

Fat-Soluble Vitamins and Their Effects On The Gut Microbiota

Rabia Melda KARAAĞAÇ^a, Çağla PINARLI^b

Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Istanbul Gedik University, İstanbul, TURKEY

ORCIDS: ^a0000-0003-2022-2404; ^b0000-0002-8733-8148

ABSTRACT

As a key regulator of health and disease, the microbiota has been a hot topic recently. There are microbiota in different body parts, especially in the skin, mouth, respiratory system and in the gastrointestinal tract. The gut microbiota has many functions such as immune-modulation and regulating the macro and micronutrient metabolism of the host. The early stages of human life, especially the first 3 years, come to the fore with regards to the formation of the human gut microbiota. The gut microbiota plays an important role in maintaining the normal functioning of the host and keeping the organism operational. In addition, the intestinal microbiota can synthesize various metabolic products which affect human health positively or negatively by interacting with the host. At this point, vitamins taken through the diet and which are synthesized by intestinal microorganisms also modulate the microbiome through various mechanisms. Vitamins are comprised of a wide variety of molecules that have many functions in the body. Affecting the hosts' immune response and changing susceptibility to infections are among the indirect effects of vitamins over the gut microbiota. The microbiome is also a producer of vitamins, thus contributing to micronutrient adequacy and stability of bacterial communities in the gut. For all these reasons, vitamins can have bidirectional, direct or indirect effects on the gut microbiome without being used as an energy source. The aim of this review is to examine the effects of fat-soluble vitamins A, D, E, and K on gut microbiota in the light of the existing literature.

Key words: Gut, Fat soluble vitamins, Microbiota.

Yağda Çözünen Vitaminler ve Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkileri

ÖZ

Sağlığın ve hastalığın kilit düzenleyicisi olarak mikrobiyota, son zamanlarda popüler konulardan birisidir. Başta deri, ağız, solunum sistemi ve gastrointestinal kanal olmak üzere farklı vücut bölgelerinde mikrobiyota bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının, immün-modülasyon, konağın makro ve mikrobesein ögesi metabolizmasını düzenleme gibi pek çok görevi bulunmaktadır. İnsan bağırsak mikrobiyotasının oluşumunda yaşamın erken dönemleri, özellikle ilk 3 yaş ön plana çıkmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, konağın normal fonksiyonlarını devam ettirmesinde ve işleyişinde önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotası, konak ile etkileşime girerek insan sağlığını olumlu veya olumsuz etkileyen çeşitli metabolik ürünleri sentezleyebilmektedir. Bu noktada, hem diyetle alınan hem de bağırsak mikroorganizmaları tarafından sentezlenen vitaminler de çeşitli mekanizmalar yoluyla mikrobiyomu modüle etmektedirler. Vitaminler, vücutta birçok işlevi olan çok çeşitli moleküllerdir. Vitaminlerin bağırsak mikrobiyotasındaki dolaylı etkileri arasında; konak bağırsaklık tepkisini etkileme, enfeksiyonlara duyarlılığı değiştirme bulunmaktadır. Mikrobiyom aynı zamanda bir vitamin üreticisidir, bu nedenle mikrobesein ögesi yeterliliğine ve bağırsaktaki bakteri topluluklarının stabilitesine katkıda bulunmaktadır. Tüm bu sebeplerle vitaminler, enerji kaynağı olarak kullanılmadan bağırsak mikrobiyomu üzerinde çift yönlü, doğrudan veya dolaylı etkilere sahip olabilmektedir. Bu derlemenin amacı, yağda çözünen A, D, E, K vitaminlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini literatür bilgileri ışığında incelemektir.

Anahtar kelimeler: Bağırsak, Mikrobiyota, Yağda çözünen vitaminler.

GİRİŞ

Bağırsak mikrobiyotası, insanların ve hayvanların sindirim kanallarında yaşayan, karmaşık bir mikroorganizma topluluğudur. İnsanlarda, bağırsak mikrobiyotası vücudun diğer bölümlerine kıyasla en fazla sayıda mikroorganizmaya ve türe sahiptir. Anne karnında şekillenmeye başlayan bağırsak mikrobiyotası, doğumdan hemen sonra gastrointestinal sistemi kolonize eden bakteri, virüs ve bazı ökaryotlar dahil binlerce mikroorganizmadan oluşmaktadır (Passos ve Moraes-Filho, 2017).

