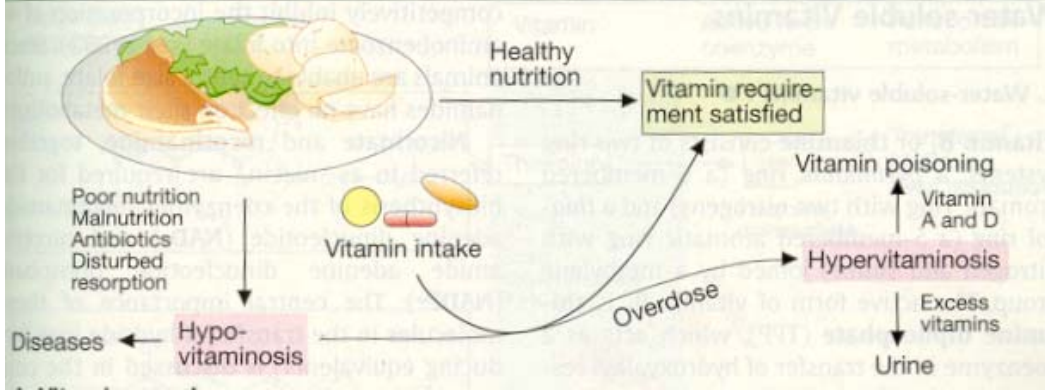


VİTAMİNLER

Vitamin tanımı ve tarihçe

Vitaminler, sağlıklı beslenme için küçük miktarlarda alınmaları zorunlu olan, herhangi birinin eksikliği spesifik bir bozukluk ve hastalık meydana getiren **organik maddelerdir**:



Sir James Lancaster, 1601 yılında gemi tayfalarının diyetlerine turunçgil meyvelerini eklemiş ve bunun gemiciler arasında oldukça yaygın olan diş etlerinin kanaması, dişlerin düşmesi ve genel durumun bozulmasıyla karakterize bir hastalığa karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmiştir.

Takaki, 1882’de diyetlerine et, arpa, meyve eklenmiş Japon gemicilerinde **beriberi** olarak bilinen hastalığın tedavi edildiğini gözlemiştir.

Hopkins, 1912 yılında süt içermeyen, karbonhidrat, yağ, protein ve tuzlardan ibaret sentetik diyetle beslenen sıçanların normal olarak büyümediklerini; fakat hayvan başına günde 2 mL süt eklemekle büyümenin normale döndüğünü göstermiştir. Benzer şekilde süt eklenmiş diyetle beslenen sıçanların diyetinden sütün çıkarılmasıyla büyümede durma olduğunu görmüştür. Hopkins, bu gözlemlerinden normal büyük besinlere ek olarak sütte hayvanın büyümesi ve yaşaması için gerekli faktör veya faktörlerin bulunduğu sonucunu çıkarmış; büyüme ve yaşama için gerekli bu faktörlere **vitaminler** demiştir.

Vitaminlerin sınıflandırılmaları

Vitaminler, suda çözünen vitaminler ve yağda çözünen vitaminler olmak üzere iki sınıfa ayrılarak incelenirler; ayrıca vitamin benzeri bileşikler de vardır.

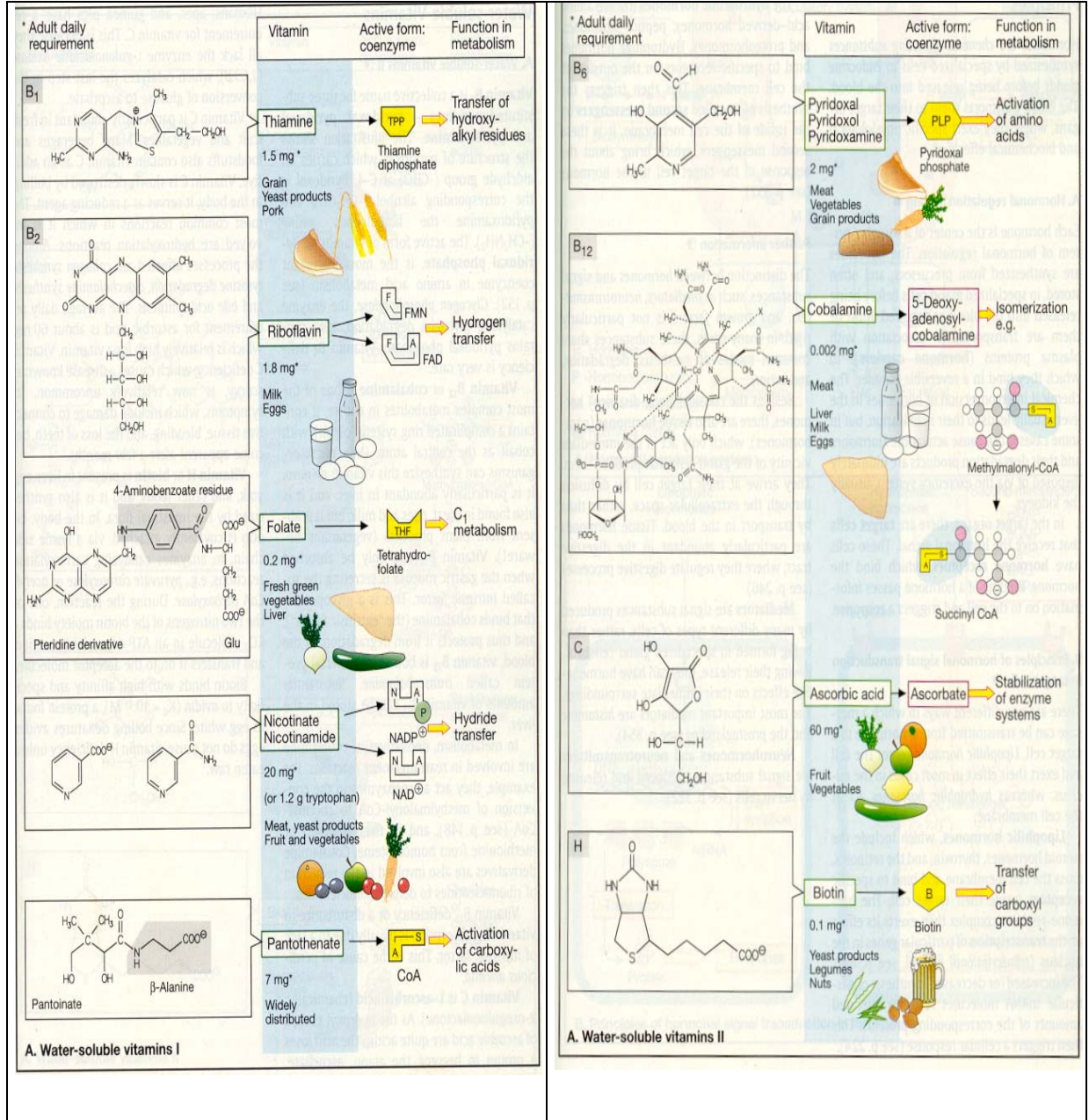
Suda çözünen vitaminler: Vitamin B₁ (tiamin), vitamin B₂ (riboflavin), nikotinik asit (niasin), vitamin B₅ (pantotenik asit), vitamin B₆ (piridoksin), biotin (vitamin H), folik asit, vitamin B₁₂, vitamin C (askorbik asit)’tir.

Suda çözünen vitaminlerin birbirinden çok farklı kimyasal yapıları vardır; fakat hepsi polar moleküllerdir; bu nedenle suda çözünürler.

Vitamin B₁₂ hariç suda çözünen vitaminler, bitkiler tarafından sentez edilebilirler.

Vitamin B₁₂ ve vitamin C (askorbik asit) hariç suda çözünen vitaminlerin depo şekilleri yoktur; diyetle devamlı olarak alınmaları zorunludur.

Suda çözünen vitaminler, enzimatik reaksiyonlarda koenzim veya kosubstrat olarak görev alırlar; kofaktör olarak rol oynarlar.



Vitamin benzeri bileşikler: Kolin, karnitin, α-lipoik asit, PABA (p-aminobenzoat), inozitol, koenzim Q gibi bileşiklerdir.

Vitamin benzeri bileşikler, suda çözünürler; bazı biyokimyasal tepkimelerde katalitik etkilidirler; vücutta sentezlenmemeleri nedeniyle besin maddeleri içinde alınmaları gerekir.

Yağda çözünen vitaminler: Vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K'dir.

Yağda çözünen vitaminlerin hepsi izopren türevi apolar moleküllerdir.

Yağda çözünen vitaminlerin emilmeleri için yağ emiliminin normal olması gerekir; yağ emiliminin bozulduğu steatore ve safra yolu tıkanıklıkları, yağda çözünen vitaminlerin malabsorpsiyonu sonucunu doğurur.

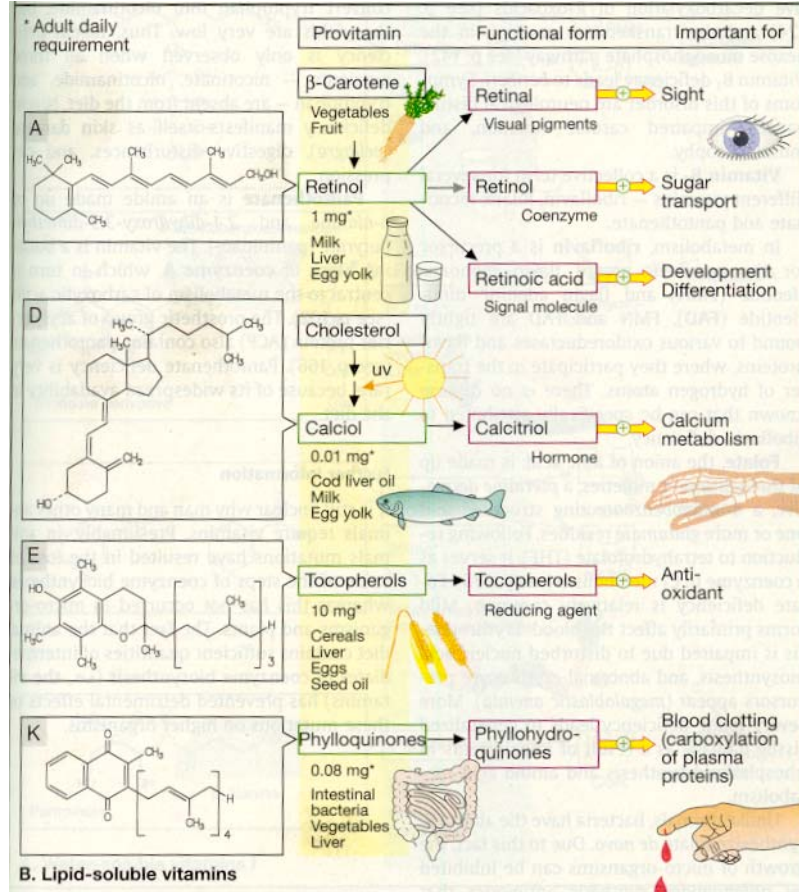
Bağırsaklardan emilen yağda çözünen vitaminler, şilomikronlar içinde karaciğere taşınırlar. Vitamin A, vitamin D ve vitamin K karaciğerde depolanırlar; vitamin E yağ dokuda depolanır.

Yağda çözünen vitaminler, kanda lipoproteinler veya spesifik bağlayıcı proteinler tarafından taşınırlar.

Yağda çözünen vitaminler, safra yoluyla atılırlar; idrarla atılmazlar.

Vitamin A ve vitamin D'nin yüksek dozlarda alınmaları toksik etkiler meydana getirir.

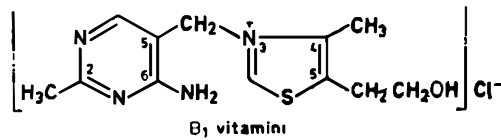
Vitamin D, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenişi ile ilgisi nedeniyle bir hormon olarak da kabul edilir.



Suda çözünen vitaminler

Vitamin B₁ (tiamin, antiberiberik vitamin)

Tiamin, bir pirimidin halkası ile bir tiazol halkası içeren, baz karakterli bir maddedir; doğada tiamin hidroklorür halinde bulunur:



Besinlerdeki tiamin, normal pişirme yöntemleriyle bozulmaz. Fakat pişirme ortamına bir alkali eklenirse parçalanır.

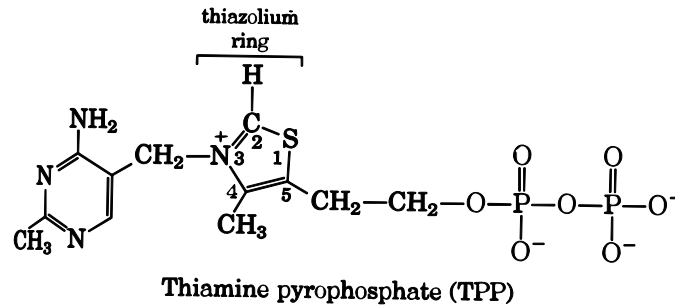
Tiamin, mikroorganizmalar ve bitkiler tarafından sentez edilir; bunlarda serbest halde bulunur. Bira mayasında, tohumların embriyo ve kabuk kısımlarında bol miktarda tiamin vardır. Bitki yaprakları ve iyi özellikteki kuru otlar önemli miktarda tiamin içerirler. Süt tiamin bakımından zengin olmadığı halde yumurta sarısı tiamince zengindir. Tohumların

özellikle dış kabukları tiamin bakımından zengindir; öğütme sırasında tiaminin çoğu kaybolduğu için beyaz ekmek tiamin bakımından fakir bir besin olduğu halde kepekli ekmek tiamin bakımından zengin bir besindir.

İnsanlar tiamin ihtiyaçlarını besinleriyle dışarıdan sağlarlar; koyun ve sığır gibi bazı geviş getiren hayvanlar rumenlerinde yaşayan, atlar ise kalın bağırsaklarında yaşayan bakteriler tarafından sentez edilen tiamin ile karşılayabilirler. Domuz, köpek, kedi, kanatlılar ve insanda, bağırsaklarda oluşan tiamin yetersizdir.

Tiamin, bağırsaklardan kolayca emilir; vücutta depolanmaz; fazlası idrarla atılır.

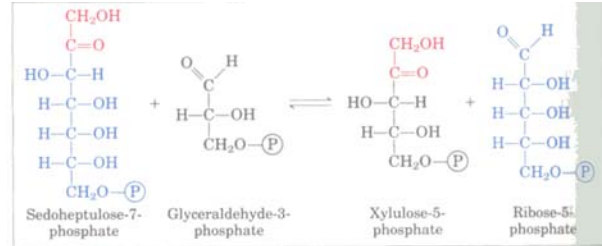
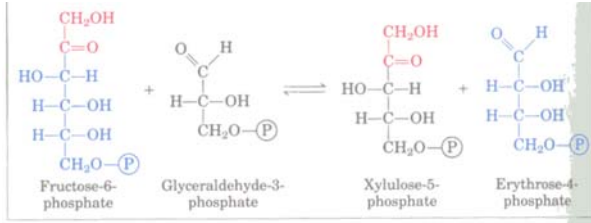
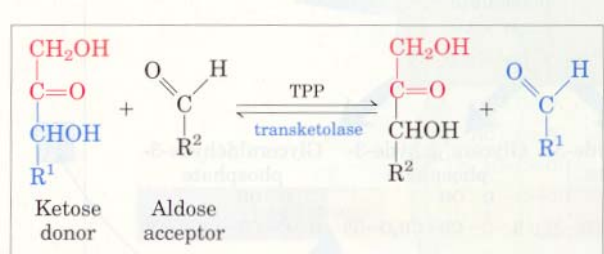
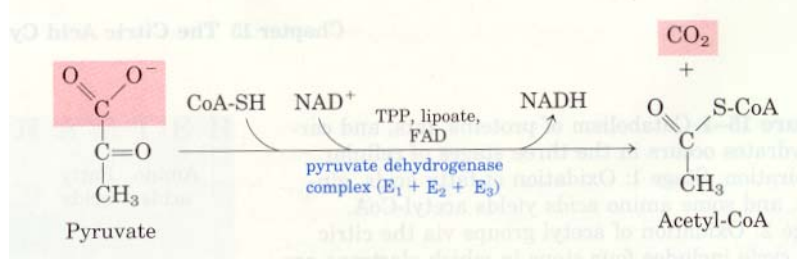
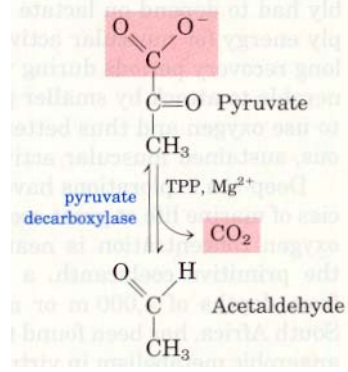
Bütün canlı hücrelerde tiamin vardır; metabolizma olayları için gereklidir. Tiamin, en azından karaciğerde ve beyinde bulunan ATP'ye bağımlı bir tiamin pirofosfokinaz tarafından tiamin pirofosfata (TPP) dönüştürülerek aktiflenir:



Tiaminin aktif şekil olan tiamin pirofosfat (TPP), çeşitli enzimatik reaksiyonlarda aldehit grubunun transferinde görev yapan bir koenzimdir; koenzimi TPP olan bazı enzimler ve görevli oldukları metabolik yollar ile yıkılan ve oluşan bağlar şunlardır:

Enzyme	Pathway	Bond cleaved	Bond formed
Pyruvate decarboxylase	Alcohol fermentation	$R^1-C(=O)-C(=O)-O^-$	$R^1-C(=O)-H$
Pyruvate dehydrogenase	Synthesis of acetyl-CoA	$R^2-C(=O)-C(=O)-O^-$	$R^2-C(=O)-S-CoA$
α -Ketoglutarate dehydrogenase			
Transketolase	Carbon-fixation reactions of photosynthesis	$R^3-C(=O)-C(OH)-R^4$	$R^3-C(=O)-C(OH)-R^5$
Acetolactate synthetase	Valine, leucine biosynthesis	$R^6-C(=O)-C(=O)-O^-$	$R^6-C(=O)-C(OH)-C(=O)-O^-$

TPP'ın koenzim olarak görev aldığı α -keto asitlerin nonoksidatif ve oksidatif dekarboksilasyonu ve transketolaz reaksiyonları önemlidir:



Tiamin eksikliğinde, piruvatın oksidatif dekarboksilasyonunun bozulması sonucu kanda piruvik asit ve laktat artar ki bu durum vitamin B₁ avitaminozunun tanısı için önemlidir; transketolaz reaksiyonlarının olmaması sonucu glukozun direkt oksidasyonu ve NADPH oluşumu olamaz.

