veillon ve ark. 2016; van Den Heuvel AGHM ve ark. 2015). Ancak bu bilginin aksine prospektif olarak 6 yıl takipli bir çalışmada ortalama yaşı 30

olan katılımcılara işitsel-sözel öğrenme testi, alfabe kodlama ve Raven renkli progresif matrisler testi uygulanmıştır. Çalışma bulguları bireylerin yüksek K vitamini alımları ile bilişsel fonksiyonları arasında bir ilişki bulunmadığını ortaya koymuştur (van Den Heuvel AGHM ve ark. 2015). Presse ve ark. (2013) K vitamininin serumdaki düzeyi ile bilişsel performans arasındaki bağlantıyı araştırmıştır. Çalışma bulgularına göre yaşlı bireylerde Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK) yoluyla serum filokinon seviyelerini belirlemişlerdir. Serum filokinon düzeyi ile sözel olmayan epizodik bellek ve yürütücü işlevler arasında ilişki her iki grupta da bulunamamıştır. Buna karşın serum filokinon düzeyi yüksek bireylerin sözel epizodik hafıza performansının daha iyi olduğu bulunmuştur. Diyetle K vitamini alımının yüksek olması yaşlı kadınlarda erkeklerle oranla subjektif hafıza şikayetinin daha düşük olduğu ve daha iyi bilişsel-davranışsal performans ile ilişkilendirilmiştir (Soutif-Veillon ve ark. 2016). Kiely ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 78 yıl olan bireylerin diyetle filokinon alımı ve serumdaki filokinon düzeyleri araştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre daha iyi bilişsel performans daha yüksek filokinon tüketimi ve serumdaki filokinon düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. Carrie ve ark. (2011) yaptığı bir çalışmada ise 6, 12, 20 aylık katı beslenmeye geçen ratlarda yaş arttıkça serum K vitamini düzeyinin azaldığı saptanmıştır. K vitamini düzeyinin azalmasının da bilişsel performansı olumsuz etkilediği belirlenmiştir. Çalışmada ratlara 80, 500 ve 2000 µg/kg filokinon içeren beslenme programı uygulanmıştır. Bulgular yaşam boyu 80 µg/kg K vitamini ile beslenen 20 aylık ratlarda bilişsel yetersizlik olduğunu gösterirken 6 ve 12 aylık ratlarda ise bilişsel performansta bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Beyin fonksiyonları üzerinde K vitamininin rolü bulunmaktadır. Bu rol ise sfgolipid metabolizması yoluyla gerçekleşmektedir. Aynı zamanda K vitaminine bağımlı proteinler olan protein S ve Gas-6 etki mekanizması da K vitaminin bilişsel performansla ilişkisini açıklamaktadır. Vitaminin bilişsel performans ile arasındaki ilişki beyin ve MSS üzerine olan etkisi ile ortaya konulmuş olsa da yapılan çalışmalar sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda bilişsel performansın tanımlanmasında

kullanılan ölççekler ve K vitamini düzeyini ölçmek için kullanılan çeşitli belirteçler değişiklik göstermektedir. Dolayısıyla belli standartlar haline getirilmiş geniş ölçekli klinik çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir. Günümüzde bilişsel performansın yaşam kalitesi ve yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi bakımından önemi göz önünde bulundurulduğunda K vitamini ve bu vitamene bağlı protein yapılarının etki mekanizmalarını anlamaya ışık tutacak daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

YAZARLIK KATKISI

Fikir/Kavram: ZBE; Tasarım/Dizayn: ZBE; Danışmanlık: EME; Veri Toplama ve/veya Veri İşleme: EME; Analiz ve/veya Yorum: ZBE; Literatür Tarama: ZBE, Makalenin Yazımı: ZBE; Eleştirel İnceleme: EME.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Alam P, Chaturvedi SK, Siddiqi MK, Rajpoot RK, Ajmal MR, Zaman M, Khan RH. (2016). Vitamin k3 inhibits protein aggregation: implication in the treatment of amyloid diseases. *Scientific Reports*, 6: 26759.
- Alisi L, Cao R, De Angelis C, Cafolla A, Caramia F, Cartocci G, Fiorelli M. (2019). The relationships between vitamin K and cognition: a review of current evidence. *Frontiers in Neurology*, 10: 239.
- Alzheimer's Association. (2019). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*, 15(3): 321-387.
- Brangier A, Celle S, Roche F, Beauchet O, Ferland G, Annweiler C. (2018). Use of vitamin K antago- nists and brain morphological changes in older adults: an exposed/unexposed Voxel-Based Morphometric study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 45: 18- 26.
- Brangier A, Ferland G, Rolland Y, Gautier J, Feart C, Annweiler C. (2018). Vitamin K antago- nists and cognitive decline in older adults: a 24-month follow-up. *Nutrients*, 10: 666.
- Carrie I, Belanger E, Portoukalian J, Rochford J, Ferland G. (2011). Lifelong lowphyloquinone intake is associated with

