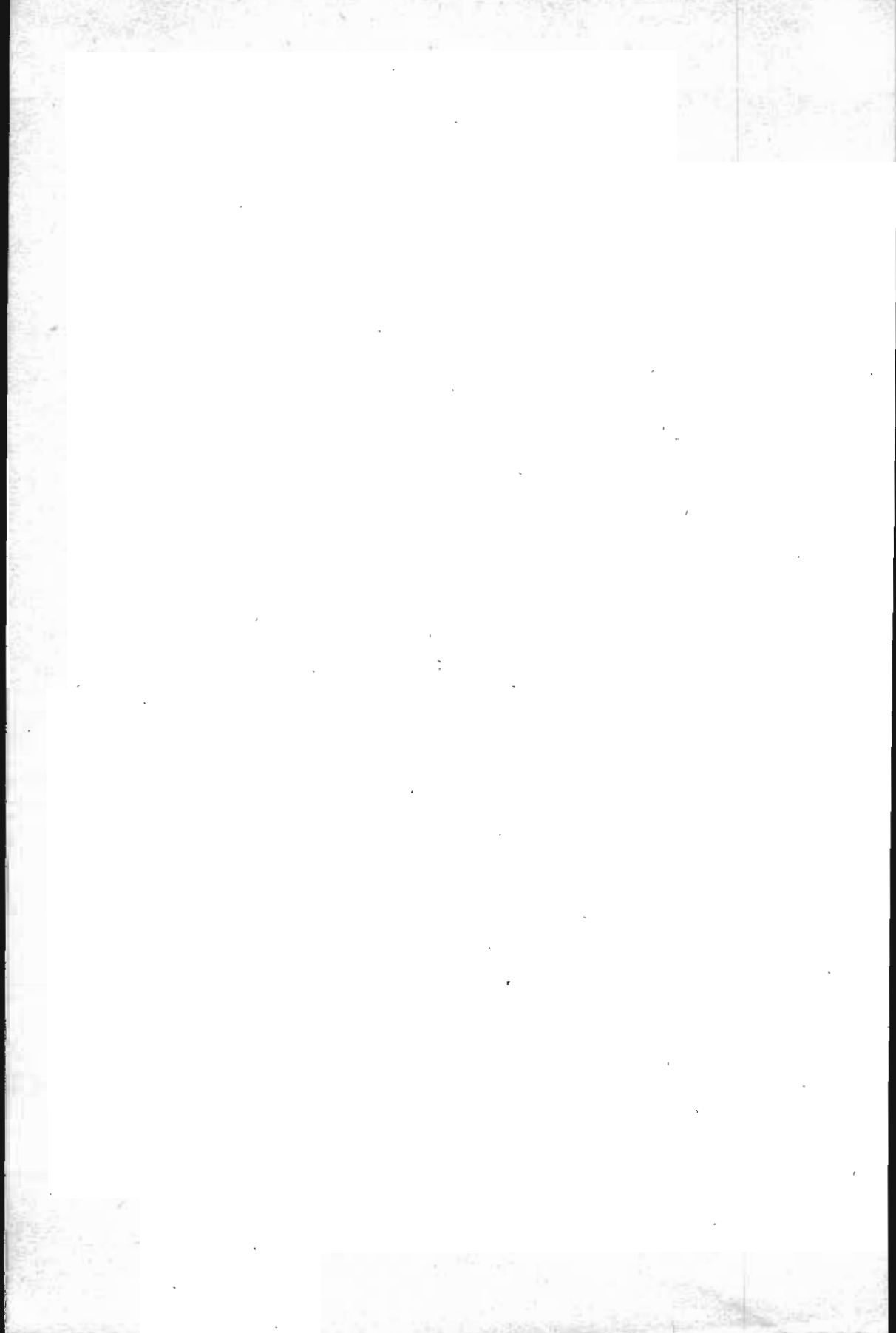


IV. TERCÜMELER

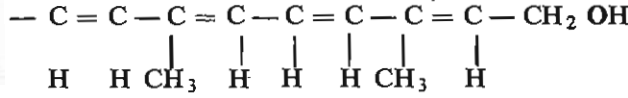
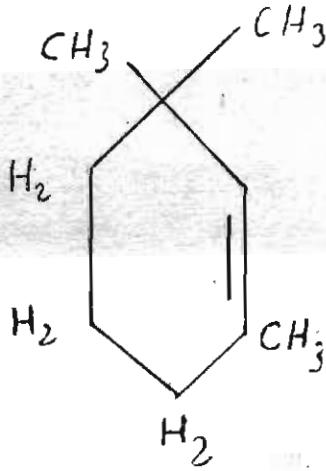


V İ T A M İ N — A R E T İ N O L

Yazan: Dr. Victor UMANNA (1)

Tercüme eden: Dr. Sümer HAŞİMOĞLU (2)

Kimyasal yapı (Borchers, 1972)



3.7. - dimethyl - 9 (2', 2', 6' - trimethyl - cyclohexa - 6' - enyl) - nona 2, 4, 6, 8 - tetraen - 1 - ol.

Vitamin A ya çeşitli ilim adamları tarafından değişik isimler verilmiştir. Bunlar :

Axerophthol
Epitelium koruyucu faktör
Antixeropthalmic
Yağda eriyen A.
Biosterol
Ophthalmamin

Anti - injective gibi.

Tarihçe (Brochers, 1972) :

1831 Vackenroder karotini havuçtan izole etmiştir.

1904 Japonya'da xerophthalmia epidemik bir hastalık olarak ortaya çıkmıştır.

1906 Willstatter karotinin formülünü ortaya koymuştur.

1909 Hopkins ve Stepp fareler için bazı yağda eriyen maddelerin esas olduğunu bulmuştur.

1) Nebraska Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootehni As. Profesörü.

2) Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootehni Asistanı.

1913—1915 Mc Collum ve Dawis, balık ciğeri yağında ve tereyağında büyüme faktörünün (Yağda eriyen — A) bulunduğunu ortaya koymuşlardır.

1919 Steenbock, karotinoidlerin Vitamin A aktivitesine sahip olduklarını göstermiştir

1930 Moore, hayvan vücudunda, karotinin Vitamin A ya çevrildiğini ve karaciğerde depo edildiğini ortaya koymuştur.

1931 Karrer, Vitamin A nın kimyasal yapısını tayin etmiştir.

1937 Kuhn ve Morris, Vitamin A yı sentez etmiş ve ilk defa kristal formda elde etmişlerdir.

“Vitamin A” terimi, çeşitli Vitamin A aktivitesi gösteren çeşitli madde lere toptan verilen isimdir. The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Vitamin A ve onun çeşitli derivatıvleri aşağıdaki gibi isimlendirilmiştir, (Sebrell, jr ve arkadaşları, 1967)

Vitamin A (Daha önce yağda eriyen A, biosterol, Ophthalamın veya anti — infective vitamin). Retinol (Daha önce Vitamin A, veya axerophthol)

3— Dehydroretinol veya dehydrorretinol (Daha önce Vitamin A₂) Retinol (Daha önce retinine veya Vitamin A aldehit)

3— Dehydroretinal veya dehydrorretinal (Daha önce retinine-2

Retinoic asit (Daha önce Vitamin A₁ asit)