TPP, böbreklerde fosfatını kaybeder; kısmen serbest tiamin halinde kısmen de konjuge sülfat esteri haline çevrildikten sonra vücuttan atılır.

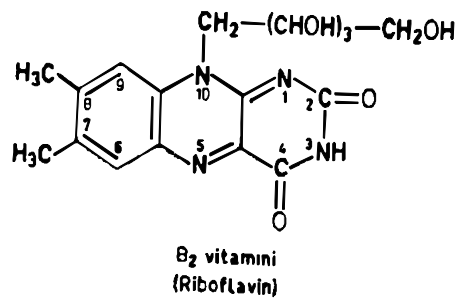
Günlük tiamin gereksinimi, yaşa, metabolizma durumuna, tiaminin bağırsak florasının bakterileri tarafından sentez edilme ölçüsüne ve besinlerde vitamin parçalayan enzimlerin bulunmasına bağlıdır. Yetişkin insanlarda günlük tiamin ihtiyacı 1-2 mg kadardır; bu ihtiyaç, bitkisel ve hayvansal besinler tarafından karşılanır. Ancak ateş hali, hipertiroidizm, artmış kas faaliyeti, gebelik ve emzirme gibi metabolizmanın yükseldiği durumlarda günlük ihtiyaç miktarı artar. Besinlerdeki lipid ve proteinler, tiamin tasarruf ettirici etki gösterirler.

Günlük gereksinimin yarısı kadar tiamin ile aylarca beslenenlerde sinirlilik, depresyon ve kavgacılık görülmüştür. Diğer vitaminlerin eksikliği ile birlikte olan tiamin eksikliği hallerinde **beriberi hastalığı** tablosu ortaya çıkar. Beriberi hastalığında nöritler ve felçler şeklinde sinir sistemi bozuklukları ile kalp-damar sistemi fonksiyon bozuklukları; yaş beriberide ayrıca ödem görülür.

Tiamin besinlerde yaygın şekilde bulunduğundan ve rumende sentez edilebildiğinden tavuklar dahil evcil hayvanların beslenmesinde tiamin eksikliği bir sorun oluşturmaz. Tiamin eksikliğinde kanatlılarda polinöritis meydana gelir; köpeklerde iştah azalması, gelişmenin yavaşlaması, kaslarda zayıflık ve polinöritis görülür; domuzlarda iştah azalması, kusma, solunum güçlüğü ve zayıflık meydana gelir. Tiaminsiz beslenen güvercinlerde başın geriye sırtta doğru çekilmesiyle karakterize **opistotonus** görülür. Domuz, tavuk, köpek ve kedide günlük yemle alınması gerekli tiamin miktarı 1,5-8 mg arasındadır.

Vitamin B₂ (riboflavin, laktoflavin)

Riboflavin, kimyasal yapısı 7,8-dimetil-10-ribofilizoalloksazin olan, portakal sarısı renkte bir vitamindir. Riboflavindeki izoalloksazin halka sistemi, bir pteridin (kondense pirimidin ve pirazin halkası) ile benzen halkası içeren üç halkalı bir sistemdir; ribitil ise ribozun indirgenmesiyle meydana gelen ribitolün kalıntısıdır:

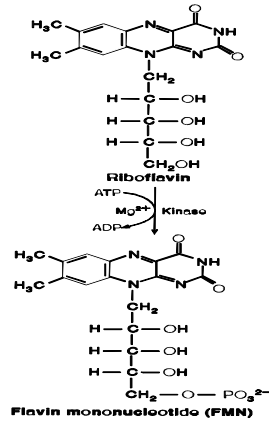


Kesilmiş süt suyundan fluoresans veren bir maddenin izole edilmesi, yine süt suyundan ratlar için esansiyel olan besinsel bir faktörün izole edilmesi ve eritrositlerdeki sarı enzimin (sitokrom c) koenziminin izole edilmesi gibi üç yönde yapılan araştırmalar riboflavinin tanınmasını sağlamıştır.

Riboflavinin sudaki çözeltisi sarı-yeşil fluoresans gösterir. Riboflavin nötral veya asidik çözeltide ısıya dayanıklı olduğu halde alkali çözeltide dayanıklı değildir. Riboflavin, ışığa karşı da dayanıksızdır; alkali çözelti içinde UV ışık etkisiyle sarı renkli **lumiflavin**; asit çözelti içinde ise mavi renkli **lumikrom** oluşturur.

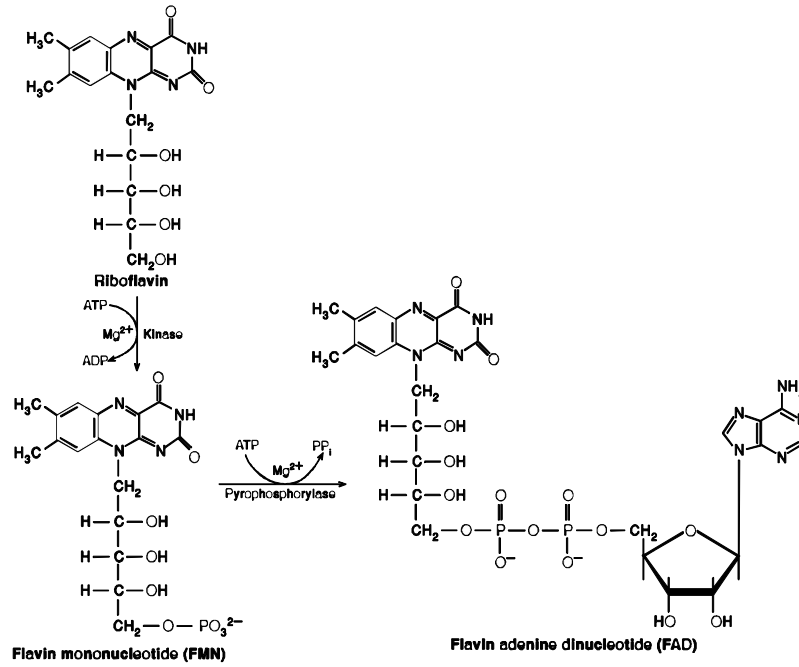
Riboflavin, bitkilerde ve mikroorganizmalarda sentez edilir; özellikle yapraklı sebzelerde, mayada, sıcak kanlıların bütün organlarında, balıkta, yumurtada ve sütte bol miktarda bulunur. İnsanların bağırsaklarında bakteriler tarafından sentez edilen riboflavin yeterli değildir; insanlar besinleriyle riboflavin almak zorundadırlar. Ancak ruminantlar riboflavin ihtiyaçlarının hepsini bağırsaklarındaki bakteriler tarafından sentez edilen riboflavinle karşılayabilirler.

Besinlerle alınan riboflavinin ince bağırsaktan emilimi, kendisinin ince bağırsak mukoza hücrelerinde riboflavin-5⁻-fosfat (flavin mononükleotid, FMN) oluşturmak üzere fosforilasyonu ile birlikte olur:



Riboflavinin fosforilasyonunu sağlayan flavokinaz, çok kullanılan fenotiyazin grubundan bir ilaç olan klorpromazin tarafından kompetitif olarak inhibe edilir.

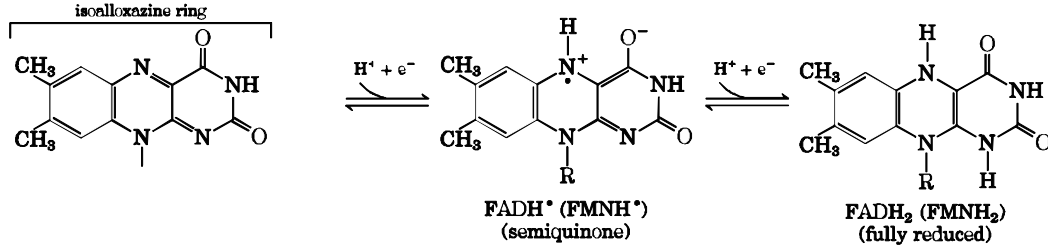
Riboflavin, flavoenzimler veya flavoproteinler diye bilinen çok sayıda enzimde flavin mononükleotid (FMN) veya flavin adenin dinükleotid (FAD) şeklinde prostetik grup olarak bulunur.



Enzyme	Flavin nucleotide
Fatty acyl-CoA dehydrogenase	FAD
Dihydrolipoyl dehydrogenase	FAD
Succinate dehydrogenase	FAD
α-Glycerophosphate dehydrogenase	FAD
NADH dehydrogenase	FMN
Glycolate dehydrogenase	FMN

FMN veya FAD içeren flavoproteinler, oksidoredüksiyon olaylarını katalizleyen enzimlerdir; bunların birçoğu ek kofaktör olarak bir veya daha fazla metal de içerirler ve metalloproteinler diye de adlandırılırlar.

Flavoproteinlerin katalitik döngüsünde, FMN ve FAD'nin izoalloksazin halkasında reverzibl H alışverişi olur:



FMN ve FAD sarı renkli oldukları halde indirgenmiş şekiller olan FMNH₂ ve FADH₂ renksizdirler.

Retinada serbest, esterleşmiş veya proteine bağlı olarak bulunan riboflavin, kısa dalga boylu mavi ışınları sarı-yeşil fluoresans ışığa çevirir ve ayrıca görme purpurasının yenileşmesini hızlandırır.

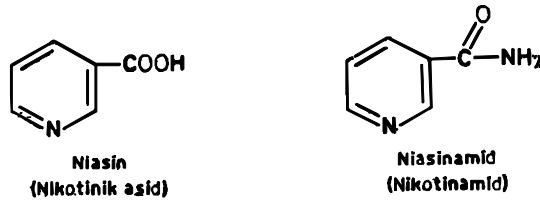
İnsanlarda günlük riboflavin gereksinimi 1-2 mg'dır. Bu gereksinim gebelikte ve laktasyon döneminde artar; serbest halde bir miktar riboflavin süt içinde atılmaktadır.

İnsanlarda diğer vitaminlerin eksikliği ile birlikte olan riboflavin eksikliği hallerinde seboreli dermatit, keratokonjunktivit, atrofik glossit, ağız köşesi çatlağı (cheilosis, ragad) görülür. Ağız yoluyla gereğinden fazla olarak alınan riboflavin idrarla atılır; bilinen toksik etkisi yoktur.

Dana, domuz ve tavukta günlük riboflavin ihtiyacı, yedikleri yemin kuru maddesinin kilosu başına 3-5 mg kadardır. Riboflavin eksikliğinde piliçlerde büyüme durur, ayak parmakları bükülmüş bir hal alır, dermatitis, felç ve ölüm olabilir. Yetişkin tavuklarda riboflavin eksikliğinde kuluçka kabiliyeti azalır, embriyonun ölüm oranı artar. Sığan ve köpeklerde riboflavin eksikliğinde kansızlık görülür. Ancak pratik beslenme şartlarında hayvanlarda riboflavin yetmezliği meydana geldiği bilinmemektedir.

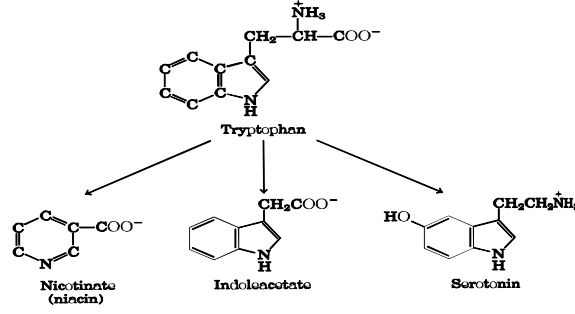
Niasin (nikotinik asit)

Niasin (nikotinik asit), piridin-3-karboksilik asittir; bunun amidi olan niasinamid (nikotinamid) ile birlikte vitamin etkisi gösterirler:



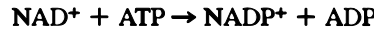
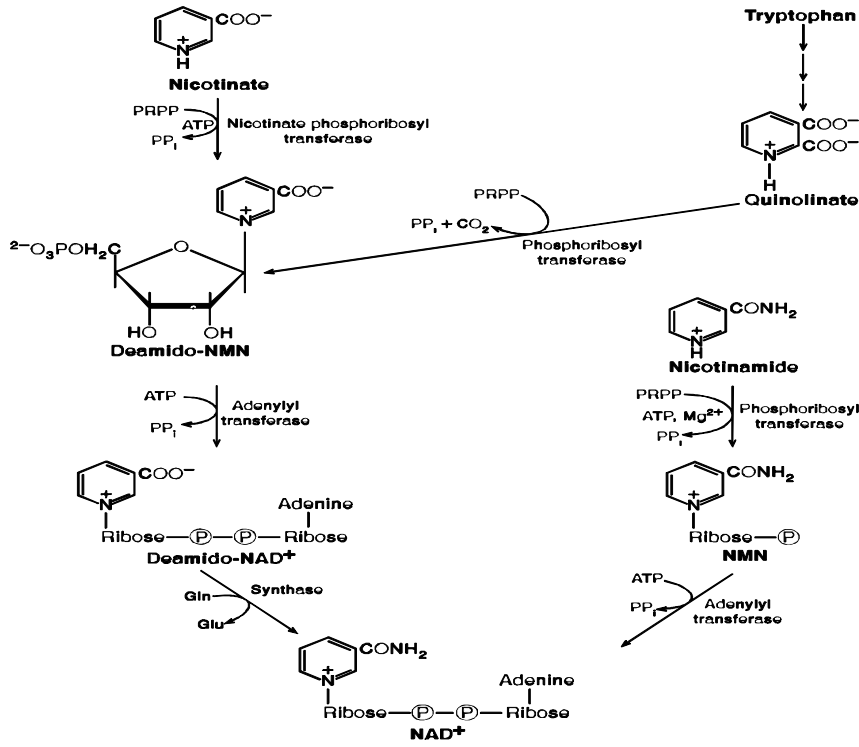
Niasinamid (nikotinamid), vitamin B₃ olarak ve pellegra hastalığını önlemesi nedeniyle PP vitamini olarak da adlandırılır. Niasin (nikotinik asit) ve niasinamid (nikotinamid), organizmada birbirlerine dönüşebilirler.

Niasin ve niasinamid, ısıya, alkalilere ve asitlere karşı dayanıklıdır. Niasin ve niasinamid, hayvansal ve bitkisel dokularda yaygındır; en çok ette ve özellikle karaciğerde bulunur. Bundan başka bira mayası, yeşil sebzeler, çay, kahve, ceviz, fındık, buğday, çavdar, baklagiller bu vitamin için iyi birer kaynaktır. Mısır, triptofan ve kullanılabilir niasin yönünden fakirdir. Niasin, memeli hayvanlar, bitkiler ve birçok bakteride triptofan amino asidinden sentez edilir:



60 g triptofandan 1 mg niasin sentez edilebilir.

Niasin ve niasinamid, bağırsaklardan emildikten sonra kan plazmasında görülürler; bütün organ ve dokularda nikotinamid adenin dinükleotid (okside şekli NAD^+ , redüe şekli $NADH$) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (okside şekli $NADP^+$, redüe şekli $NADPH$) sentezi için kullanılırlar:



NAD^+ ve $NADP^+$, çok sayıda oksidoredüksiyon reaksiyonlarında dehidrojenazların koenzimi olarak görev yaparlar. Bazı dehidrojenazlar NAD^+ kullanırlar, bazıları $NADP^+$ kullanırlar, bazıları ise NAD^+ ve $NADP^+$ 'tan herhangi birini kullanırlar:

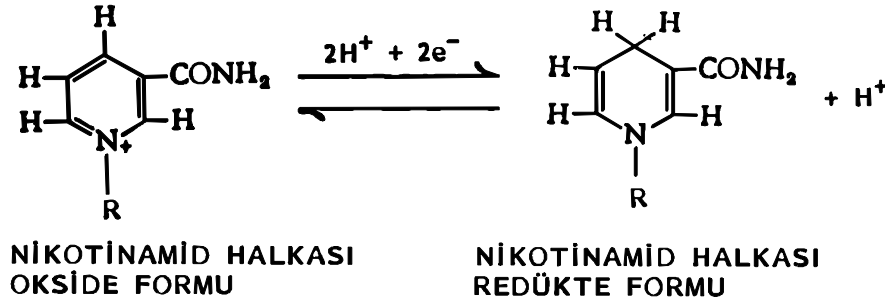
Enzyme	Cofactor
Isocitrate dehydrogenase	NAD^+
α -Ketoglutarate dehydrogenase	NAD^+
Glucose-6-phosphate dehydrogenase	$NADP^+$
Malate dehydrogenase	NAD^+
Glutamate dehydrogenase	NAD^+ or $NADP^+$
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	NAD^+
Lactate dehydrogenase	NAD^+
Alcohol dehydrogenase	NAD^+

NAD⁺ ve NADP⁺-bağımlı dehidrojenazlar vasıtasıyla katalizlenen bazı oksidoredüksiyon reaksiyonları şunlardır:

Reaction	Location [†]
NAD-linked	
$\alpha\text{-Ketoglutarate} + \text{CoA} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{succinyl-CoA} + \text{CO}_2 + \text{NADH} + \text{H}^+$	M
$\text{L-Malate} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{oxaloacetate} + \text{NADH} + \text{H}^+$	M and C
$\text{Pyruvate} + \text{CoA} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{acetyl-CoA} + \text{CO}_2 + \text{NADH} + \text{H}^+$	M
$\text{Glyceraldehyde-3-phosphate} + \text{P}_i + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{1,3-bisphosphoglycerate} + \text{NADH} + \text{H}^+$	C
$\text{Lactate} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+$	C
$\beta\text{-Hydroxyacyl-CoA} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \beta\text{-ketoacyl-CoA} + \text{NADH} + \text{H}^+$	M
NADP-linked	
$\text{Glucose-6-phosphate} + \text{NADP}^+ \rightleftharpoons \text{6-phosphogluconate} + \text{NADPH} + \text{H}^+$	C
NAD- or NADP-linked	
$\text{L-Glutamate} + \text{H}_2\text{O} + \text{NAD(P)}^+ \rightleftharpoons \alpha\text{-ketoglutarate} + \text{NH}_4^+ + \text{NAD(P)H}$	M
$\text{Isocitrate} + \text{NAD(P)}^+ \rightleftharpoons \alpha\text{-ketoglutarate} + \text{CO}_2 + \text{NAD(P)H} + \text{H}^+$	M and C

[†] M designates mitochondria; C, cytosol.

