

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

GAZİANTEP İL MERKEZİNDE
GEBE KADINLARIN PLAZMA A, C VİTAMİNLERİ VE β -KAROTEN
DÜZEYLERİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Yard. Doç. Dr. İclal MERAM

Dr. Mustafa Şahin KILINÇER
UZMANLIK TEZİ
GAZİANTEP-1999

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Şekil ve Tablo Listesi.....	i
Kısaltmalar.....	iii
Teşekkür.....	iv
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Vitaminler.....	3
C Vitamini.....	9
A Vitamini ve β -karoten.....	23
Gereç ve Yöntem.....	38
Bulgular.....	53
Tartışma.....	64
Sonuçlar.....	69
Özet.....	71
Summary.....	72
Kaynaklar.....	73

ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Vitaminlerin sınıflandırılması.....	7
Şekil 2: C vitamininin biyosentezi.....	10
Şekil 3: Askorbik asid ve dehidroaskorbik asidin kimyasal yapısı ve karaciğerde oksalata dönüşümleri.....	14
Şekil 4: A vitamini ve prekürsörlerinin kimyasal yapısı.....	25
Şekil 5: A vitamini ve türevlerinin emilim taşınma ve depolanması....	28
Şekil 6: Retinol-RBP-Prealbumin kompleksi.....	30
Şekil 7: Retinoidlerin etki mekanizması.....	31
Şekil 8: Diyetle veya farmakolojik ajan olarak alınan retinoidlerin etkileri.....	33
Tablo 1: Amerika Ulusal Besin ve Beslenme Araştırma Kurumu tarafından C vitamini için değişik yaş ve gruplarda günlük alınması önerilen miktarlar.....	18
Tablo 2: Erişkinler için değişik ülkelerde C vitamini alımı için tavsiye edilen günlük miktarlar.....	19
Tablo 3: C vitaminini bol miktarda içeren besinler ve miktarı.....	20
Tablo 4: Amerika Besin ve Beslenme Araştırma Kurumunun değişik yaş gruplarında önerdiği günlük A vitamini alım miktarları.....	34
Tablo 5: Işık ve sıcaklığın örnekteki C vitamini konsantrasyonuna etkisi.....	49
Tablo 6: Işık ve sıcaklığın örnekteki A vitamini ve β -karoten konsantrasyonuna etkisi.....	51
Tablo 7: Gebelik dönemlerine göre Plazma A vitamini konsantrasyonları.....	55
Tablo 8: Gebelerde plazma A vitamini seviyesinin gebelik dönemlerine göre değerlendirmesi.....	55
Tablo 9: Gebeliğinin hem 1. hemde 3. trimestirinde izlenen gebelerin gebelik dönemlerine göre plazma A vitamini konsantrasyonları	56
Tablo 10: Gebeliğinin hem ilk hemde son trimestirinde izlenen gebelerin plazma A vitamini seviyesinin gebelik dönemlerine göre değerlendirmesi.....	56
Tablo 11: Gebelik dönemlerine göre plazma β -karoten konsantrasyonları	58
Tablo 12: Gebelerde plazma β -karoten seviyesinin gebelik dönemlerine göre değerlendirmesi	58
Tablo 13: Gebeliğinin hem 1. hemde 3. trimestirinde izlenen gebelerin gebelik dönemlerine göre plazma β -karoten konsantrasyonları.....	59

Tablo 14: Gebeliğinin hem ilk hemde son trimestirında izlenen gebelerin plazma β -karoten seviyesinin gebelik dönemlerine göre değerlendirmesi.....	59
Tablo 15: Gebelik dönemlerine göre Plazma C vitamini konsantrasyonları.....	61
Tablo 16: Gebelerde plazma C vitamini seviyesinin gebelik dönemlerine göre değerlendirmesi.....	61
Tablo 17: Gebeliğinin hem 1. hemde 3. trimestirında izlenen gebelerin gebelik dönemlerine göre plazma C vitamini konsantrasyonları	62
Tablo 18: Gebeliğinin hem ilk hemde son trimestirında izlenen gebelerin plazma C vitamini seviyesinin gebelik dönemlerine göre değerlendirmesi.....	62

KISALTMALAR

RDA	:Recommanded Daily Allowances(Önerilen günlük miktar)
Fe	:Demir.
HPLC	:High Performance Liquit Chromatography (Yüksek performanslı likid kromatografisi)
BOS	:Beyin omirilik sıvısı
ACTH	:Adreno kortikotropik hormon
H	:Hidrojen
O	:Oksijen
GSH	:Redükte glutatyon
GSSG	:Okside glutatyon
mg	:Miligram
µg	:mikrogram
gr	:Gram
ml	:Mililitre
dl	:Desilitre
L	:Litre
WBC	:White Blood Cell (Beyaz küre)
TCA	:Triklorasetik asid.
TFA	:Trifloroasetik asid
RBP	:Retinol bağlayıcı protein
CRBP	:Sellüler retinol bağlayıcı protein
RABP	:Retinoik asid bağlayıcı protein
RE	:Retinol ekivalans
P	:Fosfor
C	:Karbon
N	:Azot
Cu	:Bakır
Cl	:Klor
F	:Flor
DTSC	:Dinitrofenilhidrazin-tiyoüre-bakırsülfat reaktifi
X	:Ortalama
SD	:Standart sapma
°C	:Derece santigrat

Uzmanlık eğitimim sürecinde yetiŒmeme ve tezimin hazırlanmasına olan katkılarından ötürü Prof. Dr. sayın Yüksel Özdemir, Yard. Doç. Dr. sayın Necat Yılmaz ve tez danışmanım Yard. Doç. Dr. sayın İclal Meram'a, örnek toplama ve verilerin istatistiksel analizi aşamasında emeği geçen Yard. Doç. Dr. sayın A. İhsan Bozkurt'a, tezimin düzenlenmesi aşamasında katkılarından dolayı Doç. Dr. sayın Cahit Bağcı ve Doç. Dr. sayın Şükrü Aynacıoğlu'na, eğitimim süresinde tecrübelerinden yararlandığım Uzm.Dr. sayın Hatice Özhasırcı'ya, örnek hazırlama, kaynak temini ve yazım aşamasında emekleri geçen Arş.Gör.Dr. sayın Muradiye Nacak, Arş.Gör.Dr. sayın Birgöl Özçırpıcı, Arş.Gör.Dr. sayın Ramazan Kocabaş, Yüksek Kimyager sayın Jale Özaslan, Yüksek Kimyager sayın Emine Namıduru, Yüksek Kimyager sayın Oya Köylüoğlu ve Yüksek Kimyager sayın Sibel Ahi'ye teşekkür ederim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Vitaminler, özel hücresel fonksiyonların yerine getirilmesinde vücudun eser miktarlarda gereksinim duyduğu organik bileşiklerdir. Eskiden vitaminlerin tek fonksiyonunun skorbüt ve beriberi gibi eksiklik hastalıklarının önlenmesi olduğuna inanılırdı. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda antioksidan , antikanserojen etkilerinin tespit edilmesi ve koroner kalp hastalığı gibi kronik hastalıkların önlenmesinde fonksiyonlarının olduğunun ortaya çıkması önemlerini artırmıştır (1-5).

A vitamininin birçok fonksiyonu yanında, antioksidan etkisi ile büyüme ve hücre proliferasyonundaki etkisi gebelikte önem kazanmaktadır. Gebelerde A vitamini eksikliğinin hem anne hem de fötüsün sağlığını tehdit ettiğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır (6-15). C vitaminin kollajen sentezindeki rolü ve fötüsün beyin gelişimini etkilemesi, eksikliğinde anne ve fötüsün sağlığını etkileyen tabloların ortaya çıkması bu vitamininde gebelikteki önemini artırmaktadır(16-21).

A ve C vitamini ile β -karotenin görevleri ve eksikliklerinde oluşan tablolar, gebelikte daha da önem kazanmakta anne beslenmesi bir yerde toplum sağlığı için belirleyici faktör olmaktadır. Gebelik dönemin de annenin beslenmesi fötüsün büyüme ve gelişmesi üzerine etkili olduğu gibi, doğum sonrası dönemde süt üretme yeteneğini de etkilemektedir (22-26).

Bu nedenlerle, gebelerin vitamin durumlarının belirlenmesi önem kazanmaktadır. Vitamin ihtiyacının coğrafik bölgeler arasında farklılık göstermesi, yaşam şekli ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değişmesi nedeniyle her toplumda gebelerin vitamin durumlarının değerlendirilmesi gerekir. Bu amaçla, Gaziantep'te oturan ve 13 değişik sağlık ocağı tarafından

takip edilen toplam 378 gebenin plazma C vitamini ile toplam 355 gebenin plazma A vitamini ve β - karoten konsantrasyonu tespit edilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Vitaminler

Vitaminler, vücutta metabolik olayların normal bir şekilde meydana gelmesi ve sağlıklı durumun sürmesi için gerekli olan, düşük molekül ağırlıklı maddelerdir (15, 27). Hücre metabolizmasında kritik rol oynayan bir çok enzime kofaktör olduklarından “ Yaşam amini ” anlamına gelen vitamin adını almışlardır (9,10,15, 27).

Vitaminlerin Kaynakları

Vitaminler çoğu bitkisel veya hayvansal besinler içinde dışarıdan alınırlar. Bazı vitaminler ise vücutta sentez edilebilirler ve kısmen bu şekilde, kısmen de besinler içinde sağlanırlar (D₃ vitamini, niasin, K vitamini, pridoksin, tiamin). B₁₂ vitamini kalın barsakta sentez edilmesine rağmen, oradan emilemediği için bir yararı olmaz. Askorbik asit insan, maymun ve kobaylarda sentez edilemeyip besinler içinde dışarıdan alınmalıdır. Bununla birlikte diğer bazı memelilerde karbonhidrat metabolizmasının bir ara ürünü olarak sentez edilir (9, 10, 15).

Vitamin Gereksinimi

Günlük vitamin gereksinimi, çeşitli faktörlere bağlıdır. Vitamin gereksinimini etkileyen faktörler şunlardır:

1- Gebelik, laktasyon, büyüme, meslek ya da sportif etkinlik nedeniyle yapılan aşırı kas çalışması gibi vücutta metabolik olayların hızlandığı fizyolojik durumlarda vitamin ihtiyacı artar.

2- Ateşli hastalıklar, travma, hipertiroidizm ve ağır doku yıkımı gibi metabolizmanın hızlandığı patolojik durumlarda vitamin ihtiyacı artar.

3- Diyetin dengesi : Ana besin öğelerinden birinin değişmesi, belirli bir vitamene olan gereksinimi azaltabilir veya artırabilir. Örneğin ; niasinin kaynağı kısmen vücuda alınan triptofan olduğundan, proteinden fakir bir diyetle beslenme niasin ihtiyacını artırır. E vitamini ile selenyum arasında sinerjistik bir etkileşim vardır. Selenyum alımında azalma, E vitamini ihtiyacını artırır.

4- Biyoyararlanım durumu : Mide-barsak kanalıyla ilgili bazı patolojik durumlar ve ağızdan alınan bazı ilaçlar, belirli vitaminlerin barsaktan absorpsiyonunu azaltarak bu vitamene olan gereksinimi artırır. Örneğin yağ absorpsiyonunun bozulduğu tablolarda (tropik spru, safra yolu tıkanıklığı, hepatik siroz, uzun süre laksatif kullanımı gibi) yağda çözünen vitaminlerin emilimi azalır ve bunlara olan gereksinim artar.

5- Genetik ve diğer kişisel özellikler : Bazı kimselerde konjenital metabolizma bozukluklarına bağlı olarak vücutta piridoksin kullanımının azaldığı saptanmıştır. Bunlarda hücreye pridoksinin girebilmesi için, normal gereksinimin üzerinde pridoksin verilmesi gerekir. Vitaminlerin barsaktan absorpsiyonunda veya transportunda meydana gelen genetik kaynaklı bozukluklar vitamin gereksinimini artırabilir.

6- İklim ve coğrafik bölge : Çevrede varolan besin çeşitlerinin kısıtlı olmasına yol açarak, besinler içinde alınan vitamin miktarını azaltmaları suretiyle vitamin gereksinimini değiştirebilirler. Güneşli bir çevrede açık havada yaşayanlarda D vitaminine olan gereksinim azalır.

7- Antivitamin niteliğinde olan (Antimetabolit) veya vitaminlerin farmakokinetiğini değiştiren ilaçlarla tedavi vitamin gereksinimini artırabilir. Örneğin azot peroksit, metil kobalamin inaktivasyonu yaparak B₁₂ vitamini eksikliği yapabilir. İzoniazid piridoksinin itrahını artırarak eksikliğine neden olabilir (15).

Vitamin Gereksiniminin Sayısal Değerlendirilmesi

Vitamin ihtiyacının birçok faktörden etkilenmesi ve vitamin eksikliğine karşı dayanıklılığın kişiler arasında değişkenlik göstermesi nedeniyle vitaminlerin günlük minimal gereksinim değerinin saptanması zordur.

ABD ve İngiltere gibi bazı batı ülkelerinde yiyecek maddelerinin besin olarak değerlendirilmesine ve günlük diyetin düzenlenmesine esas olmak üzere herbir vitamin için “tavsiye edilen günlük miktarlar“ (Recommended daily allowance, RDA) değeri saptanmıştır. Bu miktarlar o ülkelerin yerel özelliklerine göre belirlenmiş olup; minimal günlük gereksinimin çok üstündedir (2-3 katı). Söz konusu günlük miktarlar ülkeler arasında oldukça fazla değişkenlik gösterir ve uluslararası bir standart yoktur.

Ülkemizde vitaminler ve diğer besin maddeleri için günlük miktarlar, henüz etraflı bir biçimde saptanmamıştır. Günlük miktarın saptanması ülke düzeyinde çok kapsamlı bir inceleme gerektirir. Örnekleme yapılarak bireylerin günlük kalori alımı, günlük diyet içindeki çeşitli besin türlerinin miktarı, bu miktarlara uyan vitamin içerikleri, serum vitamin düzeyleri ve bireylerin sağlık durumları gibi parametrelerin incelenmesi gerekir (15).

Vitamin Eksikliği

Besinlerin içinde kişinin gereksinimine yetecek kadar vitamin bulunmaması, besinlerin sindirim ve absorpsiyonunun bozulması gibi sebeplerle oluşabileceği gibi, özellikle gebelik, laktasyon ve büyüme gibi vitamin ihtiyacını artıran tablolar da vitamin eksikliğine sebep olabilir (9, 10, 15, 27).

Vitamin eksikliği bulguları genellikle nonspesifik ve karmaşıktır. Onun için kesin tanı genellikle geç konur. Hastanın beslenme hikayesi, fizik muayene ve biyokimyasal ölçümleriyle tanı konabilir (27). Klinik bulgular oluşmadan da vitamin eksikliği biyokimyasal olarak gösterilebilir. Eksikliğin gösterilmesinde biyokimyasal olarak şu yollar izlenebilir.

- 1- Plazma veya kan hücrelerinde vitamin ve ya prekürsörleri ölçülebilir.
- 2- Vitaminin üriner metabolitleri ölçülebilir.
- 3- Vitamine ihtiyaç duyan metabolik olaylar incelenebilir (herhangi bir vitamini kofaktör olarak kullanan enzim aktivitesi gibi)
- 4- Vitamin yükleme testiyle üriner atılımı ölçülebilir.
- 5- Vitaminin metabolizmasında görev aldığı herhangi bir maddenin idrardaki metabolitleri ölçülebilir (27).

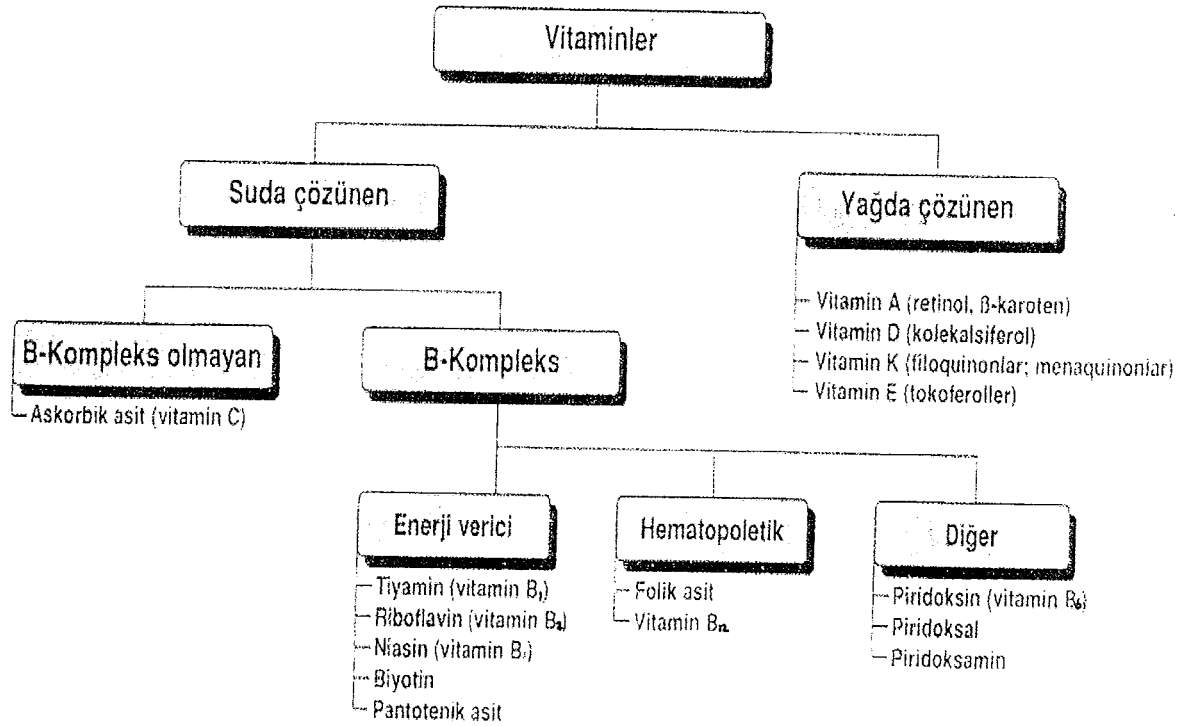
Vitaminin azalmış serum konsantrasyonu her zaman vitamin eksikliğini göstermeyeceği gibi, normal referans aralığındaki değerlerde her zaman için vücut total vitamin değerinin normal olduğunu göstermez.