β — Karotin

α — Karotin

γ — Karotin

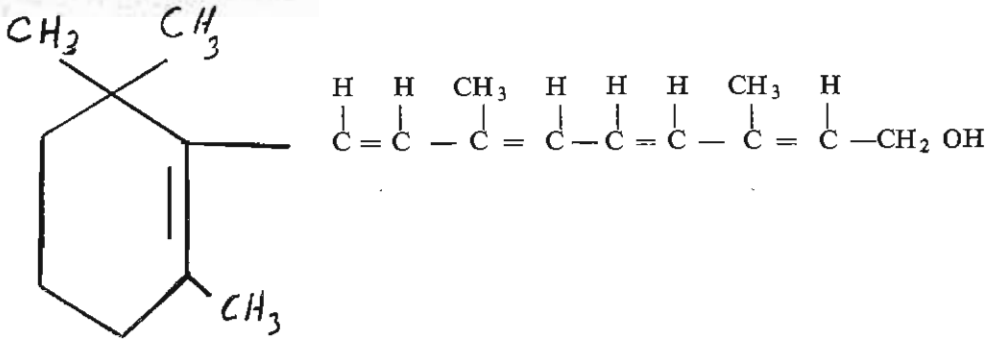
Diğer vitaminlerin aksine Vitamin A, tabiatta çeşitli formlar halinde bulunabilir. Vitamin A nın, biyolojik olarak aktif olan çeşitli derivatıvlerinden ayrı, tabiatta aktif karotinoidler şeklinde de bulunurlar. Daha komplike olarak bu derivatıv ve karotinoidler çeşitli izomerler halinde bulmakda mümkündür. Bu bütün sayısız Vitamin A kaynakları farklı biyolojik aktivite gösterirler (Pfizer, 1963).

Yağda eriyen Vitamin A moleküllü, doymamış izorprin ünitelerinden

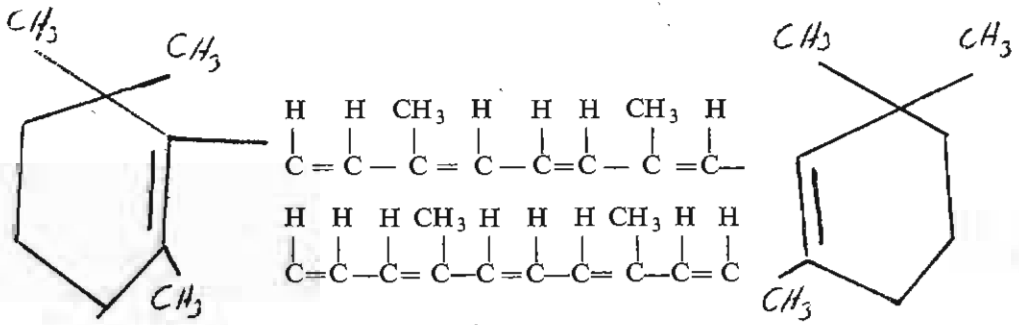


(C — C = C—C) konjüge çift bağlardan meydana gelmiştir. Molekül β — ionone halkası ile başlamakta ve konjüge karbon zinciri ile birleşmektedir. Karbon zincirindeki bu konjüge bağlar Vitamin A ya açık sarı rengi vermektedir. Ultraviyole ışınları, Vitamin A molekülündeki çift bağları bozmakta ve vitamin A aktivitesini bozmaktadır. (Vitamin A ve Vitamin A aktivitesine sahip karotinoidlerin molekül yapıları verilmiştir). Retionol petrolium eterinde prizma şeklinde sarı kristaller teşkil eder; (Scott ve çalışma arkadaşları, 1969).

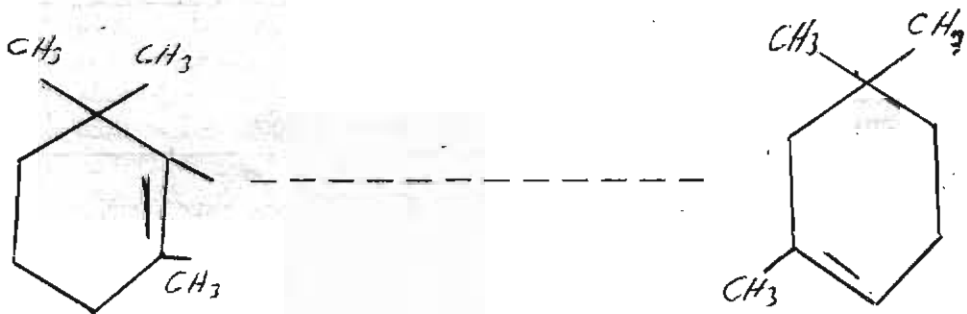
Vitamin A ve Vitamin A Aktivitesine Sahip Karotinoidlerin Moleküler Yapıları
Vitamin A.



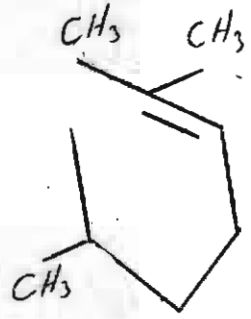
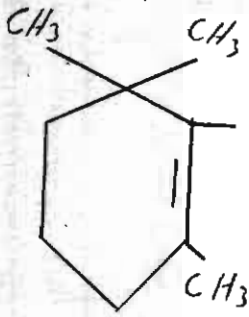
Vitamin A.



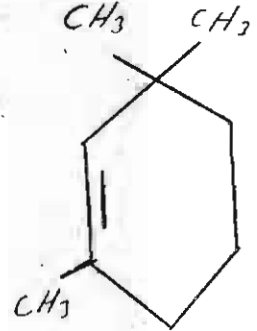
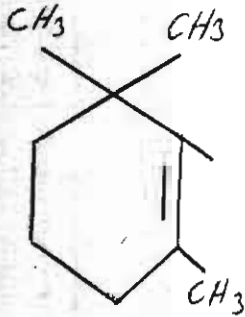
Beta-karotin (1/2 Vitamin A aktivitesine sahiptir).



Alfa-karotin (1/4 Vitamin A aktivitesine sahiptir).



Gama-karotin (1/4 Vitamin A aktivitesine sahiptir).



Kriptozantin (1/4 Vitamin A aktivitesine sahiptir).

Aşağıdaki tabloda saf veya trans - Vitamin A'nın özellikleri verilmiştir (Pfizer, 1963).

Vitamin A	formülü	Şekli	Erime derecesi	Teorik biyolojik potans. U.S.P. ünitesi gr. da	Her U.S.P. ünitesindeki mikrogramı
Vit.A-Alkol (Retinol)	$C_{20}H_{30}O$	sarı kiristal	62—64	3 300 000	0.30
Vit.A Asetat	$C_{22}H_{32}O_2$	"	57—58	2 904 000	0.344
Vit.A Palmitat.	$C_{36}H_{60}O_2$	"	28—29	1 817 000	0.55

Vitamin A ve çeşitli formları, su- da veya glikolda erimezler, fakat emül- siye olur ve dispers hale geçerler. Çeşit- li derecelerde metil, etil ve propil alkol de, çeşitli eriticiler, meselâ kloroform eter., tabiatıyla çeşitli yağlarda erirler.