NAD⁺ ve NADP⁺'in katalitik döngüsünde piridin halkasında reverzibl H alışverişi olur:



İnsanlarda günlük nikotinamid gereksinimi 15-25 mg kadardır; gebelik ve laktasyon döneminde nikotinamid gereksinimi artar.

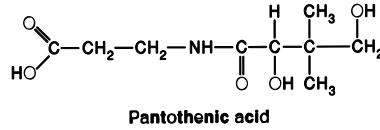
İnsanda nikotinamid eksikliğinde derinin güneş gören yerlerinde dermatitis, diyare ve demans ile karakterize *pellegra* tablosu oluşur; bu nedenle nikotinamid, pellegraya karşı koruyucu faktör (PP vitamini) diye de bilinir. Fazla miktarda mısır ve mısır ürünleri ile beslenme, mısırdaki çok az triptofan bulunması nedeniyle nikotinamid eksiklik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Yüksek dozda niasin, deride kızarma, kaşıntı ve gastrointestinal rahatsızlık oluşturur ve tam olarak anlaşılmayan mekanizmalarla serum kolesterol düzeyini düşürür.

Domuz, tavuk, köpek ve kedinin günlük besininde bulunması gereken niasin miktarı, 12-80 mg arasındadır. Niasin eksikliğinde domuzlarda deri değişiklikleri ile birlikte mide ve bağırsak yangıları; atlarda kronik mide ve bağırsak bozuklukları görülür; köpeklerde karadil hastalığı görülür. Köpeklerde görülen karadil hastalığının başlıca belirtileri, stomatitis, gingivitis, kalın ipliksi tükürük salgısı, şiddetli kanlı ishal ve ağır dehidratasyondur; kilo kaybı, iştahın azalması, dilde ve ağız boşluğu zarında ülserasyon, karadil hastalığını karakterize eden bulgulardır.

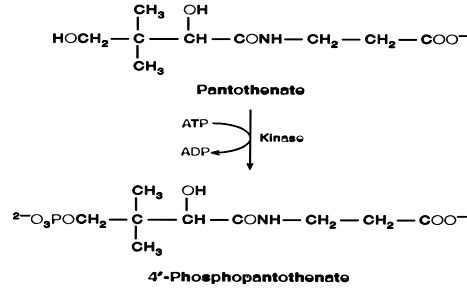
Vitamin B₅ (pantotenik asit)

Pantotenik asit, β-alanin ile pantoik asitten oluşmuştur:

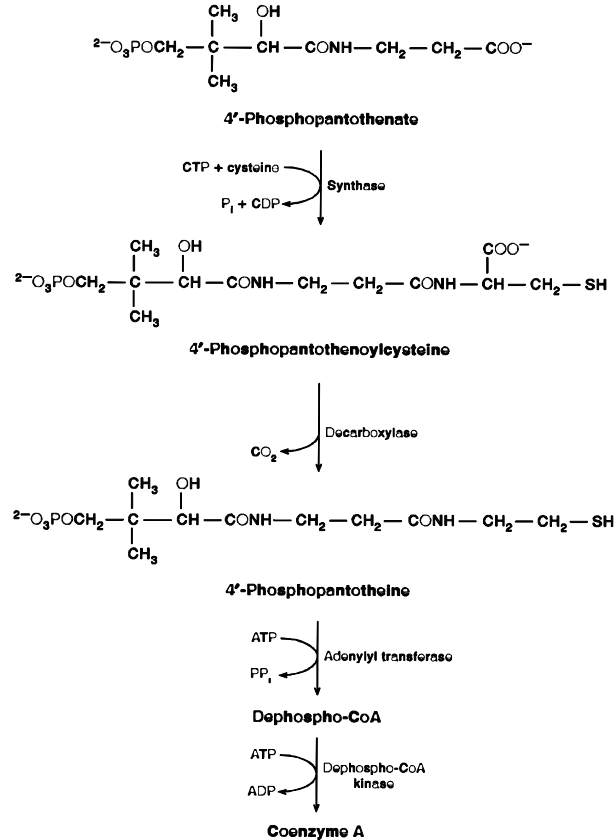


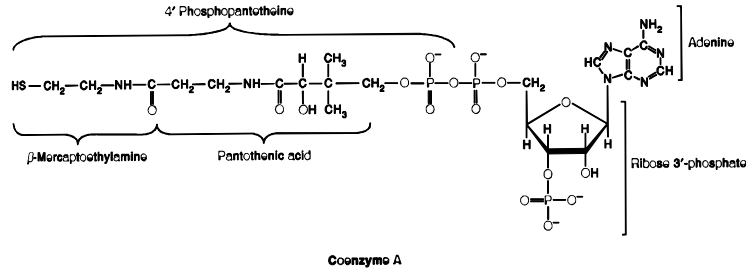
Pantotenik asit, yeşil bitkiler ve birçok mikroorganizma tarafından sentez edilir; birçok bitkisel ve hayvansal besinde bulunur. Karaciğer, böbrek, yumurta, bira mayası, bezelye, kuru fasulye, süzme bal, karnıbahar ve lahanada bol miktarda bulunur. Pantotenik asit, ısıya ve alkalilere karşı dayanıksızdır.

Pantotenik asidin insan ve hayvan organizması için önemi, koenzim A'ını (CoA·SH) yapısında bulunmasından ileri gelir. *Serbest koenzim A genellikle CoA·SH şeklinde gösterilir.* Pantotenik asit ince bağırsaklardan kolayca emilir; emildikten sonra ATP tarafından fosforillenerek 4ⁱ-fosfopantotenik asit oluşturur:

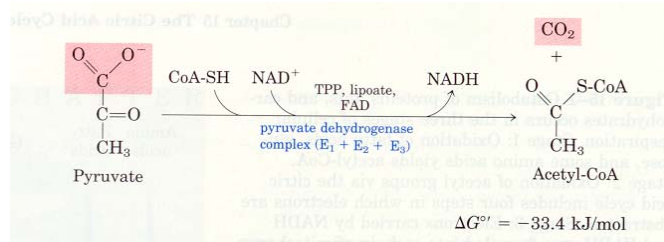


Daha sonra bir dizi reaksiyon sonunda 4ⁱ-fosfopantotenik asitten koenzimA (CoA·SH) oluşur:

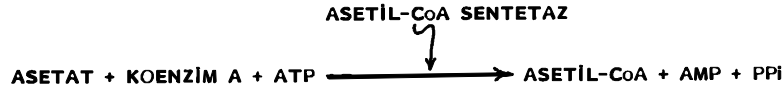




KoenzimA'nın (CoA·SH) yapısındaki tiyol (–SH, sülfhidril) grubu, yağ asidi sentezi ve oksidasyonunu ilgilendiren reaksiyonlarda, asetilasyon reaksiyonlarında, tiamin pirofosfatın (TPP) katıldığı oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonlarında açıl ve asetil gruplarının taşınmasında rol oynar:



KoenzimA'ya (CoA·SH) bir açıl grubunun bağlanmasıyla oluşan açıl-kükürt bağı, ATP'nin yüksek enerjili bağına eşdeğer bir yüksek enerjili bağıdır; bu bağı oluşması için ATP gibi bir enerji kaynağı gerekir:



Pantotenik asit doğada yaygın olarak bulunduğu ve bağırsak florası tarafından oluşturulan pantotenik asit günlük ihtiyacın karşılanmasında kullanıldığından insanlarda günlük pantotenik asit ihtiyacının saptanması güçtür; günde 5-10 mg pantotenik asit alınması tavsiye edilir.

Pantotenik asit eksikliği, koenzim A'ya bağımlı enzimlerin aktivitelerinin azalmasına, hücre metabolizmasının bozulmasına neden olur. Ancak, pantotenik asit doğada yaygın olarak bulunduğu ve bağırsak florası tarafından sentez edildiğinden insanlarda eksikliği görülmez.

Deney hayvanlarında deneysel pantotenik asit eksikliğinde büyümenin durduğu, dermatitis, kıl veya tüy örtüsünün rengini kaybettiği gözlenmiştir; sinir sisteminde felç, konvulziyon ve koma ile seyreden periferik sinirlerin miyelin kılıfında dejenerasyon da gözlenir.

Domuz, tavuk, köpek ve kedilerin günlük besinlerinde bulunması gerekli pantotenik asit miktarı 6-20 mg arasındadır.

Vitamin B₆

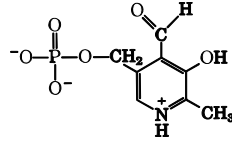
Vitamin B₆, doğal olarak oluşan piridoksol (piridoksin), piridoksamin ve piridoksalin ortak adıdır:



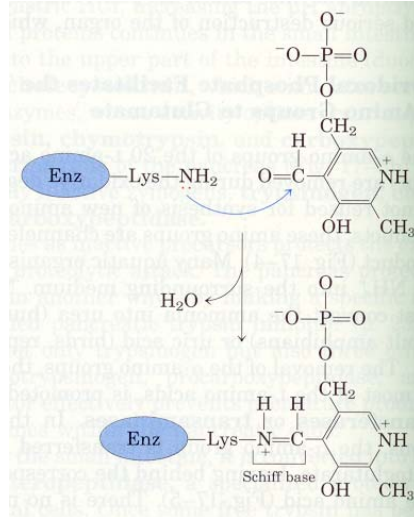
Piridoksol ısıya dayanıklı olduğu halde piridoksamin ve piridoksal yüksek sıcaklıkta hızla harap olurlar. Bu maddeler, ışıktta özellikle UV ışıktta bozunurlar.

Vitamin B₆ en fazla maya, pirinç kabukları, yumurta sarısı, tahıl ve sebzelerde; daha az miktarda karaciğer, böbrek, balık ve sütte bulunur. Vitamin B₆ bağırsaklardan kolayca emilir ve sitoplazmik piridoksal kinazın katalizlediği reaksiyonda ATP tarafından fosforillenir.

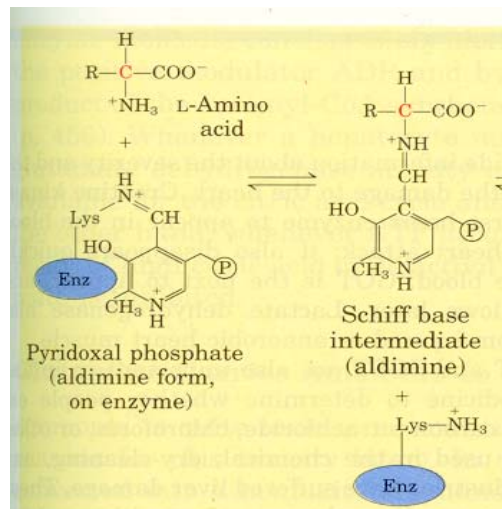
Piridoksol, piridoksal ve piridoksamin insan ve hayvan organizmasında birbirine değişebilir; dokularda fosfat esterleri halinde bulunurlar; etkili şekli piridoksal ve özellikle piridoksal fosfattır:



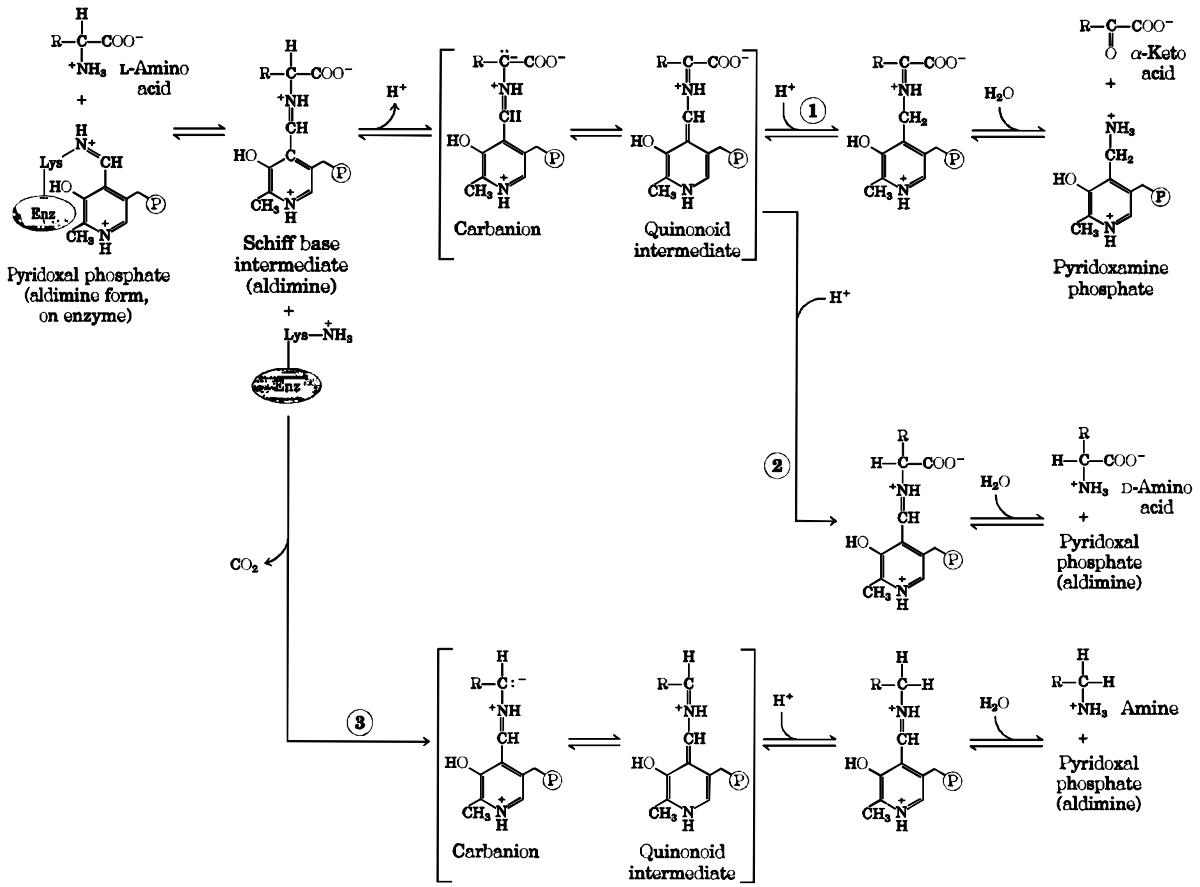
Piridoksal fosfat ve piridoksamin fosfat koenzim olarak aktiftirler. Koenzim piridoksal fosfat, apoenzime Schiff bazı (–CH=N–) yoluyla ve bir tuz köprüsü yoluyla bağlanır. Substrat yokken piridoksal fosfatın 4-aldehit grubu apoenzimin lizil kalıntısı ile Schiff bazı bağlantısı içinde bulunur:



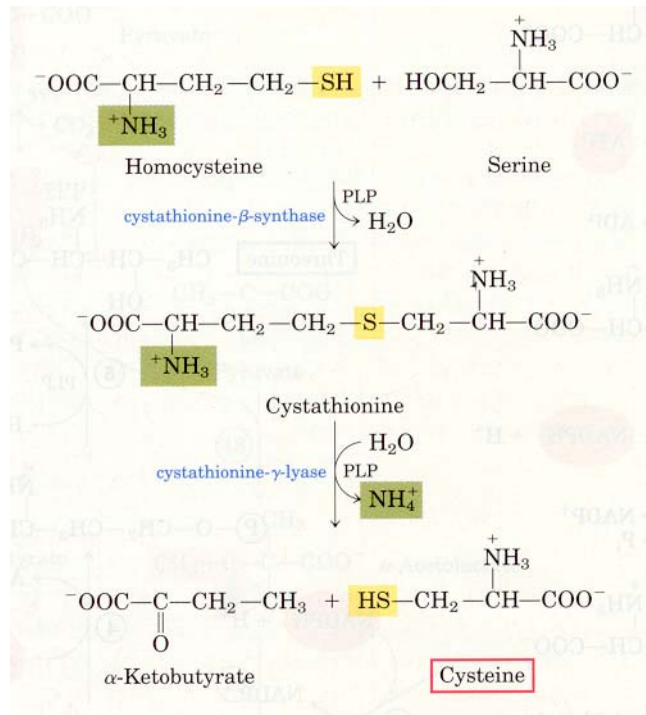
Substrat olarak bir amino asidin α-amino grubu, enzimdeki lizil kalıntısının ε-amino grubunu yerinden çıkararak yeni bir Schiff bazı oluşturur; koenzim enzime tuz köprüsü ile bağlı kalır:



Piridoksal fosfat amino asitlerin ara metabolizma reaksiyonlarında rolü olan enzim sistemlerinin kofaktörlerini oluşturur; bu enzimler, α -amino asitlerin transaminasyonu, dekarboksilasyonu ve rasemizasyonu katalize ederler:



Piridoksal fosfat, homosistein-sistein arasında kükürlü grup taşınmasında ve sisteinden $-SH$ grubunun çıkarılmasında da koenzim olarak görev alır:



Piridoksal fosfat, amino asitlerin hücreye girmesini ve hücrede toplanmasını sağlayan faktörlerden biridir.

İnsanlarda fazla miktarda alınan vitamin B₆, 4-piridoksik aside oksitlenir ve bu şekilde idrarla atılır.

İnsanlarda günlük vitamin B₆ gereksinimi 2 mg olarak tahmin edilmektedir; bağırsak kanalındaki mikroorganizmaların sentez ettiği vitamin B₆, günlük ihtiyacın bilinmeyen bir bölümünü karşılar. Vitamin B₆ amino asit metabolizması ile yakından ilgili olduğu için proteince zengin besinler vitamin B₆ gereksinimini artırır. İleri yaşlarda da vitamin B₆ gereksinimi fazladır.