Vitamin Zehirlenmesi ve Suistimali

Vitaminler, besin ögesi olmaları nedeniyle yüksek dozda alındıklarında bile zehirli olmadıkları sanılır. Bu görüş bazı vitaminler için doğru olsa bile, diğerleri için yüksek miktarda alımları toksik etkiler doğurur : A, D, E, K vitaminleri gibi (15, 28).

Vitaminler en fazla suistimal edilen ilaç grubunu oluşturur. Bunun sebebi, vitaminlerin tonik ajanlar olarak kabul edilmesinden kaynaklanmaktadır ki; bu yanlış bir kanıdır (15).

Vitaminlerin Sınıflandırılması :



Şekil 1: Vitaminlerin sınıflandırılması(1).

Bazı vitaminlerin besinler içinde doğal olarak bulunan veya prekürsörlerinden vücutta oluşan ya da sentezle yapılan çeşitli şekilleri vardır. Bunlar nitelikleri bakımından birbirine benzer ancak aralarında nicel farklılık vardır. Aynı vitaminlerin bu çeşitli şekillerine o vitaminin “ vitameri “ adı verilir (örnek: β -karoten, A vitamininin vitameridir).

Suda çözünen vitaminler, toksik doza çok nadiren ulaşırlar. Çünkü vücuttan hızlıca atılırlar. Depo edilen miktarları çok azdır. Vücudun gereksiniminden fazla alındıklarında kolaylıkla idrarla atılırlar. Bu yüzden sürekli olarak diyetle alınmaları gerekir (1, 8, 15, 29).

Yağda eriyen vitaminlerin emilim ve transportunda yağlar görev alırlar. İdrarla atılamazlar ve önemli miktarda karaciğer ve yağ dokusunda depo edilirler. Bu yüzden aşırı miktarlardaki alımları toksisiteye neden olabilir (1, 8, 27).

C-VİTAMİNİ

Tarihçe

Haçlı seferleri sırasında ve uzun deniz yolculuklarında deri lezyonları, alt ekstremitelerde güç kaybı ve ağrı, diş etlerinde şişlikle kendini gösteren bir hastalık tablosu kendisini gösterdi. 1720 yılında Avusturyalı bir hekim olan J.G.H. Kramer taze meyva ve limon ile bu hastalık tablosunu etkili bir şekilde tedavi ettiğini bildirdi. 1907’de Hirsch, A. Holst ve F. Fröhlich domuzlarda deneysel olarak skorbüt hastalığını geliştirdiler ve bu hastalığa neden olan nutrisyonel bir eksiklikten bahsettiler. Daha sonra J.C. Drummond bu Antiskorbütik faktörü C vitamini olarak isimlendirdi. Askorbik asit 1926 yılında A.S.Györgyi tarafından ilk kez izole edildi. Yapısı ise 1933 yılında E.L.Hirst, O.Karrer ve A.S.Gyorgyi tarafından aydınlatıldı. 1934 yılında T. Reichstein ve A.Grüssner tarafından “Klasik Reichstein Sentezi” adı verilen bir metotla sentezi gerçekleştirildi. C vitamini sentezinde bu metot halen kullanılmaktadır (30).

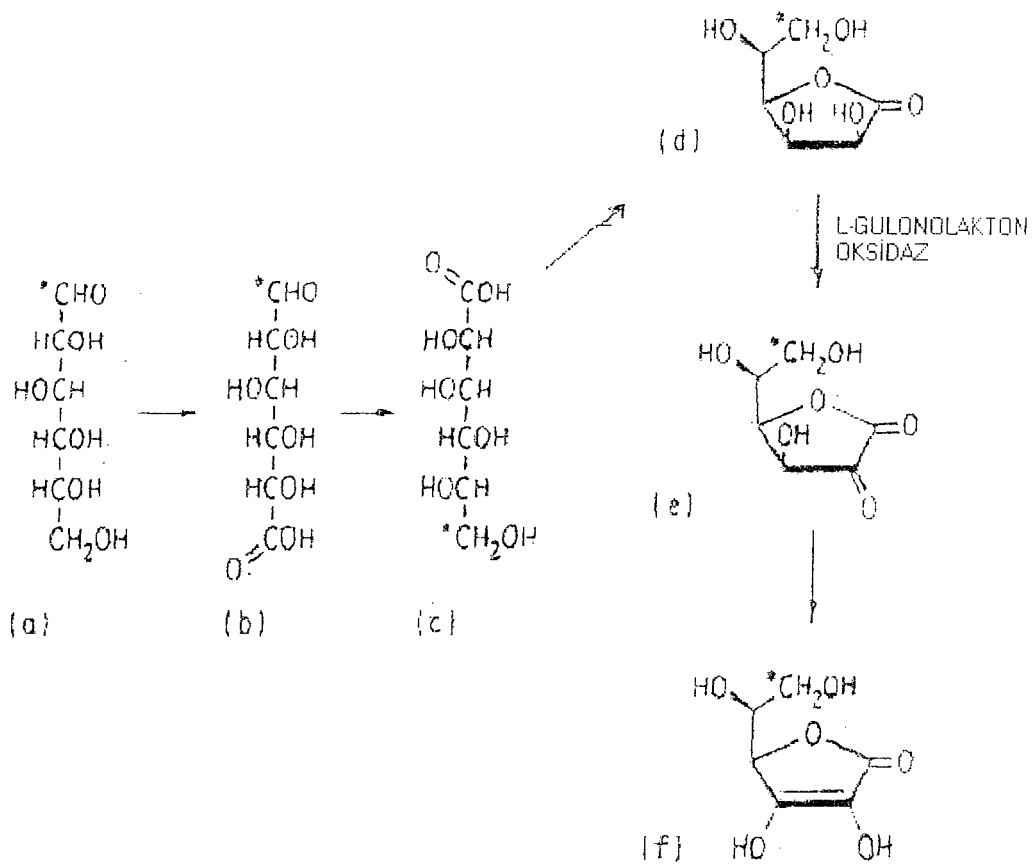
Sentezi

C vitamini senteziyle ilgili birçok metot tanımlanmasına rağmen “Klasik Reichstein Sentezi” hala en çok kullanılan ve endüstriyel üretimde esas alınan metoddur (30). Bu metotta ; D-glukoz, D-sorbitole hidrojene edilir. Daha sonra D-sorbitol L-sorbos’a okside edilir. Bu oksidasyon submersiyon kültürde Acetobakter Suboksidans tarafından gerçekleştirilir. L-sorbos alkali solüsyon içinde permanganat ile karbonik aside okside olur ve asetona hidrolitik bağlanma gerçekleştirilerek 2-oxo-L-gulonik asit oluşur. Bunun da

enolizasyonu ile askorbik asit oluşur. 1kg askorbik asit üretimi için yaklaşık 4 kg glukoz ihtiyacı duyulur (30).

Biyosentezi

C vitamini birçok memeli hayvanda, D-glukozdan sentezlenebilir (Şekil 2). Sentezindeki son enzimatik basamağı katalizleyen L-gulonolakton oksidaz enzimi insan, maymun ve kobaylarda bulunmaz. Bu nedenle bu canlılarda sentezlenemez (30).



ŞEKİL 2: C vitamininin biyosentezi (a) D-Glukoz (b) D-glukoronik asid (c)L-gulonik asid (d) L-gulonolakton (e) L-2-oxo-gulonolakton (f) askorbik asid (30).

Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Askorbik asit, 2,3-endiol gulonik asid- γ - lakton'dur (Şekil 3). Her iki enolik hidroksil grupları ayrışabildiğinden dibazik asid özelliği gösterir (pK1:4.1 ve pK2:11.8). Beyaz renkli, tadı limon asidi gibi ekşidir. Suda kolaylıkla çözünebilir. Alkolde iyi, asetonda çok az çözünür. Kloroform, benzen, eter ve yağda çözünmez. Çok güçlü indirgen bir maddedir. Oksidasyonla dehidroaskorbik aside dönüşür (30). Dehidro formu daha labildir. Dokularda bir enzimin katalitik aracılığı olmadan bile kolayca dehidroaskorbik aside oksitlenebilir. Oksitlenme, askorbik asid molekülündeki enodiol grubunun diketo grubuna dönüşmesi ve doymamış bağın doymuş hale gelmesi suretiyle olur. Böylece molekül başına iki hidrojen atomu serbestleşir. Dehidroaskorbik asid, ortamdaki iki hidrojen atomu almak suretiyle kolaylıkla askorbik aside indirgenebilir. Bu özelliklerinden dolayı vücut sıvılarında denge halinde bulunurlar. İki kimyasal yapı aynı derecede fizyolojik etkinlik gösterir (15).

Vitaminler içinde kimyasal olarak en labil olan vitamindir. Ortamın asid olması dayanıklılığını artırır. Askorbik asid içeren bitkisel ürünlerin bayatlaması, ısıya ve havaya maruz kalması, doğranması vitamin içeriğinin azalmasına neden olur. Madeni kaplardan pişirme suyuna geçen eser miktardaki bakır ve diğer metaller de askorbik asidin parçalanmasını kolaylaştırır. Uygun şekilde konserve edilen sebzeler, içlerindeki askorbik asidin önemli bir kısmını koruyabilirler. Anaerobik ortamda ısı, tek başına vitamini parçalayamaz.

ÖLÇÜM METODLARI

Askorbik asidin ölçüm metodlarının çoğu yüksek indirgeme özelliği kullanılarak oluşturulmuştur.

Fe²⁺ - kromojenik kompleks metodu: Askorbik asid Fe³⁺ü Fe²⁺ ye dönüştürür. Bu da 2,2' dipridil reaktifi ile reaksiyona girip, renkli kompleks oluşturur ve spektrofotometre ile bu rengin siddeti ölçülerek askorbik asidin konsantrasyonu tespit edilir. Bu metodun duyarlılığı düşük ve interferans olasılığı yüksektir (9).

2,4 dinitrofenilhidrazin metodu: Fotometrik metodlar içinde en sık kullanılanıdır. Bu metodda, askorbik asid öncelikle dehidroaskorbik asid ve 2,3-diketoglutarik aside okside edilir. Bu amaçla en çok bakır sülfat kullanılır. Daha sonra 2,4-dinidrofenilhidrazin ilavesiyle 2,4-dinitrofenilhidrazon oluşumu sağlanır. Ortama sülfürik asid eklenerek renkli ürün (2,3-dioksogulonik asid) oluşturulur ve 520 nm'deki ölçümü ile askorbik asit konsantrasyonu tespit edilir. Bu yöntemde, örnekteki dehidroaskorbik asid, askorbik asid ve diketogulonik asidin hepsi ölçülmüş olur. Şekerler, amino asitler, tiyosülfatlar ve glukronik asid interferans oluşturabilir (9,29).

Florometrik ölçümü: Askorbik asidin florometrik ölçümü günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemde, askorbik asit dehidroaskorbik aside okside edilir ve o-fenilendiamin ile reaksiyona sokularak, fluirofor özellik gösteren kuinoksalin oluşturulur. Bu maddenin ölçümü yapılarak askorbik asid konsantrasyonu tesbit edilir (9,27).

Enzimatik ölçümü: Bu amaçla askorbik asid oksidaz kullanılır. Askorbik asid oksidaz enzimi, askorbik asidin dehidroaskorbik aside okside edilmesinde yüksek seçicilik gösterir. Bu yöntemde enzim içeren ve içermeyen iki tüp alınarak 2,4,6-tri-5-triazin ve Fe³⁺ iyonu ile reaksiyona sokulur. 593 nm'deki enzim bulunan ve bulunmayan örneklerin absorbanları arasındaki farktan yararlanılarak askorbik asidin konsantrasyonu bulunur (9).

HPLC (High Performance Liquid Chromatography) tekniği: Bu teknikle; Askorbik asid, dehidroaskorbik asid ve asidin sterioizomeri olan isoaskorbik asid ölçümü yapılabilir. HPLC tekniği vitamin ölçümünde oldukça seçici ve duyarlı olup, diğer ölçüm metodlarına göre daha az interferans gösterir (9,31).

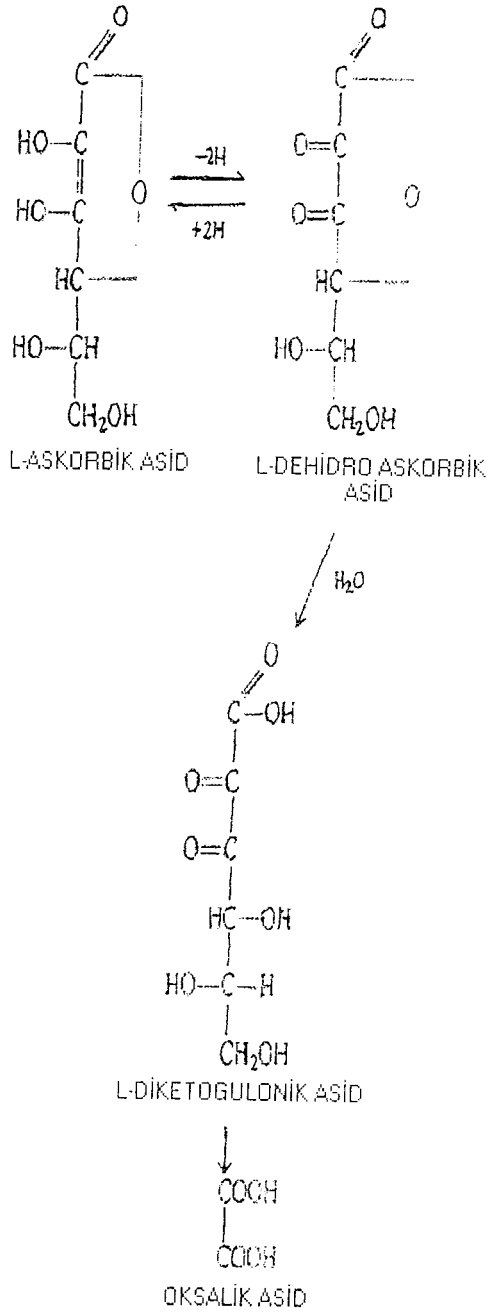
C vitamini eksikliğinin belirlenmesinde lökosit C vitamini düzeyi plazma askorbat (C Vitamini) düzeyinden daha sağlıklı bilgi vermektedir. Ancak ölçümü zor ve ek teknik donanımlar gerektirmektedir (32, 33).

METABOLİZMASI

Askorbik asit mide, duodenum ve jejunumun üst tarafından sodyum bağımlı aktif transportla emilir. 180 mg/gün altındaki alınımında % 80-90'ı emilir. Alınan miktar arttıkça emilim oranı azalır. Eritrosit ve lökositlere pasif diffüzyonla geçerken; platelet, adrenal bez ve retina aktif diffüzyonla geçer. Çoğu dokuda bulunur. Fakat glandüler dokularda daha yüksek konsantrasyondadır. C vitamininin retina ve lökositlerdeki miktarı plazmadaki miktarının 20-30 katı kadardır (29). Beyin omurilik sıvısına aktif transportla geçer. BOS konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan daha yüksektir. Plasentaya pasif diffüzyonla geçer. Yapılan çalışmalarda fetüs kan konsantrasyonunun anne kan konsantrasyonundan yüksek olduğu bulunmuştur (30).

Sağlıklı kişilerde plazma C vitamininin %5-20'si dehidroaskorbik asit olarak bulunmuştur. Hastalık ve yaşıllıkta plazmadaki dehidroaskorbik asit oranı artar (30). C vitamininin vücuttan atılımı, alınan miktarı ve vücuttaki total C vitamini ile doğrudan ilişkilidir. İnsanlarda yarılanma ömrü ortalama 16 gündür (15, 29). C vitamininin böbreklerden ıtrahında bir eşik değer söz konusudur. Bu değer 1.4 mg/dl'dir. Günde 75 mg veya üzerinde C vitamini alındığında vücut C vitamini bakımından doymuş hale gelir. Eşik değerini aşıldığında metabolize edilmeden

atılabildiği gibi karaciğerde oluşan metabolitleri de idrarla atılır. En çok görülen metaboliti karaciğerde oluşturulan oksalattır (Şekil 3). Diğer metabolitleri karaciğerde sülfürasyonla oluşturulan askorbat-2-sülfat ve metil transferi ile oluşturulan 2-metil askorbik asittir (29).



ŞEKİL 3: Askorbik asit ve dehidroaskorbik asidin kimyasal yapısı ve askorbik asidin karaciğerde oksalata dönüşümü (27).

Normal koşullarda, alınan C vitamininin %3 kadarı feçesle, %20-25 kadarı askorbik asit ve dehidroaskorbik asit olarak, %20'si dioksogulonik asit, %40-45 ise oksalik asit olarak idrarla atılır. Çok az miktarda da 2-sulfat ve diğer metabolitlere dönüştürülerek atılır (30).