Bağırsak mikrobiyotasının mikrobiyal bileşimi, gastrointestinal sistem boyunca değişmektedir. Mide ve ince bağırsakta, nispeten az sayıda bakteri türü bulunmaktadır. Bununla birlikte, kolon, her gram bağırsak maddesi için 10¹² hücreye kadar yoğun nüfuslu bir mikrobiyal ekosistem içermektedir. Bu bakteriler yaklaşık 300-1000 farklı türü temsil ederken, bakterilerin %99'u yaklaşık 30 veya 40 türden meydana gelmektedir (Shapira, 2016).

İnsan bağırsak mikrobiyotasının çeşitli metabolik, beslenme, fizyolojik ve immünolojik süreçlerde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (O'Hara ve Shanahan, 2006). Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinde doğum şekli oldukça önemlidir. Doğumdan sonra oluşan, ilk 2-3 yıl boyunca stabilize olan insan mikrobiyotası daha sonra bifidobakterilerin hâkim olduğu dinamik bir ekosistem haline gelmektedir. Mikrobiyal bileşim bireyin yaşamı boyunca hem çeşitlilik hem de zenginlik bakımından değişmektedir. Bununla birlikte mikrobiyota, *Bacteroidetes* ve *Firmicutes*'in filumlarının hâkim olduğu birkaç yüz tür düzeyinde filotip ile yetişkin bir insanda en yüksek karmaşıklığa ulaşmaktadır (Rajilic-Stojanovic ve ark., 2009). Yaşamın sonraki aşamalarında ilerleyen yaşla birlikte ise, mikrobiyota bileşimi daha az çeşitli ve daha az dinamik hale gelmektedir. Yaş ilerledikçe mikrobiyota daha yüksek *Bacteroides* / *Firmicutes* oranı, *Proteobacteria*'da artış ve *Bifidobacterium*'da azalma ile karakterize olmaktadır (Biagi ve ark, 2010).

Bağırsaktaki bakterilerin çoğu (%99) anaerobtur, ancak çekimde aerobik mikroplar yüksek yoğunluktadır. İnsan bağırsağında en baskın bakteri filumları *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria*'dır ve

en çok bulunan bakteri cinsleri *Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* ve *Peptostreptococcus*'tur. Bu cinsler arasında en bol bulunan *Bacteroides*; tek başına bu aileden türlerin bağırsaktaki bakterilerin yaklaşık %30'unu oluşturduğu, bu cinsin özellikle konakçı organizmanın işleyişinde önemli olduğunu düşündürmektedir (O'Hara ve Shanahan, 2006). Yağda çözünen vitaminler ve suda çözünen vitaminler bağırsak mikrobiyotası üzerinde pek çok etkiye sahiptir. Aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası bu vitaminlerin metabolizmasını etkilemektedir. Bu noktada, yağda çözünen vitaminlerin ve suda çözünen vitaminlerin vücuttaki metabolizmaları birbirinden farklıdır. O nedenle mevcut makale içerisinde yağda çözünen vitaminlerin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi ayrı bir başlık altında ele alınmıştır. Bu çalışmanın amacı, yağda çözünen A, D, E, K vitaminlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini literatür bilgileri ışığında derlemektir.

Bağırsak Mikrobiyotasının Fonksiyonları

İnsan bağırsak mikrobiyotasının oluşumu, doğum öncesinde başlayıp yaşamın erken döneminde şekillenmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, konakçı organizmanın normal işleyişinde önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotası konak ile etkileşime girerek insan sağlığını olumlu veya olumsuz etkileyen çeşitli metabolitleri sentezleyebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak yüzeylerinde yaşayan ve çoğalmakta olan patojenik mikroorganizmaların istilasını önleyen stabil bir sistem oluşturmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmektedir (Akimbekov ve ark., 2020).

