

**T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ(TIP)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2024-0042**

**A HİPERVİTAMİNOZ İLE OLUŞAN KONJENİTAL
MALFORMASYONLARA
B12 VİTAMİNİ, FOLİK ASİT VE L-CARNİTİN'İN ETKİSİ**

İLAYDA AÇIK

Yüksek Lisans Tezi

DANIŞMAN

Prof. Dr. Alpaslan GÖKÇİMEN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-23001 proje numarası ile desteklenmiştir.

Aydın - 2024

KABUL VE ONAY

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca beni cesaretlendiren, çalışmamı yürüttüğüm süre boyunca benden ilgisini esirgemeyen, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım saygıdeğer danışman hocam; Prof. Dr. Alpaslan GÖKÇİMEN'e,

Tez dönemimde akademik bilgi ve tecrübesiyle bana destek olan Prof. Dr. Kemal Ergin, Prof. Dr. Mehmet Turgut ve Doç. Dr. Erkan Gümüş'e,

Bu zamana kadar ki eğitimim süresince bilgileri ile eğitim hayatıma ışık tutan bütün hocalarıma,

Çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Evin ZİREK'e ve çalışma süresince sabırla tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan değerli annem Yasemin AÇIK ve değerli babam Mustafa AÇIK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Ratların Sinir Sistemi Kökeni ve Anatomik Yapısı	5
2.2. Beyin Anatomisi	5
2.2.1. Hemispherium Cerebralis (Beyin Yarım Küreleri)	6
2.2.2. Truncus Cerebri (Beyin Sapı).....	6
2.2.3. Cerebellum (Beyincik)	6
2.3. Merkezi Sinir Sistemi Histolojisi	7
2.3.1. Beyin (Cerebrum).....	7
2.3.1.1. Serebral Korteks	8
2.3.1.2. Substansia Alba (Beyaz Cevher)	11
2.3.2. Beyincik (Serebellum).....	11
2.3.3. Omurilik (Medulla Spinalis).....	13
2.3.3.1. Substansiya Grisea (Gri Cevher)	14
2.3.4. Meninksler (Beyin Zarları).....	15
2.3.5. Koroid Pleksus.....	16
2.3.6. BOS (Beyin-Omurilik Sıvısı)	17

2.3.7. Kan-Beyin Bariyeri	18
2.4. Sinir Sistemi Embriyolojisi	18
2.4.1. Beynin Gelişimi	21
2.4.2. Rombensefalon (Arka Beyin)	21
2.4.2.1. Miyelensefalon	21
2.4.2.2. Metensefalon	22
2.4.3. Mezensefalon (Orta Beyin)	23
2.4.4. Prosensefalon (Ön Beyin)	23
2.4.4.1. Diyensefalon	24
2.4.4.2. Telensefalon	25
2.5. Göz Anatomisi	25
2.5.1. Gözün İç Yapısı	25
2.5.2. Gözün Dış Yapısı	26
2.6. Göz Histolojisi	27
2.6.1. Tunica Fibroza	27
2.6.2. Tunika Vaskuloza	28
2.6.3. Tunika Nervoza (Retina)	29
2.6.4. Gözün Kırıcı Ortamı	32
2.6.4.1. Aköz Hümör	32
2.6.4.2. Lens Kapsülü	32
2.6.4.3. Vitröz Cisim	32
2.7. Göz Embriyolojisi	33
2.8. Karaciğer Anatomisi	35
2.9. Karaciğer Histolojisi	37
2.9.1. Karaciğer Lobülleri	37
2.9.1.1. Klasik Karaciğer Lobülü	37
2.9.1.2. Portal Lobül	38

2.9.2. Karaciğer Asinüsü	38
2.9.3. Hepatositler.....	38
2.10. Karaciğerin Embriyolojisi	39
2.11. A Vitamini (Retinol).....	41
2.12. B12 Vitamini	44
2.13. Folik Asit	45
2.14. L-Carnitin	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. Gereç.....	48
3.1.1. Etik Kurul Kararı	48
3.1.2. Deneysel Hayvan Modeli	48
3.1.3. Cihazlar.....	49
3.2. Yöntem	49
3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	49
3.2.2. Dokuların Hazırlanması.....	51
3.3. Hematoksilen Eozin Boyama	52
3.4. İstatistiksel Analizler	53
4. BULGULAR	54
4.1. Grupların Makroskopik Karşılatırmaları	54
4.1.1. Grupların Kilolarına Göre Karşılaştırılması	54
4.1.2. Grupların Boy Ortalamalarına Göre Karşılaştırılmaları.....	55
4.1.3. Grupların Kuyruk Boyu Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları.....	56
4.1.4. Grupların Kafa Çapı Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları	57
4.1.5. Grupların Ön Ekstrimite Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları	58
4.1.6. Grupların Arka Ekstrimite Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları.....	59
4.1.7. Grupların Beyin Özkütle Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları	60
4.1.8. Grupların Karaciğer Özkütle Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları	61

4.1.9. Grupların Göz Ağırlık Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları	62
4.2. Işık Mikroskobuna Ait Histolojik Bulgular.....	63
4.2.1. Kontrol Grubuna Ait Bulgular.....	63
4.2.2. Yüksek Doz A Vitamini Verilen Gruba Ait Bulgular (1. Grup).	65
4.2.3. Düşük Doz A Vitamini Verilen Gruba Ait Bulgular (2. Grup).	67
4.2.4. Yüksek Doz A Vitamini ve 40mcg B12 Vitamini Verilen Gruba Ait Bulgular (3. Grup)	69
4.2.5. Yüksek Doz A Vitamini ve 400mg Folik Asit Verilen Gruba Ait Bulgular (4. Grup)	71
4.2.6. Yüksek Doz A Vitamini ve 100 mg L-karnitin Verilen Gruba Ait Bulgular (5. Grup).	73
4.2.7. Yüksek Doz A Vitamini ile Birlikte 40 mcg B12 Vitamini, 400mg Folik Asit ve 100mg L-karnitin Verilen Gruba Ait Bulgular (6. Grup).....	75
5. TARTIŞMA.....	78
6. SONUÇ.....	85
KAYNAKÇA	86
EKLER	94
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	95
ÖZ GEÇMİŞ.....	96

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CoA	: Koenzim A
DER	: Düz Endoplazmik Retikulum
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GABA	: Gama-aminobutirat
GER	: Granüllü Endoplazmik Retikulum
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
NTD	: Nöral tüp defekti
PR	: Prematüre retinopatisi
RNA	: Ribonükleik asit
RPE	: Retina pigment epiteli
TNF	: Tümör nekroz faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nöral katlantılar	19
Şekil 2. Nöral tüp oluşumu	20
Şekil 3. Gözün iç yapısı.....	26
Şekil 4. İris ve silier cisimin gelişimi.....	34
Şekil 5. Karaciğerin Fonksiyonel Segmenter Anatomisi	36
Şekil 6. Karaciğerin lobülleri	39
Şekil 7. Karaciğerin gelişimi.....	40
Şekil 8. A vitamini	42
Şekil 9. B12 Vitamini.....	44
Şekil 10. Folik Asit.....	46
Şekil 11. L-Karnitin.....	47

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Beyin korteksinde multipolar piramidal nöronlar (pn). ve gliya hücrelerinin (g).	9
Resim 2. Sıçan beyin korteksinde büyük bir piramidal nöron	10
Resim 3. Sıçan beyin korteksi	11
Resim 4. Multiform tabaka ve altında uzanan beyaz cevher	11
Resim 5. Sıçan beyinciği.....	12
Resim 6. Beyincik korteksinin tabakaları	13
Resim 7. Medulla spinalisin gliya hücreleri (g).....	14
Resim 8. Gri cevher ve beyaz cevherin hücresel özellikleri	15
Resim 9. Kedi beyninin yüzeyinde piamater (p)., araknoid (a). ve subaraknoid mesafe.....	16
Resim 10. Koroid pleksus	17
Resim 11. Retina, koroid ve sklera tabakası	29
Resim 12. Tunika fibroza dış tabaka.....	30
Resim 13. 6 haftalık embriyoda optik kadeh ve optik sap	33
Resim 22. Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu, normal karaciğer yapısı.....	64
Resim 23. Kontrol grubuna ait beyin dokusu, normal beyin yapısı.....	64
Resim 24. Kontrol grubuna ait göz dokusu, normal göz yapısı	65
Resim 25: 1. Gruba ait karaciğer dokusu.....	66
Resim 26: 1. gruba ait beyin dokusu.....	66
Resim 27: 1. Gruba ait göz dokusu.....	67
Resim 28. 2. gruba ait karaciğer dokusu	68
Resim 29. 2. gruba ait beyin dokusu	68
Resim 30. 2. Gruba ait göz dokusu	69

Resim 31. 3. gruba ait karaciğer dokusu	70
Resim 32. 3. gruba ait beyin dokusu	70
Resim 33. 3. Gruba ait göz dokusu	71
Resim 34. 4. gruba ait karaciğer dokusu	72
Resim 35. 4. gruba ait beyin dokusu	72
Resim 36. 4. Gruba ait göz dokusu	73
Resim 37. 5. gruba ait karaciğer dokusu	74
Resim 38. 5. gruba ait beyin dokusu	74
Resim 39. 5. Gruba ait göz dokusu	75
Resim 40. 6. gruba ait karaciğer dokusu	76
Resim 41. 6. gruba ait beyin dokusu	76
Resim 42. 6. Gruba ait göz dokusu	77

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Deney Gruplarının Oluşturulması	50
Tablo 2. Doku Tespit Aşaması	51
Tablo 3. Hematoksilen Eozin Boyama	52

ÖZET

A HİPERVİTAMİNOZ İLE OLUŞAN KONJENİTAL MALFORMASYONLARA B12 VİTAMİNİ, FOLİK ASİT VE L-CARNİTİN'İN ETKİSİ

Açık İ. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji (Tıp) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Gebelik döneminde dışarıdan fazla miktarda A vitamini desteği alan anne adayının bebeğinde doğumsal kusurlar görülebilir. Çalışma bu kusuralara B12 vitamini, folik asit ve L-carnitin'in etkilerini araştırmak için yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında 3-4 aylık ağırlıkları 200 ile 220 gram arasında değişen sağlıklı 35 adet wistar albino cinsi dişi sıçan 7 adet erkek sıçan kullanılacaktır. Her bir gruba bir tane erkek sıçan bırakılıp ertesi sabah erken saatlerde vajina simerler alınacak ve mikroskopta incelenecektir. Spermatozonlara bakılacak ve spermatozoon görülen sıçanların gebeliğin sıfırncı günü olarak kabul edilecektir. Gebe kalan sıçanların ağırlıkları ölçülecek ve 21 gün süre ile ilaç uygulamaları yapılacaktır. Gruplara A vitamini ile birlikte B12, folik asit ve L-carnitin verilecektir. 21.günün sonunda tüm grupların ağırlıkları tartılacak ve yeni doğanlarda konjenital malformasyon olup olmadığı değerlendirilecektir. Yeni doğan sıçanların batın açılarak beyin, karaciğer, göz dokuları alınacaktır.