Fonksiyonları

C vitamininin kimyasal özelliği nedeniyle hem kendi başına bir redoks sistemi oluşturur; hem de glutatyon, sitokrom C gibi diğer redoks sistemleriyle hücrelerde indirgenme-yükseltgenme reaksiyonlarında rol alır. Ancak vücutta redoks sistemlerinin çeşitliliği ve sadece askorbik asidin rol oynadığı sistemle kısıtlı kalmaması bu vitaminin sözü edilen etkisinin önemini azaltır. Askorbik asit hematopoietik dokuda tetrahidrofolik asidin oksidlenmeden kalmasını sağlar ve folik asidin tetrahidrofolik aside indirgenmesinde rol alır. Barsakta demir emilimini artırır. Bunu demiri, +3 değerlikten +2 değerliğe indirgeyerek, çay ve kalsiyum fosfatın demir emilimine olan olumsuz etkisini azaltarak sağlar (27, 30).

Askorbik asidin kollajen sentezi ve stabilizasyonu için gerekli olduğu artık kesinleşmiştir. Askorbik asit prolini hidroksiproline dönüştüren protokollajen hidroksilaz enziminin kofaktörüdür (29, 30). Askorbik asit yara iyileşmesini hızlandırır. Bu nedenle ağır yanık ve yaralanmalardan sonra lezyonların düzelmesini hızlandırır (30). Askorbik asit bir başka hidroksilasyon reaksiyonu ile karnitin sentezinde rol alır (29, 34).

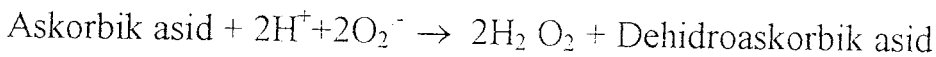
Trozin metabolizmasında da rolü vardır. Tirozin yıkımında, parahidroksifenil pirüvatın homogentisata oksidasyonunda gerekli olan bakırı koruyucu etki gösterir. Yapılan alışmalarda C vitamini eksik olanların idrarında 4-hidroksifenilpurivik asit, homogentisik asit, p-hidroksifenillaktik asit gibi tirozin

metabolizmasının ara metabolit konsantrasyonlarında artış olduğu görülmüştür (30).

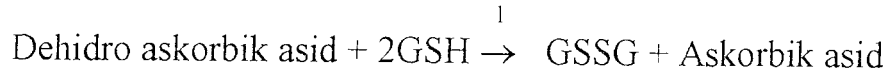
Askorbik asidin oldukça fazla miktarda bulunduğu ve miktarının fonksiyonla ilgili değişme gösterdiği bir doku adrenal bezi korteksidir. ACTH tarafından stimülasyonunun bu bezde steroidojenezi artırdığı ve C vitamini konsantrasyonunu azalttığı görülmüştür. Deney hayvanlarına bakteriyel toksinler enjekte edildiğinde adrenal korteksdeki C vitamini konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür. Bu gözlemlere dayanarak C vitamininin ağır enfeksiyon ve diğer stres hallerinde strese karşı hormonal reaksiyonun oluşmasında katkısının bulunduğu ileri sürülmüştür (15, 34). Ayrıca katekolaminlerin sentezinde rol alan dopamin β -hidroksilaz enziminin kofaktörüdür (27, 34).

C vitamininin immün cevabın düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, nötrofil fonksiyonlarını ve hücrel immün yanıtı artırdığı görülmüştür. Tüm çalışmalarda olmamakla beraber yayınların çoğunda, immünglobulinler ve kompleman seviyesinde de artışa neden olduğu bildirilmiştir (34).

C vitamininin bir fonksiyonu da antioksidan ajan olarak vücut savunmasında görev almasıdır. Güçlü bir redükleyici ajan ve antioksidan olup; superoksit, peroksit ve hidroksil radikalleriyle reaksiyona girerek dehidroaskorbik asidi oluşturur (4).



Askorbik asid, dehidroaskorbik asid redüktaz tarafından katalizlenen bir reaksiyon ile rejenere edilir.

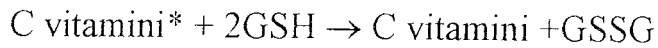
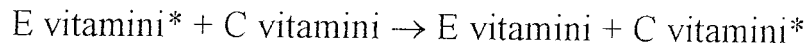
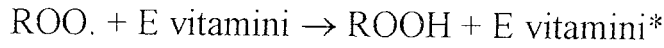


I: Dehidro askorbik asid redüktaz,

GSH: Redükte glutatyon,

GSSG: Okside glutatyon.

C vitamininin antioksidan sistemdeki bir rolüde hücre membranlarını lipid peroksidasyonuna karşı koruyan E vitaminini rejenere etmektedir.(4, 5)



E vitamini*: E vitamini radikali,

C vitamini*: C vitamini radikali.

Günlük Gereksinim

C vitamini için günlük gereksinim birçok faktörden etkilenir. Erişkin sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda günlük 10 mg askorbik asid alımı, vücut askorbik asid havuzunun 300 mg olmasını ve bununda C vitamini eksiklik bulgularını önlediği görülmüştür (27, 29, 30). Günlük 50 mg askorbik asid alımı vücut havuzunun 1500 mg olmasını ve plazma seviyesinin 0.7 mg/dl olmasını

sağladığı görülmüştür. Günlük alım 200 mg üzerinde ise plazmanın C vitaminine doydugu ve vücut havuzunun 3000 mg olduğu tesbit edilmiştir (30).

Amerika Ulusal Besin ve Beslenme Araştırma Kurumu tarafından C vitamini alımı için tavsiye edilen günlük miktarlar (Recommended Daily Allowances,RDA) tablo 1 de verilmiştir. alınması gereken miktarın ülkelerin sosyal durumu, beslenme alışkanlıkları, çalışma şartları gibi birçok faktörden etkilenebileceği göz önüne alınırsa bu değerlerin ülkeler arasında farklılık gösterebileceği açıktır. Erişkinler için değişik ülkelerde tavsiye edilen miktarlar tablo 2 de verilmiştir (15). Ülkemiz için bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur.

Tablo 1: Amerikan Ulusal Besin ve Beslenme Araştırma Kurumu tarafından C vitamini için değişik yaş ve gruplarda günlük alınması tavsiye edilen miktarlar.

Grup	Yaş	RDA (mg/gün)
Yenidoğan	0 - 6 ay	35
	7 - 12 ay	35
Çocuk	1 - 9 yaş	40
	10 - 14 yaş	50
Erişkin	>14 yaş	60
Gebelik		80
Laktasyon		100

Tablo 2: Değişik ülkelerde erişkinler için tavsiye edilen günlük C vitamini alım miktarları.

Ülke	Erişkinler İçin Tavsiye Edilen Miktar (mg/gün)
ABD	60
Rusya	65-70
Fransa	80
Batı Almanya	75
Japonya	50
İngiltere	30

Stres, sigara kullanımı, gebelik, laktasyon, cerrahi operasyonlar, ağır travma ve enfeksiyonlar, hiperlipemi gibi durumlarda C vitamini ihtiyacı artar (15, 27, 30). Tetrasiklin grubu antibiyotikler ve salisilatlar C vitamininin lökositlere geçişini azaltarak ıtrahını artırırılar.Eş zamanlı alımında; demir emilimi artarken C vitamini emilimi azalır (15).

Besinsel Kaynakları

Turunçgillerde ve yeşil yapraklı yiyeceklerde bol miktarda bulunur. Tablo 3 de C vitaminini bol miktarda içeren besinler ve içerdikleri miktar verilmiştir.

Tablo 3: C vitamini bol miktarda içeren besinler ve içerdikleri miktar.

Besinler	C vitamini (mg/100 gr)
Maydanoz	200-300
Kivi	70-90
Karnıbahar	50-70
Greyfrut	30-70
Limon	40-60
Portakal	30-50
Kavun	10-15
Havuç	5-10
Elma	3-10

Eksikliği

C vitamininin plazmada, 0.5-1.5 mg/dl arasındaki değerleri normal kabul edilir. 0.3 mg/dl üzeri eksiklik için risk oluştururken; 0.20-0.29 mg/dl arasındaki değerlerde subklinik eksiklikten bahsedilir. 0.2 mg/dl altındaki değerler ise kesin C vitamini eksikliğini gösterir. Lökosit C vitamini konsantrasyonu , plazma C vitamini konsantrasyonuna göre daha değerlidir. Fakat ölçümü güçtür. Lökosit C vitamini konsantrasyonu için $20-50 \mu\text{g}/10^8 \text{ WBC}$ arasındaki değerler normal kabul edilir (27, 29). İdrar askorbat düzeyi, son alımı yansıttığından pratikte pek kullanılmaz. Skorbütlü hastalarda, tanıda serum doygunluğunu görmek amacıyla idrar konsantrasyonuna bakılabilir (27).

Diyetle alınan plazma C vitamininin plazma düzeyi 1.4 mg/dl ye kadar yükselir. Daha sonra hızlıca idrarla atılır. Alımdan sonra 4 saat içinde pik yapar (29).

C vitamini eksikliği daha çok inek sütüyle beslenen infantlarda, oral kontraseptif kullananlarda, gebelerde, sigara kullananlarda, ağır enfeksiyon ve travma geçirenlerde, kanserli hastalarda ve yaşlılarda görülür.

Klinik olarak eksiklik belirtilerinin ortaya çıkması için plazma konsantrasyonunun 0.2 mg/dl altına düşmesi gerekir. Eksikliğinde skorbüt olarak adlandırılan klasik hastalık tablosu ortaya çıkar. Mezenşimal dokudaki yetmezliğin sebep olduğu yorgunluk, sık kanamalar, eklemler ve diğer strüktürel dokularda güç kaybı vardır. Yeni doğanlarda, süngü kaburga belirtisiyle kendisini gösterebilir. Diş etinde morluk ve kanamalar, papillada lekeler, diş çıkarmada yetersizlik vardır. Deri kanamaları sıklıkla alt ekstremitelerden ve perifoliküler olarak başlar. Daha sonra kalçalar, karın ve kollara doğru yayılır. Kapiller damarların rüptürüne bağlı ekimozlar görülebilir. Tükürük ve gözyaşı bezlerinde, kuruluk, parotid bezde şişlik, alt ekstremitelerde ödem görülür. Bazı hastalarda normositik veya makrositik anemi gelişebilir. Radyolojik olarak kemiklerde osteoforotik değişiklikler görülebilir. Skorbüt tedavi edilmediği takdirde konvülsiyonlara, koma ve ölüme yol açar.

Farmakolojik Kullanımı ve Yan Etkileri

C vitamini, farmasötik şekilde oldukça yaygın kullanılmaktadır. C vitamininin spesifik ve bilimsel temellere dayalı kullanım alanlarının başında skorbütün tedavisi gelir. Yine ağır yanıklardan sonra yaraların iyileşmesini hızlandırmak için kullanılmaktadır. Bazı bazik ilaçların ıtrahını hızlandırmak için idrarın asitleştirilmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Bir kullanım alanı da ilaç veya diğer kimyasal etkenlerle oluşan methemoglobini hemoglobine dönüştürmektir.

Üst solunum yolları enfeksiyonlarının tedavisinde ve profilaksisinde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı nezle ve gripin süresini kısalttığı ve bazı semptomları hafiflettiğini göstermiş isede bunun doğru olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (9, 10, 15).

C vitamininin suda eridiğinden ve yüksek dozlarda alındığında, hızlı bir şekilde idrarla atıldığından dolayı fazla yan etkisi yoktur. Yapılan çalışmalarda, 1 gr üzerinde alınması durumunda bazı bireylerde karın ağrısı, diyare gibi gastrointestinal sistem şikayetlerine yol açabileceği görülmüştür. İdrarı asidleştirdiği ve oksalat ıtrahını artırdığı için yüksek dozlarda renal taş oluşumunu kolaylaştırabilir. Eritrositlerinde glukoz-6-P dehidrogenaz enzimi eksik olanlarda hafif hemoliz yapabilir (15). Yüksek doz C vitamini alan gebelerin çocuklarında rebaund skorbüt gelişebilir. Bu olay bebeğin intrauterin yaşamda yüksek konsantrasyonda C vitaminine adapte olmuş olmasına bağlanmıştır (8, 15, 30).

İdrarda C vitamini varlığında, bakırın indirgenmesi ilkesine dayanan glikozüri testleri yanlış pozitif sonuç verir. İdrarda fazla miktarda bulunduğunda ise, glikoz oksidaz enzimini inhibe ettiğinden bu enzimle yapılan glikozüri testlerinin yanlış negatif sonuç vermesine neden olabilir (27, 29).

A VİTAMİNİ

Tarihçe

Beslenme eksikliğinin yol açtığı hastalıklar içinde İlk tanınanı, gece körlüğüdür. Eski Mısır yazıtlarında, gece körlüğünde tedavi olarak, pişirilmiş karaciğerden çıkarılan özsuyunun göze topikal uygulanması tavsiye edilmiştir. 1915 yılında Wisconsin'de, E.V.Mc.Collum ve Marguerite Davis, tereyağı ve yumurta sarısında bulunan ve büyüme için tek stimulan faktör olarak tanımladıkları "yağda çözünen A" ismini verdikleri maddeden bahsetmişlerdir. 1930 yılında İsviçre'de Karrer tarafından β -karoten ve A vitamininin yapısı tespit edilmiştir. 1940 yılında ise Otto Isler ve arkadaşları tarafından ucuz bir prekürsör olan β -iyonondan sentezi başarılmıştır. 1950'den sonra radyoizotopların keşfiyle A vitamini hakkında karanlıkta kalmış konular aydınlatılmış ve büyüme ve görmedeki fonksiyonlarına kesinlik kazandırılmıştır (9, 10).

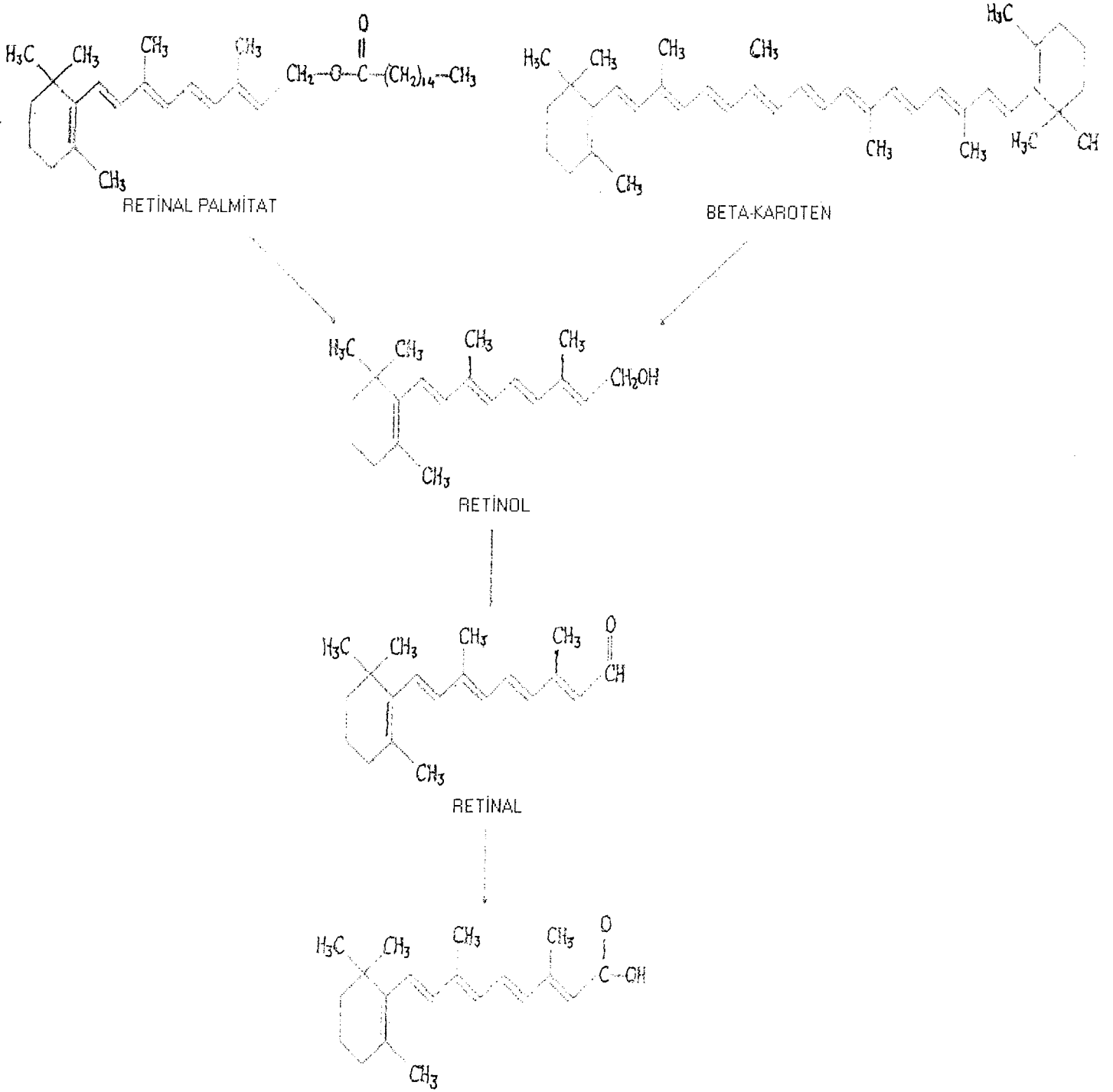
Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

A vitamini β -iyonon halkasından oluşmuştur. A vitamininin değişik natürel formları vardır. Bunların en önemlisi retinoldür (A_1 vitamini). Retinol, izopren birimlerinden oluşan, doymamış bir alifatik zincirin ucunda β -iyonon halkası içeren bir alkoldür (Şekil 4). Deniz balıklarında, karaciğer ve kasaplık hayvanların etinde, uzun zincirli yağ asitleriyle esterleşmiş şekilde bulunur. En fazla bulunan esteri retinol palmitattır. A vitamininin diğer bir formu 3-dehidroretinol dür (A_2 vitamini). Bu retinolün bir doymamış bağ daha fazla içeren şeklidir (9) (Şekil 4).

