

MULTİPL SKLEROZ'DA K VİTAMİNİNİN ROLÜ VAR MIDIR?

DOES VITAMIN K PLAY A ROLE IN MULTIPLE SCLEROSIS?

Merve ÖZDEMİR, Aylin AYAZ

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZ

Multipl skleroz, etiyojisi bilinmeyen inflamatuvar ve nörodegeneratif bir hastalıktır. Hasta bireylerde, zamanla ilerleyen nörolojik bozulma ile takip edilen, geri dönüşümlü dönemler ile karakterize olan merkezi sinir sisteminin kronik bir demiyelinizan hastalığıdır. Tipik olarak 20-45 yaş arası yetişkinlerde görülmekle birlikte, kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülmektedir. Belirtilen semptomlar arasında uyuşukluk, halsizlik, görme bozukluğu, denge kaybı, baş dönmesi, yorgunluk ve depresyon bulunmaktadır. Vitaminlerin, vücutta farklı işlevlere sahip önemli mikro besinler olarak multipl skleroz patogenezinde önemli rolleri vardır. İn vitro, in vivo ve insan çalışmaları, bazı vitaminlerin multipl skleroz oluşumunda veya ilerlemesinde koruyucu rolünü desteklemektedir. Kan pıhtılaşmasındaki klasik rolünün dışında, K vitamini merkezi sinir sisteminin fizyolojisinde görev alan yağda çözünen bir besin ögesidir. K vitamini özellikle nöronal proliferasyon, farklılaşma, yaşlanma, transformasyon ve hücre-hücre etkileşiminde rol oynayan miyelin kılıfı ve nöron membranlarının temel bir bileşeni olan sfingolipidlerin sentezini düzenlemektedir. K vitamini ayrıca nöron fizyolojisi ve sağ kalımı etkileyen K vitamini bağımlı proteinlerin biyolojik olarak aktivasyonunu da kontrol etmektedir. K vitamini beyinde yüksek oranlarda bulunmakta ve sülfatid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, beyinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan sfingolipidlerin biyosentezinde K vitamini rolünü desteklemektedir. Farelerde ve sıçanlarda, K vitamini eksikliğinin beyinde sülfatid seviyelerini düşürdüğü ve davranışsal değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir. Bu derlemede yağda çözünen vitaminlerden olan ve beyinde sfingolipidlerin sentezine katılan K vitamini multipl skleroz patogenezi, progresyonu ve tedavisindeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Multipl Skleroz, K vitamini, Sfingolipid, Miyelinizasyon

ABSTRACT

Multiple sclerosis is an inflammatory and neurodegenerative disease of unknown etiology. In most patients, it is characterized by reversible periods followed by a progressive neurological deterioration. It is typically seen in adults between the ages of 20 and 45. It is twice as common in women than in men. Symptoms include drowsiness, weakness, visual impairment, loss of balance, dizziness, fatigue and depression. Vitamins have important roles in the pathogenesis of multiple sclerosis as important micronutrients with different functions in the body. In vitro, in vivo, and human studies support the protective role of certain vitamins in the formation or progression of multiple sclerosis. Apart from its classic role in blood clotting, vitamin K is a fat-soluble nutrient involved in the physiology of the central nervous system. Vitamin K specifically regulates the synthesis of sphingolipids, major components of myelin sheath and neuron membranes, which play a role in neuronal proliferation, differentiation, aging, transformation and cell-cell interaction. Vitamin K also controls the biological activation of vitamin K-dependent proteins that affect neuronal physiology and survival. Vitamin K is found in high levels in the brain and plays a role in the regulation of sulfatide metabolism. Studies on experimental animals support the role of vitamin K in the biosynthesis of high concentrations of sphingolipids in the brain. In mice and rats, vitamin K deficiency has been reported to reduce sulfatide levels in the brain and cause behavioral changes. In this review, we aimed to evaluate the role of vitamin K, one of the fat soluble vitamins and involved in the synthesis of sphingolipids in the brain, in the pathogenesis, progression and treatment of multiple sclerosis.