Bulgular: Beyin dokusunda interstisyel alanda ödeme rastlanırken; göz dokusunda ise retina dekolmanı gözlemlendi. Karaciğer dokusunda sinüzoidal dilatasyonlar hiperkromatik çekirdekli hücreler, nekroza giden hücreler görüldü ve karaciğer epitel hücre sitoplazmasında granüler ve vakuoller izlendi.

Sonuç: İlaç verilen 6 grup incelendiğinde karaciğerdeki hasar histolojik olarak ciddi boyutlarda görülmedi. B12 vitamini, folik asit ve L-karnitin verilen gruplarda ise yüksek doz A vitamini verilen gruba göre anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi.

Anahtar kelimeler: A Hipervitaminoz, B12 vitamini, Folik asit, Konjenital Malformasyon, L-carnitin.

ABSTRACT

A EFFECT OF VITAMİN B12, FOLİC ACİD AND L-CARNİTİNE ON CONGENİTAL MALFORMATIONS CAUSED BY HYPERVİTMINOSİS

Açık İ. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Histology and Embryology (Medicine) Program, Master's Thesis, Aydın, 2024.

Objective: Congenital defects may occur in expectant mothers who take excessive amounts of external vitamin A supplements during pregnancy. The study was conducted to investigate whether vitamin B12, folic acid and L-carnitine contribute to these defects.

Material and Methods: Within the scope of the study, 35 healthy Wistar albino female rats, 3-4 months old and weighing between 200 and 220 grams, and 7 male rats will be used. One male rat will be left in each group, and vaginal smears will be taken early the next morning and examined under a microscope. The spermatozoa will be examined and the rats in which spermatozoa are seen will be considered as the zeroth day of pregnancy. The weights of pregnant rats will be measured and medication will be administered for 21 days. Groups will be given B12, folic acid and L-carnitine along with vitamin A. At the end of the 21st day, the weights of all groups will be weighed and the newborns will be evaluated for congenital malformations. The abdomen of newborn rats will be opened and brain, liver and eye tissues will be removed.

Results: While edema is observed in the interstitial area of the brain tissue; retinal detachment was observed in the eye tissue. Sinusoidal dilatations, cells with hyperchromatic nuclei, cells undergoing necrosis were observed in the liver tissue, and granules and vacuoles were observed in the liver epithelial cell cytoplasm.

Conclusion: When the 6 groups given the drug were examined, the liver damage was not seen to be serious histologically. No significant difference was observed in the groups given vitamin B12, folic acid and L-carnitine compared to the group given high doses of vitamin A.

Keywords: Hypervitaminosis, Folic acid, Congenital Malformation, L-carnitine, Vitamin B12.

1. GİRİŞ

A vitamini retinol veya retinoik şeklinde isimlendirilir. Bu vitamin üç formda bulunabilir; retinol, beta-karoten ve katoneoidler olarak. A vitamini bitkisel besinlerde beta karoten provitamin A, hayvansal besinlerde ise retinal ve retinol olarak bulunur. Bunlar tüketildikten sonra vücutta A vitaminine dönüşür. Retinolün % 90'ı karaciğerde kalanı ise böbrek, göz, dalak, akciğer, yağ doku ve kanda depolanır. İhtiyaç duyulduğunda retinol bağlayıcı proteinlerin yardımı ile vücuda dağılır (Türker ve Yüksel 2019; McEldrew ve diğerleri, 2023).

A vitamini en çok retinada, epitel hücrelerde, kemiklerde, hormonlarda ve protein metabolizmasında fonksiyon gösterir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücrelerinin farklılaşması, olgunlaşması ve işlevinin düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda vitamin A mukoz oluşumunu sağlayan mukoprotein ve proteoglikanların sentezini sağlar. Eksikliği durumunda salgı yapılması azalır ve mukoz membranın üst tabakalarında bakteriler artar. Bu durum en sık burun, boğaz, trakea, bronş ve sindirim sistemindeki mukoz membranda görülmektedir (Güneyli, 1976; Hiemstra ve diğerleri, 2014).

Sağlıklı fetal büyüme ve gelişme için gebelik döneminde yeterli A vitamini alımı sağlanması gerekir. A vitaminine en fazla ihtiyaç duyulan dönem gebeliğin üçüncü trimester dönemidir. Günlük A vitamini gereksinimi 4000-5000 IU'dur. Bu dönemde yetersiz A vitamini alınımı preterm eyleme, düşük doğum ağırlığına ve yetersiz neonatal A vitamini depolanmasına neden olabilmektedir (Güler ve diğerleri, 2019).

Yüksek doz A vitamini desteği teratojenik etkiye sahiptir. Sonuç olarak yenidoğanda merkezi sinir sistemi, renal sistem ve kalp damar sistemlerinde anormalliklerin oluşum riskini arttırmaktadır. Gebelik süresince günlük 770 µg A vitamini alınmalıdır. Günde 3000 µg üzerinde A vitamini alımı ise önerilmemektedir. A vitaminin hem eksikliğinde hem de aşırı alımında fetal büyüme ve gelişmede sorunlar ortaya çıkmakta, bu yüzden de gebelikte A vitamininin kaynaklarının yeterli ve güvenilir olması gerekmektedir (Kabaran ve Ayaz, 2013).

A vitamininin ykek dozu sadece gebelikte kullanıldığında değil , menapoz döneminde kullanıldığında da kemik kırıkları gibi sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Aynı zamanda erişkin ve çocuklarda megadoz olarak uzun süreli kullanımı durumunda bazı toksik etkilere neden olabilmektedir (Bülbül ve diğerleri, 2014).

Kobalaminler ya da B12 vitamini hücresel döngüde görevli olan B grubu vitaminleridir. nemli iki reaksiyonda koenzim olarak gereklidir. Bunlarda ilki homosisteinin metiyonine dönüşümü bir diğeri ise metilmalonil-koenzim A (CoA). mutaz tarafından metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşümüdür (şimşek ve diğerleri, 2021).

B12 vitamini kan hücrelerinin olgunlaşması ve sinir sisteminin normal işlevini yapabilmesi için önemlidir. DNA sentezinde önemli role sahiptir. Özellikle hayvansal gıdalarda insan vücudunun ihtiyaı olan B12 vitamini karşılayacak miktarda bulunur (Tuzcu ve diğerleri, 2018).

Gebelik, emzirme dönemi ve çocukluk dönemlerinde B12 vitamini eksikliği nöral gelişim bozukluklarına yol açabilmektedir. Bu dönemlerde beyin gelişimi çok önemlidir ve bu dönemdeki B12 vitamini eksiklikleri geri dönüşümü zor olan bir sürece yol açabilir (Avşar ve diğerleri, 2013).

B12 vitamini eksikliği nedeniyle enzimatik reaksiyonlarda bozukluk oluşur ve doku ve plazmada metilmalonik asit ve homosistein birikimi gerçekleşir. Bu durum merkezi ve periferik sinir sistminde olumsuz etkilere neden olur. Kolin ve kolin içeren fosfolipidlerin üretiminde oluşan bozukluk sonucunda nörolojik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda homosisteinin metionine dönüşümündeki bozukluk sonucunda ise DNA sentez defekti oluşmaktadır (Doğan ve Demirci, 2010).

Folat suda znen B grubu vitaminler arasında yer alan B9 vitamini olarak bilinir. Latince adı 'folium'dur ve ıspanaktan izole edilmiştir. Folik asit ve folat birbirinden farklı terimlerdir. Folat besinlerde ve dokularda doğal olarak yer alır fakat folik asit vitaminin oksidasyonu ile oluşan, besin zenginleştiren ve besin desteği için kullanılan türüdür (Dayı ve Pekcan, 2019).

Gebe kadınlar gebe olmayan kadınlara göre 5-10 kat daha fazla folata ihtiyaç duyar. Bu yüzden gebe kadınlarda folat eksikliği riski daha fazladır. Folik asit eksikliği megaloblastik anemi, hiperhomosisteinemi, DNA replikasyonu ve hücre bölünmesinde bozulmalara neden

olmaktadır. Gebelerde folat gereksinimini diyetle karşılamak zordur, bu nedenle folik asit desteği önerilmektedir (Şimşek ve diğerleri, 2021).

Yüksek doz A vitamini sonuca oluşan toksisiteye karşı esansiyel yağ asidi ko faktörü olarak bilinen L-karnitin yani β -hidroksi- γ -trimetilaminobutirat, yapısal olarak koline benzer. Suda çözünebilen 3 metilli bir amino asit olan vitamin benzeri bir bileşiktir. Plazmada serbest ve farklı açıl gruplarıyla esterleşmiş formda bulunur. Serumda bulunan tüm karnitinin %80'ini serbest karnitin, %20'sini ise açıl karnitinler oluşturmaktadır. Metabolik olarak aktif olan formu L formudur ve sadece dokularda sentezlenmektedir (Yangılar, 2021).

L-karnitin böbrek ve karaciğerde lizin, metiyonin gibi aminoasitlerden sentezlenip daha sonra diğer dokulara taşınmaktadır. L-karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matrikse taşınmasını sağlar. Fakat bu aminin endojen olarak sentezlenebilmesi için C vitamini, niasin, demir ve B6 vitaminine ihtiyacı vardır. Eksikliği durumunda kilo kaybı, mikroorganizmalara karşı direncin düşmesi, yangı ve stres gibi yaşamı olumsuz etkileyen faktörler oluşabilmektedir (Şimşek ve diğerleri, 2009).