Bitkisel besinler içinde, A vitamininin prekürsörleri olan karotenoid pigmentler bulunur. Karotenoidler içinde en fazla bulunanı ve en aktif olanı β -karotendir

(provitamin A) (Şekil 4). Bu maddenin A vitamininin prekürsörü olma özelliği yanında, biyolojik yönden önemli diğer iki özelliği, lipid antioksidanı olması ve serbest oksijen radikallerini nötralize edebilmesidir. β -karoten molekülü barsakta oksidatif kopma reaksiyonu sonucu iki molekül retinale dönüşür. Retinal, güçlü A vitamini etkinliği gösterir. Mukoza hücrelerinde, retinol veya retinoik aside dönüşür. Retinoik asid, büyümeyi hızlandırıcı etkisi dışında A vitaminine özgü diğer etkileri göstermez (9, 27, 29).

A vitamini, sarı renkte olup suda çözünmez. Organik çözücü ve yağlarda iyi çözünür. Oksijen ve ultraviyole ışınlarına karşı oldukça hassastır (9).



Şekil 4: A vitamini ve prekürsörlerinin kimyasal yapısı (27).

Ölçüm Metodları

Neeld-Pearson metodu: A vitamini ölçümünde en çok kullanılan metodlardan birisidir. Bu metodda triklorasetik asid (TCA) veya trifloroasetik asid (TFA) kullanılarak; A vitamininin dehidratasyonu sağlanır ve oluşan mavi renkli ürün 620 nm de okunarak konsantrasyonu hesaplanır. Bu metod Bassey-Lopez tekniğinden 3 kat daha sensitif ancak floresans ve HPLC tekniğine göre daha az sensitiviteye sahiptir. Neeld-Pearson metodunda, hatasız ölçüm için kullanılan asid susuz ve saf olmalıdır. Oluşan renk iki saniye içinde pik yaptığından reaktif eklendikten hemen sonra ölçüm yapılmalıdır. β -karotenin renge olan katkısı düzenlenmeli ve dondurulan plazmalarda oluşan bazı reaktanların rengin şiddetini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (29).

Bassey-Lopez tekniği: A vitamininin ultraviyole ışınlarla parçalanıp oluşan ürünlerin 325 nm'de absorbanlarının ölçümü ilkesine dayanır. Bu metodun avantajları plazmanın uzun süre bekletilebilmesi ve potansiyel tehlike içeren kimyasal uygulamaların bulunmamasıdır. Ancak duyarlılığı düşük olduğundan fazla tercih edilmez (9).

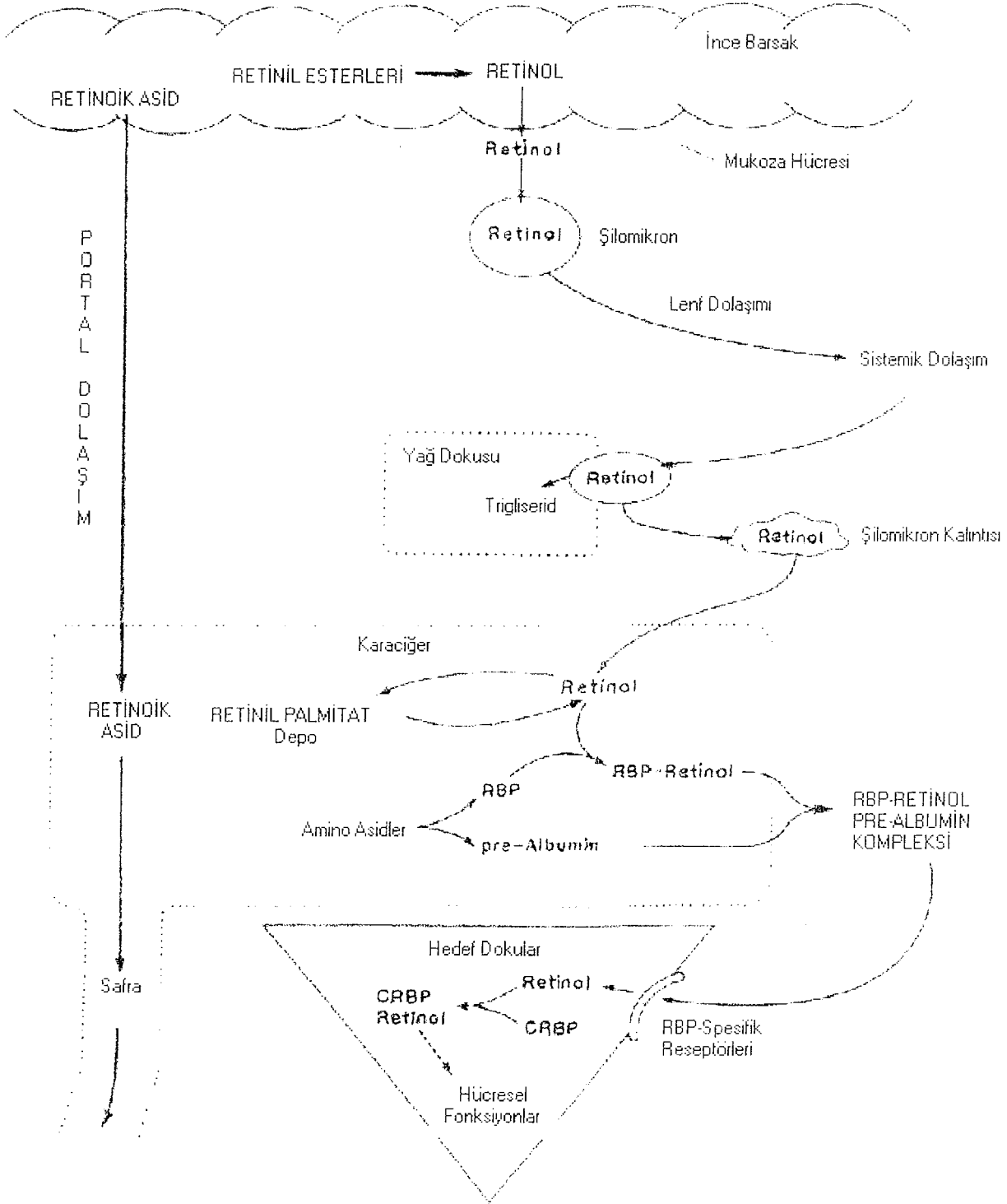
HPLC (High Performance Liquid Chromatography) metodu: Son yıllarda A vitamini ölçümünde en çok tercih edilen metoddur. Bu metodda standart olarak all-trans retinil asetat veya 15-dimetil retinol kullanılır. Örnekteki A vitamini hekzan ile ayrıştırılarak; metanol-eter solüsyonuna aktarılır. Bu solüsyon kromatografik kolondan geçirilerek 325 nm'deki A vitamini piki okunup konsantrasyonu tesbit edilir. Bu teknik, oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (9, 29).

Metabolizması

Retinolün, hayvansal gıdalarda bulunan şekli olan retinil esterleri, duodenumda pankreas ve mukozal hücrelerden kaynaklanan retinil ester hidrolazlar ve kolesteril ester hidrolaz enzimleriyle hidrolize edilir. Bu reaksiyonda safra asidleri, yağ damlacıklarının ufak parçalara ayrılmasını sağlayarak reaksiyonu kolaylaştırır. Oluşan retinol kolaylaştırılmış diffüzyonla emilir (9, 15, 29).

Bitkisel besinlerde bulunan ve provitamin A olarak isimlendirilen β -karotenin büyük bir kısmı barsaklarda oksijenaz reaksiyonuyla retinale dönüşür. Bu reaksiyonda, her bir molekül β -karoten başına iki molekül retinal oluşturulur. Retinal hücre içine alınarak, burada büyük bir çoğunluğu retinole, az bir kısmı da retinoik aside dönüştürülür. Besinlerle alınan β -karotenin yaklaşık 1/3'ü değişmeden emilir (15).

Mukoza hücrelerine alınan retinol, başta palmitik ve stearik yağ asidleri olmak üzere uzun zincirli yağ asidleriyle reesterifiye edilir. Esterifiye edilmiş retinol, şilomikronlar içinde lenf dolaşımına geçer (9, 27, 29). Yapısal değişikliğe uğramadan emilen β -karoten, şilomikronlarla karaciğere taşınır. Burada retinale dönüştürülür. Az bir kısmı da yağ dokusuna taşınarak burada depo edilir. İntestinal mukoza hücrelerinde bulunan retinoik asit, portal dolaşıma geçerek albuminle karaciğere taşınır (9, 28) (Şekil 5).

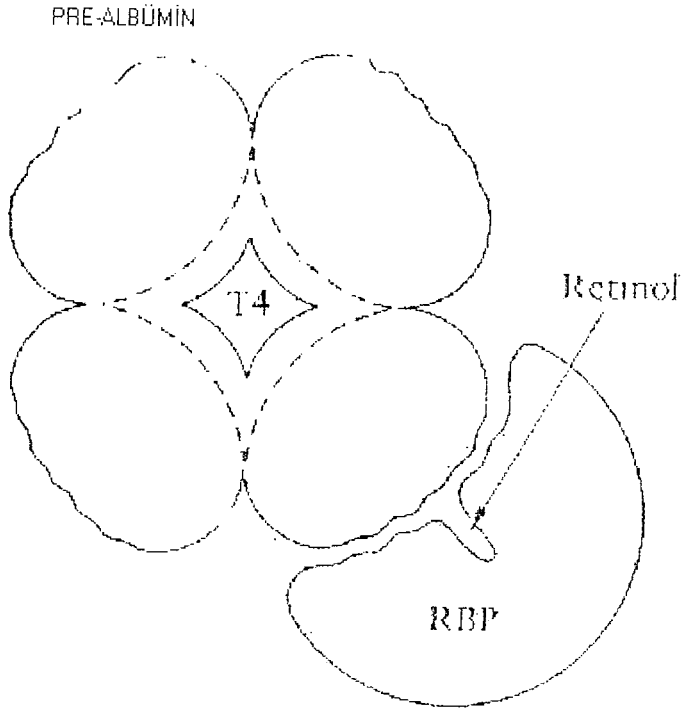


Şekil 5: A vitamini ve türevlerinin emilim, taşıma ve depolanması (27).

Diyetle alınan A vitamininin yaklaşık %80-90'ı emilir. Alım arttıkça emilim oranı azalır. β - karotenin ise yaklaşık %50-60'ı emilir. A vitamininin barsaktan emilimini etkileyen birçok faktör vardır. Proteinler, barsak yüzeyini aktive ederek ve β -karoten oksijenaz sentezini artırarak A vitamini emilimini artırır. Diyetle alınan yağlar, A vitamininin taşınmasında ve safra akışkanlığının stimülasyonunda görev alarak A vitamininin emilimini sağlarlar. Bu sebeple steatore ve sürekli laksatif kullanımı gibi yağ emiliminin bozulduğu tablolarda A vitamini emilimi de azalır (9).

Lenfatik sistem vasıtasıyla karaciğere gelen retinol, parankim hücrelerine geçerek lipoglikoprotein şeklinde depo edilir. İhtiyaç halinde retinol bağlayıcı protein (RBP) ile beraber salınır. Salınım oranı 1:1'dir. RBP, molekül ağırlığı 21000 olan ve tek polipeptid zincir içeren bir proteindir. Karaciğerde sentezlenir. Plazma seviyesi çocuklarda 20-30 $\mu\text{g/ml}$ iken yaşla beraber artar ve erişkinlerde 40-50 $\mu\text{g/ml}$ seviyesine ulaşır. Kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarında ve protein malnutrisyonunda RBP seviyesi oldukça azalır. A vitamini ve RBP seviyeleri birbirine bağımlıdır. A vitamini alımı arttıkça RBP sentezi artar. A vitamini-RBP kompleksi, plazmada prealbumin ile bağlanır. Prealbuminin moleküler ağırlığı 55000 olup; kompleksin böbreklerden kaybını önler (Şekil 6).

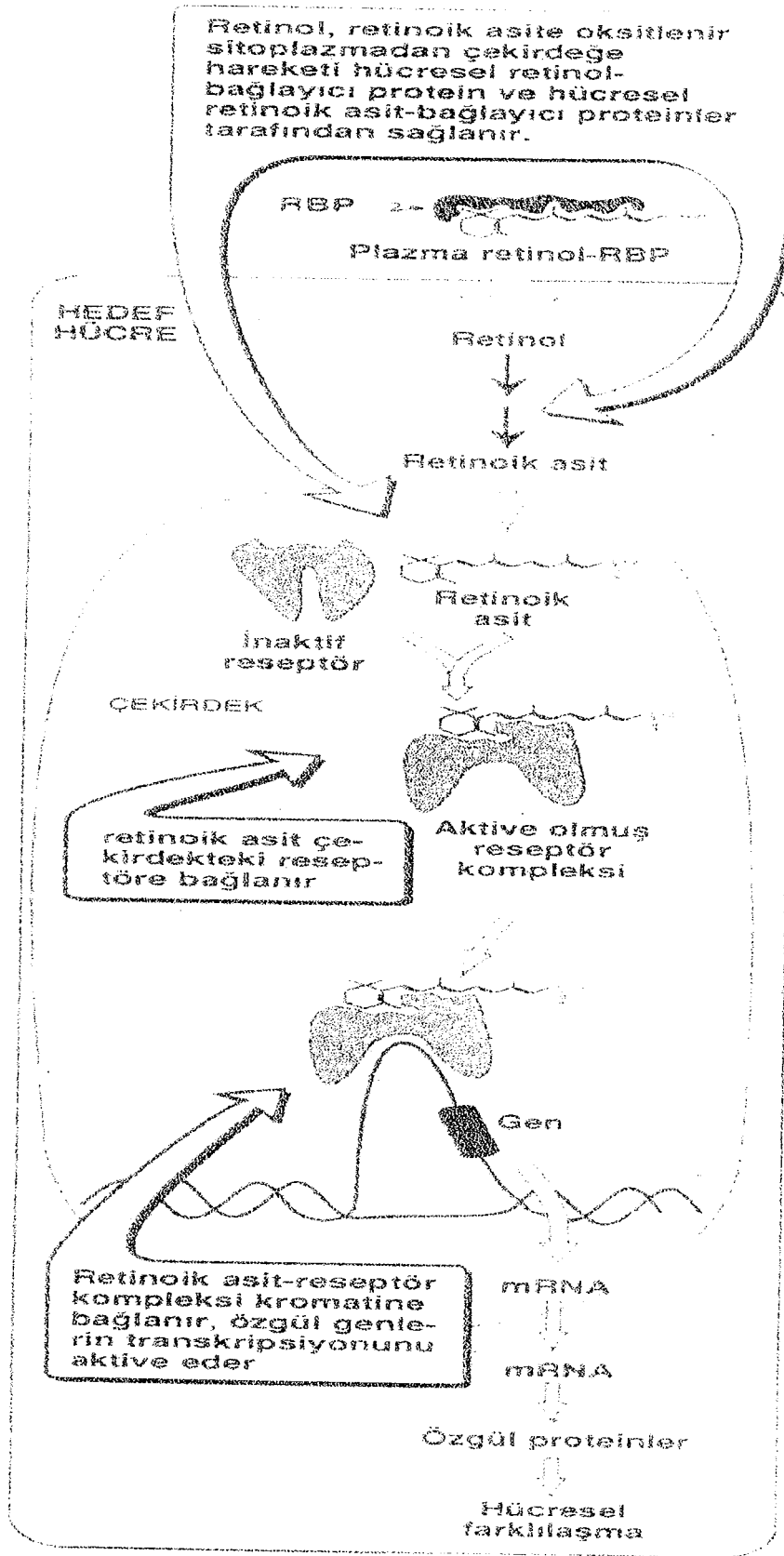
Dolaşımdaki bu kompleks, ihtiyaç duyulan dokulara giderek hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanırlar. Retinol , reseptöre bağlandıktan sonra kompleksten ayrılarak hücre içine girer ve burada sellüler retinol bağlayıcı protein (CRBP) e bağlanır. Hücre içinde retinolün bir kısmı retinoik aside dönüşür. Retinoik asid, plazmada olduğu gibi hücre içinde de farklı bir proteine bağlanır: retinoik asid bağlayıcı protein (RABP) (Şekil 7).



Şekil 6: Retinol-RBP-Prealbumin kompleksi.

Bu proteinin bazı epitelyal tümörlerde artması retinoik asidin kanserle bir ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür. Retinoik asid depo edilemez ve biyolojik aktivite yönünden sadece büyümede rolü vardır (1, 9, 10).

Besinlerle alınan Avitamininin %20 si emilmeden atılır. %20-50'si bir hafta içinde metabolize edilerek idrar ve feçesle atılırken; geriye kalan %30-60'ı depolanır. Depolanan A vitamini ise iki yolla metabolize edilebilir: Ya RBP ile salınıp böbrek ve epitel dokuda yıkılır ya da karaciğerde konjuge ve okside formlarına metabolize edilerek atılır. En önemli metabolik ürün glukuroniddir. Metabolik ürünlerin büyük bir kısmı feçesle atılırken az bir kısmı da idrarla atılır (9).



Şekil 7: Retinoidlerin etki mekanizması (1).