Tablo 1. Bağırsak Mikrobiyotasının Fonksiyonları

| |
|---|
| * Trofik fonksiyonlar |
| * Epitel hücreler için enerji kaynağı |
| * Gastrointestinal motilitenin düzenlenmesi |
| * Baştan epitel dokular olmak üzere çeşitli dokuların farklılaşmasının ve yenilenmesinin düzenlenmesi |
| * İyonik homeostazın korunması |

| |
|---|
| * Endojen ve eksojen toksik bileşiklerin detoksifikasyonu ve yok edilmesi |
| * Nörotransmitterler dahil sinyal moleküllerinin oluşumu |
| * Bağışıklığın uyarılması |
| * Sitokoruma |
| * Mutajenlere veya kanserojenlere karşı epitel hücre direncinin artması |
| * Antimikrobiyal aktivite |
| * Patojenlerin adezyonunun engellenmesi |
| * Virüslerin yok edilmesi |
| * Glukoneogenez ve lipogenezin düzenlenmesi |
| * Protein metabolizmasına katılım |
| * Safra asitleri, steroidler ve diğer makromoleküllerin geri dönüşümüne katılım |
| * Mikrobiyal plazmit ve kromozomal genlerin depolanması |
| * Kaviterin gaz bileşiminin düzenlenmesi |
| * B grubu vitaminler, pantotenik asit vb. sentezi |

Vitaminlerin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkileri

Son araştırmalar, çevresel faktörlerin, özellikle beslenme alışkanlıkları ve besin tercihlerinin, bağırsak mikrobiyomunun güçlü modülatörleri olduğunu ve bağırsak mikropları için enerji kaynağı olarak diyet liflerine net bir şekilde odaklandığını ileri sürmektedir (Frame ve ark., 2020). Bununla birlikte, fermente olabilen diyet lifleri dışındaki besinler ve sindirilen bileşikler, mikrobiyomun bileşimini veya gastrointestinal sistemin biyolojik fonksiyonlarını da etkilemektedir. Örneğin, antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyota bileşimi ve kullanılan tip, doz, spektrum, süre ve uygulama yoluna bağlı olarak işlevleri üzerinde akut etkileri vardır. Vitaminler, mineraller ve spesifik yağ asitleri gibi küçük miktarlarda tüketilen mikrobesein öğeleri ve diğer diyet bileşenleri de mikrobiyomda değişikliklere neden olabilmektedir (Gibson ve ark., 2017).

Vitaminler, çeşitli mekanizmalar yoluyla mikrobiyomu modüle etmektedirler. Vitaminler, vücutta birçok işlevi olan çok çeşitli moleküllerdir. Vitaminler, yağda çözünen ve suda

çözünen vitaminler olarak sınıflandırılmaktadırlar. Yağda çözünen vitaminler, yağlara benzer şekilde vücutta emilir, taşınır ve hücre zarının ayrılmaz bileşenleridir; suda çözünen vitaminler ise genellikle kimyasal gruplar ve elektronlar taşıyan metabolik reaksiyonlarda koenzimlerdir (Basu ve Donaldson, 2003).

Enerji üretim reaksiyonlarında kofaktör olan vitaminler, bakterilerde enerji metabolizmasına katılmakta ve belirli mikroorganizma türlerini doğrudan destekleyerek yaygınlıklarını arttırmakta veya biyolojik işlevleri desteklemektedir. Mikrobiyom aynı zamanda bir vitamin üreticisidir, bu nedenle mikrobesein ögesi yeterliliğine ve bağırsaktaki bakteri topluluklarının stabilitesine katkıda bulunmaktadır. Bu sebeple vitaminler, enerji kaynağı olarak kullanılmadan bağırsak mikrobiyomu üzerinde çift yönlü, doğrudan veya dolaylı etkilere sahip olabilmektedir (LeBlanc ve ark., 2013).

A Vitamini

A vitamini görme, gen ekspresyonu, üreme, embriyonik gelişim, büyüme ve bağışıklık fonksiyonunda önemli rollere sahiptir. A vitamininin iki ana kaynağı, hayvansal kaynaklı besinlerden elde edilen retinol; bitkisel kaynaklı besinlerden elde edilen pro-vitamin A karotenoidleridir. Retinölün bağırsak absorpsiyonu ince bağırsağın lümeninde meydana gelmektedir ve %70 ila %90 aralığında bir absorpsiyon etkinliği ile emilim oranı yüksektir (Sivakumar ve Reddy, 1972: 299-304).