KEYWORDS: Multiple Sclerosis, Vitamin K, Sphingolipid, Myelination

Geliş Tarihi / Received: 15.08.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 13.11.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Arş.Grv.Merve ÖZDEMİR

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

E-mail: merve_ozdemir@hacettepe.edu.tr

Orcid No (Sirasıyla): 0000-0001-7955-9154, 0000-0002-3543-7881

GİRİŞ

Nörolojik bozukluklar; motor ve bilişsel davranışlarda azalma ve normal yaşlanma ile ilişkilidir. Yaşlanma sürecine, bilişsel gerileme eşlik edebilmektedir (1). Bazı teoriler, normal yaşlanmadaki bilişsel eksikliklerin, koordine beyin sistemlerinin işlevsel özelliklerinde oluşan değişikliklerden veya muhtemelen birlikte çalışan, beyaz madde kaybı ve demiyelinizasyon nedeniyle beyin bölgeleri arasındaki ince anatomik kopuktan kaynaklandığını bildirmektedir (2, 3). Beyin miyelinin bozulması, insanlarda ve hayvanlarda bilişsel hasarın önemli bir sebebi olarak gösterilmiştir. Aksonal bir yalıtkan olan miyelin, merkezi sinir sisteminde (MSS) oligodendrositler tarafından oluşturulmaktadır (4). Uygun miyelin fonksiyonları için yüksek konsantrasyonda lipitler gereklidir. Miyelin membranları, galaktosilseramid ve sülfatlanmış sülfatid gibi glikolipidlerle zenginleştirilmiştir (5). Beyin miyelinizasyonundaki artışa paralel olarak beyin gelişimi sırasında sülfatid konsantrasyonları artmaktadır. Miyelin sülfatidlerin içeriğindeki veya molekül yapısındaki değişiklikler, aksonal yalıtkan olarak miyelin etkinliğinin ardından zayıflayabilir. Bu durum miyelin morfolojik yapısının bozulmasında önemli faktör olarak gösterilmiştir (6). Ayrıca, beyin sülfatid metabolizmasındaki düzensizlik ve yaşla birlikte miyelin sülfatidlerin içeriğinde azalma, normal yaşlanmada gözlenen davranışsal eksiklikler ve yaşa bağlı nörolojik bozukluklar için önemli bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (7).

Yağda çözünen bir vitamin olan K vitamini, sülfatid metabolizması dahil olmak üzere beyin sfingolipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (8). Bu konuda yapılan bir çalışmada, beyinde sadece menakinon-4 (MK4) formunda bulunan K vitamini ve sülfatidler arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (9). Başka bir çalışmada ise hipokampüsteki sülfatid miktarı ile serum MK-4 miktarı arasında ilişki bulunmuştur (10).

Multipl Skleroz (MS), etiyojisi bilinmeyen, merkezi sinir sistemindeki lezyonlarla karakterize; yıkıcı, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Genellikle, aksonal hasara yol açan etkisiz remiyelinizasyonun neden olduğu düşünülmektedir. Vücutta önemli fizyolojik fonksi-

yonlara sahip önemli mikro besin öğelerinden olan vitaminlerin, MS patogeneğinde önemli olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede K vitamini remiyelinizasyon üzerindeki etkileri doğrultusunda MS hastalığı ve K vitamini ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

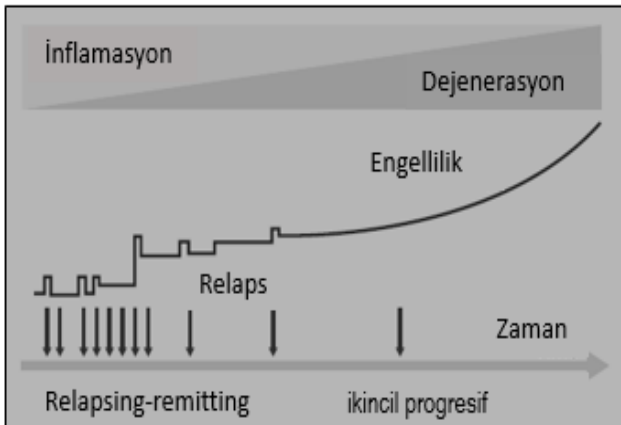
Multipl Skleroz Hastalığı ve Patogenezi

Multipl skleroz, beyin ve omurilikte inflamatuvar ve dejeneratif değişiklikler ile karakterize merkezi sinir sisteminin kronik bir demiyelinizan hastalığıdır. Multipl skleroz genç erişkinlerde travmatik olmayan sakatlığın en yaygın nedenidir (11). Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülmekte ve kadınlar arasında görülme sıklığı artmaktadır (12). Multipl skleroz etiyojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır, ancak spesifik otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonuna yol açan hem genetik duyarlılığı hem de çevresel risk faktörlerini içeren bir etkileşim olduğu düşünülmektedir (13). İnflamatuvar hücreler T-lenfositleri, mikroglia, makrofajlar, B lenfositleri, plazma hücreleri ve immünoglobulinler MS plaklarda tanımlanmıştır. Patoloji multifokal lezyonlarla karakterizedir (14). Klinik seyir, semptomlar ve tedaviye cevap; hastalarda demiyelinizasyon bölgelerindeki farklılık nedeniyle son derece değişkendir (15). Multipl skleroz için en güçlü genetik ilişki, kromozom 6 üzerindeki HLA gen lokusu içinde uzanır. Bazı insan lökosit antijen (HLA) tipleri, özellikle HLA DR15 ve DQ6 hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu genler, T hücreleri tarafından antijen tanımda rol oynamakta ve miyelin proteinlerine anormal tepkilerin verilip verilmediğini belirleyebilmektedir. Genom genişliğinde yapılan araştırmalarda (13, 16) immünolojik rol oynayan birçok genin hastalık riskine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Multipl skleroz poligenik olup, bir mendel kalıtım modelini takip etmemektedir. Multipl skleroz hastası ile birinci derece akrabalığı olanlarda, MS gelişmesi genel popülasyona göre 5 kat daha fazladır.