Fonksiyonları

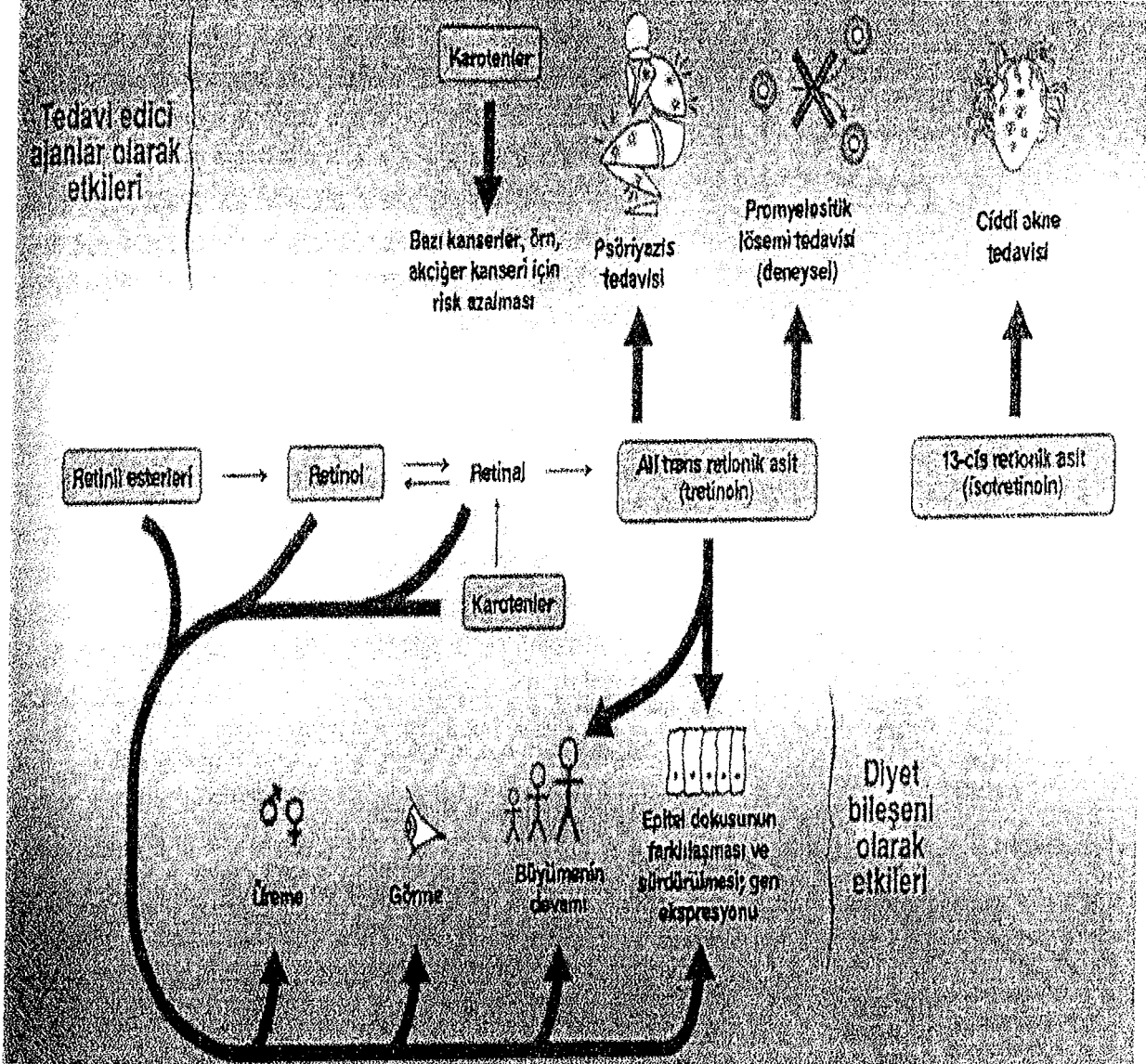
A vitamininin görmedeki fonksiyonu açıkça tanımlanmıştır. Retinadaki çomak hücrelerinin görme pigmenti olan rodopsin, opsin proteinine özel olarak bağlanmış olan 11-cis retinalden oluşur (1).

A vitamini, büyüme için gerekli bir faktördür. Yapılan çalışmalarda, A vitamininden yoksun bırakılan kobaylarda tat tomurcuklarının keratinizasyonu nedeniyle önceleri iştah azalması, kemik büyümesinde yavaşlama ve sonuçta ölüm geliştiği görülmüştür (1, 9).

A vitamini, epitel dokusunun normal farklılaşması ve mukus sekresyonu için gereklidir. Bir başka önemli fonksiyonu da, normal üreme için gerekli olan spermatogenezi desteklemesi ve fetüsün rezorbsiyonunu engellemesidir.

β -karoten, lipofilik bir antioksidandır. Hücre membranlarını lipid peroksidasyonuna karşı korur. β -karoten, aynı zamanda singlet oksijen temizleyicisi olarak da görev görür (5).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, A vitamininin kanseri önleyici etkisinin olduğuna dair bir çok yayın vardır. Ancak nasıl bir etkiyle bunu gerçekleştirdiği henüz bilinmemektedir (8, 9) (Şekil 8).



ŞEKİL 8: Diyetle veya farmakolojik ajan olarak alınan retinoidlerin etkileri (1).

Günlük Gereksinimi Ve Kaynakları

Retinol ve β -karotenin biyoyararlanımı farklı olduğundan dolayı doz belirlenmesinde retinol eşdeğeri terimi kullanılmaktadır. Bir retinol eşdeğeri

(RE), 1 µg retinole , 6 µg β-karotene eşittir. Bazen ünite birimi kullanılmaktadır ki; bir retinol eşdeğeri 3.33 IU retinole eşittir (15).

Tavsiye edilen günlük gereksinim, ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Ülkemiz için bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur. Amerika Besin ve Beslenme Araştırma Kurumunun değişik yaş gruplarında tavsiye ettiği günlük alım miktarları tablo 4 de verilmiştir (9).

Tablo 4: Amerika Besin ve Beslenme Araştırma Kurumunun Değişik Yaş Gruplarında Tavsiye Ettiği Günlük A vitamini Alım Miktarları.

Grup	Yaş (yıl)	Tavsiye Edilen Miktar (1 RE/gün)
Çocuk	0 – 3	420
	4 - 6	400
	7 – 10	700
Erkek	10 <	1000
Kadın	10 <	800
Gebelik		1000
Laktasyon		1200

A vitamini, kasaplık hayvanların karaciğer ve kalp gibi organlarında, balıklarda süt ve süt ürünlerinde, karotenler ise havuç, kavun ve yeşil yapraklı besinlerde bol miktarda bulunur (9). Işık alan ve sıcak ortamda bekletilen besinlerin A vitamini içeriği azalır (9, 10).

Eksikliği

A vitamini için 30-50 µg/dl arasındaki plazma değerleri normal, 20-30 µg/dl aralığı eksiklik için risk, 20 µg/dl altındaki değerler ise kesin eksiklik olarak kabul edilmektedir. β-karoten için 60-200 µg/dl arasındaki değerler normal kabul edilmektedir. Plazma A vitamini konsantrasyonu bilinmeyen bir homeostatik mekanizmayla kontrol edilmektedir. Normal plazma konsantrasyonu her zaman için alımın yeterli olduğunu gösterirken, düşük plazma konsantrasyonu her zaman için alımın eksik olduğunu göstermez. Bu durum, karaciğer hastalıkları, protein malnutriyonu gibi RBP'nin sentezinin azaldığı durumlarda ve RBP'nin kaybına sebep olan böbrek hastalıklarında görülebilir.

A vitamininin konsantrasyonunu etkileyen birçok faktör vardır: Neomisin, yağ ve safra asitleriyle çökelti oluşturarak A vitamini emilimini azaltır. Fenobarbital, kafein, alkol, kortizon gibi ilaçlarda plazma konsantrasyonunu düşürürler. Östrojen içeren oral kontraseptifler, karaciğerde RBP sentezinin artmasına sebep olurlar. Böylece A vitamininin plazma konsantrasyonunu artırırken deposunu azaltırlar. Kronik lipid malabsorpsiyonu sendromu, kronik diyare, siroz, karaciğer kanseri gibi hastalıklar, hem barsaklardan emilimini hem de karaciğerdeki deposunu azaltırlar. Böbreklerde RBP'nin reabsorpsiyonu gerçekleştiğinden birçok böbrek hastalığında RBP kaybı A vitamini konsantrasyonunu azaltmaktadır. Primer barsak hastalıkları ve giardia, askaris gibi paraziter hastalıklar, emilimini azalttıklarından eksikliğine sebep olabilirler. Sigara, solunum yollarında epitelizasyonu artırdığı için A vitaminine olan ihtiyacı artırır. Çinko ve A vitamini arasında metabolik bir ilişki olabileceğine dair bir çok yayın vardır. Çinko eksikliğinde, A vitamini plazma konsantrasyonu azalırken karaciğer konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Bu, çinko eksikliğinin

büyüme yi yavaşlatmasıyla A vitaminine olan ihtiyacın azalmasına bağlanmıştır (9, 10).

Çocuklar, A vitamini deposunun az olması, büyüme ve epitelizasyonun daha fazla olması nedeniyle A vitamini eksikliğine daha hassastırlar. A vitamini ihtiyacının arttığı gebelik, laktasyon ve kronik hastalıklar da eksikliği için risk teşkil ederler (9, 10).

A vitamini eksikliğinde klinik olarak sıklıkla deri ve gözde dejeneratif değişiklikler görülür. Karanlığa adaptasyonun bozulması erken belirtisi olup, bunu retinada dejeneratif değişiklikler izler. Kseroftalmi olarak isimlendirilen tabloda, hastaların konjunktivaları kuru ve gri lekelerle kaplıdır. Bu bulgular reversibldir. Eksikliğin devam etmesiyle korneada ülser ve nekroza yol açan ve sonuçta perforasyon, prolapsus ve körlüğe kadar giden keratomalasi tablosuna neden olabilir. Deride kuruluk, atrofi, metaplastik hiperkeratoz görülebilir. Sık görülen bu bulgulara iştahsızlık, büyüme ve üreme problemleri, infeksiyöz hastalıklarda artış, laktasyonda bozukluk, anemi, fetal malformasyon ve fötüsün rezorbsiyonu eşlik edebilir (10, 29).

Kullanımı ve Yan Etkileri

A vitamini, retinol içeren kapsül, draje ve damla şeklindeki ürünler halinde veya marina ve halibut balıklarının karaciğerinden elde edilen sıvı yağ şeklinde tıpta kullanılmaktadır.

Gebelik, laktasyon ve bebeklerde besinlerle alınana ek olarak günlük gereksinimi karşılayacak miktarda ilaç şeklinde alınması tavsiye edilmektedir.

Akne vulgaris, psoriasis gibi birçok deri hastalığında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kansere ve A vitamini arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalara dayanarak kanser tedavisinde de kullanılmaktadır. Malabsorpsiyon ve A vitamini eksikliğinden kaynaklanan tablolarda günlük 25.000 üniteyi geçmemesi şartıyla yüksek dozlarda kullanılmaktadır.

İlaç şeklinde yüksek dozda A vitamini alınması, akut ve kronik zehirlenme tablosuna yol açabilir. Zehirlenme karoten alımında görülmez. Bebeklerde 75.000-300.000 Ü, erişkinlerde 2.000.000 Ü A vitamininin tek dozda alınması akut zehirlenme belirtilerine yol açabilir. Akut zehirlenmede kafa içi basıncı artar, irritabilite, baş ağrısı, kusma ve iştahsızlık, ciltte eritemler görülür. Günlük 6.700-10.000 Ü retinol alınması bebeklerde birkaç ayda, erişkinlerde ise birkaç yılda kronik zehirlenmeye neden olur. Bebeklerde kafa içi basıncı artar, sütürler açılır, fontaneler şişer. Bu tablo beyin tümörü izlenimi verdiğinden pseudo beyin tümörü olarak adlandırılır. Erişkinlerde ise baş ağrısı, halsizlik, depresyon, cilt bozuklukları, saç dökülmesi, kemiklerde periost kalınlaşması, dekalsifikasyon ve ağrıya neden olmaktadır.

A vitamininin vücuttan atılımı yavaş olduğundan akut ve kronik zehirlenme belirtileri vitamin alımının kesilmesinden hemen sonra ortadan kalkmaz.

Gebe sıçanlara yüksek dozda A vitamini verilmesinin, yavrularında değişik deformitelere yol açtığı görülmüştür. İnsanlarda, teratojenik etkisi olduğuna dair kanıt yoktur. Bununla beraber gebelere günde 6000 Ü üzerinde A vitamini verilmemesi tavsiye edilmektedir (15).

GEREÇ VE YÖNTEM

Kan örneklerinin sağlanması

Gaziantep il merkezinde mevcut 18 sağlık ocağından 13'ü seçildi. Nüfuslarıyla orantılı olarak her sağlık ocağından en az bir sağlık evi bölgesi seçilmek suretiyle toplam 22 sağlık evi bölgesi belirlendi. Bu sağlık evi bölgeleri belirlenirken personeli olan ve çalışmaları iyi olan ebe bölgelerinin alınmasına gayret edildi. Daha sonra bu ebelere 1 günlük eğitim verilerek sağlık evi bölgelerinden tespit ettikleri her gebeden kan örnekleri almaları istendi. Gebelerin diyet takibi yapılmadı. Ancak kan örnekleri en az 8 saatlik açlıktan sonra sabah 9-10 arası alınarak diyetin etkisinden korunmaya çalışıldı. Her gebe kadından 10 ml kan, heparinli tüplere alındıktan sonra ışığın etkisinden korumak amacıyla kapaklı kutularda muhafaza edilerek en geç aynı gün saat 11 de laboratuvara ulaştırıldı.

Atatürk, Binevler, Cumhuriyet, Düztepe, Fevzi Kafadar, Niziplioğlu, Şehitler, Ünaldı, Saçaklı, Şehitkamil Merkez, Çıksorut, Karşıyaka ve Emek sağlık ocaklarına bağlı 22 sağlık evi bölgesinden 378 gebe C vitamini, 355 gebe A vitamini ve β -karoten çalışmasına dahil edildi. C vitamini çalışmasına alınan 90 gebeden hem I. hem de III. trimestirde kan örneği alındı. A vitamini ve β -karoten çalışmasına dahil edilen gebelerin 71'inden hem I. hem de III. trimestirde kan alındı. Böylece toplam 468 örnekten C vitamini 426 örnekten A vitamini ve β -karoten çalışıldı. Gebe kadınlardan plazma vitamin düzeyini etkileyecek önemli ve sistemik hastalığı olanlar ile ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen gebeler, 14-44 yaşları arasındaydı ($X \pm SD$) (25.6 ± 5.3).

Kan örneklerinin hazırlanması

Heparinli tüplere alınan açlık venöz kanları, 3000 rpm'de santrifüj edilerek, plazmaları ayrıldı. C vitamini için 500 µl, A vitamini ve β-karoten için 1000 µl plazma ayrı ayrı tüplere ayrılarak -20 °C'da saklandı. C vitamini, bir ay içinde ; A vitamini ve β-karoten ise en geç 45 gün içinde çalışıldı.

Kullanılan aletler

Hassas Terazi	Sartorius
Spektrofotometreler	Spectronic 20 D, Shimadzu UV 1601
Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı	Janke and Kunkel IKA-RH
Santrifüj	TLG, Hermle Z-320
Vorteks	Janke and Kunkel IKA VF 2
Otomatik Pipetler	SocoreX 20-100 µl , 100-1000 µl
Dispensör	SocoreX
Benmari	Nüve BM 402
Derin dondurucu	Arçelik 2020 D

Kimyasal maddeler

Metafosforik Asit (HPO_3)	Sigma M-5043
Sülfirik Asit (H_2SO_4) (Konsantre)	Merck 729
2,4 Dinitrofenil hidrazin ($\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4$)	Merck 3081
Tiyüüre (H_2NCSNH_2)	Merck 7978
Anhidrous Bakır Sülfat (CuSO_4)	Merck 1.02791
L-Askorbik Asit ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$) (C vitamini kalibratörü)	Sigma A-7506
Etanol %95 lik ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	Merck 1.00983
Petroleum Eter ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$)	Merck 1.01775
Kloroform (CHCl_3) (Susuz)	Merck 102431
Trifloroasetik Asit (CF_3COOH)	Merck 808260
All-Trans-Retinil Asetat ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$) (A vitamini kalibratörü)	Sigma R-4632
Sentetik Kristalin β -karoten ($\text{C}_{40}\text{H}_{56}$) (β -karoten kalibratörü)	Sigma C-9750

Yöntemler

C Vitamini Ölçüm Yöntemi

C vitamini ölçümü, 2,4-dinitrofenil hidrazin ile fotometrik olarak yapılmıştır. Bu yöntemin ilkesi, Cu^{+2} yardımıyla plazmadaki C vitamini okside edilerek dehidroaskorbik asit elde edilir. Bu da 2,4-dinitrofenil hidrazinle reaksiyona sokularak, kırmızı renkli bis-hidrazon elde edilmektedir. Bis-hidrazonun 520 nm'deki absorbansı ölçülerek örnekteki C vitamini konsantrasyonu bulunur (29).

Ayıracıların Hazırlanması

1- Metafosforik asit solüsyonu (6 g/dl).

30 g metafosforik asit (HPO_3), bir miktar distile suda çözülerek son hacim 500 ml ye tamamlanarak elde edilir.

2- Sülfirik asit (4.5 mol/lit).