Retinoidler, bağırsakların normal bariyer fonksiyonunu korumaktadır. Bununla birlikte A vitamini, bağırsakta müsin üretimi, hücre büyümesi ve hücre farklılaşması gibi vücudun her hücresinde çeşitli işlevlere sahiptir. Bağırsak mukozasının işlev bozukluğu, bağırsak epitelinin geçirgenliğini ve bağırsak mikroorganizmaları ile etkileşime giren biyokimyasal faktörlerin üretimini değiştirmektedir. Bu nedenle A vitamini, bağırsak mukozal bariyerindeki değişiklikler yoluyla bağırsak mikrobiyomunu etkileyebilmektedir (Zhu ve ark., 2006).

Lv ve arkadaşları, kalıcı ishali olan Çinli bebeklerin bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikleri incelemiştir. Katılımcılar, serum retinol seviyelerine göre A vitamini eksikliği olan

ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bağırsak mikrobiyota zenginliği gruplar arasında farklılık göstermese de, araştırmacılar, A vitamini eksikliği olan grupta, A vitamini eksikliği olmayan gruba kıyasla önemli ölçüde daha düşük bir bağırsak mikrobiyal çeşitliliği çeşitliliği saptamışlardır. Ek olarak, *Escherichia*, *Shigella* ve *Clostridia*'nın yeterli grupta anahtar filotipler olduğunu, buna karşın eksik grupta yaygın enteropatojen *Enterococcus faecalis* de dahil olmak üzere *Enterococcaceae*'nin baskın olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular, patojenlere karşı koruma sağlayarak ve mukozal bariyerleri koruyarak sağlıklı bir bağırsak mikrobiyal bileşimi sürdürmek için A vitamini gereksinimi ile tutarlıdır (Lv ve ark., 2016).

A vitamini patojenlere karşı bağırsak bağışıklık tepkisi ve besin kaynaklı antijenlere karşı tolerans için önem arz etmektedir. Ayrıca, A vitamini, anti-mikrobiyal peptitlerin gen ekspresyonunu düzenlemektedir (Campbel ve ark., 2012). Meksika'da 5-15 aylık çocuklar üzerinde yürütülen bir çalışmada, A vitamini takviyesi, interlökin-8 ve monosit kemoatraktan protein-1 konsantrasyonlarını azaltarak enteropatojenik *Escherichia coli* enfeksiyonlarının süresini artırmıştır. Öte yandan, A vitamini desteği alan çocuklar, fekal tümör nekroz faktörü-alfa ve interlökin-6 konsantrasyonları ile bağlantılı olarak daha kısa enterotoksijenik *Escherichia coli* enfeksiyonları göstermiştir (Long ve ark., 2011).

D Vitamini

D vitamini, bağırsak homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. D vitamini, hücre içi reseptörüne (VDR) bağlanarak ve ardından ilgili genleri kopyalayarak bağırsaktaki hemen hemen her hücrenin işlevini etkileyebilmektedir. D vitamini ve nükleer reseptörü (VDR), bağırsak bariyer bütünlüğünü düzenlemekte ve bağırsakta doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığı kontrol etmektedir. Bağırsak mikrobiyotasından gelen metabolitler ayrıca VDR ekspresyonunu düzenleyebilirken, D vitamini bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilmekte ve anti-inflamatuar ve bağışıklık düzenleyici etkiler gösterebilmektedir (Fakhoury ve ark., 2020). Prokaryotik hücrelerde VDR bulunmamaktadır. Bu nedenle, D vitamininin mikrobiyota üzerindeki herhangi bir etkisi dolaylı yollarla gerçekleşmektedir (Akimbekov ve ark., 2020).