L-karnitin nörotransmitterlerin aktivitesini modüle ederek sinir sisteminde önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda karnitin, sinir dokularındaki çeşitli nörotrofik faktörleri, hücre zarlarını, lipid metabolizmasını ve nörotransmitterlerin aktivitesini de modüle etmektedir (Tekin ve Ayaz, 2020).

Her ilaçta olabileceği gibi, dışardan alınan L-karnitin kullanımında da dikkatli olunması gerekir. L-Karnitin yüksek doz alımlarında ciddi yan etkilere sahiptir. Son yıllarda kardiyak yan etkileri ön plana çıkmış olsa da, yüksek dozlarda kullanıldığında ciddi nörolojik yan etkileride görülmektedir (Koyuncu ve diğerleri, 2019).

Süt ineklerinde yapılan bir çalışmada L-carnitin'in doğumdan sonra yağ asitlerinin enerjiye çevrilmesi, asetil Co-A'nın regülasyonu, ketozisin önlenmesi, ATP'nin mitokondrionlardan sitozole taşınması, süt miktarının artması, sütyağı ve gebelik oranının artırılması, immun sistemin desteklenmesi ve infeksiyöz hastalıklara karşı koruması gibi önemli fonksiyonlarının olduğu belirtilmiştir (Cihan ve Çitil, 2007).

Konjenital malformasyonların oluşmasında en etkin gelişim hatası merkezi sinir sisteminin primer kapanma kusuru yani nöral tüp defektidir (NTD). Bu durumda nöral tüp uygun olarak gelişmemektedir. Embriyonik gelişimin ilk 4 haftasında gelişmektedir. Bütün doğumsal anomaliler göz önünde bulundurulduğunda ikinci sırada yer alır (Güran ve Çoban, 2012).

Yapılan bazı çalışmalarda folik asit desteğinin NTD riskini % 70 azalttığı belirtilmiştir. B12 vitamininin dūřuk saptanmasının da NTD gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Turhan, 2015).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ramların Sinir Sistemi Kökeni ve Anatomik Yapısı

İnsanlar ile ratların embriyonik gelişimi arasındaki en belirgin fark gebelik sürecidir. Bu süreç insanlarda yaklaşık 267 gün kadarken ratlarda 21–22 gün kadardır. Fertilizasyon ile blastula evreleri arasında benzerlik vardır (Hacıalioğulları, 2005).

Ratlarda intrauterin hayatın yaklaşık 8-14. günleri organogenez dönemi olarak bilinmektedir (Skosyreva, 1989).

Ratlarda beyin;  n beyin (prosensefalon), orta beyin (mesensefalon) ve arka beyin (rhombensefalon) şeklinde ayrılmıştır.  n beyin beynin en büyük kısmıdır ve diensefalon ile telensefalon olarak iki bölümde incelenir. Telensefalon iki büyük serebral hemisferden oluşur ve beynin en büyük kısmını oluşturur. Yetişkin bir ratta 278 mm³ kadar yüzey alanına sahiptir. Kıvrımları olmayan düz yapıda olması ve bulbus olfaktoriusların oldukça büyük olması en belirgin iki özelliğidir. Gri madde miktarı ise çok azdır ve optik kiyazma beyin tabanında bulbus olfaktoriusların hemen kaudalinde bulunur (Bayramiçli, 2005).

Serebellum bol kıvrımlı görünümdedir. Orta, ortanın iki yanında birer yan lob ve bunların dış yanlarında kafatasının periotik kapsülün içinde yer alan paraflok ler loblar olarak 5 ayrı bölümden oluşur. Paraflok ler loblar kemirgenlere ait bir özelliktir ve içine yerleştiği periotik kapsül petros kemiğin uzantısıdır (Doğan, 2012).

2.2. Beyin Anatomisi

Beyin, karşıdan gelen uyarıları alarak değerlendirip uygun cevapları sorumlu organlara götüren merkezi sinir sisteminin en önemli kısmıdır. Cavitas cranii içerisinde yer almaktadır.

Beyin bebeklerde tüm vücut ağırlığının %10'unu oluştururken yetişkinlerde ise tüm vücut ağırlığının %2'sini oluşturmaktadır. Kadınlarda 1200 gram; erkeklerde ise 1400 gr kadardır. Beyin 3 bölümden oluşur. Bu bölümler: Hemispherium cerebri (beyin yarım küreleri), truncus cerebri (beyin sapı) ve cerebellumdur(beyincik) Beyin aynı zamanda meninks adı verilen beyin zarları ve kranium tarafından korunmaktadır. Aşağı doğru ise omurilik olarak devam etmektedir (Özbağ, 2021; Arifoğlu, 2021).

2.2.1. Hemispherium Cerebralis (Beyin Yarım Küreleri)

Beyin sağ ve sol olmak üzere iki büyük hemisferden oluşmaktadır. Fissura longitudinalis cerebri olarak adlandırılan bir oluk ile ayrılır. Bu oluk içerisinde falx cerebri olarak isimlendirilen ve beyni korumakla yükümlü olan beyin zarı yer alır.İki beyin yarım kürelerini birbirine bağlayan yapı corpus callosum'dur. Beyin hemisferlerinin dış kısmına cortex cerebri adı verilir ve burada 0.5 cm kalınlığında substantia grisea (gri cevher) bulunur. Cortex cerebri'den derine inildikçe ise beyin hemisferinin daha büyük kısmını oluşturmakta olan ve aynı zamanda myelinli lifler içeren substantia alba (beyaz cevher) bulunmaktadır (Özbağ, 2021; Elhan ve Arıncı, 2020).

2.2.2. Truncus Cerebri (Beyin Sapı)

Beyin sapı beyin ile omuriliği birbirine bağlamaktadır. Kan basıncı, kusma, solunum, yutma gibi yaşamsal merkezlerin yer aldığı kısımda bulunur. Üç kısımdan oluşur; mesensefalon, pons ve medulla oblongata (Özbağ, 2021).

2.2.3. Cerebellum (Beyincik)

Beyincik, denge ve koordinasyondan sorumludur ve yaklaşık olarak 150 gr. ağırlığındadır. Konum olarak beyin sapının arkasında yer alır. Hemispherium cerebelli ve ortalarında vermiş cerebelli ile birbirine bağlanmış durumda bulunur (Arifoğlu, 2021).

2.3. Merkezi Sinir Sistemi Histolojisi

Merkezi sinir sistemi, beyin(cerebrum), beyincik(cerebellum) ve medulla spinalisten oluşur. Kesitlerde her üç organda da gri cevher ve beyaz cevher adı verilen iki farklı bölüm izlenir. Gri cevherde; nöron gövdeleri, dendrit ve aksonları, gliya hücrelerinin gövdeleri ve uzantılarının başlangıç bölümleri bulunur. Gri cevher beyin ve beyinciğin yüzeye yakın dış bölümünde, medulla spinalisin iç bölümünde bulunur. Beyaz cevherin ana bileşeni miyelinli aksonlar ve gliya hücreleridir. Bu alanda nöron gövdeleri bulunmaz (Eşrefoğlu, 2016).

2.3.1. Beyin (Cerebrum)

Beyin MSS'nin en büyük organıdır. Beyin sapı üzerine yerleşmiş olan iki adet hemisferden (lob). oluşur. Bu hemisferin içinde ventriculus lateralis adı verilen ventrikül boşlukları bulunur. Erişkin beyni ortalama 1300-1400 gramdır (Kuruş, 2020).

Beyin hemisferlerinin dışta kalan bölümü olan gri cevher beyin korteksini oluşturur. Korteks insanlarda 2-4 mm kalınlığındadır. Bu yapı dışarı doğru girus denilen katlantılar yapar ve içe doğru kıvrılarak da sulkusları oluşturur. Korteks, sinir hücrelerini, sinir liflerini, nörogliya dokusunu ve kan damarlarını içeri aynı zamanda astrosit, oligodendrosit ve mikrogliya gibi gliya hücreleri bulunur. Ventriküllerin duvarını ise endim hücreleri döşer. Korteksin altında beyaz cevher bulunur ve burada nöron gövdesi bulunmaz (Eşrefoğlu, 2016; Boggs, 2006).

Beyin kıvrımlı bir yüzey alanına sahiptir ve yarım küreler olarak da adlandırılan iki hemisferden oluşur. Her hemisfer frontal, parietal, temporal ve oksipital olmak üzere dört ana loba ayrılmıştır. Her lobun işlevi de farklıdır. Bilinçli düşünme ve iskelet kaslarının kontrolünden frontal(ön) lob; temas, basınç, titreme, ağrı, sıcaklık ve tat duyularının

algılanmasından parietal lob; görme duyusunun işlevlerinden oksipital lob; ses, doku ve tat duyusunun algılanmasından ise temporal lob sorumludur (Kuruş, 2020; Ross ve Pawlina, 2017).

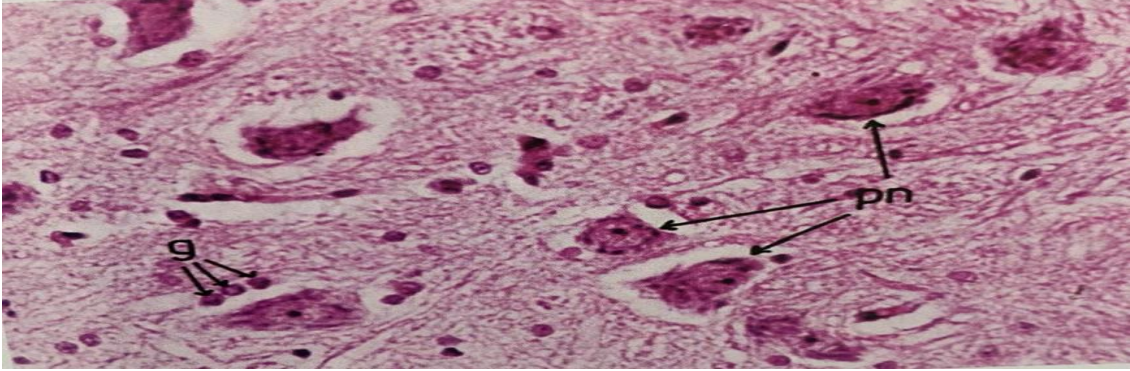
2.3.1.1. Serebral Korteks

Serebral korteksin görevi düşünme, istemli hareket, dil, sonuç çıkarma ve algılamadır. Beyin yarı kürelerinden her biri vücudun zıt tarafını kontrol eder, buna serebral lateralizasyon denir. Serebral korteksin sağ ve sol yarısı korpus kallosum adı verilen bant şeklinde sinir lifleri ile birbirine bağlanmıştır. Nöron gövdeleri, dendritleri, aksonları, sinir liflerini, nörogliaları ve kan damarlarını içerir (Gartner ve Hiatt, 2016; Kuruş, 2020).