Bazı etnik gruplarda daha sık görülmekte, beyaz hastalar arasında diğerlerine nispeten yüksektir (12, 17). Multipl sklerozda genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi, bağışıklık hücrelerinin kronik bir aktivasyonuna ve beyin dokusu hasarına neden olabilmektedir (18). Geniş ölçekli

epidemiolojik ve göç çalışmaları, belirli çevresel risk faktörlerinin MS gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (12, 13). Bu faktörlerin bağışıklık sistemini etkilediği düşünülmektedir. Önceden var olan Epstein Barr virüsü, sigara ve güneş ışığına düşük maruziyet/D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Multipl skleroz sıklığının Kuzey İskoçya'da en yüksek, Güney İngiltere'de en düşük olduğu ve İngiltere dahil olmak üzere ekvatorun uzak bölgelerde arttığı belirtilmiştir. Göç çalışmalarında, hastalık riskinin 15 yaşına kadar kazanıldığını ve daha sonra yer değiştirme ile değişmediğini göstermektedir (12, 13, 19).

Hastalık klinik bulgular temelinde ve beyin manyetik rezonans görüntüleme ile beyin omurilik sıvısının incelenmesi gibi yardımcı testler temelinde teşhis edilmektedir. Tipik olarak 20-45 yaş arası yetişkinlerde görülür; bazen çocuklukta veya geç orta yaşta görülebilmektedir (20). Multipl sklerozlu hastaların çoğu (%90) fokal nörolojik defisit olan nökslerle karakterize tekrarlayan bir hastalığa sahiptir. Hastalığın erken evrelerinde sıklıkla relaps olan hastalar genellikle daha kötü huylu bir hastalık seyri yaşamaktadır. Zamanla relaps sıklığı tamamen duruncaya kadar azalmaktadır. Bu geçiş evresinde, belirgin oranda nöks olmadığında yüksek oranda hasta giderek kötüleşir ve sekonder ilerleyici hastalık gelişmektedir (**Şekil 1**).



Şekil 1: Multipl skleroz hastalarının çoğunda, ilk başta düzenli klinik ataklarla karakterize olan, tekrarlayan remisyonla uğrayan bir hastalık seyri vardır (12).

Multipl sklerozun patofizyolojisi, merkezi sinir sistemindeki sinir hücrelerinin miyelinli aksonlara saldırması, miyelini ve aksonları farklı derecelerde tahrip etmesini içermektedir. Bu koruyucu kalkanın bozulması, sinyal yollarını bozarak çeşitli semptomlara neden olur (21).

Multipl sklerozun başlangıcı sinsi veya ani olabilir. Yaygın olarak görülen semptomlar arasında ağrı, görme bozukluğu, parestezi, zayıf ve bozulmuş koordinasyon bulunmaktadır. Sık sık eşlik eden belirtiler ve semptomlar arasında kabızlık, cinsel işlev bozukluğu, yorgunluk, depresyon, yürüyüş ve uzuv ataksisi bulunmaktadır.

İlk semptomlar çoğu hastada kendiliğinden düzeldiği için MS çoğunlukla göz ardı edilebilir.

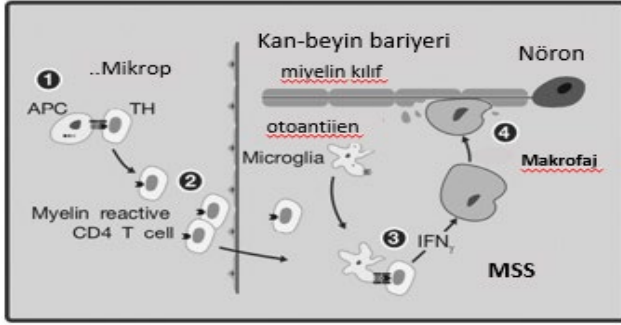
Relaps aylar veya yıllar içerisinde ortaya çıkar. Bununla birlikte, bazı hastalarda, MS başlangıçtan itibaren birincil ilerici bir seyir izlemektedir. (22).