D vitamini, mukusta uygun bir antimikrobiyal peptit seviyesi sağlamak ve hücreler arası bağlantıları güçlendirerek epitel bütünlüğü korumaktadır. Bakteriler epitel tabakasına nüfuz edip interstisyuma girdiğinde, immün sentinel hücreler (örn. makrofajlar, dendritik hücreler ve doğuştan gelen lenfoid hücreler) inflamasyona neden olmakta ve Th1/Th17 hücrelerini aktive ederek adaptif immün yanıtı tetiklemektedir. Bu hücrelerdeki Vitamin D/VDR sinyali, bakterilerin temizlenmesini sağlamaktadır. Sonrasında D vitamini, Th1/Th17 hücrelerini baskılayarak ve Treg hücrelerini destekleyerek adaptif bağışıklık sistemini de baskılamaktadır. D vitamini/VDR sinyallesinin intestinal homeostazdaki önemi, bu sinyal sistemi bozulduğunda kronik bir inflamatuvar durumun (örneğin Crohn, Ülseratif Kolit) gelişmesiyle kanıtlanmaktadır (Fakhoury ve ark., 2020).

D vitamini, epitel bariyerinin bütünlüğünü koruyarak ve epitelin iyileşmesi yoluyla bağırsak mukozasının homeostazını düzenlemektedir (Nicholson ve ark., 2012). D vitamini, epitel hücreleri arasında sıkı bağlantılar oluşturan VDR ile ilişkili hücre içi bağlantı proteinlerinin [okludin, claudin, vinculin ve zonula okludens (ZO-1, ZO-2)] ekspresyonunu artırarak epitel bariyerin bütünlüğünü destekler (Zhang ve ark., 2013). D vitamini yetersizliği, mukoza zarının hasara karşı duyarlılığının artmasına neden olur ve IBD riskini önemli ölçüde artırır (Kong ve ark., 2008). Çok sayıda çalışma, IBD'li hastaların remisyon sırasında bile sıklıkla D vitamini eksikliğine sahip olduğunu ve düşük D vitamini seviyesinin IBD'nin alevlenmesi için harici bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (Meeker ve ark., 2016).

Yüksek doz oral D vitamini (ilk 4 hafta 980 IU/kg; son 4 hafta 490 IU/kg) takviyesinin insan mukozası ve dışkı mikrobiyomu üzerindeki etkileri açık etiketli bir pilot çalışmada incelenmiştir. Sağlıklı 16 gönüllü endoskopik olarak incelenmiştir. Oral takviyeden önce ve 8 hafta sonra mide, ince bağırsak ve kolondan mukoza biyopsileri ve dışkı örnekleri alınmıştır. Araştırmacılar, D vitamini takviyesinin, *Pseudomonas* ve *Escherichia/Shigella* türleri de dahil olmak üzere *Gammaproteobacteria*'nın göreceli bolluğunu azaltarak ve bakteri zenginliğini artırarak üst gastrointestinal sistemin mikrobiyomunu modüle ettiği saptamıştır. Alt gastrointestinal sistem veya dışkı örneklerinde ise mikrobiyom bileşiminde herhangi bir değişiklik olmamıştır (Bashir ve ark., 2016).

Yakın zamanda yürütülen bir çalışmada, yüksek dozda D vitamini takviyesinin adölesan kadının mikrobiyom kompozisyonunu değiştirdiği saptanmıştır. Adölesan 50 kadına 9 hafta boyunca haftalık 50.000 IU kolekalsiferol takviyesi yapılmıştır. Bu popülasyonda, *Bacteroidetes* ve *Lactobacillus* azalırken, *Firmicutes* ve *Bifidobacterium* takviyeden sonra artmıştır (Tabatabaeizadeh ve ark., 2020).

Sağlıklı 150 yetişkinde yapılan kesitsel bir çalışmada, diyetle D3 vitamini alımı ile dolaşımdaki 25(OH)D, bağırsak mikrobiyotası ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. En yüksek D vitamini alımına sahip katılımcılarda *Prevotella* daha bol iken *Haemophilus* ve *Veillonella* daha az bulunmaktadır. Ayrıca, dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonları ile inflamatuvar belirteçler arasında ters ilişkiler vardır. Araştırmacılar, D vitamininin bağışıklık homeostazını sürdürmedeki rolünün, bağırsak mikrobiyotası ile etkileşimleri içerebileceği sonucuna varmışlardır (Luthold ve ark., 207).