Vitamin A ve onun formlarının solüs- yonları ultraviyole ışınları ve O_2 ile temasta hemen bozulurlar. Bu bozun- mayı çeşitli iz mineraller, okside olmuş yağlar, nem ve yüksek ısı arttırmakta- dır. Genel olarak, Vitamin A'nın sıvı

yağlardaki solüsyonları, saf kristal Vitamin A dan daha stabildir. Vitamin A nın ester formları (asetat ve palmitat), aldehit (retinal) ve alkol (retinol) formlarına nazaran oksidasyona daha dayanıklıdır (Scott ve çalışma arkadaşları, 1969 ; Pfizer, 1963 ; Browning, 1931 ve Sebrell ve çalışma arkadaşları, 1967).

Rasyonlarda kullanılacak Vitamin A kaynağının seçimindeki kriter onun stabilitesidir. Stabileden kasıt, kaynağın sentezi ve depolanması esnasında potansiyelini kaybetmemesidir. Yapılan araştırmalar, korunmayan Vitamin A nın nemden hemen bozulduğunu göstermiştir. Bu nem tabii olarak bazı yem ve rasyonlarda bulunmaktadır. Bu bozulma, rasyonu su, melâs ve rasyonun pelet yapılmadan evvel su buharının ilâvesiyle veya rasyonun atmosferdeki buharı absorbe etmesiyle ortaya çıkmaktadır. Minerallerin rasyonda bulunması, bilhassa su ihtiva eden rasyonlarda bu bozulmayı daha da çabuklaştırmaktadır. İz minerallerden demir, bakır, manganez, çinko ve iyot'un, bilhassa su bulunan ortamda Vitamin A nın bozunmasını çabuklaştırdığı ortaya konmuştur. Bunun yanında yüksek ısı Vitamin A kaybını arttırır. Meselâ, yaz aylarında bir yemin depolanması, aynı yemin kışın depolanmasına nisbetle iki misli daha fazla Vitamin A kaybına sebep olmaktadır. Bilhassa yemler pelet yapılırken ısıtma ve su buharı tatbik edilmesi dolayısıyla Vitamin A kaybı en fazla olmaktadır (Pfizer, 1963; Sebrell ve çalışma arkadaşları, 1967), (Scott ve çalışma arkadaşları, 1969). Bazı baklagiller, bilhassa soya fasulyesi ve yonca, lipoksigenaz enzimi ihtiva etmekte ve bu enzim karotinleri, zantofil (xanthophyll) ve Vi-

tamin A yı, doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu yoluyla kayıp olmasına sebep olmaktadır. Bununla beraber, soya fasulyesinin ısıtılması ve yoncanın dehidrasyona tabi tutulması bu enzimin yapısını bozmakta ve Vitamin A üzerine olan tesirini ortadan kaldırmaktadır. Quackenbush ve çalışma arkadaşları (1942), Vitamin E ve diğer tabii antioksidantların, yemdeki Vitamin A nın korunmasında esas olduklarını göstermişlerdir. Vitamin A nın stabilitesinin korunmasında iki yol vardır :

1. Vitamin A damlaları yağ, jelatin veya vaks içerisinde muhafaza edilerek oksijenle teması kesilir ve hayvanda barsağa gelinceye kadar muhafaza edilmiş olur.

2. Tesirli antioksidantların kullanılmasıyla, şu anda en fazla kullanılan antioksidant 6—etoksi — 1,2—dehidro-2, 2, 2 — trimetilküinolin (ethoxyquin) dir.

Vitamin A nın Toksik Tesirleri

İhtiyaçtan fazla Vitamin A alınması gerek insanlarda ve gerekse hayvanlarda ciddi problemlerin ortaya çıkmasına yol açar. Vitamin A nın akut toksik tesiri yüksek dozda Vitamin A veya Kutup Ayısı karaciğeri yemiş olan insanlarda görülmüştür. Yine kronik hipervitaminosis A kondüsyonu doktora danışmadan bazı deri hastalıklarından kurtulmak için devamlı ve yüksek dozda Vitamin A alan şahıslarda görülmüştür.

Hipervitaminosis A nın belirtileri; yorgunluk, genel rahatsızlık, baş dönmesi, karın ağrıları, kemik ve eklem ağrıları, şiddetli baş ağrıları, gece terlemeleri, vücut kıllarının dökülmesi ve

kolay kırılmasıdır. Bunun yanında Eks-optalmus (göz bebeklerinin dışarı fırlaması), deride ödemler ve ayak tabanlarında, avuçlarda ve burun kanatlarının kenarlarında karotinoitlerin birikmeleri neticesinde sarı pigmentasyonun meydana geldiği görülmüştür. İlik ve beyin suları tazyiklerinin arttığı da müşahadeler arasındadır (Roels, 1967). Kutuplara giden bilginler ve araştırmacılar, Kutup Ayısının karaciğerini yiyen birçok insan ve köpeklerin zehirlenerek öldüklerini rapor etmişlerdir. Karaciğerin yenmesinden 1—2 saat sonra arazlar başgöstermiştir. Ortalama olarak, her gram kutup Ayısı karaciğeri 13 000—18 000 IU Vitamin A ihtiva eder. Normal olarak aç bir Kutup araştırmacısının 500 gr. karaciğer yemesi fazla değildir ve bu 9 milyon IU Vitamin A'nın alınması demektir. (Sebrell ve çalışma arkadaşları, 1967). Bu seviyelerde toksik belirtilerin ortaya çıkması supriz olmamaktadır. Çocuklara günde 240 000 — 300 000 IU Vitamin A'nın toksik tesir yarattığı rapor edilmektedir (Morie ve çalışma arkadaşları, 1954 ; Sebrell ve çalışma arkadaşları, 1967 ve Joseph, 1944). Genel toksik belirtiler, baş ağrısı, kusma ve daha önce verilmiş bazı belirtiler olabilir. Bu rapora göre bir sığira 168 gün devamlı olarak günde 2 560 000 IU Vitamin A verilmiş ve toksik bir belirti bulunmamıştır (Hale ve çalışma arkadaşları, 1961).

Retinol ve onun esterleri, tavuk ve diğer hayvanlarda her kg. diyeteye 1 000 000 ile 1 500 000 IU Vitamin A ilâve edildikleri halde toksik değildir. Böylece retinolonun toksik seviyesi minimum ihtiyacın 500 mislidir. Retinol, hayvan vücudunda daha kolay retinoik

aside dönüştüğünden, daha toksik olmaktadır. Retinoik asit, bazı fonksiyonlar bakımından Vitamin A'nın biyolojik bakımından aktif bir formudur, fakat deliller minimum Vitamin A ihtiyacının 50 — 100 misli retinoik asitle karşılandığı takdirde, bunun toksik olduğunu göstermiştir (Scott ve çalışma arkadaşları, 1969).

Yine deliller, tabii şartlarda hayvan vücudunun hipervitaminosis A ya karşı, bir koruma mekanizmasına sahip olduğunu göstermiştir. Bu mekanizmada, alınmış karotinin az bir kısmının Vitamin A ya çevrilmesi, karaciğerde retinol depo edilmesi ve retinalin retinoik aside çevrilmesi azaltılmaktadır (Scott ve çalışma arkadaşları, 1969).