Serebral korteksin nöronları şekillerine ve kortekste yerleşim yönlerine göre isimlendirilir. Piramidal nöronlar, piramit şekilli hücrelerdir. Bu hücrelerin apikal dendritleri yüzeye doğru ilerleyip moleküler tabakada horizontal dallar vererek sonlanırken bazal dendritler hücre gövdesi hizasında yüzeye paralel seyrederek sonlanır. Akson beyaz cevherde miyelin kılıf kazanır. Bu nöronlar, yaygın GER, iyi gelişmiş golgi kompleksi ve bol miktarda mitokondriye sahip ökromatik nükleuslu hücrelerdir. Hücrelerin büyüklükleri korteksin derinlerine doğru artar ve en büyük piramidal hücreler Betz hücreleridir. Granül yada yıldız hücreleri ise küçük bir hücre gövdesine sahip, her yöne sereden dendritler bulunduran ve kısa bir aksona sahip hücrelerdir. Bu aksonlar korteksten çıkmaz ve yüzeye yada derine ilerler ve piramidal hücrelerin çevresinde sonlanır. Fuziform hücreler korteks yüzeyine dik uzanır ve mekik şeklindedir. Hücre gövdesinin yan yüzünden çıkan akson yüzeye doğru ilerlerken, üst ve alt yüzlerden çıkan dendritler dallanarak yüzeye ve derine ilerler. Akson birkaç kollateral verebilir, dendrit ağı çok yoğundur. Son olarak horizontal hücreler mekik şeklinde hücrelerdir. Ancak gövdeleri ve uzantıları yüzeye paralel olarak uzanırlar (Eşrefoğlu, 2016; Junqueira ve diğerleri, 2006).

Serebral korteks neokorteks ve allokorteks olarak iki kısma ayrılır. Allokorteks paleokorteks ve arkikorteksten oluşur ve bunlardan filogenik olarak en eski kısım paleokortektir. Neokortekste piramidal nöronlar ağırlıktadır. Ayrıca fusiform nöronlar ve internöronlar da yapının esas elemanlarıdır, elbette ki gliyal hücrelerde bulunmaktadır. İternöronlar kendi aralarında dört grupta toplanır. Nörotransmitter olarak glutamat içeren hücreler yıldız hücreler; ara tabakalarda bulunan ve uzantılarıyla piramidal hücreleri tıpkı

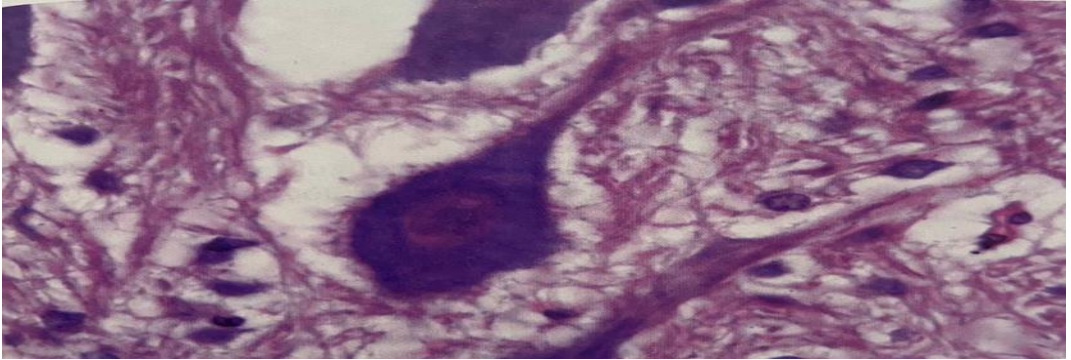
bir sepet oluşturacak biçimde saran sepet hücreleri, horizontal yerleşim gösteren cajal hücreleri ve derin korteks tabakalarında yer alan multipolar aksonlar olarak marinotti hücreleri, nörotransmitter olarak GABA kullandıkları düşünülen hücrelerdir (Üçüncü ve diğerleri, 2014).



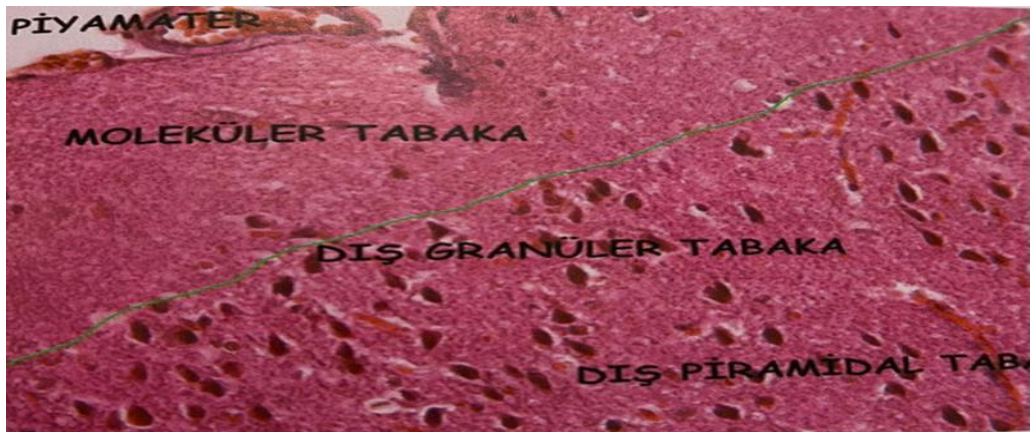
Resim 1. Beyin korteksinde multipolar piramidal nöronlar (pn). ve gliya hücrelerinin (g). H-E; X 20(Eşrefoğlu M, 2016)

Korteksin tabakalı görünme sebepleri şu şekildedir. Her tabakadaki nöron tiplerinin farklı olması, nöron gövdelerinin farklı düzlemde bulunması, afferent sinir sonlanmalarının arka arkaya gelen pleksuslar oluşturması ve özel afferent sinir liflerinin derin kortekste sonlanmasıdır. Beyin korteksinin tabakaları arasında keskin sınır bulunmamaktadır ve her tabakayı kesin sınırlarla tanımlamak mümkün değildir. Tabakalar içerdikleri hücre tiplerine, hücrelerin uzantılarının düzenine göre isimlendirilir ve altı gruba ayrılır. Bunlardan ilki moleküler tabaka(lamina molekulare) ya da pleksiform tabakadır. Bu tabaka piamater altına yerleşmiştir. En belirgin ayırt edici özelliği diğer tabakalara göre az hücre gövdesi içermesidir. Yüzeyle paralel olarak uzanan sinir liflerinden oluşur. Bu lifler alt tabakalarda yerleşen piramidal nöronların apikal dendritleri ve çeşitli hücrelerin horizontal uzanan aksonlarıdır. Piramidal nöronların apikal dendritleri özellikle öğrenme ve dikkatle ilgili feedback etkileşimleri için çok önemlidir. Bu tabaka da yer yer Cajalın horizontal hücreleri ve granüler hücreler bir miktar gliya hücresi bulunur. İkinci tabak dış granüler tabaka (lamina granularis eksterna) ya da küçük piramidal hücre tabakasıdır. Bu tabakanın hücrelerinin büyük kısmı granüler hücrelerdir. Bir miktar küçük piramidal hücre, gliya hücresi ve çeşitli sinir sonlanmaları içermektedir. Üçüncü tabaka dış piramidal (lamina pyramidalis eksterna)

tabakadır. Dış tabakadan keskin sınırlarla ayrılmamıştır. Fakat dış granüler tabakadaki hücrelerden daha büyük hücre gövdeşeri olan piramidal nöronları içermektedir. Aynı zamanda az miktarda granüler nöronları içermektedir. Piramidal nöronların aksonları beyaz cevhere ilerler. Afferent uzun bağlantı lifleri bu tabakada horizontal bechterev çizgisini yapar ve nöronlara gliya hücreleri eşlik eder. Dördüncü tabaka iç granüler tabakadır (lamina granularis interna). Küçük yıldız şekilli granüler nöronlar ve bol miktarda gliya hücresi içerir. Bu tabakada talamustan gelen afferent lifler baillargerin dış çizgisini yapar. Beşinci tabaka iç piramidal tabaka (lamina piramidalis interna) ya da gangliyoner tabakadır. Genellikle dış piramidal tabakadan daha küçük piramidal nöronları içerir; fakat motor merkezlerde büyük piramidal nöronlar olan betz hücreleri bulunur.. afferent kısa bağlantı lifleri baillargerin iç çizgisini yapar. Altıncı ve son tabaka ise multiform tabakadır (lamina multiformis). Farklı şekil ve büyüklükte hücreler içermektedir. En çok bulunan hücre tipi ise fuziform nöronlardır. Bir miktar granül hücresi de bulundurmaktadır (Eşrefoğlu , 2016).