Sonuç olarak D vitamini, gastrointestinal sistemde anti-inflamatuvar ve bağışıklık düzenleyici etkilere sahiptir. Bu işlevlerin çoğu, D vitamini ve VDR arasındaki karmaşık ligand-reseptör iletişimi yoluyla gerçekleşir ve insan mikrobiyomu üzerinde bir etkiye sahiptir. D vitamini doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması ve bağırsak homeostazının sağlanması gibi önemli işlevlere sahiptir. D vitamini, bağırsak mikrobiyotasını düzenler, çünkü D vitamininin düzensizliği gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal dengesizliği (maladaptasyon) değiştirir. D vitamininin antibakteriyel etkisi, adenosin monofosfat ekspresyonu ile ilişkilidir. Bağırsak mikrobiyotası eksojen D vitaminine duyarlıdır ve mikrobiyotanın bazı fermentasyon ürünleri VDR ekspresyonunu indükleyebilir (Akimbekov ve ark., 2020).

E Vitamini

E vitamini, plazma zarı onarımını destekleyen yağda çözünen bir diyet antioksidanıdır (Institute of Medicine, 2000). E vitamininin bağırsak epitel bariyer bütünlüğü üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (Liu ve ark., 2016). Bağırsakta E vitamini emiliminin oranı %51 ila %86 olarak tahmin edilmektedir. Bağırsak lümeninden E vitamini emilimi bilier ve pankreas

salgılarına, misel oluşumuna, enterositlere alıma ve şilomikron salgılanmasına bağlıdır. Tüm rac-alfa-tokoferoller dahil, incelenen farklı E vitamini formlarının, benzer bağırsak absorpsiyon ve ardından şilomikronlarda sekresyon etkinlikleri sergilediği gösterilmiştir (Institute of Medicine, 2000). E vitamininin bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkilerine ilişkin kanıt temeli sınırlıdır ve daha ileri klinik öncesi ve klinik araştırmalarla geliştirilmelidir. Tokoferoller, anti-mikrobiyal aktivite gösterir ve bu nedenle, bağırsak redoks potansiyelini değiştirebilmekte veya diğer mekanizmalarla bağırsak mikrobiyomunu etkileyebilmektedirler. İn vitro E vitamini, çeşitli insan patojenlerinde, özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'te biyofilm oluşumunu önleyebilmektedir (Vergalito ve ark., 2019).

K Vitamini

K vitamini, kanın pıhtılaşması için gerekli olan temel bir kofaktördür. Ayrıca, venöz tromboz, vasküler kalsifikasyon gelişiminde rol oynayabilmekte ve kemik sağlığını etkileyebilmektedir (Tsugawa ve Shiraki, 2020). Besin kaynaklarından alınan K vitamini, ağırlıklı olarak yeşil yapraklı sebzelerde ve bazı bitkisel yağlarda filokinon formunda bulunmaktadır. Bununla birlikte, K vitamini, fermente besinlerde menakinon formunda bulunmakta veya bağırsak mikrobiyotası tarafından biyosentez yoluyla da elde edilebilmektedir. İnsan K vitamini ihtiyacının yaklaşık %10 ila %50'si endojen sentez yoluyla karşılanmaktadır (Booth, 2012).

İnsan bağırsağındaki menakinon içeriğini ve menakinonun bağırsak mikrobiyotası üzerindeki sağlık etkilerini araştıran sadece az sayıda çalışma vardır. Karl ve arkadaşları, randomize, paralel gruplu bir çalışmada fekal ve serum menakinon konsantrasyonlarını fekal mikrobiyota bileşimi ile değerlendirmiştir. Katılımcılar, 6 hafta boyunca tam tahıllı veya rafine tahıllı bir diyet tüketmek üzere rastgele atanmıştır. Farklı menaquinone formlarının dışkı konsantrasyonları, *Bacteroides* ve *Prevotella*'nın nispi bolluklarındaki değişiklikler gibi mikrobiyota bileşimindeki değişkenlikle ilişkili olan önemli bireyler içi ve bireyler arası değişkenlik sergilemiştir. Takip edilen diyet çeşidi grubundan ziyade fekal menakinon konsantrasyonlarındaki bireyler arası değişkenlik, bireyleri iki farklı gruba ayırmıştır. Ancak serum örneklerinde menakinon

tespit edilmemiştir. Menakinonların dışkıda ortalama günlük toplam atılımı 850 nmol/dL olarak belirlenmiş, ancak oldukça değişken olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, fekal menakinonlar ve serum inflamasyon belirteçleri arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır. Mikrobiyota kaynaklı menakinonların K vitaminine veya sağlık durumuna katkısına ilişkin bu çalışmadan net bir sonuç çıkarılamamıştır (Karl ve ark., 2017).