Vitamin A'nın Tabiatında Bulunuşu ve Kaynakları :

Vitamin A, ester olarak bulunduğu balık karaciğeri yağından ve kimyasal yolla sentetik olarak elde edilmektedir. Sentetik olarak bilhassa, all-trans retinil asetat veya palmitat formları olarak sentez edilmektedir. İnsanlar ve hayvanlar Vitamin A'yı karaciğerlerinde depo ederler. Diğer depo edilme yerleri ise, böbrekler, süt ve kan plazmasıdır. Vitamin A'nın en iyi kaynakları karaciğer ve süttür. En zengin vitamin A kaynağı ise balık yağıdır. Bazı Kılıç balığı karaciğeri yağları her gramında 250 000 IU Vitamin A ihtiva ederler. Morino balığı karaciğeri yağı da yine gayet iyi bir kaynaktır. Kutup Ayısı karaciğeri Vitamin A ca en yüksek olan kaynaktır (Scott ve çalışma arkadaşları, 1969 ; Sebrell ve çalışma arkadaşları, 1967).

Bununla beraber, tabii olarak meydana gelen 80 tane karotinoit bilin-

mektedir ve bunlardan 10 tanesi Vitamin A aktivitesi göstermektedir. Bunlar α - karotin, β - karotin, γ - karotin, α - karotin epoksid, sitrozantin, kriptozantin, myksozantin, apanin, eknenon ve torularhodin (Karrer ve çalışma arkadaşları, 1950 ; Sebrell ve çalışma arkadaşları, 1967).

Bilindiği gibi, karotinoid pigmentleri tabiatta çok yaygın olarak bulunmaktadırlar. Bitki ve hayvan dokularındaki kırmızımsı, sarı ve portakal renkleri vermektedirler. Bu karotinoidlerin çoğu Vitamin A aktivitesine sahip olmadıklarına göre, böyle pigmentasyona sahip kaynakların hepsi Vitamin A ca zengin kabul edilmemelidir. Meselâ, zantofil ve lykobin sık rastlanan fakat Vitamin A aktiviteleri bulunmayan iki karotinoiddir (Sebrell ve çalışma arkadaşları, 1967 ; Browing, 1931 ; Maynaid ve Loosli, 1962 ve Scott ve çalışma arkadaşları, 1969).

Şunu unutmamak lazımdır ki, bir besin maddesindeki toplam Vitamin A miktarı, o besin maddesi bir insan tarafından alınca, onun biyolojik aktivitesi aynı olmamaktadır ve buna tesir eden bir çok faktörler vardır. Meselâ, karışık diyetlerde karotinoidlerin absorpsiyonuna tesir eden bazı faktörler vardır. Roels ve çalışma arkadaşları (1958), Orta Afrika'daki erkek çocuklar, diyetlerindeki yağın düşük seviyede olması dolayısıyla aldıkları karotinoidlerin % 95 ini gaita ile dışarı attıklarını rapor etmektedirler. Diyete 18 gr. sıvı yağ ilâve edildiği zaman, gaita ile dışarı atılan karotinoidler diyetle alınan miktarın % 55 i olmuştur.

Meyvelerdeki karotinoidlerin seviyesi genel olarak düşüktür. Sebzele-

rin provitamin A muhteviyatları sebzenin cinsine göre değişiklik göstermektedir. Tahıllar genel olarak provitamin A ve karotinoid ihtiva etmezler. Süt, süt mamülleri (yağsız süt hariç) ve yumurta, zengin birer Vitamin A kaynağıdır. Tereyağı, krema ve peynir iyi birer Vitamin A kaynağıdır. Etlere domuz, sığır, koyun ve tavuk etleri Vitamin A ca fakir kaynaklardır. Bununla beraber, bu kaynakların kalp, böbrek ve karaciğerleri Vitamin A ca zengindirler (Sebrell ve çalışma arkadaşları, 1967).

Aşağıdaki tablo Moore (1957) ve Mitchell (1962) den alınmıştır ve çeşitli cins hayvanlardaki karaciğer muhteviyatlarını vermektedir.

Çeşitli Hayvanlarda Ortalama Karaciğer Vitamin A Miktarları

Hayvanın cinsi	IU/gr. karaciğerde
Kobay	10
Domuz ve Köpek	100
İnek ve Tavşan	150
Fare	250
İnsan	300
Koyun ve At	600
Tavuk	900
Kutup Ayısı	20000
Köpek Balığı	50000

Domuz yavruları, Vitamin A ca zengin diyetlerle beslendikten sonra, provitamin potansiyeli olmayan beyaz mısır diyetiyle beslenmeye devam edilseler bile 50 — 60 kg. ağırlığa erişinceye kadar yeterli olabilecek Vitamin A yı karaciğerlerinde biriktirirler (Mitchell, 1962 ; Rice ve arkadaşları, 1926). Riggs (1940), mer'ada otlatılan sığırların kendileri için 178 gün yeterli olabile-

cek Vitamin A yı depo ettiklerini rapor etmiştir. İnsanlarda, Vitamin A normal vücut kullanma ihtiyaçları göz önünde tutularak, iki yıl yeterli olabilecek şekilde vücutta depo edilebilir. (Sebrell ve arkadaşları, 1969; Moore, 1957).

Karaciğerden sonra, Vitamin A'nın depo edildiği diğer organlar sırasıyla; böbrekler, akciğerler ve vücut yağları sayılabilir. Diyetteki Vitamin A konsantrasyonları oldukça değişiklik göstermesine rağmen, kandaki konsantras-

yonu oldukça sabit kalmaktadır. Burada, kandaki Vitamin A konsantrasyonunun karaciğer kontrolü altında olduğunu göstermektedir (Almquist, 1952)

Çeşitli cins hayvan insanlarda, Vitamin A'nın provitaminlerinin vücuda alınabilmesi miktarlarının değişme göstermeleri, nedeniyle, Vitamin A ihtiyaçları hakkında kesin rakamlar vermek oldukça zor olmaktadır. Çeşitli hayvan cinsleri ve insanlar için karotin ve Vitamin A ihtiyaçları tablolar halinde verilmiştir.

Her Kiloğram Vücut Ağırlığı İçin IU Olarak Tavsiye Edilen Günlük Karotin ve Vitamin A Miktarları (a)

Cins	Tavsiye edilen miktarlar IU / Kg. Canlı Ağır.	
	Karotin	Vitamin A
Atlar	180 IU	
Domuzlar		
Büyüme	150 IU	
Gebelik	210 IU	
Laktasyon	330 IU	
Süt sığırları		
Büyüme	220 IU	
Reprodüksiyon(b)	220 IU	
Et sığırları		
Büyüme	220 IU	22 IU
Reprodüksiyon	220 IU	66 IU
Laktasyon	1110 IU	
Koyunlar		
Büyüme	220 IU	
Reprodüksiyon	220 IU	22 IU
Laktasyon	220 IU	62—92 IU
Besi	220 IU	
Tavuklar(c)		
Büyüyen civcivler	1100—2200	Vitamin A veya Karotin
Besiyeye alınan civ.	4400	Vitamin A veya Karotin
Yumurtlayan veya damızlık avuklar	7300	Vitamin A veya Karotin
Hindiler		
Büyüyen hindiler	3000	Vitamin A
Besiyeye alınan hindiler	8800	Vitamin A veya Karotin

(a) National Research Council (1968)

(b) İlaveten 50 000 IU / günde / hayvan başına.