Erişkin insanlarda vitamin B₆ eksikliğine bağlı olarak oluşan spesifik hastalık sendromu bilinmemektedir. Ancak tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazid verilmesiyle vitamin B₆ eksiklik belirtileri meydana getirilmiştir ki bunlar, mikrositer hipokrom anemi ve çocuklarda konvülziyonlardır. İnsanlarda ve memeli hayvanların çoğunda vitamin B₆ eksikliğinde 10 gram triptofan yüklenmesinden sonra idrarla ksantürenik asit atılması olur ve bu bileşik FeCl₃ ile koyu yeşil renkli bir kompleks oluşturur.

Domuz, tavuk, köpek ve kedide günlük yemde bulunması gereken vitamin B₆ miktarı 1,5-6 mg arasındadır.

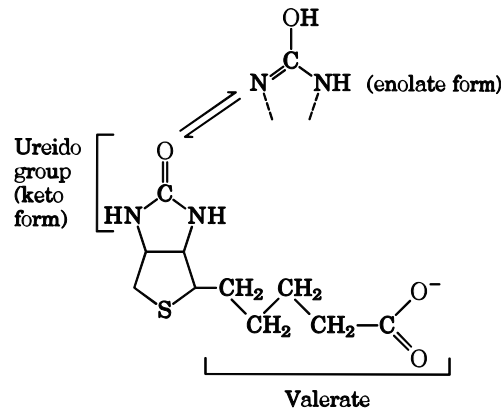
Sıçanlarda vitamin B₆ eksikliği, büyümenin durması, kuyrukta, kulaklarda, ağızda, pençelerde ödem ve pullanma ile birlikte seyreden dermatitis ile karakterizedir; sıçanlar gürültüye karşı çok duyarlıdır, epileptiform nöbetler görülür.

Genç domuz, köpek ve sıçanlarda vitamin B₆ eksikliği, mikrositer hipokromik anemiye, plazmada demir miktarında artmaya ve hemosiderozise neden olur; sinir sistemi ciddi şekilde zarar görür.

Maymunlarda vitamin B₆ eksikliğinde yaygın nöropatolojik değişiklikler aterosklerotik lezyonlar görülmüştür.

Biotin (vitamin H)

Biotin, heterosiklik, S atomu içeren monokarboksilik bir asittir; birbiriyle kondense olmuş tetrahidroimidazol ile tetrahidrotiyofen halkaları ve tiyofen halkasına bağlı bir valerik asitten oluşmuştur:

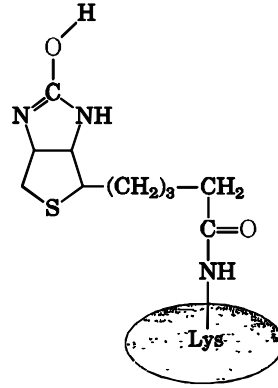


Biotin, ısıya karşı dayanıksızdır.

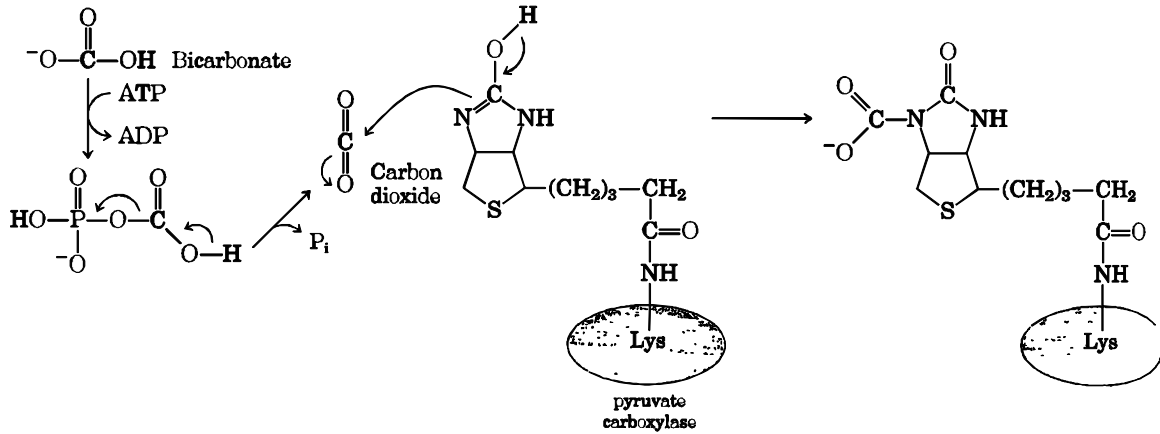
Biotin, birçok mikroorganizma ve bitkiler tarafından sentez edilir; insanın biotin ihtiyacının büyük kısmı olasılıkla ince bağırsak bakterileri tarafından sentez edilen biotinden karşılanır.

Biotin, doğal besinlerde yaygın olarak bulunur; en çok yumurta sarısında, karaciğerde, sütte, böbrekte ve mayada bulunur.

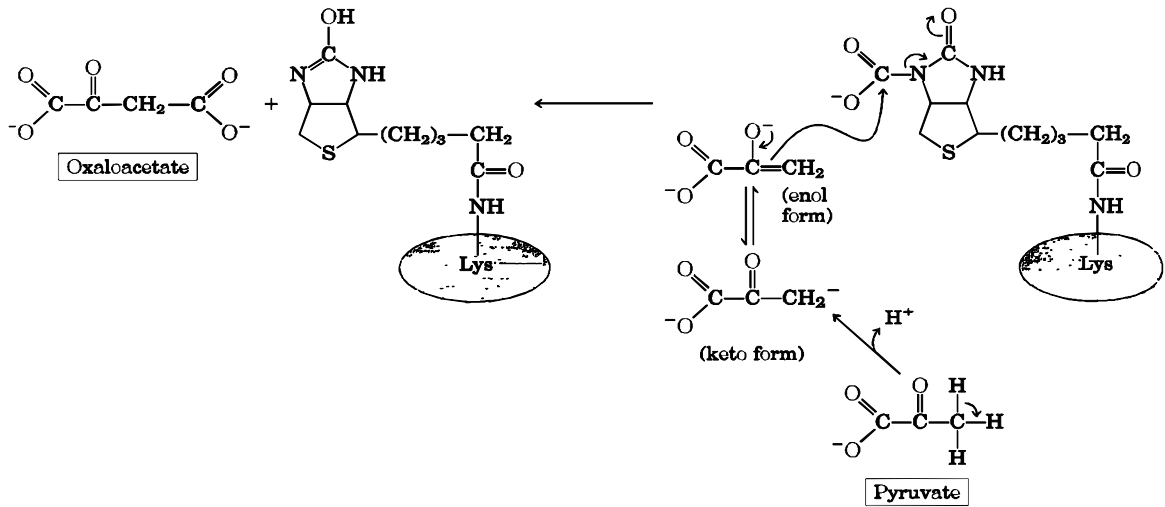
Biotin organizmada karboksilasyon yapan yani bir moleküle CO₂ bağlanmasını katalize eden karboksilaz enzim sistemlerinin prostetik grubu olarak bulunur; enzimdeki lizin kalıntılarının ε-amino grubu ile amid bağı yapmak suretiyle enzime kovalent olarak bağlanmıştır ki bu şekli *biositin* olarak adlandırılır:



Karboksilasyon olayında ilk basamak, bir karboksilat iyonunun biotinin Nⁱ- atomuna bağlanıp aktif bir ara madde olan karboksibiotin-enzim oluşturmasıdır:



Daha sonra karboksil grubu karboksibiotin-enzim üzerinden substrata transfer edilir:

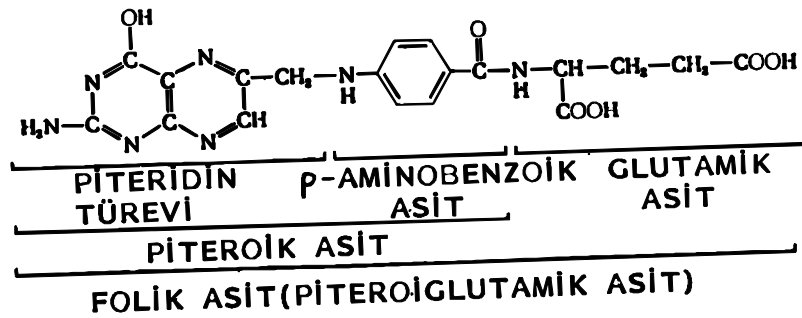


İnsanlarda günlük biotin ihtiyacı 150-300 µg kadardır. İnsanlarda bağırsak bakterileri biotin sentez ettiklerinden biotin eksikliği pek oluşmaz. Ancak %30 oranında çiğ yumurta akı içeren bir diyetle beslenenlerde 5-7 hafta sonra dermatitis, deri ve mukozaların şişmesi, uyuşukluk, bulantı, kas ağrıları, anemi, hiperkolesterolemi gibi biotin eksikliği belirtileri ortaya çıkar. Yumurta akında bulunan ve *avidin* adı verilen bir glikoprotein, biotin ile birleşerek sindirilemeyen ve dolayısıyla bağırsaktan emilemeyen bir kompleks meydana getirir; yumurta pişirilince avidin denatüre olduğu için biotini bağlayamaz ve bu etki ortadan kalkar.

Tavuk ve kedinin günlük besininde bulunması gereken biotin miktarı 0,1-2 mg arasındadır. Biotin eksikliği, piliç, sıçan, kobay, tavşan, köpek ve maymunda karakteristik deri değişikliklerine ve büyümede duraklamaya neden olur; pullu dermatitis ve yağ bezlerinin bozukluğu sonucu sebore ve ayrıca alopesi görülür; hayvanlar bir zırh ile örtülü görünüm alırlar.

Folik asit

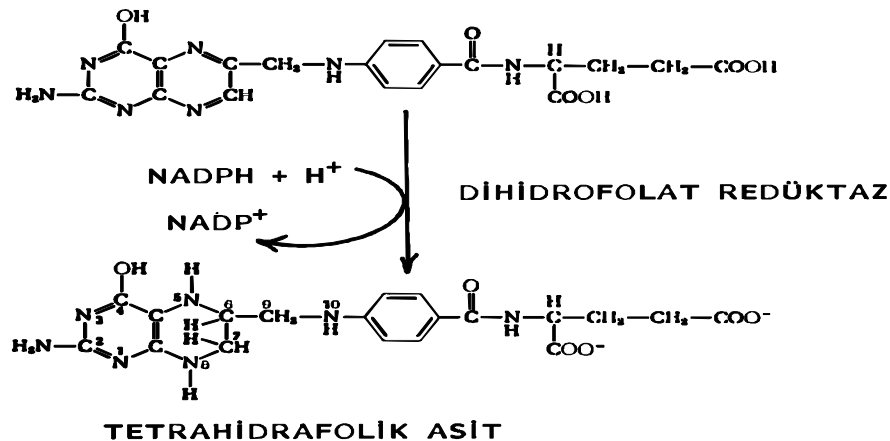
Folik asit, pteroilmonoglutamik asittir; pteroiik asit kısmı, birbirine metilen köprüsü ile bağlı substitue bir pteridin halka sistemi ve p-aminobenzoik asitten (PABA) ibarettir:



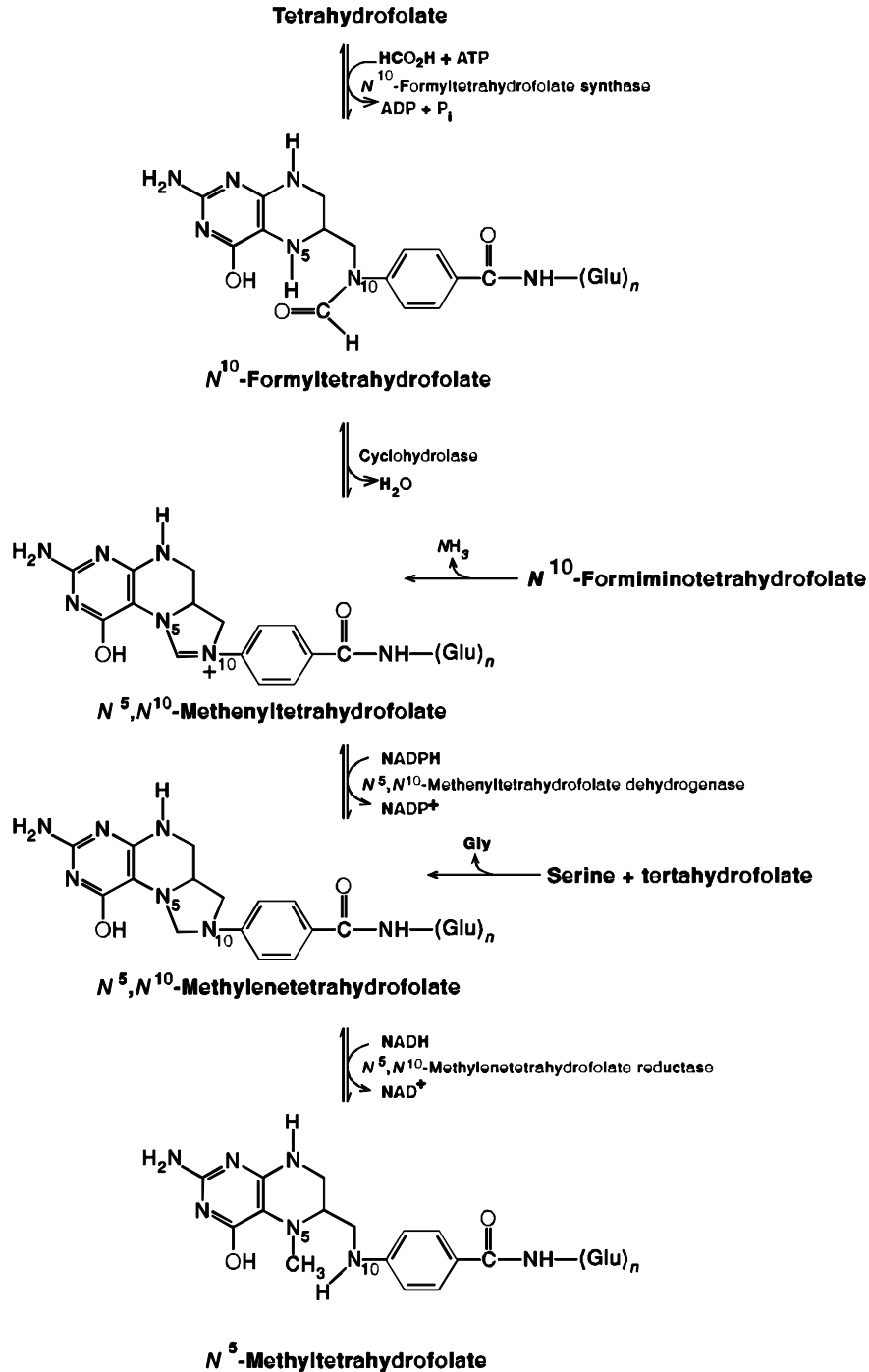
Folik asit, doğada en çok yeşil yapraklarda ve karaciğerde bulunur; pişirmekle besinlerdeki folik asidin yarısı kaybolur.

Folik asit bitkilerde γ -glutamil bağları ile bağlanmış pteroilheptaglutamat şeklinde, karaciğerde ise pteroilpentaglutamat şeklinde bulunur. Pteroilheptaglutamat ve pteroilpentaglutamat, spesifik bir grup ince bağırsak enzimi ile parçalanırlar ve folik asit, pteroilmonoglutamat şeklinde ince bağırsaktan emilir.

İnce bağırsaktan emilen folik asidin büyük kısmı bağırsak hücresi içinde 7,8-dihidrofolat (H_2 -folat) üzerinden 5,6,7,8-tetrahidrofolata (H_4 -folat) indirgenerek aktiflenir:

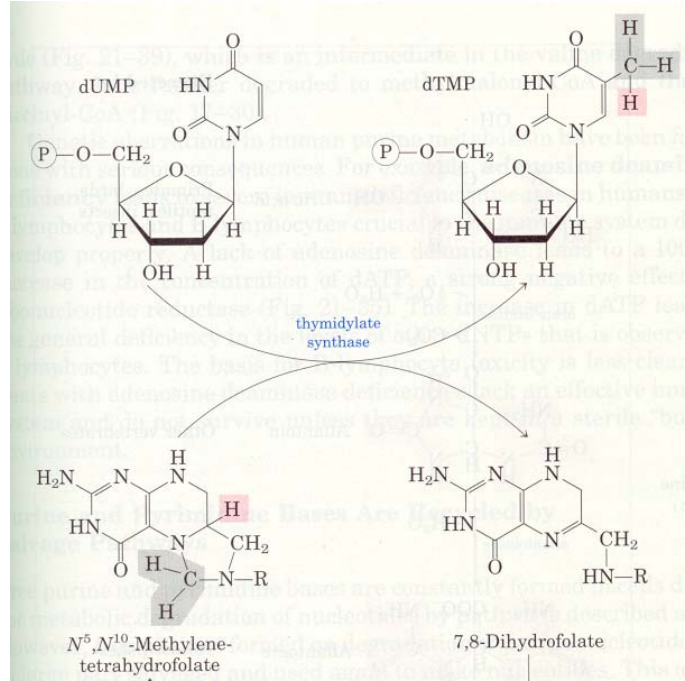


Tetrahydrofolik asit, metil ($-\text{CH}_3$), hidroksimetil ($-\text{CH}_2\text{-OH}$), metilen ($-\text{CH}_2-$), metenil ($-\text{CH}=\text{}$), formimino ($-\text{CH}=\text{NH}$), formil ($-\text{CHO}$) gibi tek karbon atomlu grupların bir molekülden diğerine aktarılmasını sağlayan enzimlerin kofaktörüdür. Tek karbon atomlu gruplar tetrahydrofolik asidin 5 veya 10 numaralı azot atomlarına (N^5 veya N^{10}) veya her ikisine ortak olarak ($\text{N}^5, \text{N}^{10}$) bağlanabilirler ve tetrahydrofolik asidin taşıdığı tek karbon atomlu gruplar enzimatik reaksiyonlarla birbirlerine dönüşebilirler:



$\text{N}^5, \text{N}^{10}$ - metilentetrahydrofolat, tetrahydrofolat metabolizmasında çok önemli bir rol oynar; başlıca serin ile tetrahydrofolat arasındaki reaksiyon sonucu oluşur; tetrahydrofolat için tek karbon atomlu grupların başlıca kaynağı serindir. $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ - metilentetrahydrofolat, DNA

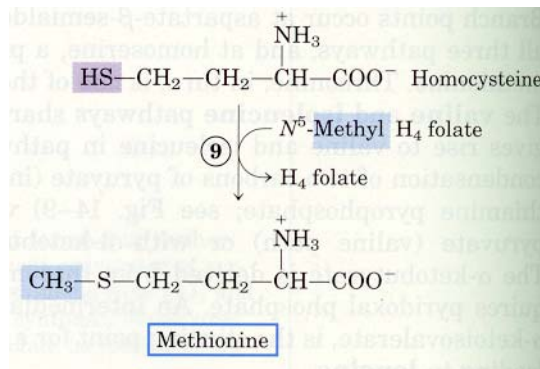
sentezi için gerekli bir ön madde olan timidilat oluşması için 2ⁱ-deoksiuridilata metil grubu sağlar:



Timidilat oluşması, tetrahidrofolatın oksidasyon ile dihidrofolata dönüşmesini sağlayan tek bir karbon atomlu grup transferi reaksiyonudur.