250 ml konsantre sülfirik asid, 500 ml soğuk distile suya yavaşça ilave edilerek son hacim distile suyla 1 lt ye tamamlanır (Konsantre sülfirik asit dilüe edilirken genel bir sıcaklık oluşur. Onun için çözelti soğuk su banyosunda ve konsantre asit yavaş yavaş ilave edilerek hazırlanmalıdır).

3- Sülfirik asit (12 mol/lit).

650 ml konsantre sülfirik asit 300 ml soğuk distile suya yavaş yavaş eklenip, Son hacim 1 litreye tamamlanarak elde edilir. 4-8 °C da saklanır.

4- 2,4 Dinitrofenilhidrazin reaktifi (2 g/dl).

10 g 2,4 dinitrofenilhidrazin, sülfirik asid (4.5 mol/lit) içinde çözülerek, son hacim 500 ml ye tamamlanarak elde edilir. Bir gece buzdolabında bekletildikten sonra kullanıma hazır hale getirilir.

5- Tiyöüre solüsyonu (5.0 g/dl).

5 g tiyöüre bir miktar distile suda çözülerek, son hacim 100 ml'ye tamamlanarak elde edilir. Bu çözeltinin stabilitesi 4 °C'da 1 aydır.

6- Bakır sülfat solüsyonu (0.6 g/dl).

0.6 g susuz bakır sülfat bir miktar distile suda çözülerek, son hacim 100 ml'ye tamamlanarak elde edilir.

7- Dinitrofenil hidrazin-tiyöüre-bakır sülfat-reaktifi (DTSC reaktifi).

5 ml tiyöüre solüsyonu, 5 ml bakır sülfat solüsyonu ve 100 ml 2,4-dinitrofenil hidrazin solüsyonu karıştırılarak hazırlanır. +4 °C'da maksimum 1 hafta stabildir.

8- Kalibratörler :

a) C vitamini stok kalibratörü (50.0 mg/dl): 50 mg askorbik asit, metafosforik asit solüsyonunda (6.0 g/dl) çözülerek son hacim 100 ml'ye tamamlanarak elde edilir. Günlük hazırlanmalıdır.

b) Ara C vitamini kalibratörü (5.0 mg/dl): Stok kalibratörden 10 ml alınarak, metafosforik asit (6.0 g/dl) solüsyonu ile 100 ml'ye tamamlanarak elde edilir. Günlük hazırlanmalıdır.

c) Çalışma kalibratörleri: Ara kalibratörden 0.5, 2.0, 4.0, 6.0, 10.0, 15.0, 20.0'şer ml alınıp, metafosforik asit solüsyonu (6.0 g/dl) ile 25 ml'ye tamamlanmasıyla elde edilir. Böylece 0.10, 0.40, 0.80, 1.20, 2.0, 3.0 ve 4.0 mg/dl'lik kalibratörler elde edilir (29).

İşlem

- 1- 0.5 ml plazma üzerine, 2.0 ml taze hazırlanmış metafosforik asit ilave edilir ve vorteksle iyice karıştırılır. Bu karışım 2500 rpm'de 10 dakika santifüj edilir. Supernatandan 1.2 ml alınarak başka bir deney tüpüne aktarılır.
- 2- Her bir konsantrasyondaki çalışma kalibratörlerinden 1.2'şer ml alınarak iki farklı tüpe aktarılır.
- 3- Kör için iki tüpe 1.2 ml metafosforik asit ilave edilir.
- 4- Bütün tüplere 0.4 ml DTSC reaktifi ilave edilerek, kapakları kapatılır ve iyice karıştırıldıktan sonra 37°C'da su banyosunda 3 saat inkübasyona bırakılır.
- 5- Tüpler 10 dakika soğuk su banyosunda soğutulur. Bütün tüplere 2 ml soğuk sülfürik asit (12 mol/l) ilave edilerek vorteks ile karıştırılır.
- 6- 520 nm'de kör tüpü ile sıfırlama yapılarak kalibratörler ve örnekler okutulur. Kalibratörlerin absorbans-konsantrasyon eğrisi çizilir.

Hesaplama

Çizilen kalibrasyon eğrisinden örnek konsantrasyonu tespit edilerek; metafosforik asit ile dilüsyonunun düzenlenmesi için 5 ile çarpılır. Elde edilen değer 1 dl plazmadaki askorbik asid konsantrasyonudur.

A vitamini ve β -karoten Ölçüm Yöntemi

Neeld-Pearson metodu kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Bu yöntemin ilkesi, trifloroasetik asit ile organik çözücüden elde edilen bileşiklerin konjuge çift bağları arasında oluşan reaksiyonla meydana gelen mavi rengin 620 nm'de ölçümüne dayanır. Bu metodla yapılan ölçümde karotenlerin katkısıyla oluşan rengin hesaba katılarak düzeltilmesi gerekmektedir (29).

Ayırmaçların Hazırlanması

1- Trifloroasetik asit: Çalışmadan önce 1 hacim TFA, 2 hacim susuz kloroform ile karıştırılır. Bu çözelti oda ısısında 4 saat stabildir.

2- A vitamini stok kalibratörü (160 $\mu\text{g/ml}$): 16 mg all-trans-retinil asetat susuz kloroform ile 100 ml'ye tamamlanarak elde edilir. Işıktan korunması şartıyla 4-8 °C de 1 hafta stabil kalır.

3- A vitamini çalışma kalibratörleri : Stok kalibratörlerden 2.5, 5.0, 7.5 ve 10 ml alınıp susuz kloroform ile 100 ml'ye tamamlanır. Böylece 4, 8, 12, 16 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarında çözeltiler elde edilmiş olur. Bu çözeltiler ışıktan korunarak 4-8 °C'da 1 hafta stabil kalırlar.

4- β -karoten stok kalibratörü (200 $\mu\text{g/ml}$) : 20 mg sentetik kristal β -karotenin 4 ml kloroform ile çözülüp petrol eterle 100 ml'ye tamamlanmasıyla elde edilir.

5- β -karoten çalışma kalibratörleri : Stok kalibratörden 10 ml alınıp petrol eteriyle 100 ml'ye tamamlanır. Böylece 20 $\mu\text{g/ml}$ 'lik kalibratörler elde edilir.

Bundan 2.5, 5.0, 10.0 ve 20.0 ml alınıp petrol eter ile 100 ml'ye tamamlanır. Böylece 0.5,1.0, 2.0, 3.0 ve 4.0 µg/ml'lik kalibratörler elde edilmiş olur.

İşlem

- 1- 1 ml plazma, 15 ml'lik kapaklı santrifüj tüpüne pipetlenir.
- 2- 2 ml %95'lik etanol eklenip kapatılır ve vorteks ile karıştırılır.
- 3- 3 ml petrol eteri ilave edilir. A vitamini ve β-karoteni petrol eter fazına geçirmek için iyice çalkalanır.
- 4- Kapaklı tüp 10 dakika 2500 rpm'de santrifüj edilir.
- 5- Üstteki petrol eter fazından 2ml dikkatlice alınıp küvete aktarılır ve ışıktan karotenoidlerin zarar görmesi ve buharlaşmanın önlenmesi için fazla gecikmeden spektrofotometrede 450 nm'de petrol eter körüne karşı okutulur. Okunan absorbans A_1 'dir.
- 6- Azot yardımıyla 50°C'lık su banyosunda, sıvı kalmayıncaya kadar buharlaştırılır.
- 7- 0.1 ml kloroform her tüpe eklenerek vorteksle kısa bir süre karıştırılır.
- 8- 1 ml TFAA reaktifi eklenir. Oluşan renk 2 sn'de pik yaptığından, tüplere TFAA birer birer eklenip spektrofotometrede 620 nm'de TFAA körüne karşı okutulur. Okunan bu absorbans A_2 'dir.

Kalibrasyon

β-karoten

Çalışma kalibratörleri, spektrofotometrede 450 nm'de petrol eter körüne karşı okutularak absorbans-konsantrasyon eğrisi çizilir.

A Vitamini

Her bir retinil asetat çalışma kalibratörlerinden 0.1 ml alınarak A vitamini çalışma işlemine uygun olarak çalışılır. 620 nm'deki absorbands-konsantrasyon eğrisi çizilir.

Hesaplama

1 ml'deki β -karoten miktarı, β -karotenin 450 nm'deki absorbands-konsantrasyon eğrisinden belirlenerek aşağıdaki hesaplama yapılır.

$$\mu\text{g } \beta\text{-karoten/dl plazma} = \mu\text{g } \beta\text{-karoten/ml} \times 3.0 \times 100$$

3.0 : eklenen petroleum eter dilüsyonu

100 : $\mu\text{g/ml}$ 'nin $\mu\text{g/dl}$ 'ye çevrilme faktörüdür.

A vitamininin konsantrasyonunu hesaplamak için 620 nm'de karotenden kaynaklanan absorbandsın düzenlenmesi gereklidir.

$$A_3 = A_2 - (F \times A_1)$$

A_1 : karotenin 450 nm'deki absorbandsı,

A_2 : 620 nm'de karoten ve A vitamininden kaynaklanan absorbands,

A_3 : 620 nm'deki A vitamini absorbandsı (absorbansa karotenin katkısının düzenlenmiş şekli).

F: karotenin, 450 nm'deki absorbandsını, 620 nm'deki absorbandsına çevirme faktörüdür. Bu faktörü her laboratuvar kendisi belirlemelidir.

Faktör Belirleme İşlemi

β -karoten çalışma kalibratörlerinden 2.0'şer ml alınıp, A vitamini çalışma işleminde 6.maddede yer alan "50°C lik su banyosunda azot yardımıyla sıvı kalmayıncaya kadar buharlaştırma" işlemi ve bundan sonraki işlemlerin aynısı uygulanır. 620 nm'deki absorban/konsantrasyon oranının ortalaması alınarak hesaplanır ve β -karoten faktör düzenlemesi için kullanılır.

Hesaplamaya şöyle devam edilir;

$$\mu\text{g A vitamini/dl} = A_3 \times \frac{\text{Toplam kalibratör konsantrasyonu } (\mu\text{g})}{A_{620} \text{ toplam}} \times 130.8$$

$$130.8 : 3/2 \times 100 \times 0.872$$

3: 1 ml plazma için kullanılan petrol eter hacmi,

2: Ölçümde buharlaştırılan petrol eter hacmi,

100: $\mu\text{g/ml}$ 'nin , $\mu\text{g/dl}$ 'ye dönüşüm faktörü,

0.872: Retinil asetatın moleküler ağırlığının, retinolün molekül ağırlığına oranıdır.

Bu işlemden sonra A vitamini'nin plazmadaki konsantrasyonu $\mu\text{g/dl}$ olarak bulunmuş olur (29).

Kullanılan istatistiksel yöntemler

Tüm gebelerin trimestirler arası değerlerinin karşılaştırılmasında evren oranı önemlilik testi veya evren ortalaması önemlilik testi kullanıldı. Gebeliğinin başlangıcı ve son döneminde takip edilen aynı kişilerin dönemlere göre ortalama değerlerinin karşılaştırılması, bağımlı gruplarda ki-kare ve iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanılarak yapıldı.

STABİLİZASYON ÇALIŞMASI

C vitamini

1. Plazma ve Serumdaki Ölçümünün Karşılaştırılması

C vitamini ölçümü, serum veya plazmadan yapılabilir (29, 30). Biz plazma ve serumdaki C vitamini ölçümünü karşılaştırmak için aynı bireylerden eşit miktarda temin ettiğimiz serum ve plazma havuzlarından beşer örnek alarak C vitamini çalıştık. Serum ve plazma C vitamini konsantrasyonları arasında bir farklılık yoktu.

2. Işık ve Sıcaklığın Örnekteki C vitamini konsantrasyonuna Etkisi

C vitamini, oldukça labil bir vitamin olup ısıdan ve ışıktan etkilenmektedir (27, 29, 30). Bizde bu etkiyi incelemek için hazırladığımız plazma havuzunu eşit porsiyonlara bölerek; üç örneği hemen, üçer örneği oda sıcaklığında ışığa maruz bırakarak 1. ve 3. saatlerde, üçer örneği oda sıcaklığında ışıktan koruyarak 1. ve 3. saatlerde, üç örneği 2-8 °C de saklayıp 3. saatte, üç örneğide -20°C de

saklayıp 3. saatte çalıştık. Hemen çalışılan örneklerle değişik koşullarda bekletilerek çalışılan örneklerin karşılaştırılmasında elde edilen sonuçlar tablo 5 de verilmiştir.

Tablo 5: Işık ve sıcaklığın örneklerdeki C vitamini konsantrasyonuna etkisi.

Bekletilen ortam	Bekleme süresi	Sonuca Etkisi
Oda sıcaklığında	1 saat	% 10 Azalma
Işığa maruz bırakarak	3 saat	% 20 Azalma
Oda sıcaklığında	1 saat	Farklılık yok
Işıktan koruyarak	3 saat	% 10 Azalma
2-8 °C	3 saat	Farklılık yok
-20 °C	3 saat	Farklılık yok

Tablo 5de de görüldüğü gibi ışığa maruz bırakılarak oda sıcaklığında saklanan örneklerin C vitamini konsantrasyonu 1. saatte %10, 3. saatte %20 azaldığı, ışıktan koruyarak oda sıcaklığında saklanan örneklerin 1. saatte etkilenmediği, 3. saatte ise %10 azaldığı tesbit edilmiştir. Bu nedenle aldığımız örnekler ışıktan korunarak en kısa sürede santrifüj edilerek -20 °C de saklanmıştır.

3. -20°C de Bekletme Süresinin Konsantrasyona Etkisi

Plazma havuzundan 21 örnek hazırlayıp; üç örneği hemen, diğer örnekleri ise -20 °C de bekleterek 2, 5, 10, 15, 30 ve 45. günlerde üçer örnek çalıştık. 2, 5, 10, 15 ve 30. günlerde çalıştığımız örnekler arasında bir fark bulamadık. 45. Günde çalıştığımız örneklerdeki C vitamini konsantrasyonunun yaklaşık olarak % 10

azaldığını tespit ettik. Bu nedenle aldığımız örnekler - 20°C de saklanarak 30 gün içinde çalışılmıştır.

A vitamini ve β -karoten

1. Işık ve Sıcaklığın Konsantrasyonlara Etkisi

Kaynaklarda A vitamini ve β -karotenin ısı ve ışıktan etkilendiği bildirilmektedir (24, 27, 28). Biz, plazmadaki A vitamini ve β -karotene ısı ve ışığın etkisini gözlemlemek için plazma havuzu hazırlayarak eşit porsiyonlara böldük. Üç örneği hemen, üçer örneği oda sıcaklığında ışığa maruz bırakarak 1. ve 3. saatlerde, üçer örneği oda sıcaklığında ışıktan koruyarak 1. ve 3. saatlerde, üç örneği de -20 °C de 3 saat bekleterek çalıştık. Sonuçları hemen çalıştığımız örneklerle karşılaştırdığımızda şu sonuçları elde ettik:

Işığa maruz kalan oda sıcaklığındaki örneklerde A vitamini ve β -karoten konsantrasyonu 1. saate kadar etkilenmemekte, 3. saatte A vitamini konsantrasyonunda değişiklik olmazken β -karoten konsantrasyonu %10 azalmaktadır. Işıktan koruyarak 3. saatte çalışılan örneklerde ise A vitamini değişmezken, β -karotenin yaklaşık %7 azaldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle alınan örnekler ışıktan korunarak en kısa sürede santrifüj edilerek -20 °C'de saklanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Işık ve sıcaklığın örnekteki A vitamini ve β -karoten konsantrasyonuna etkisi.

Bekletilen ortam	Bekleme süresi	Sonuca etkisi	
		A vitamini	β -karoten
Oda sıcaklığında ve Işığa maruz bırakarak	1 saat	Farklılık yok	Farklılık yok
	3 saat	Farklılık yok	%10 azalma
Oda sıcaklığında, Işıktan koruyarak	1 saat	Farklılık yok	Farklılık yok
	3 saat	Farklılık yok	%7 azalma
-20 °C de	3 saat	Farklılık yok	Farklılık yok

2. -20°C'de Saklama Süresinin A vitamini ve β -karoten Konsantrasyonuna Etkisi

Kaynaklarda plazmanın -20 °C de saklanması halinde A vitamini ve β -karotenin en az 2 hafta stabil kalacağı bildirilmektedir (29). Saklama süresini tespit etmek amacıyla plazma havuzundan 24 örnek hazırlayıp üç örneği hemen çalıştık. Diğer örnekleri -20 °C de saklayarak 2, 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. günlerde üçer örnek çalıştık. 60. Günde çalıştığımız örneklerdeki A vitamini konsantrasyonunun yaklaşık olarak %9, β -karoten konsantrasyonunun ise

yaklaşık olarak %6 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle aldığımız örnekler 45 gün içinde çalışılmıştır.

Tablo 7. Gebelik Dönemlerine Göre Plazma A Vitamini Konsantrasyonları

Gebelik ayı (X±SD)	1. TRİMESTİR		2. TRİMESTİR		3. TRİMESTİR		GENEL
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Plazma A Vitamini Konsantrasyonu (µg/dl) (X±SD)	2.48±0.6		4.42 ± 0.7		8.42 ± 0.6		32.8 ± 12.8
Gebe sayısı (n)	97		64		265		426

*1 ve 3. Trimestir arası fark p<0.05

Tablo 8. Gebelerde Plazma A Vitamini Seviyesinin Gebelik Dönemlerine Göre Değerlendirmesi

Plazma A Vitamini Seviyesi	1. TRİMESTİR		2. TRİMESTİR		3. TRİMESTİR		GENEL	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Düşük	11	11.3*	10	15.6	50	19.3*	72	16.9
Sınırdaki	23	23.7	17	25.6	83	31.3	122	28.8
Normal	64	65.9	37	57.8	131	49.4	232	54.3
Toplam	97	100.0	64	100.0	265	100.0	426	100.0

*1 ve 3. Trimestir arası fark p<0.001

β - karoten

Çalışmaya alınan toplam 426 gebe plazması ortalama β - karoten konsantrasyonu ($X \pm SD$) 96.52 ± 35.64 $\mu\text{g/dl}$ olarak bulunmuştur . Gebelik trimestirlarına göre ortalamaların dağılımı Tablo 11'de verilmiştir. Buna göre I. trimestırda ($X \pm SD$) 91.8 ± 32.2 $\mu\text{g/dl}$ olan ortalama plazma β - karoten konsantrasyonu II.trimestırda ($X \pm SD$) 100.4 ± 33.9 $\mu\text{g/dl}$, III.trimestırda ise ($X \pm SD$) 97.4 ± 37.0 olarak bulunmuştur.