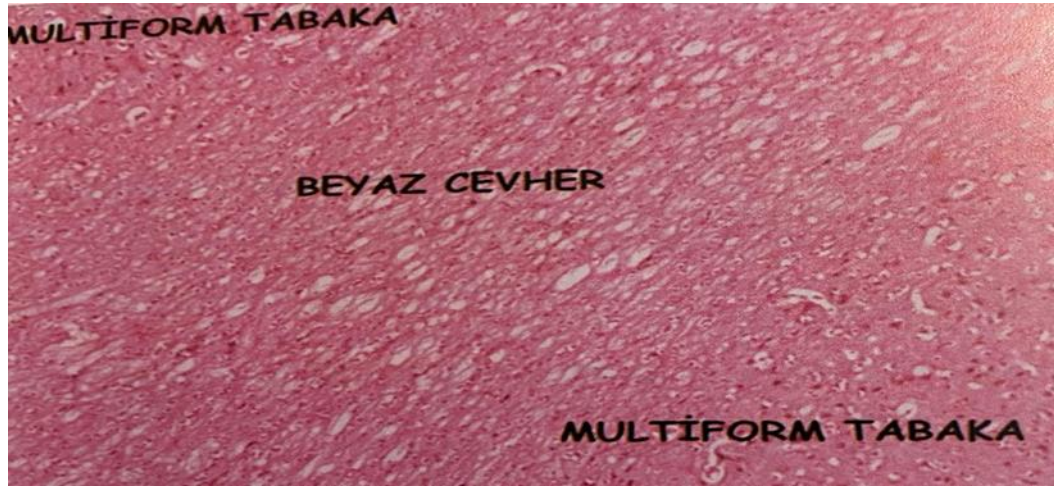
Resim 2.Sıçan beyin korteksinde büyük bir piramidal nöron H-E; X 100 (Eşrefoğlu, 2016)



Resim 3. Sıçan beyin korteksi H-E; X 40 (Eşrefoğlu, 2016)

2.3.1.2. Substansia Alba (Beyaz Cevher)

Korteksin altanda yer alır ve medulla olarak isimlendirilir. Bol miktarda sinir lifi içermektedir. Medullaya, beyaz cevher adı da verilir. Beyaz cevherin telensefalondaki kısmında bazal gangliyonlar, serbellumdaki kısmındaysa iç çekirdekler olarak bilinen nöron toplulukları bulunmaktadır. Miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinden, nöroglialardan ve bol miktarda kapillerden meydana gelir. Miyelinli lifler daha fazla olduğu için rengi beyazdır. Bazı bölgelerinde nükleus (çekirdek) adı verilen gri madde adacıkları bulunur. Nöron topluluklarından oluşmaktadır. Bunlar nükleus kaudatus, nükleus lentiformis (pallidum ve putamen) ile klaustrumdur. Bunlara beyin bazal çekirdekleri adı verilir. Ekstrapiramidal motor merkezler içerirler (Kuruş, 2020).



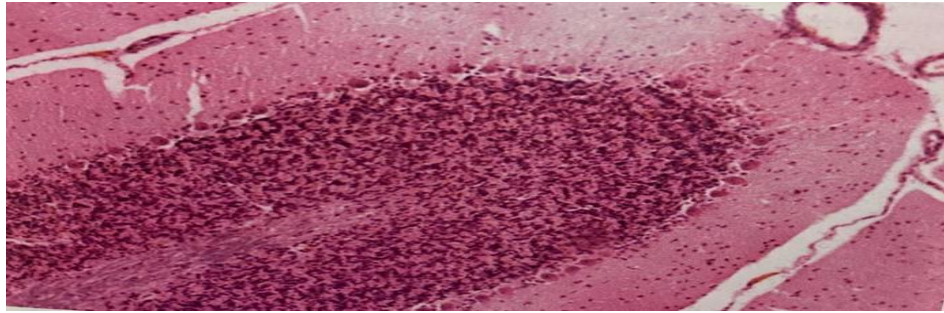
Resim 4. Multiform tabaka ve altında uzanan beyaz cevher H-E; X 10 (Eşrefoğlu M, 2016)

2.3.2. Beyincik (Serebellum)

Serebellum sağda ve solda hemisferium cerebelli denilen iki hemisferden ve ortada vermiş olarak adlandırılan dar bir yapıdan oluşmaktadır. Beyinden tentorium cerebelli olarak

adlandırılan kalınlaşmış duramater ile ayrılmaktadır. Serebellum korteksi hacminin çoğunluğu, sıkı bir şekilde katlanmış gri cevherden oluşur. Gri cevherin altında beyaz cevher yer alır ve büyük ölçüde korteksten uzanan miyelinli sinir fibrillerinden oluşur. Beyaz cevher içine gömülü, gri cevherden oluşan dört serebellar nükleus bulunmaktadır. Bunlar kesitlerde ağaç dallarına benzediği için arbor vitae yani hayat ağacı olarak adlandırılır. Serebellumu sinir sisteminin farklı bölgelerine bağlamak için, 3 çift serebellar pedinkül bulunmaktadır. Bunlar superior serebellar pedinkül, orta serebellar pedinkül ve inferior serebellar pedinkül olup vermişe olan pozisyonlarına göre isimlendirilir(Wright ve ark).. Superior serebellar pedinkül beyinciği ve orta beyini birleştirerek serebellar efferent sistemin temelini oluşturur. Orta serebellar pedinkül, serebellumu pons ile birleştirir ve serebellar afferent sistemin temelini oluşturur. İnfior serebellar pedinkül ise serebellumu medulla oblangata ile birleştirerek hem afferent hem de efferent sistemleri oluşturur. Serebellum kesitlerinde iki tabak görülmektedir. Bunlar dışta korteks serebelli(substantia grisea), içte ise korpus medullare serebellidur (substantia alba) (Eşrefoğlu, 2016).

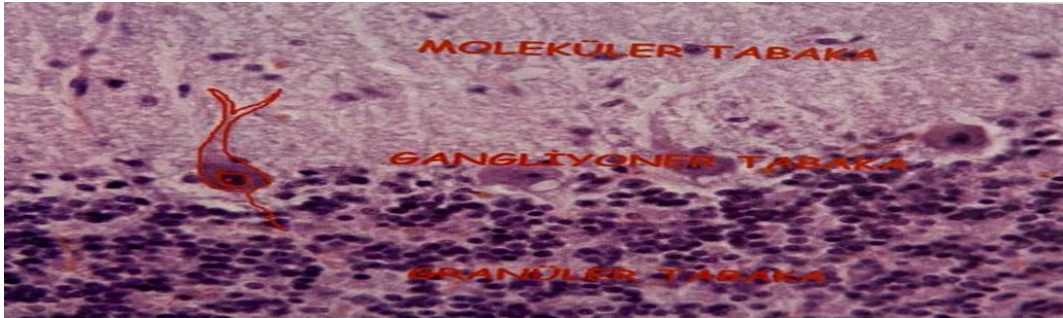
Serebellum korteksi 6 ana tip hücreden oluşmaktadır. Bunlar, granüler nöronlar, purkinje hücreleri, golgi hücreleri, stellat (sepet) hücreleri, basket hücreleri ve lugaro hücreleridir. Serebellum korteksi 3 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar dıştan içe doğru startum moleküllere, startum gangliozum ve startum granülozumdur (Kuruş, 2020).



Resim 5. Sıçan beyinciği H-E; X10 (Eşrefoğlu M, 2016)

Dışardan bakıldığında ilk tabaka startum molekülleredir ve bu tabaka birkaç küçük sinir hücresi ile bol miktarda miyelinsiz sinir lifi içerir. Yüzeyine yakın yerleşen hücrelerine yıldız hücreleri, derinlerdekine ise sepet hücreleri denir. Yıldız hücrelerinin dendritleri hemen hücrenin çevresinde, aksonları ise purkinje hücrelerinin çevresinde sonlanır. Sepet

hücrelerinin dendritleri ise hemen hücrenin çevresinde sonlanır ve aksonları purkinje hücrelerini sepet gibi sarar. İkinci tabaka startum gangliozumdur. Bu tabaka tek sıra armut şekilli purkinje hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücreler moleküler tabakaya uzanan bir dendrit ile aynı yöne uzanan bir akson içerir. Purkinje hücreleri organalden zengin hücrelerdir ve yaygın bir GER'a, bol miktarda ribozoma, mitokondri ve belirgin bir golgi kompleksine sahiptir. Aynı zamanda bu tabakada Bergmann hücreleri (golgi epitelyal hücre) adı verilen özel gliya hücreleri bulunur. Bergmann hücreleri gövdeleri gangliyoner tabakada bulunan ve uzantıları moleküler tabakaya kadar uzanan astrositlerdir. Bu hücreler glutamat diffüzyonunu sınırlar, gelişim sırasında sinaps oluşumu içinde gerekli oldukları düşünülmektedir. Üçüncü ve son tabaka startum granülozumdur. Beyaz cevhere yakın olan bu tabaka 3-6 dendrit ve miyelinsiz bir aksone sahip, çok küçük granüler hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin aksonları yukarı doğru çıkıp T şeklinde dallanır ve orta tabakada yer alan purkinje hücrelerinin ve daha yüzeydeki moleküler tabakanın sepet hücrelerinin dendritleri ile sinaps yaparlar. Bu tabakada inhibitör nöronlar olan golgi alır. Gelen lifler granüler hücrelerin dendritleri ile sinaps yaparlar. Asidofil boyanan sinaps bölgeleri glomerul olarak isimlendirilir. Golgi hücrelerinin aksonları da glomerül içinde sonlanır (Eşrefoğlu, 2016).

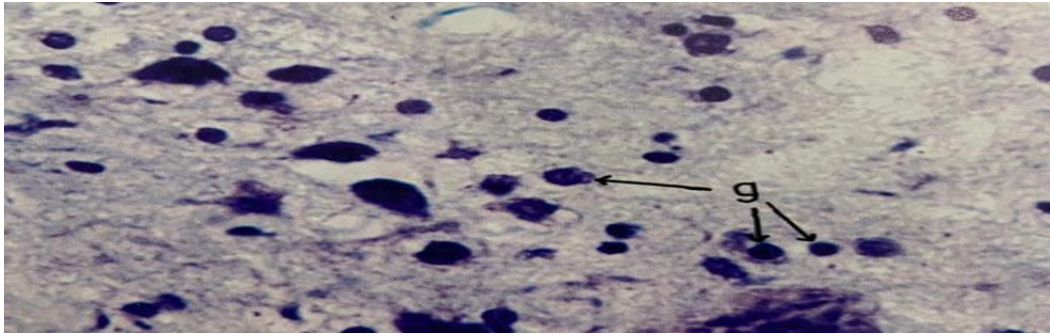


Resim 6. Beyincik korteksinin tabakaları H-E; X 40 (Eşrefoğlu, 2016)

2.3.3. Omurilik (Medulla Spinalis)

Ortada yer alan bir merkezi kanalın etrafında gri cevher ve en dışta da beyaz cevherden oluşan MSS kısmıdır. Beyine gelen ve beyinden çıkan impulsların iletiminde görevli olan omurilik refleks merkezidir ve alışkanlık hareketlerini denetler (Üçüncü, 2014).