N⁵-formiminotetrahidrofolat, tetrahidrofolata histidinin yıkılması sırasında oluşan formiminoglutamat (FİGLU) tarafından formimino grubunun transferiyle oluşur ki folik asit eksikliğinde histidinin ağızdan verilmesi durumunda N⁵-formiminotetrahidrofolat oluşamaz ve FİGLU birikimi olur. *Folik asit eksikliğinin tanısı için histidin yüklemesi yapılır; folik asit eksikse biriken FİGLU idrarla atılır ve idrarda saptanır.*

N⁵-metiltetrahidrofolat, genellikle tetrahidrofolata metil kaynakları olan kolin ve betainden metil transferi ile oluşur. Bu olay bağırsak hücresi içinde olmaktadır ki sağlıklı insanlarda ağız yoluyla folik asit alındıktan sonra plazmada N⁵-metiltetrahidrofolat geçici olarak artmaktadır. N⁵-metiltetrahidrofolat, vitamin B₁₂ varlığında homosisteine metil vericisi olarak hareket eder:



Vitamin B₁₂ ve diğer bazı faktörlerle birlikte folik asit, kan hücrelerinin yapımının düzenlenmesinde görev yapmaktadır ki folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliğinde megaloblastik anemi ortaya çıkar.

N¹⁰-tetrahidrofolat, purin sentezinde görev alır.

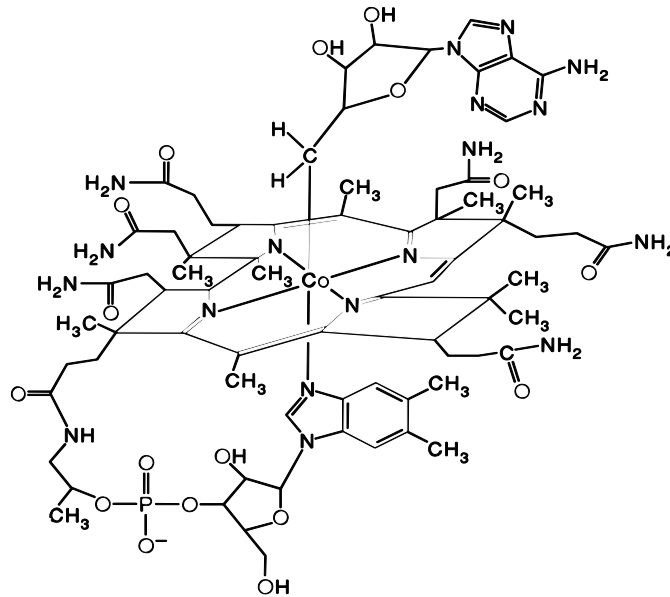
Folik asit bitkilerde ve hayvanlarda yaygın olduğundan eksiklik haline pek rastlanmaz. Sıçanlarda folik asit eksikliği, diyetle sulfonamid eklemek suretiyle, olasılıkla bağırsak bakterileri tarafından p-aminobenzoik asitten folik asit sentezinin inhibisyonu sonucu olarak kolaylıkla oluşturulabilir. Folik asit eksikliğinde pürin biyosentezi ve dolayısıyla nükleik asit biyosentezi bozulur ki bu, kan tablosuna yansır; megaloblastik anemi, lökopeni ve trombositopeni ortaya çıkar. *Folik asit eksikliğinin lökosit oluşumunu önlediğinin gözlenmesi, folik asit antagonistlerinin lösemi tedavisinde kullanılmasına yol açmıştır; aminopterin ve bunun N¹⁰-metil türevidir olan ametopterin, folik asit antagonistleri olarak pürin sentezini ve dolayısıyla lösemideki lökosit proliferasyonunu önlerler.*

Folik asit eksikliğinde piliçlerde büyümenin durakladığı, eritrosit, lökosit ve trombosit sayılarının azaldığı gözlenir; memeli hayvanlarda lökopeni, megaloblastik anemi, iştah kaybı, gingivitis, diyare ve kaşeksi görülür.

Tavuk, köpek ve kedinin günlük yeminde bulunması gereken folik asit miktarı 0,04-1 mg arasındadır.

Vitamin B₁₂ (kobalamin, ekstrinsik faktör)

Vitamin B₁₂, yapısında porfirin halka sistemine benzeyen korrin halka sistemi ve bir nükleotid bulunan kırmızı renkte ve kristalli bir bileşiktir. Vitamin B₁₂, sadece özel şartlarda izole edilebilir ve genellikle izolasyon artefaktı olarak kobalta bir siyano (-CN) grubu bağlı bulunur ki bakteriyel fermantasyon yoluyla elde edilen doğal vitamin B₁₂, **siyanokobalamin** olarak bilinir. *Hayvanlar ve bitkiler siyanokobalamini sentez edemezler.* Normal hayvan karaciğerinde kobalamin, metilkobalamin, 5⁺-deoksiadenozilkobalamin ve hidroskobalamin halinde bulunur. 5⁺-deoksiadenozilkobalamin, koenzim B₁₂'dir ki bu bileşikte 5⁺-deoksiadenozil grubunun C-5⁺ atomu, merkezdeki kobalt atomuna kovalent bir bağ ile bağlıdır:

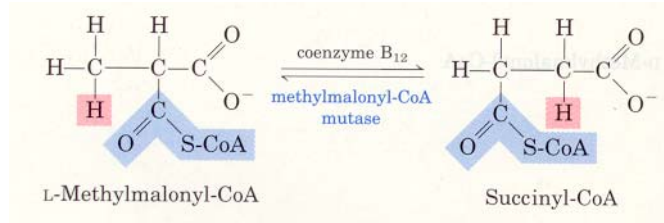


Vitamin B₁₂ etkisini gösteren maddeler en çok karaciğer ve böbrekte olmak üzere et, süt, yumurta ve balıkta bulunur; bağırsak bakterileri de vitamin B₁₂ sentezleyebilirler.

Vitamin B₁₂, ileumdan reseptör yerler aracılığıyla emilir. Vitamin B₁₂'nin emilimi için, kobalaminin mide mukozasının paryetal hücreleri tarafından salgılanan ve ileri derecede spesifik bir glikoprotein olan **intrinsik faktöre** bağlanmış olması gerekir. *Tükürük bezleri ve mide tarafından salgılanan, R proteinleri diye bilinen proteinler asit pH'da intrinsik*

faktörden 50 kat sağlam bir şekilde kobalamini bağlarlar. R proteinlerinin bağladığı kobalamin, pankreas kökenli proteazlar tarafından R proteinlerinin parçalanması suretiyle serbestleştirilir ve sonra intrinsik faktöre bağlanır. Pankreas yetmezliğinde kobalamin molekülleri normal emilim için intrinsik faktöre bağlanmak üzere R proteinlerinden serbestleşemezler ve vitamin B₁₂ emilemez. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ile mukozasını geçerken intrinsik faktör serbest bırakılır ve kobalamin, **transkobalamin II** denen bir taşıyıcı proteine transfer olur. Kobalamin-transkobalamin II kompleksi, spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanır ve endositoz yoluyla hücreye girer; hücre sitoplazması içinde kobalamin, hidrokobalamin halinde serbestleşir. **Transkobalamin I** denen bir başka taşıyıcı protein, vitamin B₁₂'nin çoğunu sitoplazmada taşır ki transkobalamin I'in karaciğerde vitamin B₁₂'yi depo etme görevi olduğu gösterilmiştir. Karaciğerde depolanan kobalamin, safra içinde salgılanır ve enterohepatik dolanıma katılır ki enterohepatik dolanımın bozulduğu durumlarda eksojen kobalamin gereksinimi artar.

Vitamin B₁₂'nin metabolizma reaksiyonlarında etkili olan şekli koenzim B₁₂'dir. Koenzim B₁₂, metiyonin biyosentezinde, metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşümünde ve ribonükleotidlerin deoksiribonükleotidlere indirgenmesinde rol alır:



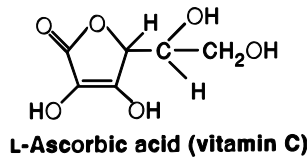
Megaloblastik anemide gözlenen nörolojik bozukluk, nisbi bir metiyonin eksikliğine bağlı sekonder bir olay olabilir.

Mideden yeterli intrinsik faktör salgılanmadığı durumlarda vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı **pernisyöz anemi** diye tanımlanan megaloblastik anemi tablosu ortaya çıkar. Hayvansal kaynaklı besinlerle beslenmeyen insanlarda da vitamin B₁₂ eksikliği gözlenmiştir; insanlarda günlük vitamin B₁₂ ihtiyacı 2,5 µg kadardır.

Domuz, tavuk ve köpekte günlük besinde bulunması gereken vitamin B₁₂ miktarı 7-30 µg arasındadır. Hayvanlarda doğal olarak meydana gelmiş vitamin B₁₂ eksikliği saptanmamıştır. Vitamin B₁₂ eksikliğinde domuzlarda büyümenin durduğu, ishal, kusma, hareket bozuklukları, ağız mukozasında yangı; genç tavuklarda büyümenin durduğu, yetişkin tavuklarda yumurta veriminde ve yumurtadan kuluçka çıkmasında azalma görülür.

Vitamin C (askorbik asit)

Askorbik asit, kimyasal yapı bakımından gulonik asidin endiol laktonudur:



Askorbik asit, suda çözünen vitaminler arasında en az stabil olanıdır, ısıtmaya karşı özellikle labildir.

Askorbik asit, insanlarda ve diğer primatlarda ve kobayda esansiyeldir; incelenen diğer bütün hayvanlarda ve bitkilerde D-glukozdan, glukuronik asit üzerinden sentezlenir. Askorbik asit,

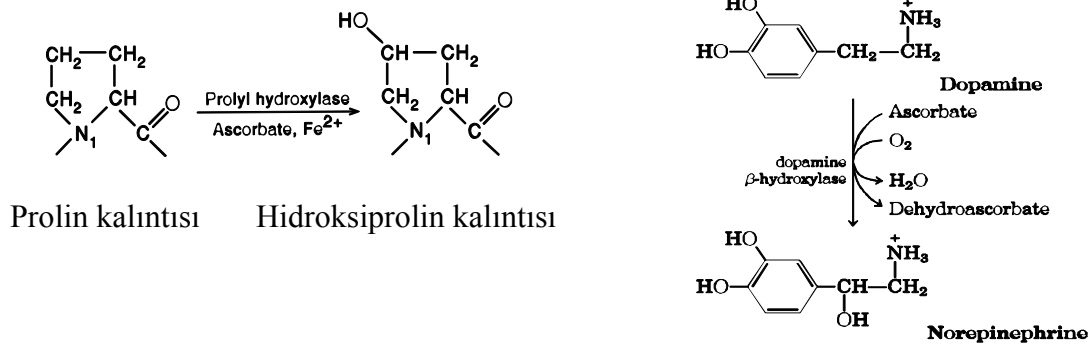
memelilerde karaciğerde; kuşlar, kurbağalar ve sürüngenlerde ise böbreklerde sentezlenir. *Mikroorganizmalar askorbik aside gereksinim duymazlar ve sentez etmezler.*

Hayvansal dokulardan böbrek üstü bezi, karaciğer ve süt en yüksek askorbik asit konsantrasyonuna sahiptir. Bitkiler aleminde en önemli askorbik asit kaynakları yeşil sebzeler, meyveler, domates, acısız bir kırmızı biber olan paprika ve turuncgillerdir.

Askorbik asit, ince bağırsaklardan kolayca emilir ki hücre zarını geçmesi, olasılıkla lipide çözünebilir dehidroaskorbik asit şeklinde olur; dehidroaskorbik asit hücre içine girdikten sonra askorbik asit şekline indirgenir.

İnsanlarda kan plazmasındaki askorbik asit miktarı %1 mg kadardır; fazla miktarda askorbik asit alınmasından sonra %1,5 mg olan böbrek eşiğini aşabilir. Ağız yoluyla 9 gram askorbik asit alınmasından sonra idrarla atılan oksalik asit iki katına çıkar; askorbik asit insanda oksalata çevrilebilir ve idrarla atılan oksalatın kalsiyum tuzu böbrek taşları oluşturabilir.

Askorbik asit, bazı oksidoredüksiyon olaylarında kosubstrat olarak görev alır; tirozin metabolizmasında dopaminden noradrenalin sentezi, tirozin metabolizmasında p-hidroksi fenil pirüvatın homogentizata oksidasyonu ve homogentizatın maleoylasetoasetata oksidasyonu, karnitin biyosentezi, kolesterolden primer safra asitlerinin sentezi, kollajen sentezinde prolinin hidrosilasyonu, folik asidin H₄-folata enzimatik indirgenmesi olaylarında etkilidir:



Askorbik asit, demirin ince bağırsaklardan emilimini ve depolardan mobilizasyonunu artırır; glukozdan glikojen oluşumunda önemli rol oynadığı bildirilmiştir; antienfeksiyöz etkisinden de söz edilmektedir.

İnsanlarda günlük askorbik asit gereksiniminin 30-40 mg olduğu kabul edilir; süt çocuklarında 30 mg yetişkinlerde 70 mg olduğunu kabul edenler de vardır. Gebelik ve laktasyon sırasında, stres ve ateş hallerinde askorbik asit gereksinimi artar.

Askorbik asit eksikliğinde insanlarda **skorbüt hastalığı** meydana gelir. Skorbüt hastalığında, kollajen metabolizması bozukluğuna bağlı olarak kemik yapımı ve büyümesinde değişiklikler; subperiosteal kanamalar; dişlerin gevşemesi ve düşmesi; deride sertlik ve çatlaklar görülür. Gizli askorbik asit eksikliğinin belirtileri, ilkbahar yorgunluğu, enfeksiyonlara yakalanma riskinin artmasıdır. Vitamin C eksikliğinde sekonder bir H₄-folat eksikliği de gelişebilir.

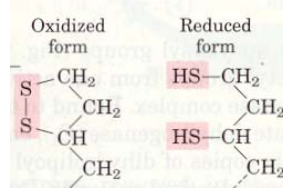
Kronik olarak aşırı derecede yüksek doz Vitamin C alınması, kalsiyum oksalat taşları oluşmasına ve gastrointestinal kanaldan diğer vitaminlerin ve ilaçların emilmesinin engellenmesine neden olabilir.

Askorbik asit eksikliği olan hayvanlar iştahlarını kaybederler, eklemleri şişer ve duyarlılık kazanır; arka ayaklarını uzatarak yatarlar.

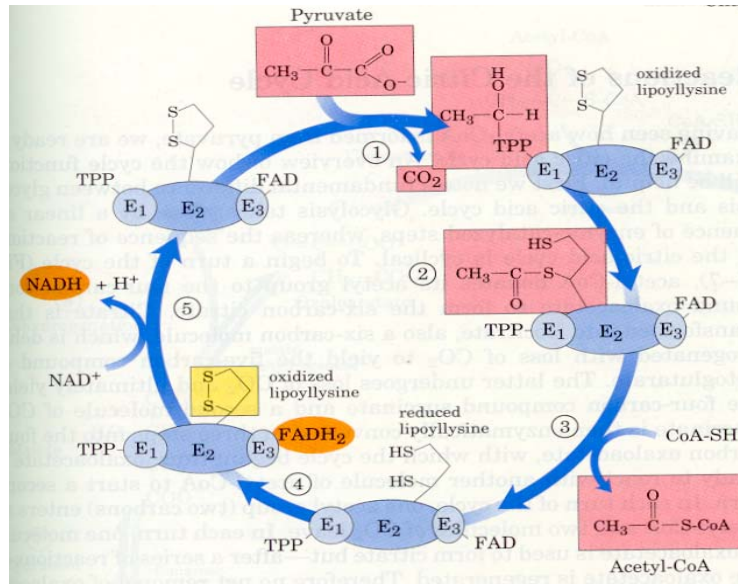
Vitamin benzeri bileşikler

α -Lipoik asit (tiyoktik asit)

α -Lipoik asit, kükürtlü bir yağ asididir:



α -Lipoik asit, piruvat dehidrojenaz ve α -ketoglutarat dehidrojenaz multienzim komplekslerinde yer alan *dihidrolipoil transasetilaz* enziminin koenzimidir; enzimdeki lizin kalıntılarının ϵ -amino grubu ile amid bağı yapmak suretiyle enzime kovalent olarak bağlanmıştır. Piruvat dehidrojenaz multienzim kompleksi, piruvatın oksidatif dekarboksilasyonu ile asetil-CoA'ya dönüşümünü katalizler:



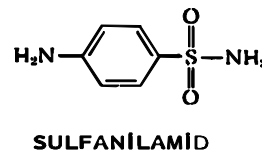
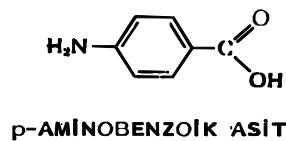
α -ketoglutarat dehidrojenaz multienzim kompleksi, α -ketoglutarattan süksinil-CoA oluşumunu katalizler; piruvat dehidrojenaz multienzim kompleksi ile analogdur.