Demiyelinizasyon, merkezi sinir sistemine giren ve miyelin kılıfı tahrip eden immün hücrelere bağlıdır. Merkezi sinir sisteminde akson çevresinde üretilen taze miyelin kılıflarının remiyelinize edilmesi nörolojik fonksiyonu geri getirebilir.

Oligodendrositler, gelişim sırasında ve yetişkinlik döneminde merkezi sinir sisteminin miyelin hücreleridir. Bunlar, oligodendrosit progenitör hücrelerinin, merkezi sinir sisteminin jerminal tabakalarında, aktivasyon, çoğalma, göç ve ayrılma işlemlerinin karmaşık ve iyi kontrol edilmiş bir işleminden kaynaklanmaktadır. Multipl sklerozda, karmaşık patolojik süreç, demiyelinizasyon ve nörodejenerasyona yol açan oligodendrositin işlev bozukluğu ve apoptozunu oluşturmaktadır (21).

Multipl sklerozun hastalığın seyrine bağlı olarak dört ana kategoride gruplandırılabilir kabul edilmiştir. Tekrarlayan remisyonla uğramış MS (RRMS), hastaların yaklaşık %85'ini etkileyen yaygın bir türdür. İkincil ilerleyici MS (SPMS), birçok hasta için hastalık modifiye edici ajanlarla tedavi bu ilerlemenin geciktirilmesine yardımcı olur. Primer progresif MS (PPMS), hastaların yaklaşık %10'unu etkiler, tedavide kullanılan ilaçlara daha dirençli bir türdür ve progresif olarak tekrarlayan MS (PRMS) hastaların %5'inden daha azını oluşturmaktadır (22, 23). Tekrarlayan remisyon MS, geleneksel olarak miyelin kılıfının bileşenlerine karşı ağırlıklı olarak T hücresi kaynaklı otoimmün bir hastalık olarak karakterize edilmiştir. Son yıllarda, B hücrelerinin katkısı olduğu bildirilmiştir. Genetik açıdan duyarlı bireylerde, immün yetersizliği ve muhtemelen yanlış

antijen kimliği yoluyla CD4 T hücreleri periferik kanda prime edilmekte ve miyelin kılıfının bileşenlerini tanıdıkları kan beyin bariyerini geçmektedir (**Şekil 2**).



Şekil 2: Multipl sklerozda, belirli mikrobiyal antijenlere özgü CD4 T hücrelerinin miyelin kılıfının yüzeyindeki proteinleri çapraz reaksiyona sokması ve tanıyabileceği varsayılmaktadır. İmmün düzenleyici mekanizmalara sahip olmayan genetik olarak duyarlı bireylerde, bu otreaktif hücrelerin kalmasına izin verilir; Sonunda kan-beyin bariyerini geçtikten sonra miyelini tanır ve yok ederler. (APC, antijen sunan hücre; TH, T yardımcı hücre) (12).

Daha sonra interferon-g (IFN-g) ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi sitokin salınımı makrofajları ve B hücrelerini aktive eder; aksonların demiyelinizasyonu ile oligodendrositlerin imhasıyla sonuçlanan lokal inflamasyon ortaya çıkmaktadır.

Miyelin kılıfının bozulması, ve sinir lifleri boyunca iletimin azalmasına yol açar. Bazı durumlarda, bu "relaps" olarak bilinen fokal nörolojik semptomlarla sonuçlanır. Lokal inflamasyon genel olarak düzeldiğinde ve remiyelinizasyon olmasına rağmen, altta yatan sinir lifleri zaman içinde hasar biriktirerek ilerleyen aksonal kayıp ve beyin atrofisine neden olabilir. Öncelikle merkezi sinir sistemini ve beyaz maddeyi etkileyen bir hastalık olarak kabul edilse de, yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme ve histolojik çalışmalar inflamasyonun kortikal gri madde içinde de oluştuğunu göstermektedir (12).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), MS ataklarını önlemek için sekiz ilaç onaylamıştır. Hepsinin, beyin taramalarındaki nöks (atak veya alevlenme) sayısını ve yeni lezyonların (plak veya skar) sayısını azalttığı gösterilmiştir. Beş enjekte edilebilir dört beta interferon ve kopolimer polipeptit karışımı glatiramer asetat genellikle MS için birinci basamak tedavi olarak görülmektedir.