Enine kesitte gri cevher kelebeği andıran tipik bir görüntüye sahiptir. Omurilik posterior median septum ve anterior median fissur olarak kısmen sağ ve sol iki parçaya ayrılmıştır. Servikal, torakal, lumbar ve sakral bölümlerinde temel yapı aynı olmakla beraber bir takım şekil ve yapı değişiklikleri görülür. Omuriliği dıştan pia-mater sarar. Ortada yer alan kelebek şeklindeki gri cevher nöronlardan zengindir. Gri cevherin ortasında yer alan santral kanal embriyonik nöral tüpün kalıntısıdır. Ön boynuz, büyük motor nöronların gövdelerini içerirken; arka boynuz duyu nöronlarının gövdelerini bulundurur. Torakolumbar bölgede ön ve arka boynuzlara ilaveten yan boynuzlar bulunur. Gri cevher ve beyaz cevher farklı özelliklere sahiptir. Gri cevher nöron gövdelerini, nöroglia hücrelerini, miyelinsiz aksonları ve dendritleri içerir. Beyaz cevher ise motor ve duysal miyelinli ve miyelinsiz aksonları ve gliya hücrelerini içerir. Bu alanda nöron gövdesi ve dendrit bulunmaz. Ön boynuzda bulunan geniş Golgi tip I nöronların aksonları ventral kök lifleri olarak spinal sinirlere karışır, diğer nöronların aksonları aynı tarafta veya karşı tarafta beyaz cevhere uzanır. Golgi tip II nöronlar ise kısa aksonludur. Bu lifler gri cevherde diğer nöronlar üzerinde sonlanır (Eşrefoğlu, 2016).

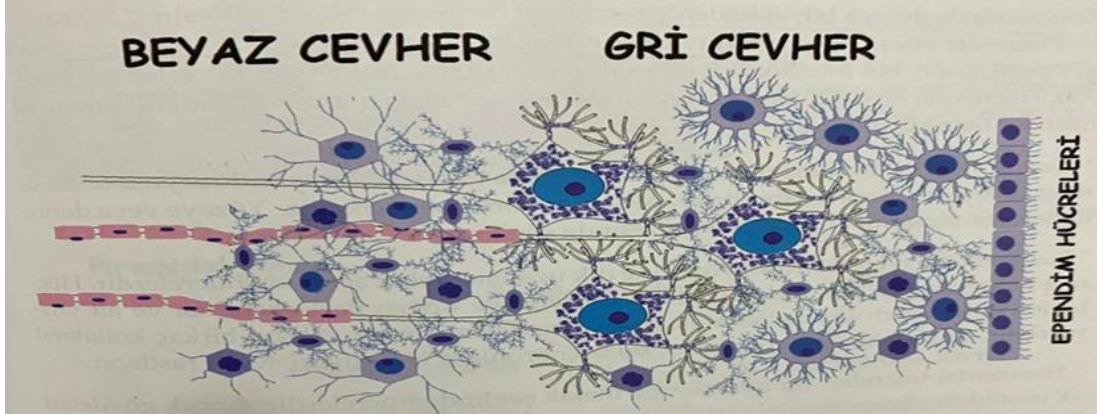


Resim 7. Medulla spinalisin gliya hücreleri (g). Metilen mavisi; X 40 (Eşrefoğlu, 2016)

2.3.3.1. Substansiya Grisea (Gri Cevher)

Omuriliğin enine kesitinde; tam ortasında kanalis sentralis, ön kısmında fissura mediana anterior, arka kısmında septum medianum posterior görülür. Omurilik meninksler olan piamater, araknoid ve dura-materle sarılıdır. İki kısımdan oluşmuştur. H bölgesinin iki dikey çizgisini birleştiren yatay çizgisi comissura grisea adını alır. Bu yapının ortasında özelleşmiş gliya hücreleri ile çevrili canalis centralis bulunur. Bu kanalın içinde BOS dolaşır. Kanalis sentralis yukarıda 4. Ventrikül ile birleşirken aşağıda filum terminale içinde 5-6 mm kadar

uzanır. Conus medullariste 8-10 mm'lik mesafede gebişler ve bu genişlemeye ventriculus terminalis denir (Kuruş, 2020).



Resim 8. Gri cevher ve beyaz cevherin hücresel özellikleri
(Eşrefoğlu M, 2016)

2.3.4. Meninksler (Beyin Zarları)

Merkezi sinir sistemi organları kafatası kemikleri ve omurga ile korunmaktadır. Aynı zamanda dışardan meninksler olarak da adlandırılan bağ dokusu kılıfları ile sarılıdır. Dıştan içe doğru dura-mater, araknoid ve piamater olmak üzere üç kılıf ile sarılıdır. Dura-mater sert zar(pakimeninks) yapısında iken, araknoid ve pia yumuşak zar (leptomeninks) yapısındadır (Kuruş, 2020).

Dura-mater kemiğe bitişik olup periostium ile komşu olan kalın fibroelastik bağ doku tabakasıdır. Altında araknoid-mater uzanır. İç yüzü mezotel ile döşelidir. Dura-mater araknoide yakın bulunmasına rağmen bu tabakaya tutunmaz ve aralarında bulunan subdural mesafe az miktarda sıvı içerir. Dura-materin bağ dokusu içinde venöz sinüsler bulunur. Bu damarlar serebral venlerden internal jugular venlere kan taşır. Bazı bölümlerde araknoid, dura-mater içindeki venöz sinüslerde sonlanan kıvrımlar oluşturarak dura-materi deler. Araknoid villuslar olarak bilinen bu kıvrımlar endotel hücreleri ile örtülüdür. Bu yapıların görevi BOS'un venöz sinüslere drenajını sağlamaktır. Spinal kordu çevreleyen dura-mater ise vertebraların periosteumuna ligamentlerle tutunmuştur. Arada kalan epudural mesafe yağ hücrelerinden zengin gevşek bir bağ dokusu ile doludur. Araknoid-mater ortada yer alan ince gevşek bir bağ doku tabakasıdır. Pia-mater ile araknoid-mater arasındaki mesafe subaraknoid

mesafe olarak adlandırılır. Bu alan yer yer genişler ve sisternaları meydana getirir. Bu zar fibroblast içerir, ince ve gevşek bağ dokusu tabakalı olan trabeküller meydana getirerek pia-matere doğru uzanır. trabeküllerin bulunduğu alan subaraknoid mesafedir ve BOS'u içerir. Subaraknoid mesafe sinir sistemini travmadan koruyan hidrolik bir yastık oluşturur. Bu yapıların yüzeyleri tek katlı yassı epitel ile döşelidir. Pia-mater ise sinir dokusunun hemen üzerinde yer alır, bu zar fibroblastları kollajen lifleri, astrositlerin uzantılarını içerir ve damardan zengindir. Bu zarın araknide bakan tarafı tek katlı yassı epitel ile döşelidir. Pia-mater ve araknoid mater bağ dokusunun ince uzantılar oluşturarak pia-materle bağlantı kurması nedeni ile pia-araknoid ya da leptomeninks adı verilen tek bir tabaka olarak değerlendirilir. Merkezi sinir sistemine girip çıkan damarlar subaraknoid mesafeti piamatere gevşekçe tutunmuş olarak geçerler. Sinir dokusuna yakın seyreden daha geniş çaplı damarları ise ince bir piamater tabakası ile sarılmışlardır. Bu damarlar ile pia arasında subaraknoid mesafe ile devamlılık gösteren perivasküler mesafe bulunur. Pia-mater arterler çevresini uzun süre kesintisiz olarak sarar. Damar çapı daraldıkça parça parça görülür, kapillerle gelince ortadan kalkar. Ven çevresinde ise pia-mater kesintili seyreder (Eşrefoğlu, 2016).

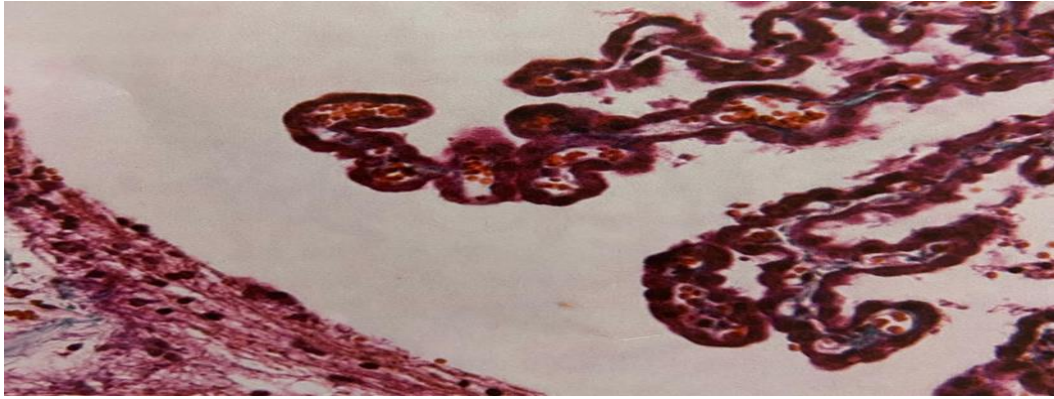


Resim 9. Kedi beyninin yüzeyinde piamater (p), araknoid (a) ve subaraknoid mesafe (Sa). H-E; X 10 (Kuruş, 2020)

2.3.5. Koroid Pleksus

Lateral ventriküllerin içi ile 3. ve 4. ventriküllerin tavanından penetre olan pia-materin ependim altına sokulması ile oluşmuş girintili çıkıntılı katlantılarından oluşur. Bu pial tabakanın oluşturduğu 2 yapraklı membrana tela koroidea denir. Tela koroidea parmak

şeklinde villus oluşturarak yüzeyi genişlemiştir ve koroid pleksus adını alır. Koroid pleksus 3 hücre tabakasından oluşur. Bunlardan ilki ependim hücreleri tabakasıdır. Bu tabaka tek katlı kübik/prizmatik şekilli hücrelerden oluşur. Hücreler arasında zonula okludens tipi bağlantı gözlenir. Boşluğa bakan kısmında mikrovilluslar fırça kenar oluşturur. İkinci tabaka pia-materin ince bağ dokusudur ve gevşek bağ dokudan oluşur. Son tabaka ise tela koroidea içindeki damarlardır. Bu kapillar damarlar bükülmüş şekilde gözlenir. Endotel hücreleri pencere tiptedir. Endotel hücreleri arasındaki bağlantı desmozom yapısındadır. Koroid pleksusun ana işlevi çok az miktarda katı madde içeren, ventrikülleri, omuriliğin santral kanalını, subaraknoid aralığı ve perivasküler alanı tamamen dolduran BOS (beyin-omurilik sıvısı) üretmektir (Kuruş, 2020).