- cognitive impairments in old rats. *The Journal of Nutrition*, 141(8): 1495-1501.
- Dahlberg S, Ede J, Schött U. (2017). Vitamin K and cancer. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 77(8): 555- 567.
- Denisova NA, Booth SL. (2005). Vitamin K and sphingolipid metabolism: evidence to date. *Nutrition Reviews*, 63(4): 111-121.
- DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. (2015). The health benefits of vitamin K. *Open Heart*, 2(1): e000300.
- Fenech M. (2017). Vitamins associated with brain aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer Disease: biomarkers, epidemiological and experimental evidence, plausible mechanisms, and knowledge gaps. *Advances in Nutrition*, 8(6): 958-970.
- Ferland G. (2012). Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Advances in Nutrition*, 3: 204-12.
- Ferland G. (2013). Vitamin K and brain function. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(8): 849-855.
- Friberg L, Rosenqvist M. (2018). Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 39(6): 453-460.
- Grommes C, Lee CYD, Wilkinson BL, Jiang Q, Koenigsnecht-Talboo JL, Varnum B, Landreth GE. (2008). Regulation of microglial phagocytosis and inflammatory gene expression by Gas6 acting on the Axl/Mer family of tyrosine kinases. *Journal Neuroimmune Pharmacology*, 3(2): 130-140.
- Iwamoto J. (2014). Vitamin K2 therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients*, 6: 19711980.
- Inan CM. (2021). The effects of some nutritional components on nervous system function. *Journal of Cumhuriyet University Health Sciences Institute*, 6(1): 49-58.
- Kiely A, Ferland G, Ouliass B, O'Toole PW, Purtill H, O'Connor EM. (2018). Vitamin K status and inflammation are associated with cognition in older Irish adults. *Nutritional Neuroscience*, 19: 1-9.
- Lamson DW, Plaza SM. (2003). The anticancer effects of vitamin K. *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*, 8(3): 303- 318.
- Li J, Lin JC, Wang H, Peterson JW, Furie BC, Furie B, Rosenberg PA. (2003). Novel role of vitamin K in preventing oxidative injury to developing oligodendrocytes and neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(13): 58165826.
- Liu D, Guo H, Griffin JH, Fernández JA, Zlokovic BV. (2003). Protein S confers neuronal protection during ischemic/hypoxic injury in mice. *Circulation*, 107(13): 1791-1796
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman TB, Jr Jack C, Kawas H C, Klunk E W, Koroshetz J W, Manly J J, Mayeux R, Mohs C R, Morris C J, Rossor N M, Scheltens P, Carrillo C M, Thies B, Weintraub S, Phelps H C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7: 263-269.
- Moriya M, Nakatsuji Y, Okuno T, Hamasaki T, Sawada M, Sakoda S. (2005). Vitamin K2 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *Journal of Neuroimmunology*, 170(1-2): 11-20.
- Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, Yuge N, Watanabe M, Uchino Y, Okano T. (2010). Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature*, 468(7320): 117-121.
- Ohsaki Y, Shirakawa H, Miura A, Giriwono PE, Sato S, Ohashi A, Komai M. (2010). Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor κ B through the repression of IKK α / β phosphorylation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 21(11): 1120-1126.
- Presse N, Belleville S, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, Ferland G. (2013). Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. *Neurobiology of Aging*, 34(12): 2777-2783.
- Schwalfenberg GK. (2017). Vitamins K1 and K2: the emerging group of vitamins required for human health. *Journal of Nutrition and Metabolism*.
- Shafit-Zagardo B, Gruber RC, DuBois J. (2018). The role of TAM family receptors and ligands in the nervous system: from development to pathobiology. *Pharmacology & Therapeutics*, 188: 97-117.
- Shea MK, Booth SL, Massaro JM, D'Agostino RB, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Keaney JF, Vasan RS, Benjamin EJ. (2008). Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *American Journal of Epidemiology*, 167(3): 313-320.

- Shea MK, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordores JM, O'Donnell CJ, Gudenberg CM, Booth SL. (2008). Vitamin K, circulating cytokines, and bone mineral density in older men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2): 356-363.
- Siltari A, Vapaatalo H. (2018). Vascular calcification, vitamin K and warfarin therapy-possible or plausible connection?. *Basic & Clinical Pharmacology and Toxicology*, 122(1): 19-24.
- Soutif-Veillon A, Ferland G, Rolland Y, Presse N, Boucher K, Feart C, Annweiler C. (2016). Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas*, 93: 131-136.
- Ugural A, Ayaz A. (2020). Does vitamin K intake with diet affect cognitive performance?. *Sakarya Medical Journal*, 10(1): 162-170.
- van Ballegooijen AJ, Beulens JW. (2017). The role of vitamin K status in cardiovascular health: evidence from observational and clinical studies. *Current Nutrition Reports*, 6: 197-205.
- van Den Heuvel EGHM, van Schoor NM, Vermeer C, Zwijsen RML, den Heijer M, Comijs HC. (2015). Vitamin K status is not associated with cognitive decline in middle aged adults. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, 19(9): 908-912.
- Zhu Y, Wang W, Xian N, Wu B. (2016). Inhibition of TYRO3/Akt signaling participates in hypoxic injury in hippocampal neurons. *Neural Regeneration Research*, 11(5): 752-757.