Gebelerin plazma β - karoten konsantrasyon düzeylerinin gruplandırılmasında, plazma β - karoten düzeyi normal bulunan gebelerin oranı I. trimestırda %88.7, II. trimestırda %90.6 III. trimestırda ise % 87.9 olarak bulunmuştur (Tablo 12). Trimestirlar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Hem gebeliğin başlangıcında, hem de son döneminde izlenen 71 gebenin ilk trimestırda ortalama β -karoten konsantrasyonu ($X \pm SD$) 95.53 ± 31.15 $\mu\text{g/dl}$ iken son trimestırda ($X \pm SD$) 83.32 ± 31.49 $\mu\text{g/dl}$ 'ye düşmüştür (Tablo 13). Bu düşüş istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Yine bu gebelerin plazma β - karoten seviyelerinin değerlendirilmesi Tablo 14'te yapılmıştır. Buna göre ilk trimestırda plazma β - karoten konsantrasyonu normal bulunan gebelerin oranı %94.4 iken III. trimestırda %74.6' düşmüştür. Bu düşüş istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 11. Gebelik Dönemlerine Göre Plazma β -karoten Konsantrasyonları

1. TRİMESTİR 2. TRİMESTİR 3.TRİMESTİR GENEL

Gebelik ayı (X \pm SD)	1. TRİMESTİR	2. TRİMESTİR	3.TRİMESTİR	GENEL
	2.48 \pm 0.6	4.42 \pm 0.7	8.42 \pm 0.6	
Plazma β -karoten Konsantrasyonu (μ g/dl) (X \pm SD)	91.8 \pm 32.2*	100.5 \pm 33.9	97.4 \pm 37.1*	96.52 \pm 35.6
Gebe sayısı (n)	97	64	265	426

*1. ve 3. trimestir arası fark p>0.05

Tablo 12. Gebelerde Plazma β -karoten Seviyesinin Gebelik Dönemlerine Göre Değerlendirmesi

Plazma β -karoten Seviyesi	1. TRİMESTİR		2. TRİMESTİR		3.TRİMESTİR		GENEL	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Düşük	11	11.3	6	9.4	32	12.1	49	11.5
Normal	86	88.7*	58	90.6	233	87.9*	377	88.5
Toplam	97	100.0	64	100.0	265	100.0	426	100.0

*1. ve 3. trimestir arası fark p>0.05

C vitamini

Çalışmaya alınan toplam 468 gebe plazması ortalama C vitamini konsantrasyonu ($X \pm SD$) 1.14 ± 0.48 mg/dl olarak bulunmuştur. Plazma ortalama C vitamini konsantrasyonlarının gebelik trimestirlerine göre dağılımı Tablo 15’de verilmiştir. Buna göre I. trimestirda 1.15 ± 0.48 mg/dl , II. trimestirde ($X \pm SD$) 1.20 ± 0.42 mg/dl, III.trimestirda ise ($X \pm SD$) 1.12 ± 0.49 mg/dl olarak bulunmuştur ($p > 0.05$).

Gebelerin plazma C vitamini konsantrasyonu sınıflandırılmıştır. I. trimestirdeki gebelerin %92.42’sinde, II. trimestirda olan gebelerin %94.11’inde son trimestirdaki gebelerin ise %92.03’ünde normal aralıkta bulunmuştur (Tablo 16). İstatistiksel olarak, trimestirler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$).

378 gebenin 90 nı hem gebeliğinin ilk hem de son trimestirinde izlenmiş ve plazma C vitamini konsantrasyonu tespit edilmiştir. Bu gebelerin I. trimestirde ortalama C vitamini konsantrasyonu ($X \pm SD$) 1.23 ± 0.50 mg/dl iken III. trimestir de 1.15 ± 0.45 mg/dl’ye düşmüştür (Tablo 17). Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Yine bu iki dönemde takip edilen aynı gebelerin I. trimestirda plazma C vitamini konsantrasyonu normal olanlarının oranı %93.33 iken III. trimestirda %90’na düşmüştür (Tablo 18). Bu düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Sigara kullanımının plazma C vitamini konsantrasyonunu olumsuz etkilediğine dair bir çok yayın vardır (54, 55). Biz, kanı alınan gebelerden sigara kullananların sayısının sadece 3 olması nedeniyle bu etkiyi inceleyemedik. Sigara kullanan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 15. Gebelik Dönemlerine Göre Plazma C Vitamini Konsantrasyonları

Gebelik ayı (X±SD)	1. TRİMESTİR			2. TRİMESTİR			3. TRİMESTİR			GENEL		
	Sayı	%	Ortalama (X±SD)	Sayı	%	Ortalama (X±SD)	Sayı	%	Ortalama (X±SD)	Sayı	%	Ortalama (X±SD)
Plazma C Vitamini Konsantrasyonu (mg/dl) (X±SD)	132	100.0	1.15±0.48*	85	100.0	1.20±0.42	251	100.0	1.12±0.49*	468	100.0	1.14±0.48
Gebe sayısı (n)	132			85			251			468		

*1. ve 3. trimestir arası fark p>0.05

Tablo 16. Gebelerde Plazma C Vitamini Seviyesinin Gebelik Dönemlerine Göre Değerlendirmesi

Plazma C Vitamini Seviyesi	1. TRİMESTİR			2. TRİMESTİR			3. TRİMESTİR			GENEL		
	Sayı	%	Ortalama (X±SD)	Sayı	%	Ortalama (X±SD)	Sayı	%	Ortalama (X±SD)	Sayı	%	Ortalama (X±SD)
Düşük	10	7.57		5	5.88		20	7.96		35	7.48	
Normal	122	92.42*		80	94.12		231	93.03*		433	92.52	
Toplam	132	100.0		85	100.0		251	100.0		468	100.0	

*1. ve 3. trimestir arası fark p>0.05

Tablo 17. Gebeliğinin Hem 1. Hem de 3. Trimesterinde İzlenen Gebelerin Gebelik Dönemlerine Göre Plazma C Vitamini Konsantrasyonları

	1. TRİMESTİR	3. TRİMESTİR	İstatiksel Fark
Plazma C Vitamini Konsantrasyonu (mg/dl) (X±SD)	1.23±0.50	1.15±0.45	P>0.05
Gebe sayısı (n)	90	90	

Tablo 18. Gebeliğinin Hem İlk Hem de Son Trimesterinde İzlenen Gebelerin Plazma C Vitamini Seviyesinin Gebelik Dönemlerine Göre Değerlendirmesi

İlk Trimester	Son Trimester					
	Düşük		Normal		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Düşük	5	5.6	1	1.1	6	6.7
Normal	4	4.4	80	88.9	84	93.3
TOPLAM	9	10.0	81	90.0	90	100.0

P>0.05

TARTIŞMA

Vitaminler, vücutta metobolik olayların normal bir şekilde meydana gelmesi ve sağlıklı durumun sürdürülmesi için gerekli olan maddelerdir (15).

Gebelik, günlük vitamin ihtiyacının arttığı ve vitamin eksikliği için risk teşkil eden fizyolojik bir olaydır (9, 15, 27, 28). A vitamini ve β -karoten için artan bu ihtiyacın karşılanamaması, trofoblastik hastalıkların daha sık görülmesine (11) enfeksiyonlarda artışa (35), preeklampsi ve eklampsi insidansının artışına (6, 36), fütüsde gelişme geriliğine ve düşük doğum ağırlığına (7-10), doğum sonrası bebekte gastroşisis gibi kongenital malformasyonların görülme sıklığının ve gebelerin bulantı, kusma ve diare gibi şikayetlerinin artmasına (12, 37) sebep olabilmektedir. Bununla beraber yüksek doz A vitamini alımı akut ve kronik toksisite yanında, gebelerde teratojenik etki gösterebilir (13, 14, 15).

Gebelikte C vitaminine olan ihtiyaçta artar (15, 38). Bu ihtiyacın karşılanamaması, görev aldığı birçok fonksiyonun aksamasına neden olur. Yapılan çalışmalarda, düşük C vitamini konsantrasyonu ile erken membran rüptürü ve gebelerin bulantı ve kusma şikayeti ile C vitamini konsantrasyonu arasında negatif korelasyonun olduğu bulunmuştur (16-18). Büyüme geriliği olan fütüslerde karaciğer, böbrek ve beyin C vitamini konsantrasyonunun düşük olduğu ve deneysel olarak C vitamini eksikliği oluşturulan domuzlarda fütal defektler olduğu bildirilmektedir (19, 21). Eklampsi ve preeklampsili gebelerde normal gebelere göre C vitamini konsantrasyonunun düşük olduğu görülmüştür (20). Bununla beraber uzun süre yüksek doz C vitamini kullanan annelerin bebeklerinde rebaund skorbüt görülebilir (15, 29, 30). Hayvan deneylerinde yüksek doz C vitamini kullanmanın fütal anomali oluşturmadığı görülmüştür (39).

Bulduğumuz plazma ortalama A vitamini konsantrasyonu (32.8 ± 12.8) ($X \pm SD$) $\mu\text{g}/\text{dl}$ normal aralıkta yer almasına rağmen gebelerin %16.9'unda düşük, %28.8'inde sınırdaki ve %54.3'ünde ise normal aralıkta bulunmuştur. A vitamini eksikliğinin bebek ve anne sağlığına etkisi düşünüldüğünde bu rakamlar önem kazanmaktadır. İstanbul ve Kocaeli il merkezlerinde 130 gebenin dahil edildiği bir çalışmada gebelerin A vitamini tüketiminin yetersiz olduğu ve gebelerin yalnızca %42'sinin yeterli A vitamini aldıkları tespit edilmiştir (22). Bizim bulduğumuz sonuçların bu çalışma sonuçlarıyla benzer olduğunu tespit ettik. Rio de Janeiro' da yapılan bir çalışmada düşük gelirli gebelerde, A vitamininin subklinik eksikliğinin sık olduğu bulunmuştur (40). Benzer bir çalışma Japonya'da yapılmış ve gebelerin A vitamini alımlarının yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (41). Bu çalışmalarla çelişen yayınlar da vardır: Macaristan'da yapılan bir çalışmada, gebelerin günlük A vitamini alımının bu ülke için önerilen miktarın üzerinde olduğu bulunmuştur (42). Amerika'da 289 gebenin dahil edildiği bir çalışmada, gebeliğin A vitamini düzeyini etkilemediği görülmüştür (43). Bir başka yayında endüstriyel toplumlarda A vitamini eksikliğinin nadir olduğu ve teratojenik etkisinden dolayı rutin suplementasyonunun tavsiye edilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (44).

Plazma ortalama β - karoten konsantrasyonunu ($X \pm SD$) $96.52 \pm 35.64 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin literatürle uyumuna baktığımızda bu konuda sadece III. trimesterde yapılan çalışmalar bulunmuştur. Gebeliğin 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40. haftalarında HPLC tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda ortalama plazma β -karoten konsantrasyonu $23 \mu\text{g}/\text{dl}$ ile $38 \mu\text{g}/\text{dl}$ arasında bulunmuştur (6). Bizim bulduğumuz konsantrasyonla farkları ölçüm tekniğinin farklı olmasına dayanmaktadır. Bizim kullandığımız metodda normal aralık $60-200 \mu\text{g}/\text{dl}$ arasında iken; HPLC tekniğinde $10-85 \mu\text{g}/\text{dl}$ arasında değişmektedir.

Bizim çalışmamızda plazma ortalama C vitamini konsantrasyonu ($X \pm SD$) $1,14 \pm 0,48$ mg/dl iken Bursa'da 20 gebede, gebeliğin 28. haftasından sonra yapılan bir çalışmada ortalama plazma C vitamini konsantrasyonu $0,7 \pm 0,4$ mg/dl olarak bulunmuştur (45). Arizona'da yapılan bir çalışmada gebelerde ortalama plazma C vitamini konsantrasyonu ($X \pm SD$) $0,58 \pm 0,2$ mg/dl olarak bulunmuştur (46). İstanbul ve Kocaeli il merkezlerinde yapılan bir çalışmada gebelerin C vitamini yeterli düzeyde aldıkları tespit edilmiştir (22). Londra ve Edirburg'da yapılan bir çalışmada ise değişik sosyal gruplarda A ve C vitamini alımının farklı olduğu bununla beraber tüm sosyal gruplarda C vitamininin yeterli düzeyde alındığı bulunmuştur (47). Macaristan ve Filipinler'de yapılan benzer çalışmalarda da gebelerin C vitamini alımlarının yeterli olduğu sonucuna varılmıştır (41, 42). Görüldüğü gibi çalışmaların bir çoğunda gebelerin, plazma C vitamini konsantrasyonu normal aralıkta bulunmuş ve gebelerin tavsiye edilen miktarda C vitamini aldıklarını gösteren diyetetik çalışmalarıyla da bu durum desteklenmiştir. Çalışmalarda endüstriyel toplumlarda bulunan C vitamini ortalamasının daha düşük çıktığı dikkat çekmektedir. Bunun sebebi, hazır gıdalarla beslenme alışkanlığının bu toplumlarda daha yaygın olması ve yaşam koşulları nedeniyle stresin, bir antioksidan vitamin olan ve plazmada oksidan ajanlarla ilk etapta mücadele eden C vitamini tüketimini artırmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda ortalama A vitamini konsantrasyonunun III. trimestırda I. trimestıra göre düşük olduğu ve plazma düzeyinin I. trimestırdaki gebelerin %65,98'inde normal aralıkta iken bu oranın III. trimestırda %49,43'e indiğı görülmüştür (sırayla $P < 0,05$, $P < 0,001$). A vitamini yağda eriyen vitamin olup; vücutta depo edilmektedir (9, 10, 29). Bu nedenle yetersiz alımda bile plazmada eksikliğinin oluşması için, depo edilen miktarına bağlı olarak belirli bir sürenin geçmesi gerekir. Eğer yetersiz alım varsa, ilk etapta depo edilen A vitamini kullanılacak ve depo edilen A vitamini tükenene kadar plazmada eksikliğı tespit

edilemeyecektir. Bizim çalışmamızda III. trimestırda daha düşük bulunmasının nedeni bu olabilir. Değişik coğrafik bölgelerde yapılan çalışmalarda gebelerin A vitamini tüketiminin yetersiz olduğu bulunmuştur (22, 47, 48). İspanya'da yapılan bir çalışmada III. trimestırdaki gebelerin %33.3'ünde A vitamini konsantrasyonunun düşük olduğu bulunmuştur (24). Kanada'da değişik sosyal gruplar arasında yapılan bir çalışmada, doğum öncesi dönemde gebelerin %8-35'nin A vitamini eksikliği için risk taşıdıkları sonucuna varılmıştır (48). Ülkemizde sadece İstanbul ve Kocaeli il merkezlerinde benzer çalışmalar yapılmış ve onların sonuçlarıyla benzer sonuçlar elde edilmiştir (22).

Fötüs, A vitaminini son trimestırda depolamaya başlar (5, 10). Bu nedenle erken doğumda ve annenin bu vitamini çok az alması sonucu yetersiz depo nedeniyle yeni doğanda eksiklik belirtileri görülebilir (29). Hem fetal depolamanın başlaması hem de kullanımının artması nedeniyle A vitamini III. trimestırda daha da önem kazanmaktadır. Gebeliğinin hem başlangıcı hem de son döneminde plazma A vitamini konsantrasyonunu tespit ettiğimiz aynı gebelerin plazma A vitamini düzeyinin III. trimestırda I. trimestıra göre anlamlı düşük çıkmasının nedenleri, yetersiz alımla beraber deponun tükenmesi yanısıra A vitamini kullanımının da artmasına bağlı olabilir. Çünkü A vitamininin hücre proliferasyonu ve büyümede de fonksiyonu olduğu bilinmektedir (8, 35). A vitamininin hematopoezde rol aldığı ve hemoglobinle korelasyon gösterdiği, A vitamininin düşük olduğu anemili hastalarda demir preparatlarıyla tedaviye yeterli yanıt alınamadığını bildiren çalışmalar da vardır (10, 49). Literatürde gebeliğin başlangıcı ve son döneminin A vitamini düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

β - karotenin I. trimestırda ki ortalama konsantrasyonunun ($X \pm SD$) 95.53 ± 31.15 $\mu\text{g/dl}$ 'den III. trimestırda ($X \pm SD$) 83.32 ± 31.49 $\mu\text{g/dl}$ 'ye düşmesine rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Bunda β - karoten ve A

vitamininin besinsel kaynaklarının farklı olması etken olmuş olabilir. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da β -karoten ortalama konsantrasyonundaki düşüş, düşük A vitamini konsantrasyonunda β -karoteni retinale dönüştüren karoten dioksijenaz enziminin aktivitesinin artmasına bağlı olabilir (50). Gebeliğinin hem başlangıç hem de son döneminde izlenen gebelerden plazma β -karoten konsantrasyonu düşük bulunanların oranının III. trimestırda anlamlı düşük çıkması ($p<0.05$) bu düşüncayı desteklemektedir.