Resim 10. Koroid pleksus. Masson trikrom; X 20 (Kuruş, 2020)

2.3.6. BOS (Beyin-Omurilik Sıvısı)

BOS iyonik ve makromoleküler bileşimi serumdan belirgin biçimde farklı olan bir kan süzüntüsüdür ve serebrospinal sıvı olarak da adlandırılır. Seruma göre çok az protein, daha çok sodyum, potasyum ve klor içerir. Ventrikülleri, subaraknoid aralığı ve merkezi kanalı doldurur. Koroid pleksustaki pencere tipli kapillerler belli molekül büyüklüğündeki bazı iyonları ve kan proteinlerini geçirir. Bu iyon ve moleküllerin bir kısmının ependim hücreleri tarafından süzülmesi sonucu BOS oluşur. Koroid pleksustaki üretilen BOS, subaraknoid boşluğun subdural boşluğa doğru uzunları olan araknoid villuslar ile sistemik dolaşıma katılır. BOS içerdiği az miktardaki lenfositlerle, lenfatik sistemi bulunmayan merkezi sinir

sisteminde lenf sıvısına özdeş davranır. Her gün yaklaşık 200 ml hacimde üretilen BOS'un sistemdeki total miktarı yaklaşık 100 ml'dir (Üçüncü ve diğerleri, 2014).

2.3.7. Kan-Beyin Bariyeri

Kan, BOS ve hücrelerarası sıvı olarak üç farklı sıvı bileşeni bulunan MSS'de pek çok makromolekülün, dolayısıyla da birçok ilacın ve metabolitlerin beyin parankimine girmesini engelleyen bir bariyerdir. Koroid pleksus kapillerinin endotelial hücreleri arasındaki zonula okludens kan-beyin bariyerinin temelini oluşturur. Makromoleküller bir madde dolaşıma verildiğinde beyin kapillerini hızla doldurmasına karşın kapiller endotelini aşmadığı için parankime geçemez. Oysa aynı madde BOS'a enjekte edildiğinde parankime hızla yayılır (Üçüncü ve diğerleri, 2014).

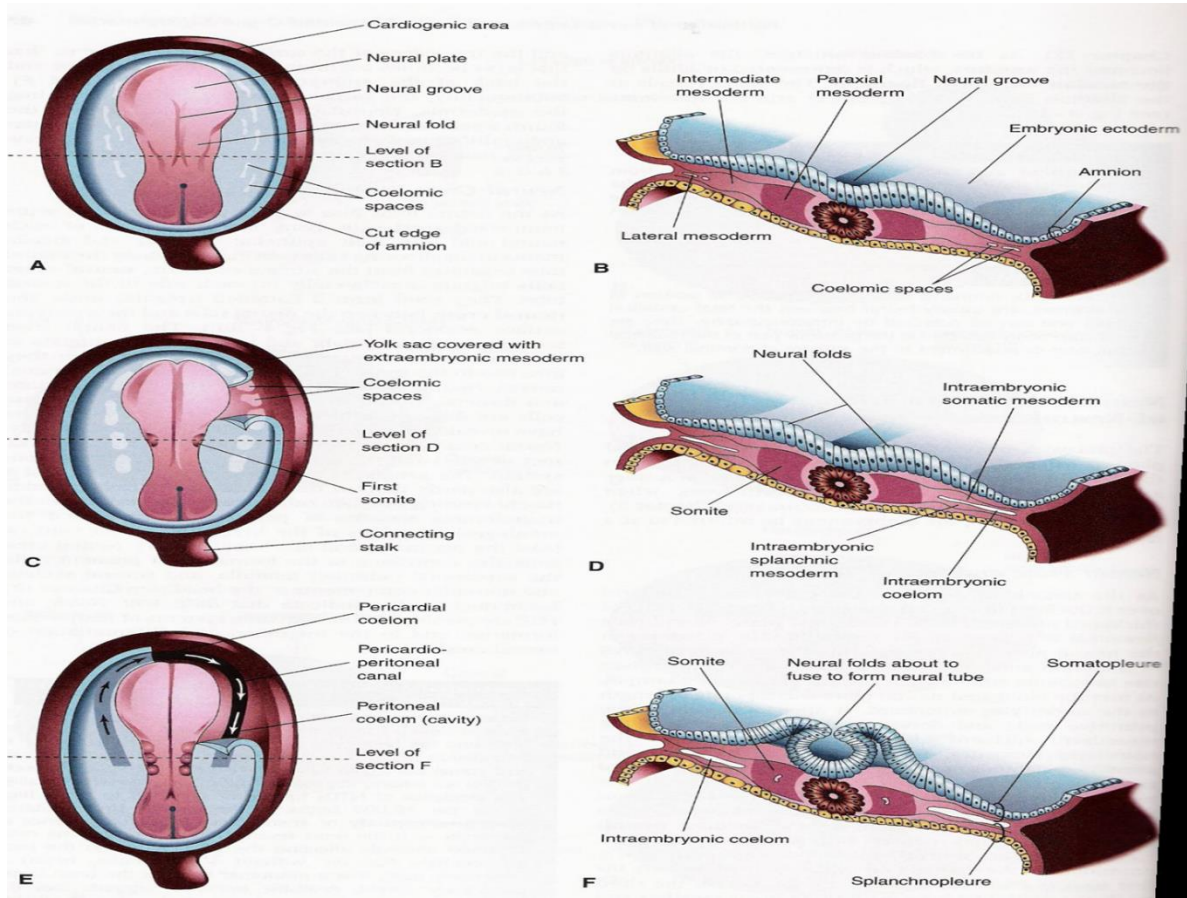
2.4. Sinir Sistemi Embriyolojisi

Sinir sistemi merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi olmak üzere ikiye ayrılır. Merkezi sinir sistemi, nöral plak gelişiminin gerçekleştiği, gelişimin üçüncü haftasında ortaya çıkmaktadır. Nöralplak, nöroektodermden oluşur ve beyin ile omuriliği oluşturan nöral tüpe dönüşür (Moore ve diğerleri, 2016; Dudek, 2016).

Gelişimin 3. haftasında, gastrulasyon ile birlikte iki tabaklı olan germ diski üç tabakalı hale gelir. Bu süreç, epiblast üzerinde primitif çizginin oluşması ile başlar. Germ diski bu aşamada üstte ektoderm, ortada mezoderm ve altta endoderm germ yapraklarından oluşur. Gelecekteki sinir sistemi ise ektoderm germ yaprağından gelişir (Seymen, 2016).

Primitif çizgi ilk zamanlar fazla belirgin değildir ve 15-16 günlük embriyoda bir oluğun iki yanı boyunca uzanan kabarıklıklar şeklinde gözlemlenir. Primitif çizginin sefalik ucunda primitif çukuru çevreleyen bölgeye primitif düğüm adı verilir. Prenotokordal hücreler, primitif çukurdan invagine olarak prekordal plağa göç ederler. Bu hücrelerin hipoblast içerisine karışması sonucu embriyonun orta hattında kısa bir süre için işlev göreceği olan notokordal plak oluşur. Prekordal mezoderm ve notokordun indüksiyonuyla bu plak

üzerindeki ektoderm kalınlaşır ve nöral plak (lamina neuralis) oluşur. Nöral plak oluştuktan sonra rostralden kaudale uzanan nöral oluk biçimlenir. Nöral plak zamanla primitif çizgiye doğru genişler ve gelişimin 17. gününde plağın lateral kenarları yükselir bu şekilde nöral katlantılar oluşur. Sonrasında nöral katlantılar içe doğru kıvrılır. Nöral katlantılar arasında gelişimin 18. gününde görülen çukur bölge nöral oluk ismini alır. Nöral katlantılar bir süre sonra orta hat boyunca birbirlerine doğru yaklaşarak kaynaşır. Kaynaşma servikal bölge 5. somit düzeyinden başlar, kraniyal ve kaudal yönlerde sürer. Bu olayların sonucunda nöral tüp oluşur (Sadler, 2011).

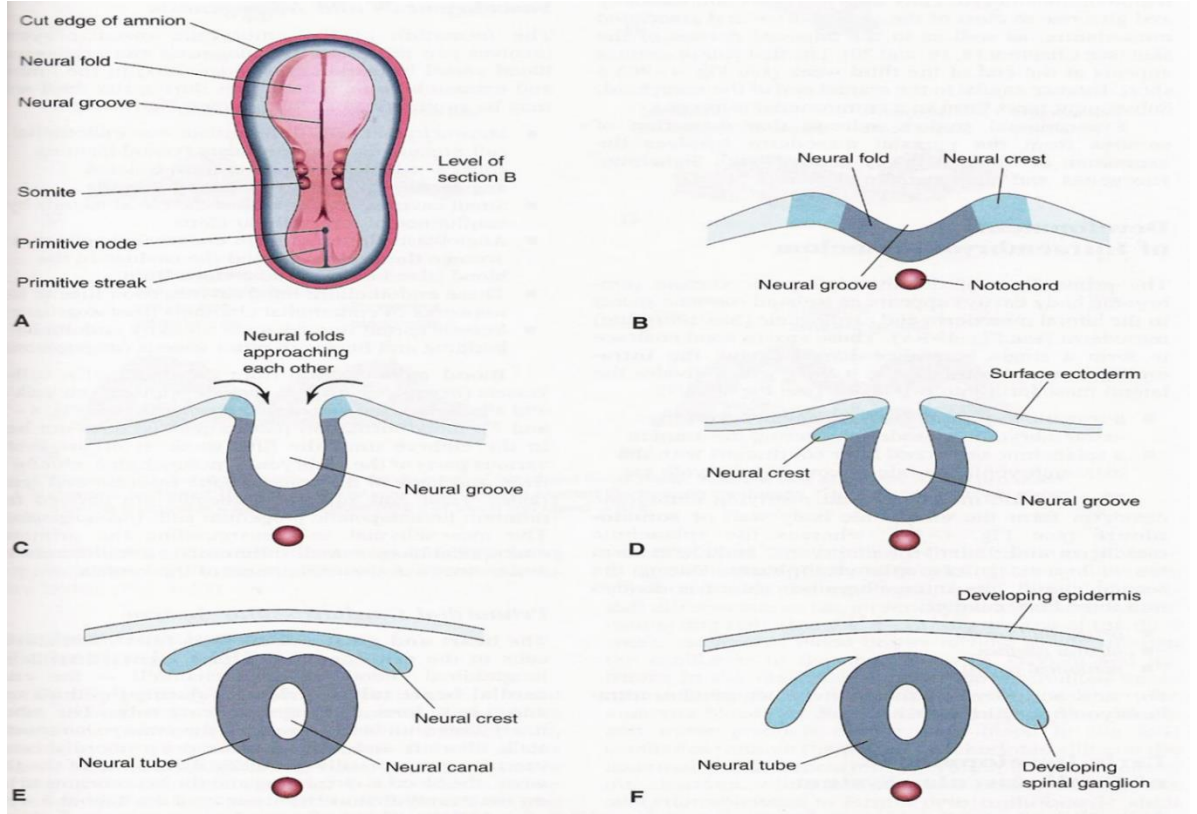


Şekil 1. Nöral katlantılar (Moore ve diğerleri, 2016)