(c) IU / Her kg. Rasyon için.

İnsanlar İçin Tavsiye Edilen Günlük Vitamin A Miktarları (IU) (a)

Çocuklar	
1 yaşında	1500
4—6 yaş arası	2500
10—12 yaş arası	4500
16—20 yaş arası	4500
Kızlar	5000
Erkekler	6000
Yetişkinler	
Erkekler (70 kg.)	5000
Kadınlar (56 kg.)	5000
Hamileliğin ikinci yarısı ve emzirme devresi	6000—8000

(a) Sebrell ve arkadaşları 1967.

Vitamin A Assay Metotları:

Yaygın olarak Vitamin A aktivitesinin tayininde kullanılan metotlar üç tanedir. Bunlar; biyolojik, fiziksel ve kimyasal metotlardır. Bu metotların zorlukları ve avantajları aşağıda verilmiştir.

Biyolojik Metotlar :

Bu metotta en fazla kullanılan hayvanlar, fareler ve civcivlerdir. Vitamin A aktivitesi hayvanlarda meydana getirdiği büyüme nisbeti veya karaciğerdeki Vitamin A depolanmasıyla ölçülür. Ne yazıkki bu metotlar sadece pahalı olmakla kalmamakta, aynı zamanda çok zaman almaktadır. Bununla beraber, Vitamin A'nın düşük potansiyelli izomerleri parçalanması neticesinde meydana gelen bileşikler ve diğer harici materyaller, hayvanların göstermiş oldukları reaksiyonları etkilememektedir. Fazla sayıda hayvan ve replikasyon ihtiyacı duyulmasındaki sebep istatistiksel olarak \pm % 10 luk önemli bir farklılığı gösterebilmek içindir.

Büyüme testlerine tabi tutulacak fareler, 18 ile 44 gün kadar Vitamin A ihtiva etmeyen diyetlerle beslenerek, vücutlarındaki Vitamin A depolarının tamamen kullanılmaları sağlanmış olur. Sonrada araştırmaya alınacak en az iki seviyede olmak üzere 28 gün müddetle Vitamin A kaynağının rasyona ilâvesiyle beslenirler. Gözlerin durumu ve vücut ağırlıkları muayyen aralıklarla tesbit edilir ve aktivitesi bilinen Vitamin A kaynağıyla beslenen farelerle sonuçları mukayese edilir. Bununla beraber bu gün Guggenheim ve Koch'un orijinal fare karaciğer depolama testi veya Foy ve arkadaşları (1948)'in modifikasyonu geniş olarak kullanılmaktadır. Bu metod daha doğru neticeler vermekte, daha çabuk ve daha ekonomik olmaktadır. Bu metotta, sütün kesilen fareler 6 gün Vitamin A ihtiva etmeyen diyetle beslenirler. Sonra fareler iki gün, en az iki seviyede Vitamin A kaynağı ilâve edilen diyetle beslenirler. İkinci gün sonunda farelerden alınan karaciğerler Carr — Pric metoduyla (asay) Vitamin A aktiviteleri tayin edilir.

Civcivlerle yapılan tayinlerde ise, iki günlük civcivler kullanılır, 7 gün müddetle Vitamin A ihtiva etmeyen rasyonlarla beslenirler. Sonra diyetlere en az iki veya üç seviyede Vitamin A kaynağından ilâve edilerek dört hafta beslenebilirler. % 10—15 nisbetindeki önemli farklılığın gösterilebilmesi için denemenin her muamelesinde en az dört replikasyon ve her replikasyon da 10 civciv bulunması gerekmektedir. Civciv ağırlıkları deneme süresince muayyen aralıklarla alınır ve deneme sonunda civcivlerden alınan karaciğerlerdeki Vitamin A aktivesi yine Carr - Price metoduyla tayin edilir (Olsen ve arkadaş-

ları, 1959 ; Kish ve arkadaşları ; ve Pfizer, 1963). Bu metot oldukça yavaş ve pahalıdır, onun için genellikle farelerle yapılan assay metodu kullanılır.

Fiziksel Metotlar :

Bu katagorideki U.S.P. XVI. spektrofotometik metodu en popüler metoddur. Bu metod numunelerin saponifikasyonu ve eterle ekstrakte edilerek saflaştırılmasını içerisine alır. Sonra da Vitamin A isopropanol da tekrar çözümlenerek ultraoivole ışığını absorbe derecesi 310, 325 ve 334 m μ de ölçülür. Bu metod pek hassas bir metod değildir ve potansiyeli her kg. numunede 1 000 000 U.S.P. üniteden az olanlar ölçülmez. Onun için yemlerin Vitamin A ca potansiyellerinin tayininde kullanılmaz. Bu metod esas eczacılıkta kullanılan bir metoddur. Pfizer (1963)'ün verdiği bilgiye göre, ilaç sanayiinde gayet iyi neticeler vermekte ve hata \pm % 2 olmaktadır.

Kimyasal Metotlar :

Carr — Price metodu Resmi A.O. A.C. nin vermiş olduğu metot, Carr —

Price metodudur. Bu metod da 20—30 gr. kadar yem numunesi alınır. saponifikasyona tabi tutulur, sonra da hexan ile ekstrakte edilir. Sonra alumina veya magnesia üzerinde kromatografiye tabi tutularak karotinoidler ve diğer maddeler elemine edilir. Vitamin A tekrar kloroform içinde eritilir, içine antimoni triklorid ilâve edilmesi sonunda meydana gelen mavi renk kolorimetrik olarak 620 m μ de okunur. Neticeler daha önce hazırlanmış standart eğriye göre okunur.

Bu metodun hassasiyeti oldukça yüksektir ve 1000 U.S.P. uniteye kadar Vitamin A ihtiva eden numuneler rahatlıkla analiz edilirler. Numunenin Vitamin A potansiyeline göre okuma hatası \mp % 6—10 arasında değişmektedir.

Carry — Price bileşiği mavi rengi hem Vitamin A ve hem de karotinoidlerle vermesi yanında izomerler ve bunların parçalanma ürünleriyle de mavi renk vermektedir. Aşağıdaki tablo bu üç metotla yapılan tayinlerin mukayeselerini vermektedir.

Vitamin A nın Çeşitli Üniteleri Arasındaki Münasebetler (1)

Vitamin A nın formları	Metodlar		
	Carr-Price	U.S.P.XVI	Biyolojik
All-Trans	100	100	100
13-cis (neo-)	100	73	75
9-cis	100	77	23
Balık karaciğeri yağı (tabii esterleri)	100	85	70

1) Pfizer, 1963.

Tabloya göre, all-trans Vitamin A haricindeki diğer Vitamin A formlarının aktivitelerinin Carr — Price metoduyla oldukça hatalı neticeler verdiği görülmektedir. Spektrofotometrik ve Carr — Price metoduyla Vitamin A aktiviteleri tesbit edilen numunelerden alınan neticelerin güvenilir olabilmesi için, numunenin saflık derecesi ve izomerik kompozisyonlarının bilinmesi lazımdır (Pfizer, 1963; ve A.O.A.C.1960).