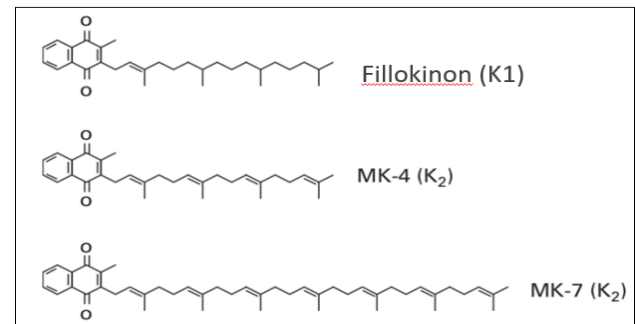
Uzmanların çoğu, nükseden remisyona uğramış MS teşhisi konulduktan hemen sonra tedavinin bu ilaçlardan biriyle başlamasını önermektedir. İkinci basamak tedaviler arasında natalizumab ve mitoksantron bulunmaktadır. Hastalık seyirini yönetmek için tedaviler mevcut olmasına rağmen, bunlar yalnızca kısmen etkilidir (20).

K vitamini ve Metabolizmadaki Fonksiyonları

Danimarkalı beslenme biyokimya uzmanı olan Henrik Dam "Koagulation" kelimesinin ilk harfine referans olarak K vitamininin adlandırılmasını önermiştir (24). K vitamini bileşikleri, geniş izoprenoid kinon grubuna ait olan, canlı organizmaların zarlarında ortaya çıkan ve işlev gören naftokinonlardır (25). Ortak bir 2-metil-1, 4-naftokinon çekirdeği olan ve 3-pozisyonundaki yan zincirin yapılarında farklılık gösteren yağda çözünen molekül grubunun adıdır (Şekil 3). Bitkiler ve bakteriler tarafından sentezlenirler. Bitkilerde önemli moleküler tip fillokinondur (K1 vitamini). Bakteriler, 1-14 tekrarlayan doymamış izopentenil birimlerinin yan zincirlerine sahip olan menakinon adı verilen bileşikler, bu birimlerin sayısını belirten MK-n ile sentezlemektedir.

Menadion veya *K3 provitamin* olarak görülebilir. En çok tüketilen formu olan fillokinon, yeşil yapraklı sebzelerde ve bazı bitkisel yağlarda önemli miktarda bulunur; menakinon ise bazı hayvansal gıdalarda ve bakteriyel fermantasyondan elde edilen ürünlerde bulunur (26, 27).

Menakinon-4 (MK-4) bakteri üretiminin ana bir bileşeni değildir; hayvan yemlerinde bulunan menadiyondan alkilenen veya doğrudan diyet fillokinonundan dokuya özgü dönüşümün ürünüdür. K3 vitamini olarak da bilinen Menadion hidrofobik yan zinciri bulunmayan sentetik bir K vitamini (**Şekil 3**).



Şekil 3: K vitaminlerinin kimyasal yapıları. (MK: menakinon) (27).

Farklı K vitamini formlarının dağılımı yaş, cinsiyet, doku ve diyetle göre değişmektedir (8). K1, batı diyetlerinde K vitamininin en önemli formudur (29). Fotosentetik işlevini artırdığı gibi, yeşil yapraklı sebzelerde en yüksek K1 içeriği (normalde 400–700 g/100 g aralığında) bulunur. Bunun dışında en iyi kaynaklar, 50–200 g/100 g K vitamini içeren ve diyet K vitamini alımına önemli katkı sağlayan bazı bitkisel yağlardır (soya fasulyesi, kolza tohumu ve zeytin yağı). Menakinonlar, batı diyetlerinin K vitamini içeriğinin sadece %10'unu oluşturmaktadır. Batı diyetlerindeki menakinonların bireysel olarak MK-4'ü yaklaşık %30-40 olup, geri kalanı ise MK-9, MK-8 ve MK-7'den oluşmaktadır. Uzun zincirli menakinonların önemli besin kaynakları hayvan karaciğeri ve peynirler (çoğunlukla MK-8 ve MK-9) ile natto (MK-7) gibi bakteri fermentasyon aşaması ile hazırlanan yiyeceklerdir. Japon yemeklerinden olan natto (pişmiş soya fasulyesi *Bacillus subtilis natto* ile fermente edilerek yapılır), biyolojik olarak elde edilebilir bir formda yaklaşık 1000 g/100 g'lık çok yüksek MK-7 içeriğine sahiptir (25).