Gestasyonel yaşla C vitamini konsantrasyonu arasında Mgdy S. Mikhail ve arkadaşları tarafından Newyork'ta yapılan bir çalışmada bir ilişki bulunamamıştır. Bizim sonuçlarımız da bu çalışmayı desteklemektedir (51).

Aynı gebelerin, gebeliğın başlangıcı ve son dönemlerinde ortalama C vitamini düzeylerinin pek değışmemesi ve A vitaminin de anlamlı bir düşüş gözlenirken β -karoten düzeylerinin anlamlı düşmemesi, β -karoten ve C vitamininin besinsel kaynaklarının benzer olması çalışmayı yaptığımız Gaziantep il merkezindeki beslenme alışkanlığına bağlanabilir. Bununla beraber insanların C vitamini konusunda bilinçli olması ve alımına özen göstermesi de C vitamini konsantrasyonunun istenen düzeylerde çıkmasında bir etken olabilir.

Dünyanın değışik ülkelerinde plazma C vitamini konsantrasyonunun tespit edildiğı çalışmalar ve diyetetik çalışmalar incelendiğinde endüstriyel toplumlarda, C vitamini eksikliğine daha sık rastlandığı ve C vitamini tüketiminin daha az olduğı dikkat çekmektedir (22, 41, 42, 46, 52, 53).

Ülkemizde gebelerin C vitamini alımı ve plazma düzeylerine yönelik çalışmalarda, alımın tavsiye edilen miktarların üzerinde olduğı ve plazma konsantrasyonlarının istenen düzeyde olduğı tespit edilmiştir (22, 45).

SONUÇLAR

- 1- A, C vitaminleri ve β -karotenin serum ve plazmada ölçümü arasında fark bulunamamıştır.
- 2- Alınan örnekteki A, C vitaminleri ve β -karotenin konsantrasyonunun oda sıcaklığından ve ışıktan etkilendiği, bu nedenle örneklerin ışıktan korunması ve en kısa sürede santrifüj edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.
- 3- -20°C de saklanan plazmadaki C vitamini konsantrasyonunun 30 gün, A vitamini ve β -karoten konsantrasyonunun ise 45 gün stabil kaldığı bulunmuştur.
- 4- Gebelerin plazma ortalama A vitamini konsantrasyonu ($X \pm SD$) 32.80 ± 12.80 $\mu\text{g/dl}$, β - karoten ortalama konsantrasyonu ($X \pm SD$) 96.52 ± 35.64 $\mu\text{g/dl}$ olarak bulunmuştur. Ortalama plazma C vitamini konsantrasyonu ise ($X \pm SD$) 1.14 ± 0.48 mg/dl olarak bulunmuştur.
- 5- A vitamininin gebelerin %16.9 unda düşük, %28.8'inde sınırdaki, %54.3'ünde ise normal düzeyde olduğu tespit edilmiştir. C vitamini gebelerin %7.47'sinde, β -karoten ise %11.5'inde düşük konsantrasyonda bulunmuştur.
- 6- A vitamini konsantrasyonunun gebelik süresiyle negatif korelasyon gösterdiği ve I. trimestir ile III trimestir arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$). C vitamini ve β -karoten konsantrasyonu ile gebelik süresi arasında ise bir korelasyon olmadığı bulunmuştur.

- 7- Söz konusu vitamin konsantrasyonlarıyla gebelik , ölü doğum ve düşük sayısı ve gebelerin yaşı arasında bir ilişki bulunamamıştır.
- 8- Bu veriler ışığı altında gebelerin A vitamini alımının yetersiz olduğu, A vitamini içeren besinleri daha fazla tüketmeleri için teşvik edilmeleri ve gerekirse farmakolojik preparatlar şeklinde verilmesi gerektiği kanısına varıldı.

ÖZET

Bu çalışmada, Gaziantep il merkezinde yaşayan ve yaşları 14-44 arasında değişen 378 gebenin plazma C vitamini ve 355 gebenin plazma A vitamini ve β -karoten konsantrasyonu tespit edilmiştir. Bu gebelerin 90'ının gebeliğinin hem I. hem de III. trimestirinde plazma C vitamini konsantrasyonu ve 71'inin hem I. hem de III. trimestirinde plazma A vitamini ve β -karoten konsantrasyonu tespit edilerek sonuçları karşılaştırılmıştır. Plazma vitamin düzeyini etkileyecek önemli ve sistemik hastalığı olanlar ile ilaç ve sigara kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Gebelerin ortalama plazma A vitamini konsantrasyonu ($X \pm SD$) 32.80 ± 12.80 $\mu\text{g/dl}$, C vitamini konsantrasyonu ($X \pm SD$) 1.14 ± 0.48 mg/dl , β -karoten konsantrasyonu ise ($X \pm SD$) 96.52 ± 35.64 $\mu\text{g/dl}$ olarak bulunmuştur. Gebelik süresi ile A vitamini konsantrasyonu arasında negatif korelasyon olduğu ($p < 0.05$, $r = -0.11$), C vitamini ve β -karotenin konsantrasyonunun ise gebelik süresiyle bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$). Gebeliğin ilk ve son trimestirinde takip edilen kadınların son trimestirinde plazma A vitamini ve β -karoten düzeylerinde önemli azalma olduğu ($p < 0.01$ ve $p < 0.05$), C vitamini düzeyinde ise önemli bir azalma olmadığı bulunmuştur.

Çalışma sonucunda, Gaziantep il merkezinde yaşayan gebelerin A vitamini alımının yetersiz olduğu, C vitamini alımının ise istenen düzeylerde olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: A vitamini, C vitamini, β -karoten, gebelik.

SUMMARY

In this study plasma vitamin C concentrations of 378 pregnant, and plasma vitamin A and β -carotene concentration of 355 pregnant aged between 14-44 living in central of Gaziantep was evaluated. In addition, both plasma C vitamin concentrations of 90 pregnant at I and III. trimester and vitamin A, β -carotene concentrations of 71 pregnant were examined and results were compared. Subject who had an important illness and medication which could affect determination of vitamin level were out of study.

Average of plasma vitamin A, C and β -carotene concentrations in pregnant were found ($X \pm SD$) $32.80 \pm 12.80 \mu\text{g/dl}$, $1.14 \pm 0.48 \text{ mg/dl}$, $96.52 \pm 35.64 \text{ mg/dl}$ respectively. A negative correlation was found between vitamin A concentrations ($p < 0.05$), $r = -0.11$). this relation was not found between vitamin C, β -carotene and duration of pregnancy ($p > 0.05$). In the last trimester of pregnant, plasma vitamin A and β -carotene levels decreased significantly ($p < 0.01$, $p < 0.05$ respectively). However, it was not seen in vitamin C.

As result, it is concluded that pregnant, living in central of Gaziantep, have been taking inadequate vitamin A during pregnancy despite of adequate vitamin C.

Key words: Vitamin A, Vitamin C, β -carotene, pregnancy.

KAYNAKLAR

- 1- Champe PC, Harvey RA: Biyokimya (2. Baskı), Çevirenler: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1997. s. 319-342.
- 2- Cayvela MM: Oxygen Free Radicals and Human Diseases. *Biochimie*, 77: 147-161, 1995.
- 3- Delattre J, Rousselot DB: Oxidative Stress Free Radicals and Aging. *Biotech lab international*, March-April: 21-23, 1998.
- 4- Erenel G, Erbaş D, Avcıoğlu A: Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler. *Gazi Tıp Dergisi*, 3: 243-50 , 1992.
- 5- Yavuzer S: Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Sistemleri (Antioksidan Savunma) . TTB Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, Kızılcahamam, 1993.
- 6- Jendryczko A, Drozd M : Plasma Retinal , β -karotene and Vitamin E Levels in Relation to the Future Risk of Preeclampsia. *Zentralbl. Gynakol.* 111: 1121-1123 ,1989.
- 7- Baker H , Thind IS, Frank O , DeAngel SB, Caterini H, Louria DB: Vitamin Levels in Low-birth-weight Newborn Infants and their Mothers. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 129 : 521-4, 1977.
- 8- Rolig EC: Vitamins: Physiology and Deficiency Status. *Nurse pract.* 11(7): 38,43-4,46-8 , 1986.
- 9- Hoffman LR: Nutrition and Biochemical and Clinical Aspects. in: *Handbook of Vitamins*, Lawrence JM (ed.). Nutley, New jersey, 1984. p. 1-44.
- 10- Friedrich W: Vitamin A and its Provitamins. in: *Vitamins*, Gruster W. (ed.) Berkin – Newyork ,1988. p. 64-139.
- 11- Parazzini F, Vecchia CL, Mangili G et al.:Dietary Factors and Risk of Trophoblastic Disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158:93-100, 1988.

- 12- Torfs CP, Lam PK, Schaffer DM, Brand RJ: Association Between Mothers Nutrient Intake and their Offspring's Risk of Gastroschisis. *Teratology*, 58 : 241-50, 1998.
- 13- Pergament E, Schechtman A, Curell C: Vitamin A and Pregnancy. İnternet adresi: [http:// www. fetal – exposure. nwv. edu/ vita.html](http://www.fetal-exposure.nwv.edu/vita.html). 1999.
- 14- Laschinski G, Spielmann H: Recommendations for the Administration of Vitamin A in Pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 48: 196-97, 1988.
- 15- Kayaalp SO: Tıbbi Farmakoloji, Vitaminler, Cilt 2, bölüm 11 (8. Baskı). Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara 1998. s.: 1529-1563.
- 16- Casanueva E , Polo E, Tejero E, Meza C: Premature Rupture of Amniotic Membranes as Functional Assesment of Vitamin C Status During Pregnancy. *Ann-N-Y. Acad – Sci.*, 678: 369-70, 1993.
- 17- Casanueva E , Magana L , Pfeffer F , Baez A: Incidence of Premature Rupture of Membranes in Pregnant Women with Low Leukocyte Levels of Vitamin C. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 45: 401-405, 1991.
- 18- Wright JV: Therapy of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 149: 107, 1984.
- 19- Zalani S , Rajalakshmi R, Parekh LJ: Ascorbic acid Concentration of Human Fetal Tissues in Relation to Fetal Size and Gestational Age. *Br. J. Nutr.*, 61: 601-606, 1989.
- 20- Türkoğlu M, Ademoğlu E, İbrahimoğlu L : İmbalance Between Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Preeklampsia. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 46: 37-40, 1998.
- 21- Wegger I, Polludan B: Vitamin C Deficiency Causes Hematological and Skelatal Abnormalites During Fetal Development in Swine. *J. Nutr.*, 124: 241-48, 1994.
- 22- Açıktur F, Löker M, Wetherilt H. Pre ve Postnatal Dönemdeki Annelerin Besin Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* , *Nutr. and Diet* ,25(2): 5-15, 1996.

- 23- Yevm KJ, Ferland G, Patry J, Russell RM: Relationship of Plasma Carotenoids Retinol and Tocopherols in Mothers and Newborn Infants. *J. Am. Coll. Nutr.* ,17 : 442-7 , 1998.
- 24- Ortega KM, Andres P, Martinez RM: Vitamin A Status During the Third Trimester of Pregnancy in Spanish Women: Influence on concentrations of vitamin A in breast milk. *Am. J. Clin. Nutr.*, 66(3); 564-8, 1997.
- 25- Dostalova L: Vitamin Status During Puerperium and Lactation. *Ann. Nutr. Metab.*, 28: 385-408, 1984.
- 26- Birkbeck JA: Nutritional Supplements for Low Tiets Birth Weight Infants. *NZ Med. J* ,97: 489-92 , 1984.
- 27- Brewster MA: Vitamins. in : *Clinical Chemistry (3 rd ed.)*. Kaplan LA, Pesce AJ (ed.). USA, Mosby-Year Book, 1996. p.: 760-93.
- 28- Martin DW, Meyes PA, Radwell VM: Harper'in Biyokimyaya Bakışı, (19. Baskı) Çevirenler: Menteş NK, Menteş G, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1986. s.: 144-186.
- 29- McCormick DB, Green HL: Vitamins. in : *Tietz Textbook of Clinical Chemistry (3 rd ed.)*. Burtis CA, Ashwood ER (ed.). chapter 29, philadelphia – saunders company, 1999. p.: 999-1029.
- 30- Friedrich W: Vitamin C. in : *Vitamins*. Gruster W. (ed.) Newyork , 1985. p.: 929-999.
- 31- Henry JB, Threatte GA: Principles of Instrumantation in: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods (18 th ed.)* . Henry JP (ed.) W.B. Saunders Co, USA, 1991. p.: 44.
- 32- Laker FM: Klinik Biyokimya. Çevirenler: Tokullugil HA, Gür E, Dirican M. Güneş ve Nobel, Bursa, 1998. s.: 58-65.
- 33- Özgüven T, Üstdal M: Hekimlikte Biyokimya. Barış Kitabevi, İstanbul , 1997. s.: 226.
- 34- Panuch RS , Delafuente JC: Vitamins and İmmunocompetence. *Wid. Rev. Nutr. Diet.*, 45: 97-132 , 1985.

- 35- Daniel LR, Chew BP, Tanaha TS, Tjoelber LW: β -carotene and Vitamin A Effects on Bovine Phagocyte Function *In vitro* During the Peripartum Period. *J. Dairy. Sci.*, 74: 124-131, 1991.
- 36- Gülmezoğlu AM., Hofmeyr GJ, Oosthuisen MMJ: Antioksidant in the Treatment of Severe Preeklampsia an Explanatory Randomised Controlled Trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 104: 689-696, 1997.
- 37- Christian P, Schulze K, Stoltzfus RJ, West KP : Hyporetinolemia, Illness Symptoms, and Acute Phase Protein Response in Pregnant Women with and Without Night Blindness. *Am. J. Clin. Nutr.*, 67: 1237-43, 1998.
- 38- Olson JA , Hodges RE: Recommended Dietary Intakes (RDI) of vitamin C in Humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45: 693-703, 1987.
- 39- Colomina MT, Gomez M, Daamingo JL , Corbella J: Lack of Maternal and Developmental Toxicity in Mice Given High Doses of Aluminium Hydroxide and Ascorbic acid During Gestation. *Pharmacol. Toxicol.*, 74: 236-239, 1994.
- 40- Trugo NM: Mikronutrient Regulation in Pregnant and Lactating Women from Rio de Janeiro. *Arch. Latinoam. Nutr.*, 47: 30-4 , 1997.
- 41- Ocampo MB, Moriya K: A Comparative Study of Nutrition and Health of Mothers in Japan and the Philippines. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* ,28 (3): 645-56, 1997.
- 42- Antal M, Regöly MA, Varsany H, Biro L, Sági K, Molnár DV, Zajkas G: Nutritional Survey of Pregnant Women in Hungary. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 67: 115-22, 1997.
- 43- Tamura T , Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP, Hoffman HJ: Serum Concentrations of Zinc, Folate Vitamins A and E and Proteins and their Relationships to Pregnancy Outcome. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.*, 165: 63-70 , 1997.
- 44- Manga M: Vitamin A and its Congeners. *Semin. Perinatol.*, 21 : 135-42 , 1997.

- 45- Ozan H, Esmer A, Kolsal N, Çopur ÖU, Ediz B : Plasma Ascorbic acid Level and Erythrocyte Fragility in Preeclampsia and Eclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 71: 35-40, 1997.
- 46- Johnston CS, Thompson LL: Vitamin C Status of an Outpatient Population. *J. Am. Coll. Nutr.*, 17: 366-70, 1998.
- 47- Schofield C , Steward J, Wheeler E: The Diets of Pregnant and Post-pregnant Women in Different Social Groups in Landon and Edinburg: Calcium, Iron , Retinol, Ascor bic acid and Folic acid. *Br. J. Nutr.*, 62: 363-377 , 1989.
- 48- Goadel JC , Mosv TK, Pabst HF: Perinatal Vitamin A (retinal) Status of Northern Canadian Mothers and their Infants. *Biol. Neonate*, 69: 133-9, 1996.
- 49- Chaxla PK, Pari R: Impact of Nutritional Supplements on Hematological Profile of Pregnant Women. *Indian. Pediatr.*, 32: 976-80, 1995.
- 50- Villard L, Bates CJ: Carotene dioxygenase (EC 1.33.11.21.) Activity in Rat Intestine : Effects of Vitamin A Deficiency an of Pregnancy. *Br. J. Nutr.*, 56: 115-122, 1986.
- 51- Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Masu J , Romney SL: Preeclampsia and Antioxidant Nutrients: Decreased Plasma Levels of Reduced Ascorbic acid, Alpha-tocopherol and β -carotene in Women with Preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 171: 150-7, 1994.
- 52- Ortega RM, Quintas ME, Andres P: Ascorbic acid Levels in Maternal Milk: Differences with Respect to Ascorbic acid Status During the Third Trimester of Pregnancy. *Br. J. Nutr.*, 79: 431-7, 1998.
- 53- Decarvalho MJ, Guillard JC, Moreau D, Boggio V, Fuchs F: Vitamin Status of Healthy Subjects in Burgundy (France). *Ann. Nutr. Metab.*, 40: 24-51, 1996.
- 54- Maritz GS: The Influence of Maternal Nicotine Exposure on Neonatal lung Metabolism. Protective Effect of Ascorbic acid. *Cell Biol. Int.*, 17: 579-85, 1993.

55- Ortega RM, Lopez sobalar AM, Quinta ME, Martinez RM: The Influence of Smoking an Vitamin C Status During the Third Trimester of Pregnancy and on Vitamin C levels in Maternal Milk. *J. Am. Coll. Nutr.*, 17: 379-84, 1998.