Carr — Price Oranı :

Vitamin A kaynağının biyo-potansiyelinin göstergesi Carr — Price oranıdır. Bu oran Carr — Price metoduyla numunede tayin edilen Vitamin A aktivitesinin U.S.P. XVI ile tayin edilen aktivitesine bölümüdür. All - trans Vitamin A her iki metotda da aynı değerleri verdiği için, bu oran 1.00 olmaktadır. Potansiyeli düşük izomerler veya parçalanma ürünleri daha öncede belirtildiği gibi Carr - Price metoduyla Vitamin A aktivitesi ölçülen numunede ki değerler oldukça yüksek bulunmaktadır. Buna rağmen Carr — Price oranı faydalı olmaktadır. Bir çok Vitamin A kaynaklarının ölçülen Carr — Price oranları 1.00 den yüksek olmaktadır. ve 1.05 — 1.40 arasında değişmektedir. Yüksek oran, Vitamin A olmayan bileşiklerin varlığını belirlemektedir. Carr — Price oranı 1.30 olan bir Vitamin A kaynağında; Carr — Price metoduyla ölçülen biyo — potansiyelinin gerçek değerinden % 30 daha az olduğunun bir göstergesidir. Bu durumda yapılan hatanın Carr — Price oranı ile hata nisbetinde düzeltmeler yapılmalıdır (Pfizer, 1963).

Vitamin A Noksanlık Arazları :

Vitamin A nın noksanlığı neticesinde görülen arazlar, iştah azalması,

deri bozuklukları, ödemeler, göz yaşarması, xerophthalmia, gece körlüğü, ishaller, çırpınmalar, kemiklerin büyümelerinin durması, yavru veriminde düşüş, anormal semen, yavru atma ve çeşitli enfeksiyonlardır. Vitamin A nın noksanlığında spesifik bir araz görülmez ve hiç bir hayvanda bütün Vitamin A noksanlık arazlarını göstermez. Yukarıda sayılan arazlardan bir kaç görüldüğü ve devamlılığı hissedilince, Vitamin A noksanlığından şüphelenmelidir. Bu noksanlık arazları klinik olarak, optalmoskopik (Ophthalmoscopic) muayene, karaciğerden biyopsi alınıp Vitamin A aktivitesini ölçerek, ilik sıvısının basıncını ölçerek ve Vitamin A tedavisine gösterilen reaksiyonlarla anlaşılabilir (Mitchell, 1967).

Yukarıda belirtilen Vitamin A noksanlık arazları genellikle insan ve hayvanlarda görülen bilinen belirtilerdir. Bununla beraber, akademik ilgi neticesi ortaya konan bu arazlar pratik de pek görülmez. En fazla müşahade edilen "Vitamin A yetersizliğidir" ki bu da canlı ağırlık kaybı ve enfeksiyonlara karşı rezistansın azalması olarak kendisini gösterir (Pfizer, 1963). Şu husus hiç bir zaman unutulmamalıdır ki, hayvanlarda meydana gelebilecek Vitamin A noksanlık arazlarının sebepleri yetiştiricilerdir. Bu hata yetiştiricinin, karotince fakir yemler ve tahılların rasyonda yüksek düzeylerde tutulmalarından ortaya çıkar (Sebrell ve arkadaşları, 1967).

Ananın diyet veya rasyonda Vitamin A noksanlıkları fütüsde anatomik deformasyonlara sebep olabilir. Doğumdan sonra buzağlar yeterli Vitamin A alsalar dahi körlükler ortaya çıkabilir (Blakemore ve arkadaşları, 1957).

Retinada Yapısal Anormallikler :

Fareler 6 hafta müddetle, Vitamin A ihtiva etmeyen diyetlerle beslenmişler ve bu müddet sonunda, farelerin karanlık ve ışığı adapte olamadıkları görülmüştür. Bununla beraber, retina-nın yapısal durumu normal kalmıştır. (Dowling ve Wald, 1958; Sebrél ve arkadaşları, 1967). Vitamin A ihtiva etmeyen rasyonlarla 6 haftadan daha fazla bir besleme süresinde, retina dokusunda bozukluklar kendisini, retina dış segmen rodlarının bütünleşememesi olarak göstermiştir (Sebrell ve arkadaşları, 1967). Zaman daha da ilerledikçe meydana gelen bu değişiklikler retinada opsinin azalması ile daha da komplike olmuştur.

Xerophthalmia ve Keratomalacia :

Xerophthalmia :

Bunun ilk işareti gözün hemen kapanmasıdır. Az miktarda bir kan lekesi göz kapağının kenarında birikmeler yapar ve hemen sonra göz tamamen kapanır. Artan kan lekesi yerine, kalın bir kabuk tabakası teşekkül eder. Bunu göz bebeğinin degredasyonu ile Keratomalacia takip eder. Bakteri infeksiyonu artarak gözün derinliklerine kadar iner. Xerophthalmia Vitamin A noksanlığının en belirgin ve karakteristik bir gösterisidir. (Sebrell ve arkadaşları, 1967)

Keratinleşme : Genel olarak Vitamin A noksanlığında epitel doku atrofiye olur ve yerini keratinize olmuş epitel dokuya bırakır. Keratinize olmuş epitel doku, kaplama dokusu olması yanında, bölünme kabiliyeti olmayan hücrelerden oluşmuştur ve sekresyon fonksiyonu olan hücrelerdir.

Atrofiye olmuş dokuların yerini ona yakın bazal hücreler almaya başlar. Bu sonunda orijinal epitel dokunun yerini boynuzsu bir tabaka kaplar. Daha kompleks fizyolojik rolü olan ve bölünme kabiliyeti yüksek epitel dokular, meselâ karaciğer, renal tüpler, adrenal hemen atrofiye olmaz ve keratinize epitel doku tarafından kaplanmazlar. Normal halde sıra hücrelerden meydana gelen ve değişebilen epitel dokular, örneğin kornea, üreter ve sidik torbası kalınlaşır ve hiperkeratinize olmuş bir bir duruma girer (Sebrell ve arkadaşları, 1967; ve Wolback, 1954).

Kemik Deformasyonları :

Moore ve arkadaşları, (1935) buzağılarda, alından geçen göz sinirlerinde büzülme neticesi körlük meydana geldiğini belirtmektedirler. Üç ay müddetle, kötü kalite kuru otlarla beslenen veya aynı otlarla beslenen ineklerin yeni doğan buzağularında xerophthalmia görülmeyen, devamlı körlük müşahade edilmiştir. Şüphe edilen husus raşitizm kondüsyonunun da yaratılmış olmasıdır, fakat buzağular güneşte bırakılıp extra Vitamin D verilmesine rağmen körlük devam etmiştir. Kemiklerde meydana gelen deformasyonlar başın görünüşünde değişiklikler yaratmakta, alın ileri doğru bir bombeleşme göstermektedir (Blakemore ve arkadaşları, 1957).