K Vitamini klasik olarak hemostaz, kemik metabolizması, doku kalsifikasyonu ve hücre döngüsü düzenlemesinde rol alan proteinlerin biyolojik aktivasyonunda önemli role sahiptir. (30). Bununla birlikte, vitaminin daha az bilinen bir fonksiyonu, beyindeki yüksek konsantrasyonlarda bulunan serebrositler, sfingomyelin, sülfatidler, seramidler ve gangliosidleri içeren bir kompleks lipid sınıfı olan sfingolipidlerin sentezine katılımdır. Serebrositler, sfingomyelin ve sülfatidler, genellikle beyaz madde ve miyelin kılıfı ile ilişkilendirilirken, seramidler ve gangliozitler, nöronal zarların markörleridir ve gri madde ile ilişkilendirilmektedir (31).

K vitamini ekstra hepatik dokuların çoğunda K1 ve menakinon-4 (MK-4) formlarında bulunmasına rağmen, beyinde ağırlıklı olarak MK-4 olarak bulunmaktadır (32). Hemostaz, pıhtılaşma ve kemik metabolizması üzerinde etkili olup, oligodendrosit öncüleri ve gelişmemiş nöronların oksidatif hasarına karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. Beyindeki ana MK-n, MK4'tür. Sıçanlarda miyelinli kısımlarda (pons, medulla, orta beyin) miyelinsiz bölgelere göre anlamlı derecede daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuş-

tur (9). Beyindeki K Vitamini, hücre çoğalması, farklılaşması ve hücre etkileşimlerinde rol alan sfingolipid sentezine katkıda bulunur. Sfingolipid metabolizmasının bozulması, bilişsel fonksiyonlarda azalmaya ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklara neden olmaktadır (24). K2 vitamininin nöral hücreler üzerindeki etkileri olduğu da bildirilmiştir. Oligodendrosit öncüleri ve oksidatif hasar ile indüklenen olgunlaşmamış nöronların hücre ölümü K2 vitamini tarafından korunmakta ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi üzerinde inhibitör etki göstermektedir (33).

K vitamini ve Multipl Skleroz Arasındaki İlişki

(MS), merkezi sinir sisteminin immün aracılı, demiyelinizan bir hastalığıdır. Çevresel faktörlerin genetik duyarlılıkla uyum içinde olduğu yaygın olarak kabul edilmesine rağmen, hastalığın nedeni bilinmemektedir (34, 35). Yağda çözünen vitaminlerden biri olan D vitamini, MS'in tedavisinde en umut verici çevresel adaylardan olup, hastalık aktivitesinin bir modülatörü olarak ortaya çıkmaktadır. D vitamini ve diğer yağda çözünen vitaminler MS hastalığı aktivitesinin modülatörleri olarak benzersiz biyolojik özelliklere sahiptir (36). Çevresel faktörlerin veya çevresel faktörlerle genler arasındaki etkileşimin hastalığın etiolojisinde belirleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir. D vitamini durumu, MS insidansı, şiddeti ve ilerlemesi için çevre ile ilgili önemli bir faktör gibi görünmektedir (37).

K vitamininin hemostazdaki rolü ile bilinmektedir. K2 vitamini kemikler, dolaşım sistemi ve endotel için koruyucu bir faktör olarak tanımlanmıştır. Bu vitaminin sinir sistemi gibi diğer dokulardaki rolleri belirlenmiştir. K2 vitamininin antiotoimmün etkisinden dolayı koruyucu bir rol oynayabileceği, MS'in gelişimini ve ilerlemesini etkileyebileceği düşünülmektedir (24). K vitamininin sinir sistemindeki rolü, sfingolipidlerin sentezindeki fonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (38). Beyin hücre zarlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan sfingolipidler, yapısal rollerine ek olarak önemli hücre sinyal fonksiyonlarına sahiptir (30). K vitamini eksikliğinin nadir görülmesi nedeniyle K vitamini eksikliği ve MS patogenezi konusunda gözlemsel bir çalışma bulunamamıştır. Bununla birlikte, bu konuda yapılan iki çalışmada, MS ilerlemesinde

rol oynayan ve K vitaminine bağımlı bir gen olan büyümeyi durdurmadan sorumlu spesifik gen 6'nın (Growth Arrested Specific /Gas6) önemi vurgulanmıştır (39, 40). Bu K vitamini bağımlı genin, oligodendrositlerin hayatta kalmasında ve merkezi sinir sistemindeki miyelinizasyonun gelişmesinde rol oynadığı ve sfingolipid sentezinde remiyelinizasyonda önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (30).

Intrauterin dönemde K vitamini antagonistlerine maruz kalan yeni doğanlarda merkezi sinir sistemi anormallikleri vakalarından sonra K vitaminin beyindeki rolü önem kazanmıştır (41).