Sonuç olarak, K vitamini ve bağırsak mikrobiyomu ile ilgili kanıtlar nispeten yetersizdir. Bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilen menakinonların hem konakçı tarafından hem de büyüme için ona veya türevlerine ihtiyaç duyan bazı mikrobiyotlar tarafından bir kofaktör olarak kullanılabilceği görülmektedir. Kemik ve kalp-damar sağlığında K vitamininin rolü ve bağırsak mikrobiyomunun hastaların antikoagülan ve K vitamini antagonisti varfarine yanıtını engellediğine dair sonuçlar göz önüne alındığında, daha fazla çalışmaya ve mekanizmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir (Wang ve ark., 2020).

SONUÇ

İnsan bağırsak mikrobiyotası birçok metabolik, fizyolojik ve immünolojik süreçte önemli rol oynamaktadır. Vitaminler ise bağırsak mikrobiyotası modülatörü olarak görev almaktadırlar. Hem yağda hem de suda çözünen vitaminlerin bağırsak mikrobiyotası üzerinde etkileri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, vitaminlerin bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumlu olduğunu göstermektedir. Bu noktada vitaminler bağırsak mikrobiyotası yoluyla immün modülatör, antiinflamatuvar, antiobezite gibi olumlu etkiler sağlamaktadır.

YAZARLIK KATKISI

Fikir/Kavram: RMK; Tasarım: ÇP; Kaynak Tarama: RMK,ÇP; Makalenin Yazımı: RMK; Eleştirel İnceleme: ÇP.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Akimbekov, N. S., Digel, I., Sherekhan, D. K., Lutfor, A. B., & Razzaque, M. S. (2020). Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview. *Acta histochemica et cytochemica*, 53(3), 33-42.
- Bashir, M., Prietl, B., Tauschmann, M., Mautner, S. I., Kump, P. K., Treiber, G., Wurm, P., Gorkiewicz, G., Högenauer, C., & Pieber, T. R. (2016). Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *European journal of nutrition*, 55(4), 1479-1489.
- Basu, T. K., & Donaldson, D. (2003). Intestinal absorption in health and disease: micronutrients. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 17(6), 957-979.
- Biagi, E., Nylund, L., Candela, M., Ostan, R., Bucci, L., Pini, E., Nikkila, J., Monti, D., Satokari, R., Franceschi, C., Brigidi, P., & De Vos, W. (2010). Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PloS one*, 5(5), e10667.
- Booth S. L. (2012). Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food & nutrition research*, 56, 10.3402/fnr.v56i0.5505.
- Campbell, Y., Fantacone, M. L., & Gombart, A. F. (2012). Regulation of antimicrobial peptide gene expression by nutrients and by-products of microbial metabolism. In *European journal of nutrition* 51(8), 899-907.
- Fakhoury, H., Kviety, P. R., Alkattan, W., Anouti, F. A., Elahi, M. A., Karras, S. N., & Grant, W. B. (2020). Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *The journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 200, 105663.
- Frame, L. A., Costa, E., & Jackson, S. A. (2020). Current explorations of nutrition and the gut microbiome: a comprehensive evaluation of the review literature. *Nutrition reviews*, 78(10), 798-812.
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491-502.
- Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. (2000). *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. National Academies Press (US).