Sinir Dejenerasyonu :

Sütten kesilmiş domuz yavruları, 6—10 ay süre ile Vitamin A ihtiva etmeyen rasyonlarla beslenmeleri neticesi, xerophthalmia ortaya çıkmış, fakat domuz yavruları çok şiddetli sinir bozuklukları, körlük, koordinasyon

noksanlığı, spazmlar gibi semptomlar göstermişlerdir.

Histolojik çalışmalar, optik thalamus, femoral ve siciatik sinirler ve omuriliğin bazı bölgeleri içindeki sinirlerde dejenerasyonlar meydana geldiğini göstermiştir (Hart ve arkadaşları, 1916 ; Hughes ve arkadaşları, 1929 ve Sebrell ve arkadaşları, 1967).

Reprodüktif Anormallikler :

Madsen ve arkadaşları (1948), Vitamin A ca fakir rasyonlarla beslenen boğalardan alınan spermelerin, Vitamin A noksanlık arazlarından gece körlüğü ve kaslarda koordinasyon eksikliği ortaya çıkmasına rağmen, sun'i dölleme kullanıldığını rapor etmektedirler. Bununla beraber, Guilbert ve Hart (1935), uzun süren Vitamin A noksanlıklarında boğaların seminiferous tüplerinde tamir edilebilir ve rasyonların Vitamin A aktivitesi ile, boğaların eski üretim potansiyeline ulaşabilecekleri dejenerasyonlar meydana geldiğini rapor etmektedirler. Ovariler de Vitamin A noksanlığı neticesi meydana gelen tesirler ve semptomlar hakkındaki bilgiler oldukça azdır. Dişi farelerde Vitamin A noksanlığında bilgiler oldukça azdır. Dişi farelerde Vitamin A noksanlığında ortaya en erken çıkan belirtiler, uterus ve vagina epital dokusunda meydana gelen keratirizasyondur. Vitamin A noksanlığında böylece reprodüktif arazların ortaya çıkması doğrudur. Bunlar (1), erkeklerde dölleme kapasitesi veya potansiyelinin düşmesi, (2), Dişilerin çiftleşmekten kaçınmaları veya çiftleşse dahi döllemenin olmaması, (3), Embriyonun dışarı atılması veya daha ileri gebelik durumun-

munda yavru atmanın ortaya çıkması olarak sıralanırlar (Sebrell ve arkadaşları, 1967).

İnsanlarda, Vitamin A noksanlıkları neticesinde meydana gelecek sonuçları etioloji (hastalıkların sebeplerini arama ilmi) içinde sınıflamaya sokmak lâzımdır, Hypovitaminosis, tabiatla bilhassa esas olarak Vitamin A veya provitamini karotinlerin diyetde noksan olmaları neticesinde ortaya çıkar. Şüphesiz bu, bir sınıfa ait hastalıkların ortaya çıkışında esas faktördür. İkincisi, diğer bir faktör neticesinde ortaya çıkan Vitamin A noksanlığı olarak sınıflandırılır. O da hususiyetlerine göre veya depolanmasının tesir altında kalması neticesinde ortaya çıkan hastalıklar, bazı karaciğer bozukluklarında olduğu gibi, (2), Hypothroidism ve diabet (şeker hastalığında) hastalıklarında olduğu gibi karotinin Vitamin A ya dönüştürülmesi engellenir (3). son kondisyonda, ateşli hastalıkların tesiri ve renal bozukluklar neticesinde vücutta Vitamin A nın parçalanması veya Vitamin Anın vücuttan kaybolması gibi (Sebrell ve arkadaşları, 1967).

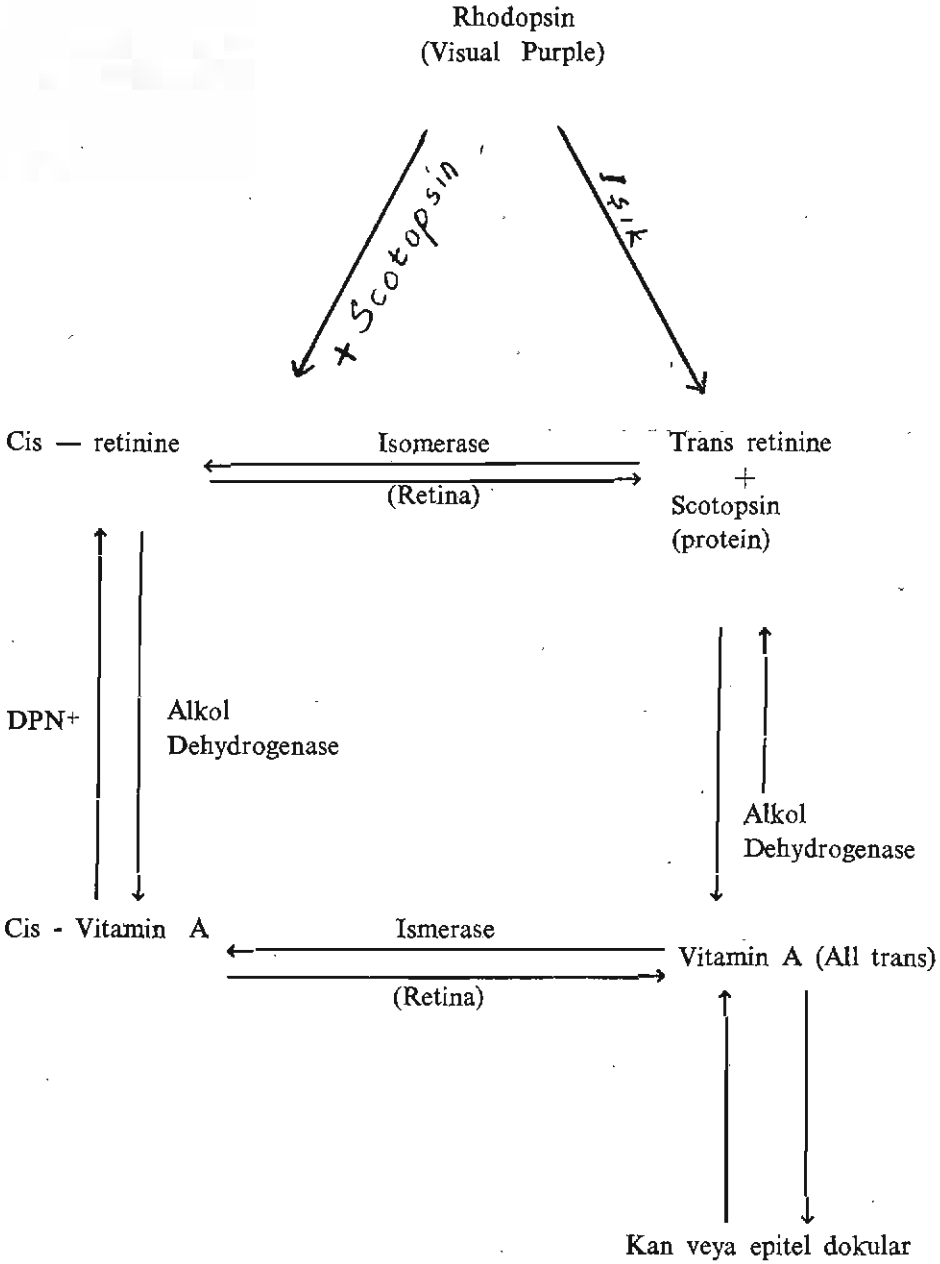
Güney ve Doğu Asya memleketlerinde bilhassa Endenozya, Filibinler, Viet Nam, Seylan, Güney Hindistan ve Doğu Pakistan'da çocuklarda xerophthalmia en yaygın körlük nedenidir (Oomen ve arkadaşları, 1964). Røels ve arkadaşları (1958). Orta Afrika'da çocukların diyetleriyle almış oldukları yağ düzeyinin çok az olması, diyetteki Vitamin A nın % 95 inin gaita ile dışarı atılmasına sebep olduğu rapor etmektedirler. Daha önce izah edilen Vitamin A noksanlıkları insanlarda da görülmektedir.