Sıçan ve insan beyin dokularında, menakinon-4 (MK-4) formunda yüksek K vitamini düzeyleri ve beyinde MK4'ün doza bağılı bir şekilde doğal diyet formunda (fillokionon) ve sentetik formda K vitamini alımlarına cevap verdiği belirtilmiştir (42).

Crivello ve ark. (10) tarafından ratlar (n=60) üzerinde K1 vitamini ve hidrojene formu dK (K1: $198 \pm 9.0 \mu\text{g}/\text{kg}$, dK: $172 \pm 13.0 \mu\text{g}/\text{kg}$) kullanılarak yapılan çalışmada, hipokampusta ve kortekste sulfatidler ile MK-4 düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hipokampustaki sulfatidlerin serumdaki MK-4 düzeyi ile anlamlı ilişkili olduğu belirtilmiştir.

K vitamininin beyin patolojisindeki rolü tam olarak açıklanmamış olmasına rağmen, oksidatif stresin nörodejeneratif hastalıklarda kritik bir rolü olduğu iyi bilinmektedir. K2 vitamininin, nöronları ve oligodendrositleri oksidatif hasardan koruduğu ve parkinson hastalığına bağılı bir patoloji olan mitokondriyal hasara karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (43). K2 vitamininin aktivitesi, antidemyelinizan ve antienflamatuar bir ajan olarak işlevleri yeni ve gelişmekte olan bir alandır. Lasemi ve arkadaşlarının (44) 45 MS hastası ve 29 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada, MS hastalarının serumunda kontrol grubuna göre belirgin düşük K2 vitamini (sırasıyla $235 \pm 100 \text{ng}/\text{ml}$, $812 \pm 154 \text{ng}/\text{ml}$) konsantrasyonları belirlenmiş ve bu sonucun hasarlı dokularda K2 vitamini tüketiminin artmasına veya bağırsak üretimindeki ve emilimindeki değişikliklere bağılı olabileceği bildirilmiştir. Irsh ve ark. (15) yapmış olduğu bir çalışmada, 3 ay boyunca paleotik diyet uygulayan 17 MS'li bireyde algi-

lanan yorgunluğun azaldığı, el ve bacak fonksiyonlarının geliştiği, egzersiz kapasitesinin arttığı ve serum K vitamini seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. Paleotik diyetin etkilerini kesin olarak değerlendirmek için daha büyük örneklem büyüklüğü, daha uzun süreli diyet müdahalesi gerekliliği vurgulanmış ve serum K vitamini artışının da semptomları iyileştirmiş olabileceği belirtilmiştir. Multipl sklerozun bir hayvan modeli olan deneysel otoimmün ensefalomyelit ratlar (n=14) üzerinde yapılan çalışmada, ratlara yüksek doz K2 ($62,5 \text{mg}/\text{kg}$) vitamini verilmiş ve semptomların şiddetinde azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (33).

Popescu ve ark. (45) yapmış olduğu çalışmada farelerde (n=70) önce miyelin hasarı oluşturulmuş, daha sonra K1 vitamini (haftada 3 kez/ 2 mg) verilmiş ve K1 vitaminin hem birinci hem de üçüncü haftalarda beyinde sulfatid miktarını artırarak miyelin onarımına yardımcı olduğu belirtilmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Multipl Skleroz etiyolojisi bilinmeyen, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve özellikle genç yetişkinlerde görülen ilerleyici nörolojik bir hastalıktır.

Hastalığın her bireyde farklı seyretmesi ve patogenezinin anlaşılammış olması MS üzerinde yapılan çalışmalara hız kazandırmıştır. Son yıllarda yağda çözünen vitaminlerden biri olan K vitamininin beyin gelişimindeki rolü dikkat çekmiş ve MS hastalarında K vitamini ile ilgili çalışmalar ilgi çekici hale gelmiştir. Yapılan çalışmalarda K vitaminin MS hastalarında yetersiz olabileceği ve diyetle yeterli K vitamini alımının veya desteğinin hastalık üzerine olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir. K vitamininin miktar ve süreye bağılı diyetle veya besin desteği olarak alımının MS hastalığı üzerindeki etkilerine yönelik yeni tedavi stratejileri oluşturmak için bu konuda randomize-kontrollü araştırmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*. 2007;56(5):924-35.