α -Lipoik asit, bütün canlı varlıklarda bulunur ve çok az miktarı etkilidir. Deney hayvanlarında α -Lipoik asidin eksiklik hali meydana getirilememiştir ve insanlarda α -Lipoik asit eksikliği ile ilgili herhangi bir belirti saptanmamıştır.

PABA (para amino benzoik asit)

PABA, folik asit sentez eden mikroorganizmalar için gerekli bir besinsel faktördür; ince bağırsaklarında folik asit sentezi gerçekleşen canlılara PABA verilmesi folik asit eksikliğini önemli ölçüde ortadan kaldırdığı için önemlidir.

Folik asit sentezi sırasında PABA ile sulfonamidler yarışır:

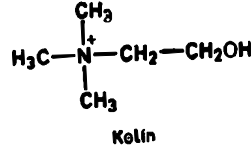


Sulfonamidler PABA'dan folik asit sentezini kompetitif olarak inhibe ederler. PABA yerine sulfonamid kullanan bakterilerin üremesi durur. Ortama fazla miktarda PABA eklenmesi durumunda bakteriler tekrar üremeye başlarlar.

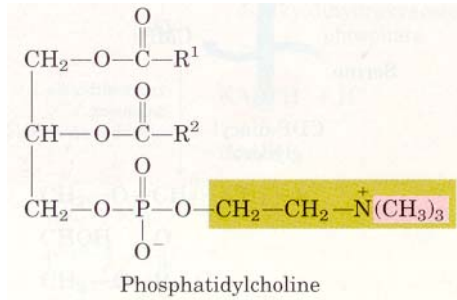
PABA, tahıllar, karaciğer, böbrekler ve bira mayasında büyük miktarlarda bulunur.

Kolin

Kolin, trimetilamino etanol yapısında bir maddedir:



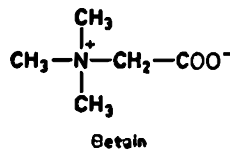
Kolin, vücutta metiyonin varlığında serinden sentezlenir; fosfatidilkolinin yapı taşı olarak yaygın şekilde bulunur:



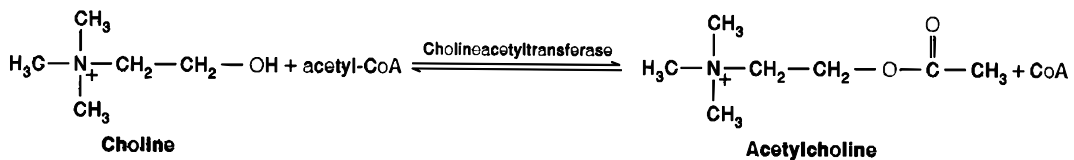
Kolin, doğada serbest halde bulunmaz; fosfatidilkolinin ve asetilkolinin yapısında yer alır. Sinir dokusu, bez dokuları, yumurta sarısı, soya fasulyesi yağı gibi bitkisel yağlar bol miktarda kolin içerirler.

Kolin memeli hayvanlara ağızdan bol miktarda verilirse bağırsak bakterileri tarafından bir kısmı değiştirilir ve balıkhanelerin kokusunu oluşturan madde olan trimetilamin $[\text{N}(\text{CH}_3)_3]$ halinde idrarla atılır.

Kolin, oksitlenerek iyi bir metil vericisi olan betaine (trimetil glisin) dönüşebilir:



Kolin, kolinasetiltransferaz yardımıyla asetil-CoA tarafından asetillendirilir ve asetilkolin oluşur:



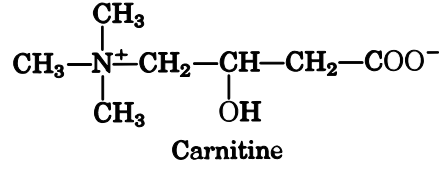
Asetilkolin, beyin-sinir sistemi ve kaslarda oluşur; parasempatik sinir sistemi nörotransmitteri olarak işlev görür; eritrositlerde ve plasentada da sentez edilip asetilkolin esterase tarafından yıkılması başka rollerinin de olduğunu düşündürür.

Kolinden yoksun sıçanların karaciğerlerinde uzun zincirli yağ asitlerinin karbondioksitde oksitlenmesi bozulur; karaciğer yağlanması olur. Fakat kolin eksikliği, düşük protein

diyetindeki hayvanlarda yağlı karaciğerin tek sebebi değildir. Kolinden yoksun sıçanlarda hemorajik böbrek de görülür; fakat kesin sebebi belli değildir.

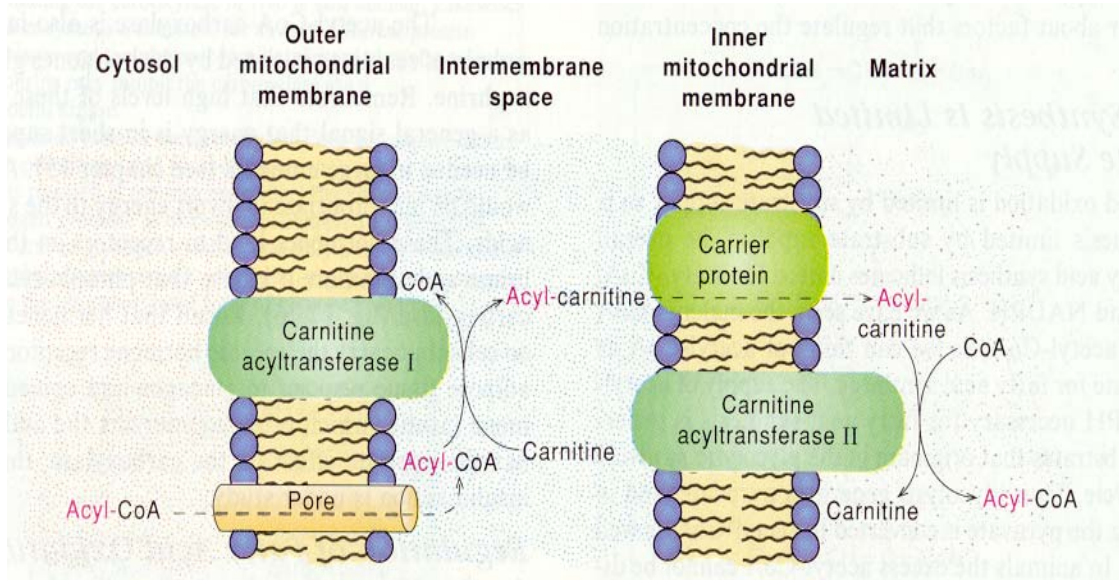
Karnitin (vitamin T)

Karnitin, kimyasal yapı olarak β -hidroksi- γ -trimetilamonyum butirattır:

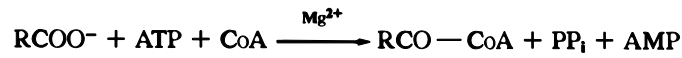


Karnitin, lizin ve metiyonin amino asitlerinden sentez edilebilmektedir; özellikle kaslarda boldur.

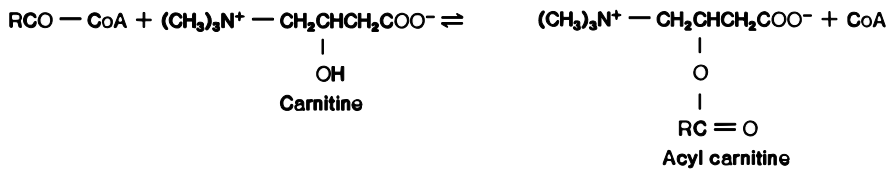
Karnitin, özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonla yıkılmak üzere sitoplazmadan mitokondri içine transportunda görev alır:



Hücreye giren yağ asidi, sitozolde ATP'den sağlanan enerji ve açıl-CoA sentetaz etkisiyle yağ açıl-CoA haline dönüşerek aktiflenir:



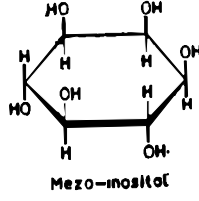
Yağ açıl-CoA'daki yağ açıl grubu, mitokondri iç membranının dış yüzü ile ilişkili karnitin açıltransferaz I tarafından katalizlenen bir reaksiyonla karnitine aktarılır ve yağ açıl-karnitin oluşur:



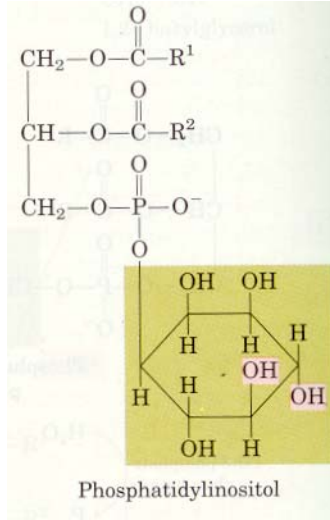
Yağ açıl-karnitin, taşıyıcı protein etkisi ile mitokondri içine taşınır ve burada karnitin açıl transferaz II tarafından katalizlenen bir reaksiyonda CoASH ile reaksiyona girer; mitokondriyal matrikste yağ açıl-CoA yeniden oluşurken karnitin serbest kalır.

İnozitol (Miyoinozitol, mezoinozitol)

İnozitol, heksahidroksisikloheksan yapısında bir monosakkarit alkolüdür.



İnozitol, kas şekeri olarak tanınır; fosfatidilinozitol gibi fosfolipidlerin bileşiminde ve kas, kalp, karaciğer gibi dokularda serbest halde bulunur.

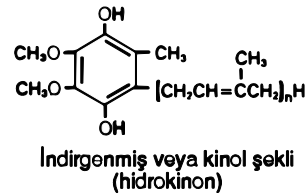
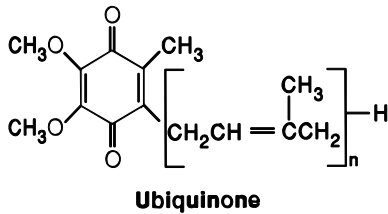


İnozitolün içerdiği alkol grupları ester oluşturabilir; inozitolün bitkilerde bulunan ve fosforik asitle heksafosfat halinde esterleşmiş şekline **fitik asit** denir. Fitik asidin en önemli özelliklerinden biri kalsiyum ve magnezyum iyonları ile suda çözünmeyen tuzlar oluşturmasıdır; bundan dolayı kalsiyum ve magnezyumun bağırsaklardan emilmesini azaltır.

Miyoinozitolün insanlardaki durumu iyi bilinmemektedir; insanlarda inozitol eksiklik belirtilerine rastlanmamıştır. İnozitolün birçok hayvanın beslenmesinde gerekli olduğu kabul edilir; hayvan deneylerinde inozitol eksikliği halinde farelerde büyümenin durduğu, kılların döküldüğü, “**gözlüklü göz**” görünümü ve laktasyonda azalma görülür.

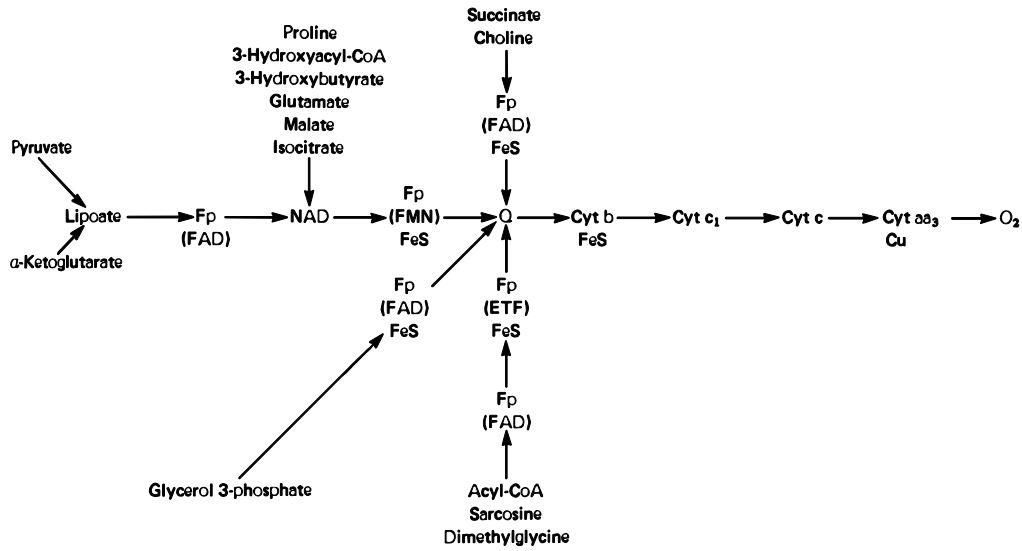
Koenzim Q (ubikinon)

Koenzim Q, mitokondriler içinde aerobik koşullarda okside kinon şeklinde ve anaerobik koşullarda redüe kinol şeklinde bulunur:



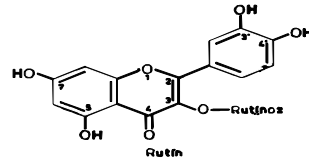
Ubikinon, kolesterol sentez yolunda asetil-CoA'dan mevalonat ve farnezilpirofosfat üzerinden sentez edilir.

Ubikinon, biyolojik oksidasyon zincirinde yer alır; solunum zinciri içinde, solunum zincirine bağlı bulunan başka substratlardan türeyen indirgeyici ekvalanlar için toplayıcı bir noktadır:



Bioflavinoidler (vitamin P)

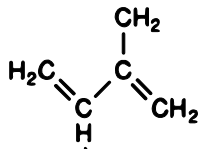
Kobaylar üzerinde yapılan deneylerde saf askorbik asidin kanamaların tedavisinde turunçgiller sınıfındaki meyvelerin öz suyundan daha az etkili olduğu görülünce bu meyvelerin askorbik asitten başka etkili madde daha içerdiği sonucuna varılmıştır. Böyle bir madde ilk kez bir tür kırmızı biber olan paprikada bulunduğu ve kapiller duvarlarının permeabilitesi üzerine etki ettiği için buna P vitamini denmiştir; sentetik vitamin C ile iyileşmeyen kapiller kanamalarının limon öz suyu ile iyileşmesi dolayısıyla da *sitrin* adı verilmiştir. Doğada P vitamini etkisini gösteren rutin, kuersetin, hesperidin, eskülin, apijenin gibi birçok madde vardır ki içlerinde en etkili olanı *rutin*dir:



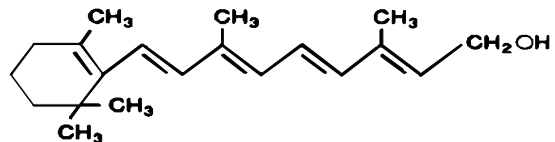
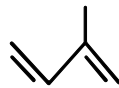
Yağda çözünen vitaminler

Vitamin A (Retinoidler)

Vitamin A, dört izopren molekülünden kurulmuş bir polienalkol olan retinolün biyolojik aktivesini gösteren bir grup bileşiği ifade eden jenerik bir terimdir. Retinol yapısı için izoprenlerden ikisi β -iyonon halkasını diğer ikisi yan zincir oluşturmuştur:



İzopren ünitesinin 2 ayrı şekilde belirlenmesi.

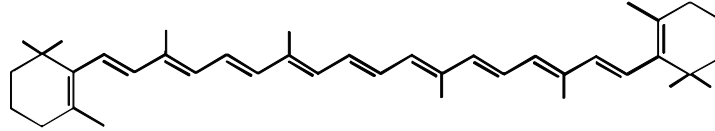


Retinol

Son yıllarda retinolün hem doğal şekillerini hem de sentetik analoglarını anlatmak amacıyla *retinoidler* terimi kullanılmaktadır.

Vitamin A, saf halde açık sarı kristaller halindedir; suda çözünmez, lipidlerde ve organik çözücülerde çözünür; ısıya karşı az duyarlıdır; UV ışık tarafından harap edilir; oksijene karşı dayanıklıdır. Vitamin A molekülündeki çift bağlar ışıkta hava oksijeni tarafından kolaylıkla oksitlenebilir ve vitamin A aktivitesi kaybolur; doğal besinlerdeki vitamin A, vitamin E gibi antioksidanlar tarafından korunur.