- Karl, J. P., Meydani, M., Barnett, J. B., Vanegas, S. M., Barger, K., Fu, X., Goldin, B., Kane, A., Rasmussen, H., Vangay, P., Knights, D., Jonnalagadda, S. S., Saltzman, E., Roberts, S. B., Meydani, S. N., & Booth, S. L. (2017). Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota composition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. *The American journal of clinical nutrition*, 106(4), 1052-1061.
- Kong, J., Zhang, Z., Musch, M. W., Ning, G., Sun, J., Hart, J., Bissonnette, M., & Li, Y. C. (2008). Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 294(1), G208-G216.
- LeBlanc, J. G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current opinion in biotechnology*, 24(2), 160-168.
- Liu, F., Cottrell, J. J., Furness, J. B., Rivera, L. R., Kelly, F. W., Wijesiriwardana, U., Pustovit, R. V., Fothergill, L. J., Bravo, D. M., Celi, P., Leury, B. J., Gabler, N. K., & Dunshea, F. R. (2016). Selenium and vitamin E together improve intestinal epithelial barrier function and alleviate oxidative stress in heat-stressed pigs. *Experimental physiology*, 101(7), 801-810.
- Long, K. Z., Santos, J. I., Rosado, J. L., Estrada-Garcia, T., Haas, M., Al Mamun, A., DuPont, H. L., & Nanthakumar, N. N. (2011). Vitamin A supplementation modifies the association between mucosal innate and adaptive immune responses and resolution of enteric pathogen infections. *The American journal of clinical nutrition*, 93(3), 578-585.
- Luthold, R. V., Fernandes, G. R., Franco-de-Moraes, A. C., Folchetti, L. G., & Ferreira, S. R. (2017). Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism: clinical and experimental*, 69, 76-86.
- Lv, Z., Wang, Y., Yang, T., Zhan, X., Li, Z., Hu, H., Li, T., & Chen, J. (2016). Vitamin A deficiency impacts the structural segregation of gut microbiota in children with persistent diarrhea. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 59(2), 113-121.
- Meeker, S., Seamons, A., Maggio-Price, L., & Paik, J. (2016). Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World journal of gastroenterology*, 22(3), 933-948.
- Nicholson, I., Dalzell, A. M., & El-Matary, W. (2012). Vitamin D as a therapy for colitis: a systematic review. *Journal of Crohn's & colitis*, 6(4), 405-411.
- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7), 688-693.
- Passos, M., & Moraes-Filho, J. P. (2017). Intestinal Microbiota in Digestive Diseases. *Arquivos de gastroenterologia*, 54(3), 255-262.
- Rajilić-Stojanović, M., Heilig, H. G., Molenaar, D., Kajander, K., Surakka, A., Smidt, H., & de Vos, W. M. (2009). Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environmental microbiology*, 11(7), 1736-1751.
- Shapira M. (2016). Gut Microbiotas and Host Evolution: Scaling Up Symbiosis. *Trends in ecology & evolution*, 31(7), 539-549.
- Sivakumar, B., & Reddy, V. (1972). Absorption of labelled vitamin A in children during infection. *The British journal of nutrition*, 27(2), 299-304.
- Tabatabaeizadeh, S. A., Fazeli, M., Meshkat, Z., Khodashenas, E., Esmaili, H., Mazloum, S., Ferns, G. A., Abdizadeh, M. F., & Ghayour-Mobarhan, M. (2020). The effects of high doses of vitamin D on the composition of the gut microbiome of adolescent girls. *Clinical nutrition ESPEN*, 35, 103-108.
- Tsugawa, N., & Shiraki, M. (2020). Vitamin K Nutrition and Bone Health. *Nutrients*, 12(7), 1909.
- Vergalito, F., Pietrangelo, L., Petronio Petronio, G., Colitto, F., Alfio Cutuli, M., Magnifico, I., Venditti, N., Guerra, G., & Di Marco, R. (2019). Vitamin E for prevention of biofilm-caused healthcare-associated infections. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, 15, 14-21.
- Wang, L., Liu, L., Liu, X., Xiang, M., Zhou, L., Huang, C., Shen, Z., & Miao, L. (2020). The gut microbes, *Enterococcus* and *Escherichia-Shigella*, affect the responses of heart valve replacement patients to the anticoagulant warfarin. *Pharmacological research*, 159, 104979.
- Zhang, Y. G., Wu, S., & Sun, J. (2013). Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Tissue Barriers. *Tissue barriers*, 1(1), e23118.
- Zhu, D., Wang, Y., Pang, Y., Liu, A., Guo, J., Bouwman, C. A., West, C. E., & van Breemen, R. B. (2006). Quantitative analyses of beta-carotene and retinol in serum and feces in support of clinical bioavailability studies. *Rapid communications in mass spectrometry: RCM*, 20(16), 2427-2432.