2. Head D, Buckner RL, Shimony JS, et al. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral cortex*. 2004;14(4):410-23.
3. O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*. 2001;57(4):632-8.
4. Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol Rev*. 2001;81(2):871-927.
5. Marcus J, Honigbaum S, Shroff S, Honke K, Rosenbluth J, Dupree JL. Sulfatide is essential for the maintenance of CNS myelin and axon structure. *Glia*. 2006;53(4):372-81.
6. Peters A, Rosene DL. In aging, is it gray or white? *J Comp Neurol*. 2003;462(2):139-43.
7. Duce JA, Podvin S, Hollander W, Kipling D, Rosene DL, Abraham CR. Gene profile analysis implicates Klotho as an important contributor to aging changes in brain white matter of the rhesus monkey. *Glia*. 2008;56(1):106-17.
8. Denisova NA, Booth SL. Vitamin K and sphingolipid metabolism: evidence to date. *Nutr Rev*. 2005;63(4):111-21.
9. 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):167-72.
10. Crivello NA, Casseus SL, Peterson JW, Smith DE, Booth SL. Age- and brain region-specific effects of dietary vitamin K on myelin sulfatides. *J. Nutr. Biochem*. 2010;21(11):1083-8.
11. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-52.
12. Raffel J, Wakerley B, Nicholas R. Multiple sclerosis. *Medicine*. 2016;44(9):537-41.
13. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):727-39.
14. Pinar O, Ozden YA, Omur E, Muhtesem G. Heat Shock Proteins in Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;958:29-42.
15. Irish AK, Erickson CM, Wahls TL, Snetselaar LG, Darling WG. Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2017;7:1-18.
16. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *The New England journal of medicine*. 2007;357(9):851-62.
17. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
18. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013;45(11):1353-60.
19. Miller AE, Rhoades RW. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: current approaches and unmet needs. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:54-10.
20. Hauser SL, Goodin DS. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2014.
21. Dulamea AO. Role of Oligodendrocyte Dysfunction in Demyelination, Remyelination and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;958:91-127.
22. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 2004;70(10):1935-44.
23. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *Pharmacol Ther*. 2012;37(3):175-84.
24. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):213-8.
25. Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res*. 2014;55(3):345-62.
26. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr*. 2012;3(2):182-95.
27. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost*. 2008;100(4):530-47.
28. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoeklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K(2)) in human health. *Br J Nutr*. 2013;110(8):1357-68.
29. Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood Rev*. 2012;26(1):1-14.
30. Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Adv Nutr*. 2012;3(2):204-12.
31. Stoffel W, Bosio A. Myelin glycolipids and their functions. *Curr Opin Neurobiol*. 1997;7(5):654-61.
32. Davidson RT, Foley AL, Engelke JA, Suttie JW. Conversion of dietary phyloquinone to tissue menaquinone-4 in rats is not dependent on gut bacteria. *J Nutr*. 1998;128(2):220-3.

- 33.** 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.
- 34.** Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England).* 2008;372(9648):1502-17.
- 35.** Pugliatti M, Harbo HF, Holmoy T, et al. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2008;188:34-40.
- 36.** Torkildsen O, Loken-Amsrud KI, Wergeland S, Myhr KM, Holmoy T. Fat-soluble vitamins as disease modulators in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2013(196):16-23.
- 37.** Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J. Illuminating vitamin D effects on B cells--the multiple sclerosis perspective. *Immunology.* 2016;147(3):275-84.
- 38.** Lev M, Milford AF. Vitamin K stimulation of sphingolipid synthesis. *Biochem Biophys Res Comm.* 1971;45(2):358-62.
- 39.** Binder MD, Xiao J, Kemper D, Ma GZ, Murray SS, Kilpatrick TJ. Gas6 increases myelination by oligodendrocytes and its deficiency delays recovery following cuprizone-induced demyelination. *PloS one.* 2011;6(3):e17727.
- 40.** Sainaghi PP, Collimedaglia L, Alciato F, Molinari R, Sola D, Ranza E, et al. Growth arrest specific gene 6 protein concentration in cerebrospinal fluid correlates with relapse severity in multiple sclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:406483.
- 41.** Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med.* 1980;68(1):122-40.
- 42.** Okano T, Shimomura Y, Yamane M, Suhara Y, Kamao M, Sugiura M, et al. Conversion of phylloquinone (Vitamin K1) into menaquinone-4 (Vitamin K2) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem.* 2008;283(17):11270-9.
- 43.** Josey BJ, Inks ES, Wen X, Chou CJ. Structure-activity relationship study of vitamin k derivatives yields highly potent neuroprotective agents. *J Med Chem.* 2013;56(3):1007-22.
- 44.** Lasemi R, Kundi M, Moghadam NB, Moshammer H, Hainfellner JA. Vitamin K2 in multiple sclerosis patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2018;130(9-10):307-13.
- 45.** Popescu DC, Huang H, Singhal NK, Shriver L, McDonough J, Clements RJ, et al. Vitamin K enhances the production of brain sulfatides during remyelination. *PloS one.* 2018;13(8):e0203057.