Vitamin A nın Fonksiyonları :

Epitel dokuların fonksiyonlarının regüle edilmesi. Vitamin A nın en önemli fonksiyonudur. Vitamin A bir protein olan Rhodopsin ile birleşerek görmede önemli bir rol oynar. Rhodopsin denen kompleks protein fotokimyasal reaksiyonun bir sonucu olarak fizyolojik basamaklarda parçalanarak görmede mühim bir rol oynar. Vitamin A, rhodopsin denen kompleks proteinin sentezinde önemli bir role sahiptir ve noksanlığında, bütün hayvanlarda görülebilen, gece körlüğü kondisyonu ortaya çıkar. Bu reaksiyonlar ve Vitamin A nın rolü Figür 1. de verilmiştir. Vitamin A yine, epitel dokuların osteoblast ve ostoclast'larının aktivitelerinin kontrolünde rol oynadığından kemik büyümelerinin normal seyrini takip etmesini de sağlar (Maynard ve Loosli, 1962; Scoot ve arkadaşları, 1969).

İnsanların Vitamin A hakkındaki bilgileri ilk zamanlarda sadece Vitamin A noksanlıklarında meydana gelen semptomlara dayanmaktaydı. Halbuki sonradan, Vitamin A fazlalığının gerek insan ve gerek hayvanlarda toksik tesirler meydana getirdiği ortaya çıkmıştır. Bununla beraber, halk arasında sıhhati etkileyici en büyük problem Vitamin A noksanlığıdır. Bu durumun ciddiyeti, klinik görüntüleri ve bilhassa çocuk ve gençlerde meydana getirdiği arazlar Oomen ve arkadaşları (1964) tarafından açıklığıyla ortaya konmaktadır. Bu kadar yaygın olmasına rağmen Vitamin A noksanlığı bütün dünyada bir problem olmaya devam etmektedir. Şaşırtıcı olan, bütün dünyada halk arasında iyi beslenmeme neticesi Vitamin A noksanlığında meydana gelen semptomlar ve bunların gelişme durumunun halâ gizliliğini muhafaza etmesidir. (Roels, 1967).

Figür 1 A. Vitamin A ve Görme (Maynard ve Loosli, 1962)



Figür 1., B Vitamin A ve Görme (Harper, 1967).

Rhodopsin
(Visual Purple)



Retinol

Retinine
Reductase

Retinal

Retinal

NAD⁺

NADH + H

L I T E R A T Ü R

- Almquist, H.J. 1952. Relation of Vitamin A intake to plasma and liver Vitamin A content. *Arch. Biochem. Biophys.* 39 : 243.
- Association of Official Agricultural Chemists. 1960 Official methods of Analysis. 9th edition. Washington, D. C.
- Blakemore, F., C. W. Ottaway et. al. 1957. *J. Comp. Pathol.* The rap. 67 : 277
- Brochers, M. 1972. *Biochemistry and Nutrition Classroom Handouts.*
- Browning, Ethel, 1931. *The Vitamins.* Beilliere, Tindall and Cox, London.
- Dowling, J.E., and G. Wald. 1958. *Proc Natl. Acad. Sci. U.S.* 44:648
- Foy, J.R. and K. Morgareidge. 1948 *Anal. Chem.* 20 : 304.
- Guilbert, H.R. and G.H. Hart. 1935. *J. Nutr.* 10 : 409.
- Hale, W.W., Habbert, F., Jr., R.E. Taylor. T.N. Anderson. and Bruce Taylor, 1961. *Proced. Western Sect. Am. Soc. Anim. Prod.* 12: 39.
- Harper, H.A. 1967. *Review of Physiological Chemistry.* Lange Publications Los Attos. Calif.
- Hart, E.B., W.S. Miller, and E.V. McCallum. 1916. *J. Biol. Chem.* 25 : 239
- Hughes, J.S., H.F. Lienhardt, and C.E. Afbel. 1929. *J. Nutr.* 2 : 183.
- IUPAC—IUB. Commission on Biochemical Nomenclature. 1960. Definite rules for the nomenclature of vitamins. *J. Am. Chem. Soc.* 82 : 5581.
- Josephs, H.W. 1944. *Am. J. Diseases Children.* 73 : 473.
- Karrer, P. and A. Juvker. 1950. "Carotenoids". Elsevier, Amsterdam.
- Kish, A.F. et. al. *Feed Age.* 36 — 40 Jan. 1959.
- Madsen, L.L., A.N. Eaton et al. 1948. *J. Animal Sci.* 7 : 60.
- Marie, J. and G. See. 1954. *Am. J. Diseases Children* 87 : 731.
- Maynard, L.A. and Loosli, J.K. 1962. *Animal Nutrition.* 5th Ed. McGraw—Hill, New York.
- Mitchell, H.H. 1962. *Comparative Nutrition of Man and Domestic Animals.* Vol. I. Acedemic Press. New York.
- Moore, T. 1957. "Vitamin A" P 433. Elsevier, Amsterdam.
- Moore, L.A., C.F. Hoffman, and C.W. Duncan. 1935. *J. Nutr.* 9 : 411.
- Olsen, E.M. et al. 1959. *Poult. Sci.* 38 : 929 .
- Oomen, H.A. D.S. McLaren and U. Ascapini. 1964. *Trop. Geograph. Med.* 16 : 271.
- Pfizer, C. 1963. *Vitamin A.* Ist. ed. Chas. Pfizer & Co. Inc.
- Quackenbush, F.W., R.P. Cox and H. Steenbock. 1942. Tocpherol and the Stability of carotene. *J. Biol. Chem.* 145 : 169.
- Rice, J.B., H.H. Mitchell and R.J. Laible. 1926. A comparison of white and yellow corn for growing and fattening swine and for brood sows III. *Agr. Exp. Sta. Bull.* No: 281 : 179.

Riggs, J.K. 1940. The Length of time required for depletion of Vitamin A reserves in range cattle. J. Nutr. 20 : 491.

Roels, O.W. 1967. Present Knowledge in Nutrition. 3rd ed. p. 51. The Nutrition Foundation, Inc., N.Y.

Roels, O.A., M.Trout and R. Dujacquier. 1958. J. Nutr. 65 : 115.

Scott, M.L., M.C. Nesheim and R.J. Young. 1969. Nutrition of the chicken, M.L. Scott + Associates, Ithaca, N.Y.

Sebrell, W.H., Jr., and R.S. Harris. 1967. The Vitamins. 2nd ed. Vol. I. Academic Press, NbbYb.

Wolbach, S.B. 1954. Vitamins 1 : 106.