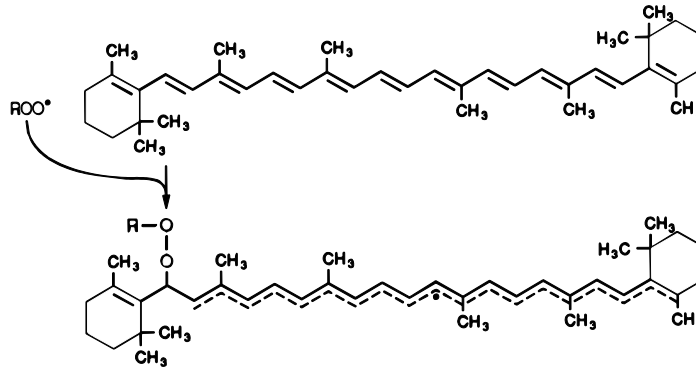
Vitamin A, hayvanlarda retinolün uzun zincirli yağ asidi esterleri halinde, bitkilerde ise bir provitamin olan ***β*-karotenler** halinde bulunur:



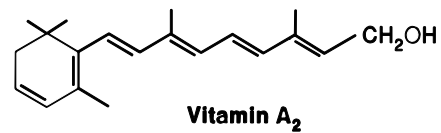
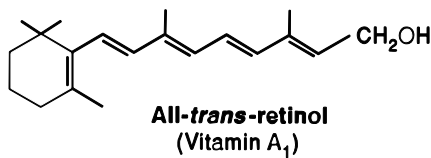
***β*-Carotene**

1 IU vitamin A, 0,03 µg vitamin A'ya veya 0,6 µg *β*-karotene denktir.

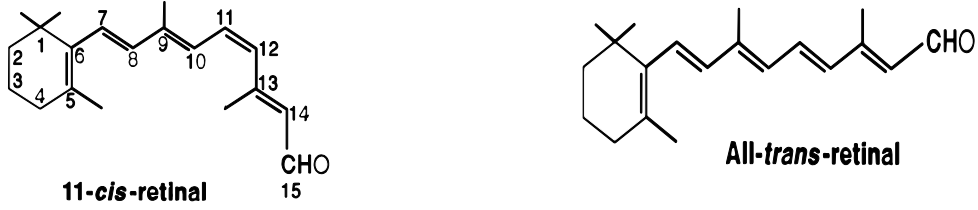
β-karoten bir antioksidandır; oksijenin düşük parsiyel basınçlarında serbest peroksit radikallerinin dokularda yakalanmasında bir rol oynayabilir ve böylece daha yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkili olan vitamin E'nin antioksidan etkilerini tamamlar:



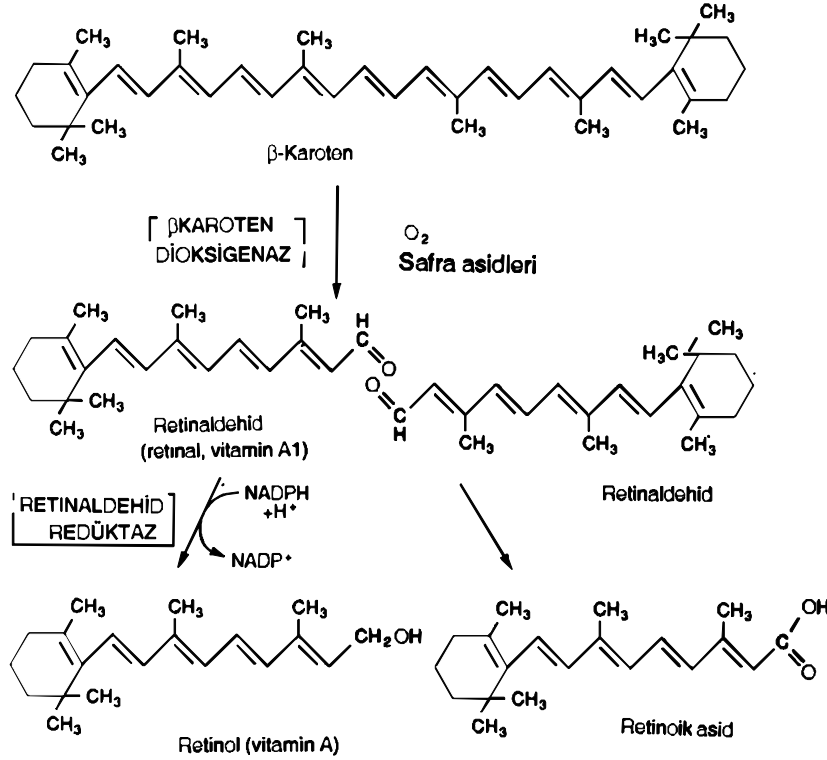
En yüksek vitamin A konsantrasyonu, deniz balıkları karaciğer yağındadır. Kolostrum, süt, tereyağı ve yumurta sarısı da önemli vitamin A kaynaklarıdır. Yaz taze sütü kış taze sütünden yaz tereyağı kış tereyağından daha çok vitamin A içerir. Havuç, otlar, yeşil ve kurutulmuş yonca *β*-karotenler bakımından oldukça zengindirler. Tatlı su balıklarında vitamin A, vitamin A₂ şeklindedir ki bunda iyonan halkasının 3 ve 4 numaralı karbon atomları arasında ikinci bir çift bağ bulunur:



Ağız yoluyla alınan retinol esterleri, ince bağırsak lümeni içinde hidroliz olur ve retinol ince bağırsaklardan doğrudan emilir. Ağız yoluyla alınan *β*-karotenler, safra tuzları varlığında moleküler oksijen kullanılmasıyla enzimatik olarak parçalanırlar ve 2 molekül retinal oluşur:



Retinal, bağırsak mukozası içinde NADPH kullanan spesifik bir redüktaz tarafından enzimatik olarak retinole indirgenir; küçük bir miktarı da retinoik aside okside olur:

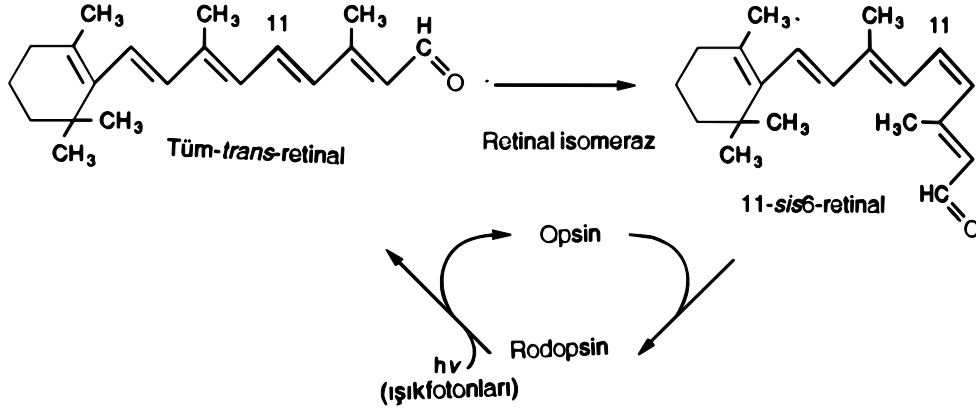


Retinoik asit, portal sistem yoluyla emilir; epoksitler gibi daha polar bileşiklere metabolize olarak idrar ve safra içinde vücut dışına atılır; karaciğer ve diğer dokularda depolanmaz.

Retinol, emildikten sonra uzun zincirli doymuş yağ asitleriyle yeniden esterleşir ve kan dolaşımına girer. Retinil esterler, kan dolaşımından hemen hemen yalnızca karaciğer tarafından alınırlar; hepatositlerde hidroliz edilirler ve sonra karaciğer lipid damlacıkları içinde depo edilmek üzere retinil palmitat olarak yeniden esterleştirilirler. Karaciğerde depo edilen retinol, kendi esterlerinin hidrolizi ile serbestleşir, hepatosit içinde sentez edilen aporetinol bağlayıcı proteine bağlanarak mobilize olur ve hedef dokulara holoretinol bağlayıcı protein ile taşınır ki **retinol bağlayıcı proteinin** kapasitesi aşıldığında hücreler serbest retinol ile karşılaştığında vitamin A toksisitesi oluşur.

Vitamin A'ya ait hedef hücrelerin büyük kısmı retinolü retinale ve retinoik aside metabolize etme yeteneğindedirler; ancak retinoik asit hücre içinde tekrar retinale veya retinole indirgenemez.

Retinol, retinal ve retinoik asidin kendilerine özgü biyolojik fonksiyonları vardır: **Retinol**, olasılıkla bir hormon olarak işlev görür. **Retinal**, görme pigmenti rodopsinin gerekli ön maddesidir:



Retinoik asit ve metabolitleri, epitel farklılaşması üzerinde etki gösterirler ve glikoproteinlerin sentezinde oligosakkarit taşıyıcıları olarak işlev görebilirler.

Vitamin A bütün ektoderm için koruyucu bir maddedir; deri, gözün korneası, solunum, sindirim ve ürogenital sistemlerin epitel dokusunun normal yapısı vitamin A'ya bağımlıdır. Bu etkiler, hiç olmazsa kısmen vitamin A'nın retinil fosfat şeklinde koenzim görevine bağlıdır. Çünkü derinin, mukozanın, bağ ve destek dokunun bütünlüğü devamlı glikoprotein sentezini gerektirir; retinil fosfat, glikoprotein sentezinde galaktoz ve mannoz kalıntılarının enzimatik transferine koenzim olarak katılır. Vitamin A, aynı zamanda bir büyüme faktörüdür; osteoblast aktivitesi ile osteoklast aktivitesini düzenler.

Vitamin A eksikliğinin erken belirtilerinden biri, karanlığa karşı adaptasyon bozukluğu ile karakterize **gece körlüğü** (niktalopi)'dir. Gece körlüğünde retinada rodopsin azalmıştır; rodopsinin yeniden sentez hızı düşmüştür. Normal insanlarda görme eşiği yani maksimal uyum için gerekli zaman 25 dakika olduğu halde gece körlüğünde bu hemen hemen 100 kat artar.

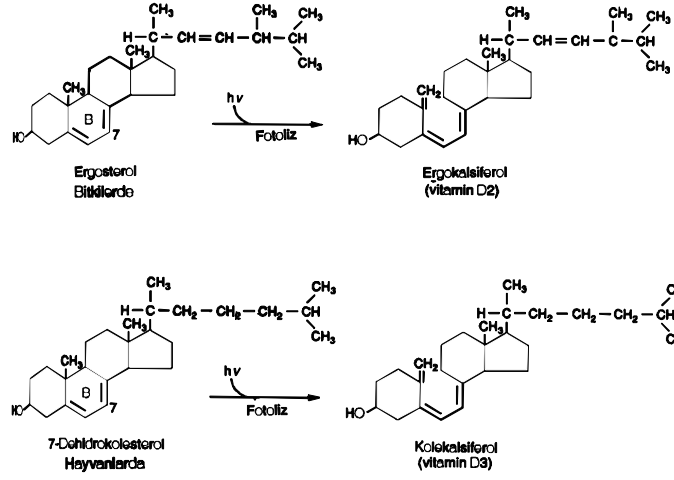
Günlük vitamin A gereksinimi 2-3 mg kadardır. Vitamin A'dan eksik diyetle beslenmede, 3-3,5 ay sonra kseroftalmi; 7 ay sonra gece körlüğü ve epitel oluşumunda bozukluklar başlıca eksiklik belirtilerini oluşturur; bütün dokularda epitel hücreleri çekirdeklerini kaybederek keratinleştirici bir metaplaziye uğrarlar; deride ter bezlerinin bozulmasına bağlı kuruluk ve kabalaşma; sık solunum yolu enfeksiyonu; böbrek taşı oluşumu; dişlerde ve kemikte anormal gelişmeler görülür.

Alınan günlük vitamin A miktarının normalin çok üstünde olması halinde **hipervitaminoz A** tablosu ortaya çıkar. Hipervitaminoz A durumunda özellikle kemiklerin epifiz sonundaki kıkırdak büyümesinde yavaşlama olur ve epifiz yarığı erken kapanır; osteoklast aktivitesinin kuvvetle uyarılmış olması sonucu olarak bütün iskelet sisteminde kendiliğinden kırılmaya eğilim göze çarpar. Bulantı ve iç kanamalar, genellikle ölüme götüren retinol-hipervitaminozun hastalık tablosudur.

Çeşitli hayvanlar aldıkları besinin kuru maddesinin kilosu başına 1-3 mg (300-10000 IU) vitamin A bulunmasına ihtiyaç gösterirler.

Vitamin D (Kalsiferoller)

Vitamin D, mayada ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D₂) UV ışık etkisiyle türemiş **ergokalsiferol (Vitamin D₂)** ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7-dehidrokolesterolden (provitamin D₃) UV ışık etkisiyle türemiş **kolekalsiferolün (Vitamin D₃)** ortak adıdır:



Evvelce vitamin D₁ olarak adlandırılan maddenin kalsiferollerin ve diğer sterollerin bir karışımı olduğu gösterilmiştir.

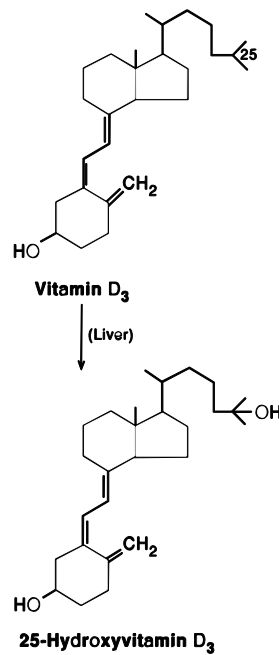
Vitamin D₂ ve Vitamin D₃, eşit biyolojik güce sahiptirler; 1 IU vitamin D, 0,05 µg kalsiferole denktir.

Vitamin D, renksiz ve kokusuz kristaller şeklinde bulunur; suda çözünmez, lipidlerde ve organik çözücülerde çözünür; ısıya ve havanın oksijenine karşı duyarlı değildir.

İnsanlarda ve yüksek hayvanlarda deri altı yağ dokusunda 7-dehidrokolesterolün fotolizi ve diyetle ağız yoluyla alım olmak üzere başlıca iki vitamin D kaynağı vardır. Vitamin D₂, mantar ve mayada fazla miktarda bulunur; vitamin D₃ en çok balıkların karaciğer yağlarında, az miktarda yumurta sarısı, süt ve tereyağında bulunur.

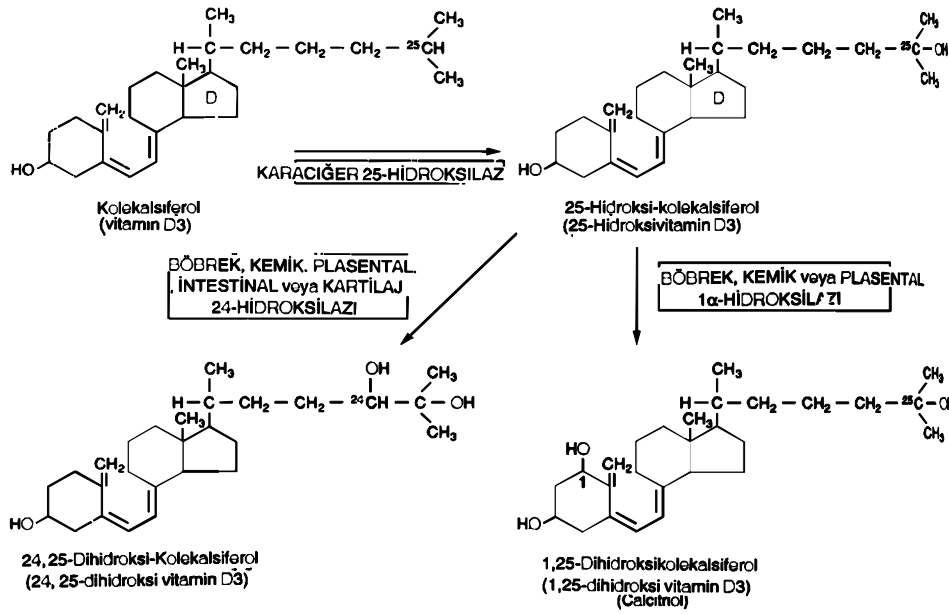
Diyetle alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃, ince bağırsakta misellere katılırlar ve proksimal ince bağırsaktan emilirler. Emilen vitamin D₂ ve vitamin D₃, spesifik bir globuline bağlı olarak kanla karaciğere taşınırlar.

Vitamin D₃, karaciğer hücresi mikrozomlarında spesifik bir vitamin D₃-25-hidroksilaz tarafından 25 nolu pozisyonda hidroksillenir; 25-hidroksi vitamin D₃ oluşur:



25-hidroksi vitamin D₃, vitamin D'nin kanda bulunan ve depo şeklidir; fizyolojik konsantrasyonda hedef dokular üzerine direkt etkisi yoktur. 25-hidroksi vitamin D₃'ün önemli bir kısmı enterohepatik dolanıma girer ki enterohepatik dolanımda bir bozukluk, vitamin D eksikliğine yol açabilir.

25-hidroksi vitamin D₃, böbrek tubuluslarında, kemikte ve plasentada bulunan spesifik bir mitokondrial enzim (25-hidroksi vitamin D₃-1α-hidroksilaz) etkisiyle 1 nolu pozisyonda hidroksilasyona uğrar ve en güçlü vitamin D metaboliti olan 1α,25-dihidroksi vitamin D₃ (**aktif vitamin D₃, kalsitriol**)'e dönüştürülür. 25-hidroksi vitamin D₃, bir başka mitokondrial enzim etkisiyle 24 nolu pozisyonda hidroksile olabilir ve 24,25-dihidroksi vitamin D₃'e dönüşebilir:



1α,25-dihidroksi vitamin D₃'ün oluşması, parathormon, serum fosfat düzeyi ve kendi düzeyi tarafından düzenlenir. Serum Ca²⁺ düzeyinin normal olduğu durumlarda 1α,25-dihidroksi vitamin D₃ düzeyi ile 24,25-dihidroksi vitamin D₃ düzeyleri yaklaşık olarak birbirine eşittir. Hipokalsemi durumunda paratiroidlerden parathormon salıverilişi artar; parathormon, böbreklerde 25-hidroksi vitamin D₃-1α-hidroksilaz aktivitesini ve dolayısıyla 1α,25-dihidroksi vitamin D₃ oluşumunu artırır; sonuçta 24,25-dihidroksi vitamin D₃ düzeyi oransal olarak azalır. Hipofosfatemi durumu, böbreklerde 1α,25-dihidroksi vitamin D₃ oluşumunu direkt olarak uyarak aynı sonuca neden olur. Hiperfosfatemi ve üremi durumlarında böbreklerde 1α,25-dihidroksi vitamin D₃ oluşumu inhibe olur.

Vitamin D'nin genel etkisi, kalsiyum ve fosforun organizmaya alınışını ve organizmada tutulmasını artırmak, onların kullanılması ile kemik mineralizasyonunu sağlamaktır. 1α,25-dihidroksi vitamin D₃ (**aktif vitamin D₃, kalsitriol**), böbreksiz ve paratiroid bezleri bulunmayan hayvanlarda normal serum kalsiyum düzeyini sürdürebilen tek vitamin D şeklidir.

1α,25-dihidroksi vitamin D₃ (**aktif vitamin D₃, kalsitriol**), steroid hormonların etki mekanizmasına benzer bir mekanizma ile etki gösterir; hedef dokuları ince bağırsaklar, kemik ve böbreklerdir.

1α,25-dihidroksi vitamin D₃ (aktif vitamin D₃), kalsiyumun ince bağırsaktan emilimi için gerekli olan ince bağırsak kalsiyum bağlayıcı proteininin sentezini ve kalsiyuma bağımlı ATPaz aktivitesini artırarak kalsiyumun ince bağırsaktan emilimini artırır; belirlenemeyen

mekanizmalarla bağırsaktan fosfat emilimini artırır. $1\alpha,25$ -dihidroksi vitamin D_3 (aktif vitamin D_3), kemik kollajeninin çapraz bağlarının oluşmasını etkiler, kemiğin kalsiyum bağlayıcı proteini olan osteokalsini artırır ve böylece kemik dokuların mineralizasyonunu sağlar. $1\alpha,25$ -dihidroksi vitamin D_3 (aktif vitamin D_3), böbrekte kalsiyum ve fosfat geri emilimini artırır, fakat böbrekte fosfat geri emilimini artırıcı etkisi mutata olarak parathormon tarafından maskelenir. Bu etkiler sonucunda serum kalsiyum düzeyi normalleşir, parathormon ve dolayısıyla 25-hidroksi vitamin D_3 - 1α -hidroksilaz aktivitesi azalır.

24,25-dihidroksi vitamin D_3 'ün de ince bağırsaktan kalsiyum emilimini artırıcı etkisi vardır; fakat bu madde normal kemik mineralizasyonunu ve mineralize olmuş kemikte ve kırıkta bulunan başlıca kalsiyum şekli olan hidroksiapatit sentezini artırarak serum kalsiyum ve fosfat düzeyini düşürür.

Hiperfosfatemi ve üremi durumlarında böbreklerde $1\alpha,25$ -dihidroksi vitamin D_3 oluşumunun inhibe olmasına bağlı olarak ince bağırsaktan kalsiyum emilimi minimal olur; ince bağırsakta fosfat şelatlayıcıların verilmesi suretiyle serum fosfat düzeyi düşürülünce $1\alpha,25$ -dihidroksi vitamin D_3 sentezi ve dolayısıyla kalsiyum emilimi artırılabilir.

Vitamin D eksikliğinin neden olduğu başlıca biyokimyasal anormallikler, hipokalsemi ve hipofosfatemidir.

Vitamin D eksikliğinin neden olduğu klinik durum, iskeletin gelişmesi döneminde **raşitizm**; iskelet gelişimi tamamlandıktan sonra **osteomalazi**dir.

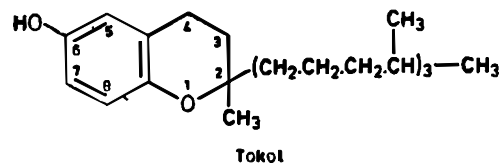
Raşitizm, yeni oluşan kemiğin mineralizasyonunun gerçekleşmeyişi ile karakterize bir klinik tablodur. Kalsiyumun bağırsaklardan emilmesinin azalması sonucu serumda kalsiyum miktarı azalır; emilen kalsiyumdan daha fazla kalsiyum atıldığından kalsiyum blançosu negatiftir. Serumda kalsiyum miktarının azalması, parathormon etkisiyle iskeletteki kalsiyumun mobilize edilmesi suretiyle düzeltilmeye çalışılır; dolayısıyla raşitizmde serum kalsiyum düzeyi göze çarpacak şekilde düşüklük göstermeyebilir. Raşitizmde bir taraftan osteoid dokunun mineralize olmaması, diğer taraftan iskeletin progressif olarak demineralize olması sonucu olarak kemikler yumuşar ve deforme olur; kemikleşme bölgesinde ve dolayısıyla serumda alkalin fosfataz aktivitesi artar.

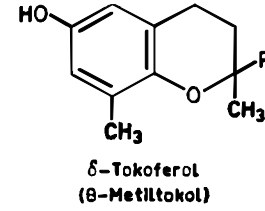
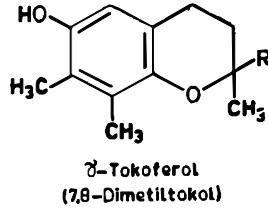
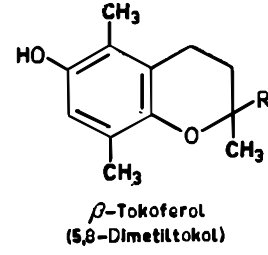
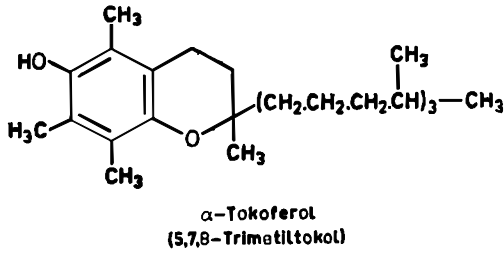
Günlük gereksinimin çok üzerinde vitamin D alınması, tipik bozukluklar meydana getirir. Hipervitaminoz D durumunda özellikle kalpte, kalp damarlarında ve böbreklerde arzu edilmeyen kalsifikasyonlarla iştahsızlık, kilo kaybı, sindirim bozuklukları, kaslarda güçsüzlük ve sertlik, kardiyovasküler semptomlar gibi klinik belirtiler saptanır.

Hayvanlar, genellikle yedikleri yemin kuru maddesinin kilosuna başına 5-25 μ g (100-500IU) vitamin D'ye ihtiyaç gösterirler. Gençlerde, gebelerde ve verim hayvanlarında çok daha fazla vitamin D'ye ihtiyaç olduğu halde yetişkinlerde gereksinim alt sınırdadır.

Vitamin E (Tokoferoller)

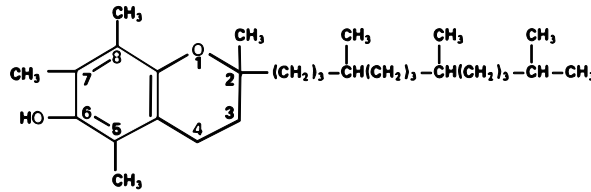
Vitamin E, doğal olarak oluşan yedi tokoferolü ifade eden jenerik bir isimdir. Tokoferoller, tokol çekirdeğinden türemişlerdir; aralarındaki farklılık, tokol çekirdeğinin farklı yerlerine farklı sayıda metil grubu eklenmiş olmasından ileri gelmektedir:





Tokoferoller sarımsı yağlardır; suda çözünmezler, yağda çözünürler; oksitlenmeye karşı duyarlıdır; oksijensiz ısıya 200°C'ye kadar dayanırlar; UV ışıkta harap olurlar.

Çeşitli tokoferollerin biyolojik etkinlikleri arasında farklar vardır. Bir vitamin olarak doğada en yaygın şekilde dağılmış bulunan ve en büyük biyolojik aktiviteye sahip olan tokoferol, *α -tokoferol*dür:

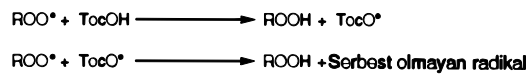


α -tokoferol, bitkilerde olasılıkla mevalonik asit üzerinden sentez edilir; özellikle çimlenmekte olan tahıl tohumu tokoferol bakımından zengindir.

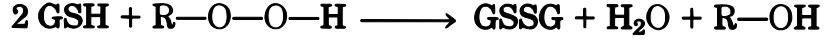
Tokoferoller, yağda çözünen vitaminler olarak lipidlerle birlikte dışarıdan besinlerle alınırlar. α -tokoferol ince bağırsaktan kolayca emilir; olasılıkla şilomikronlar içinde karaciğere ve buradan periferik dokulara lipoproteinler içinde taşınır. Mitokondri fosfolipidleri, endoplazmik retikulum ve plazma membranı α -tokoferole karşı spesifik affiniteye sahiptir; vitamin E, buralarda konsantre olarak depolanır.

Vitamin E'nin en az iki metabolik rolü vardır; doğanın en güçlü yağda çözünen antioksidanı olarak hareket etmek ve selenyum metabolizmasında spesifik fakat tam olarak anlaşılmamış bir rol oynamak.

Vitamin E, vitamin A'yı, karotenleri, doymamış yağ asitlerini ve tiyol gruplarını oksitlenmeye karşı korur. Vitamin E, sellüler ve subsellüler membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturuyor gibi gözükmektedir; tokoferoller, fenolik bir hidrojeni, peroksidasyona uğramış bir poliansatüre yağ asitlerindeki serbest peroksit radikale aktarabilmelerinin sonucu olarak serbest radikal zincir reaksiyonlarını kırarak antioksidan bir davranış ortaya koymaktadırlar:



Yeterli miktarda vitamin E varlığında bile oluşan peroksitler, selenyum gerektiren glutatyon peroksidaz tarafından yok edilirler:



Vitamin E, en azından deney hayvanlarında selenyumun vücuttan kaybını önleyerek veya onu aktif bir şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır. *Selenyum, normal pankreas fonksiyonu ve dolayısıyla vitamin E dahil lipidlerin sindirilmesi ve emilimi için gereklidir; glutatyon peroksidazın bir komponenti olarak peroksitlerin yokedilmesine yardım eder ve dolayısıyla lipid membranların poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonunu azaltır; bilinmeyen bir yolla vitamin E'nin plazma lipoproteinleri içinde tutulmasına yardım eder.*

Vitamin E, kocabaş hayvanlar ve kümes hayvanları gibi yüksek düzeyde gelişmiş hayvanlarda doğurganlık için gereklidir; ancak insanlarda doğurganlık için gerekli olduğuna dair güvenilir delil yoktur.

Günlük vitamin E gereksinimi vücut ağırlığının kg'ı başına yetişkinler için 0,1-0,2 mg ve süt emen çocuklar için 0,5 mg kadardır.

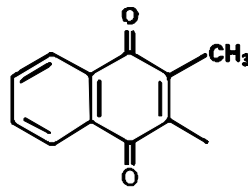
İnsanlarda vitamin E eksikliğinin belirtileri, kreatinüri, kas güçsüzlüğü ve dayanıksız eritrositlerdir.

Bütün hayvanlar, günde yedikleri yemin kuru maddesinin kilosu başına 20-30 mg vitamin E'ye ihtiyaç gösterirler. Taze ve kurutulmuş tırfıl, çayır otu önemli vitamin E kaynaklarıdır.

Laboratuvar hayvanlarında vitamin E eksikliği belirtileri oldukça değişiklik gösterir. Vitamin E eksikliğinin sıçanlarda görülen klasik belirtisi infertilitedir. Protein ve vitamin E'den yoksun doymamış yağ asidinden zengin diyetle beslenen sıçanlarda akut karaciğer nekrozu meydana gelir. Vitamin E eksikliği sıçanlarda arka bacakların ilerleyen felci, kas kreatin konsantrasyonunda düşme, kreatinüri, kreatinin atılmasında hafif azalma ile birlikte seyreden muskuler distrofi meydana getirir. Tavşan ve kobay gibi ot yiyen hayvanlar vitamin E eksikliğine karşı daha hassastırlar; bu türlerde distrofi çok çabuk oluşur ve hayvanlar birkaç haftada ölebilirler. Benzeri gözlemler, danalarda, kuzularda ve ördek yavrularında gözlenmiştir. Vitamin E eksikliği, maymunlarda hemolitik anemi meydana getirir.

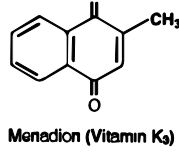
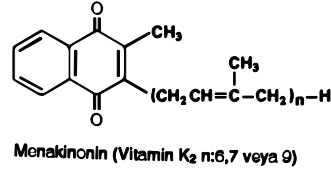
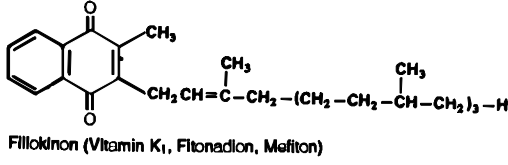
Vitamin K (Naftokinonlar)

Vitamin K, poliizoprenoidlerle substitue olmuş naftokinonlar için jenerik bir isimdir. Çeşitli naftokinonlarda ortak etkili yapı, 2-metil-1,4-naftokinondur:



2-Metil-1,4-naftokinon

Doğal olarak bulunan K grubuna dahil maddeler, bitkilerde bulunan ve 3 numaralı karbondan bir fitil yan zincir içeren *fillokinon (vitamin K₁)* ile bağırsak bakterileri tarafından sentez edilen ve 3 numaralı karbondan bir farnesil yan zinciri içeren *farnokinon (vitamin K₂, menakinon)*'dur:

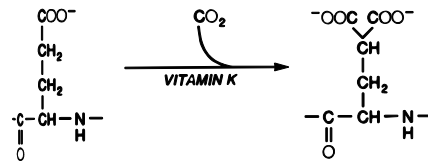


Vitamin K serisinin ana ürünlerinden olan menadion (vitamin K₃) , sentetik bir maddedir; doğal olarak bulunmamaktadır; organizmaya verildiğinde in vivo ortamda menakinonlardan birine alkile olmaktadır.

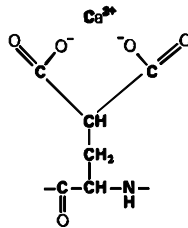
Vitamin K'nın ince bağırsaklardan emilimi yağ emiliminin normal olmasını gerektirir. Bu nedenle safra yolları hastalığı, pankreas fonksiyon bozukluğu, ince bağırsak mukozası atrofi veya steatorenin herhangi bir nedeni ile birlikte bulunan yağ malabsorpsiyonu sendromunda vitamin K eksikliği oluşabilir. Bakterileri ortadan kaldırmak suretiyle kalın bağırsağın sterilizasyonu da vitamin K'nın en önemli kaynağını ortadan kaldırır ve diyetle alınan vitamin K sınırlı olunca eksiklik hali oluşur.

Vitamin K yağda çözüldüğü için emilimden sonra lipidlerle birlikte lenf kanalı sisteminde ve kanda bulunur. Vitamin K₃ karaciğerde, kanın pıhtılaşma faktörlerinden faktör II (protrombin), faktör VII (prokonvertin), faktör IX (plazma tromboplastin komponenti) ve faktör X'un (Stuart faktörü) oluşmasında gereklidir. Bu faktörler inaktif ön maddeler (zimojenler) olarak sentez edilirler; biyolojik olarak aktif hale çevrilmeleri vitamin K varlığına bağlıdır.

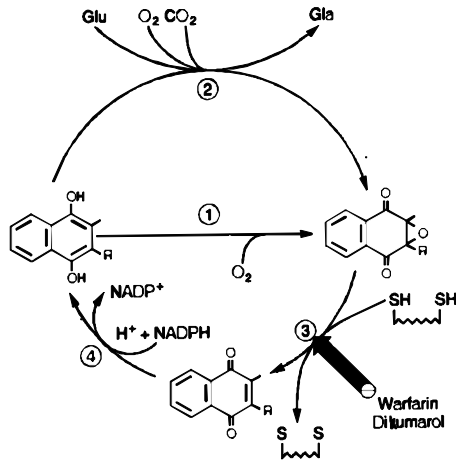
Vitamin K'nın en iyi incelenen fonksiyonu, protrombin (faktör II) sentezini etkilemesidir. Protrombin (faktör II) karaciğerde sentez edildikten sonra glutamik asit kalıntıları, vitamin K'ya bağımlı spesifik bir karboksilaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonda γ -karboks glutamik asit kalıntılarına dönüştürülür:



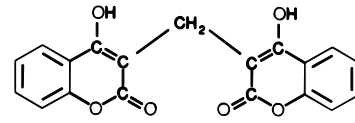
Protrombinde (faktör II) γ -karboks glutamik asit kalıntılarında 10 tane bulunur; bunlar, protrombinin biyolojik rolü için gerekli bir protein fosfolipid kalsiyum etkileşimi ile kalsiyumun şelatlanmasını sağlarlar:



Protrombindeki glutamik asit kalıntılarının γ -karboksi glutamik asit kalıntlarına dönüştürülmesi, moleküler oksijen, karbondioksit ve vitamin K'nın hidrokinon şeklinin varlığına gereksinim gösterir; vitamin K hidrokinonu, bir döngüde rejenere olur:



- 1) Monooksijenaz
- 2) Karboksilaz
- 3) 2,3-epoksid redüktaz
- 4) Redüktaz



Dikumarol

Vitamin K antagonisti warfarin gibi 4-hidroksi dikumarin (dikumarol) tipi ilaçlar, vitamin K hidrokinonunun rejenere olduğu döngüde görevli 2,3-epoksid redüktazı inhibe ederek döngüyü kırarlar; vitamin K hidrokinonunun rejenere olmasını ve dolayısıyla pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'un aktiflenmesini önlerler; böylece antikoagulan etki gösterirler. Vitamin K antagonistleri, koroner damarların trombozu tehlikesindeki gibi kanın pıhtılaşma kabiliyetinin azaltılmasının istendiği hallerde tedavi amacıyla antikoagulan olarak kullanılırlar.

Vitamin K'nın tedavide önemli bir yararı, dikumarol tipi ilaçlar ile zehirlenmeye karşı antidot olmasıdır. Vitamin K'nın kinon şekilleri, inhibisyona uğramış 2,3-epoksid redüktazı devre dışı bırakarak vitamin K'nın aktif hidrokinon şekillerinin potansiyel bir kaynağını sağlarlar; bu nedenle kumarin ilaçlarına karşı antidot olarak kullanılırlar. Bu amaçla kullanmak için menadiol sodyum difosfat (Synkavit, kappadione) ve menadion sodyum bisülfat (Hykinone) gibi sentetik, suda çözünen vitamin K analogları vardır.

Kumarin etkisi ile protrombin zamanı uzar; uzamış olan protrombin zamanı, karaciğer fonksiyonu normal ise vitamin K uygulandıktan 12-36 saat sonra normale döner.

Bağırsak florası tarafından büyük ölçüde sentez edildiğinden vitamin K ihtiyacının besinlerle karşılanması ikinci derecede önem taşır. Bununla beraber antibiyotiklerle tedavi suretiyle bağırsak bakterilerinin üremeleri önlenirse besinlerle vitamin K alınması gerekir. Yeni doğanlarda bağırsak florası oluşmadığı süre içinde, kanamaya eğilim şeklinde kendini gösteren vitamin K eksiklik belirtisi görülebilir ki bu, **yeni doğanın hemorajik hastalığı** tablosudur. Yeni doğanın hemorajik hastalığında kanamaların nedeni, protrombin karaciğerde sentez edildikten sonra glutamik asit kalıntılarının γ -karboksi glutamik asit kalıntlarına dönüştürülememesidir. Vitamin K eksiklik belirtileri, safra yolları hastalığı, pankreas fonksiyonu bozukluğu, steatore gibi yağ emiliminin bozulduğu durumlarda ortaya çıkabilir; Vitamin K eksikliğinde kanamaya eğilim olur.

Vitamin K'nın yüksek dozlarının potansiyel toksik etkileri vardır; özellikle menadion, bebeklerde hemolize neden olur ve hiperbilirubinemiye şiddetlendirir.

Kanatlı hayvanlar, yemlerinin kuru maddesinin kilosu başına 0,5-3 mg vitamin K bulunmasına ihtiyaç gösterirler.