Nöral tüpün oluşması ve kapanması olayına nörolasyon denir. Nörolasyon olayı şu şekilde gerçekleşmektedir. Notokord üstteki ektodermin nöroektoderme farklılaşmasını sağlar ve nöral plağı meydana getirir. Nöral plak, ön ve arka nöroporlarda iki ucu açık olan nöral tüpü oluşturmak için katlanır. Ön ve arka nöroporlar, nöral tüpün lümeni ile amniyon kesesi boşluğunu birbirine bağlar. Ön nöropor yaklaşık 25 gün içinde kapanır ve lamina

terminalise dönüşür. Ön nöroporun kapanmaması sonucu üst nöral tüp defektleri oluşur. Arka nöropor ise yaklaşık 27 gün içinde kapanır. Arka nöroporun kapanmaması durumunda ise alt nöral tüp defektleri meydana gelmektedir. Nöral tüpün rostral kısmı erişkin beyne, kaudal kısmı ise erişkin omuriliğine dönüşmektedir. Nöral tüpün lümeni ise beynin ventriküler sistemi ile omuriliğin santral kanalını meydana getirir (Atalar, 2019; Dudek, 2016).

Nöral plak katlanırken ise bazı hücreler nöral krest hücrelerine farklılaşır. Nöral krest hücreleri, nöral plağın yan sınırı boyunca yerleşen hücrelerden farklılaşır ve embriyonun tamamında üretken bir göçe uğrar. Sonuç olarak ise çok çeşitli erişkin hücrelere ve yapılara farklılaşır (Moore ve diğerleri, 2016; Dudek, 2016).



Şekil 2. Nöral tüp oluşumu (Moore ve diğerleri, 2016)

2.4.1. Beynin Gelişimi

Gebeliğin 25. gününde nöral tüpün, ön nöroporu kapanarak nöral tüp boşluğunun rostral ucundan, ön beyin (prozensefalon), orta beyin (mezensefalon) ve arka beyin (rombensefalon) vezikülleri gelişir. Prozensefalondan ise miyelensefalon ve metensefalon oluşurken mezensefalondan mezensefalon, rhombensefalondan da diensefalon ve telensefalon isimleri verilen beş tane ilkel beyin kesesi oluşmaktadır (Douglas, 2019; Carlson, 2014).

2.4.2. Rombensefalon (Arka Beyin)

Rombensefalon, beyin veziküllerinin en kaudalindeki miyelensefalon ve pontin fleksurdan rombensefalon istmusa kadar uzanan metensefalondan oluşur (Sadler, 2011; Bystron ve diğerleri, 2008).

Miyelensefalon, medulla oblongatayı, metensefalon ise pons ve serbellumu oluşturur. Rombensefalonun boşluğu ise 4. ventrikül ve santral kanal haline gelir (Moore ve diğerleri, 2016; Götz ve Barde, 2005).

2.4.2.1. Miyelensefalon

Miyelensefalon medulla oblongatayı oluşturan bir beyin vezikülüdür. Spinal korddan lateral duvarların everte olmasıyla ayrılır. Sulkus limitansla birbirinden ayrılmış olan alar ve bazal plaklar açıkça fark edilebilir (Sadler, 2011; Dudek, 2016).

Medulla oblongata nöroblastları, çekirdekleri oluştururlar ve bu çekirdekler her iki tarafta üçer hücre kolonu meydana getirirler. Medialden laterale doğru; genel somatik efferent (GSE), özel visseral efferent (SVE), genel visseral efferent (GVE) şeklindedir. GSE; hipoglossus nöronları tarafından temsil edilir. SVE; faringeal arkuslardan köken alan kasları innerve eden nöronlar tarafından temsil edilir. GVE; bazı glossofaringeal ve vagus nöronları

tarafından temsil edilir. Alar plakdaki nöroblastlar her iki tarafta dörder hücre kolonuşeklinde organize olan nöronları oluştururlar. Medialden laterale doğru; genel visseral afferent (GVA), özel visseral afferent (SVA), genel somatik afferent (GSA), özel somatik afferent (SSA) şeklindedir. GVA, iç organlardan gelen duyuyu alır. SVA, tad duyusunu alır. GSA, başın yüzeyinden gelen duyuyu alır. SSA, kulaktan gelen duyuyu alır. Alar plakdaki bazı nöroblastlar ventrale göç ederek nuclei olivaresteki nöronları oluşturur (Moore ve diğerleri, 2016; Dudek, 2016).

Miyelensefalonun tavan plağı, tek katlı bir ependimal hücre tabakası ve bunun üzerini örten vasküler mezenşimden oluşur. Bu ikili yapıya tela koroidea adı verilir. Vasküler mezenşimin aktif proliferasyonu nedeniyle alttaki ventriküler boşluk içine doğru kesecik benzeri invajinasyonlar uzanır. Bu invajinasyonlar beyin omurilik sıvısını üreten koroid pleksusu oluştururlar (Sadler, 2011; Moore ve diğerleri, 2016).

2.4.2.2. Metensefalon

Metensefalonun merkezindeki boşluk 4. ventrikülün üst bölümünü, duvarları ise pons ve serebellumu oluşturur. Miyelensefalonun rostral bölümünde olduğu gibi pontin fleksur, ponsun lateral duvarlarının dışyana doğru açılmasına ve 4. Ventrikülün üst bölümünü oluşturur (Moore ve diğerleri, 2016; Ross ve Pawlina, 2017).

Serebellum bir postür ve hareket koordinasyon merkezi olarak görev yaparken; pons spinal kord ile serebral ve serebellar korteksler arasında uzanan sinir liflerine zemin oluşturmakla görevlidir (Sadler, 2011; Carlson, 2014).

Metensefalonun bazal plaklarının her biri üç grup motor nöron içerir. Bunlardan biri medial somatik efferent gruptur ve abduzens sinirinin nükleusunu oluşturur. İkincisi özel visseral efferent gruptur; bu grup 1. ve 2. faringeal arkus kaslarını inerve eden trigeminal ve fasial sinirlerin nükleuslarını içerir. Üçüncü grup ise aksonlar aracılığı ile submandibular ve sublingual tükürük bezlerini inerve eden genel visseral efferent gruptur (Sadler, 2011).

Ponsta sinir lifleri dışında metensefalon ve myelensefalonun alar plaklarından köken alan pontin nükleuslarda bulunur. Metensefalonun alar plakları üç grup duu nükleusu içerir. Bunlardan biri lateral somatik afferent gruptur ve trigeminal sinirinin nöronlarını ve

vestibulokohlear kompleksin küçük bir bölümünü içerir. Diğerleri ise özel visseral afferent grup ve genel visseral afferent gruptur (Sadler, 2011).

2.4.3. Mezensefalon (Orta Beyin)

Mezensefalon yani orta beyin arka beynin en kaudal bölümü hariç, en az değişime uğrayan beyin bölgesidir (Moore ve diğerleri, 2016).

Bu bölgedeki her bazal plak iki grup motor nükleus içermektedir. Bunlardan biri medial somatik efferent gruptur ve bu grup okulomotor ile troklear sinirler tarafından temsil edilir. Diğer grup ise genel visseral efferent gruptur ve pupillanın sfinkter kaslarını inerve eden Edinger – Westphal nükleüsüyle temsil edilir. Bazal plakların marjinal tabakaları genişler ve krus serebrileri oluşturur. Bu yapılar serebral korteksten pons ve spinal korddaki daha aşağı merkezlere inen sinir liflerinin geçtikleri yollardır (Sadler, 2011).

Mezensefalondaki alar plaktan göç eden nöroblastlar , dört büyük nöron topluluğu (biri çift) olan anterior kollikulus ve posterior kollikulus olarak şekillenir (Moore ve diğerleri, 2016).

Posterior kollikuluslar işitme reflekslerine sinaps yaparak bir ara istasyon oluştururken, anterior kollikuluslar görsel uyarı reflekslerini oluşturmaktadır (Sadler, 2011).

2.4.4. Prosensefalon (Ön Beyin)

Prosensefalon yani ön beyin serebral hemisferleri oluşturan telensefalon ve optik kadeh, optik sap, pitüiter bez, talamus, hipotalamus ve epifizi oluşturan diensefalondan meydana gelir (Ross ve Pawlina, 2017; Sadler, 2011).

Rostral nöroporun kapanması gerçekleştiğinde ön beyin iki tarafı üzerinde optik vezikül olarak isimlendirilen her iki lateral bölgede bir doku büyümesi görülür. Optik veziküller optik sinirleri ve retinayı oluştururlar. Telensefalik veziküller olarak adlandırılan ikinci bir çift vezikül de hemen dorsal ve rostral olarak ortaya çıkar. Bunlar serebral

hemisferlere ve içlerindeki boşluklar ise lateral ventriküllere dönüşürler (Moore ve diğerleri, 2016; Dudek, 2016).

2.4.4.1. Diensefalon

Diensefalon prosensefalonun orta kısmından gelişir ve bir tavan ile iki alar plaktan oluşur. Diensefalonun tavan plağı, üzeri vasküler mezenşimle örtülü tek sıralı bir ependimal hücre tabakasından meydana gelir. Bu iki yapı bir araya gelerek 3. ventrikülün koroid pleksusunu oluşturur (Sadler, 2011; Carlson, 2014).

Alar plaklar diensefalonun yan duvarlarını oluşturur. Bu plaklar hipotalamik sulkus tarafından dorsalda talamus, ventralde de hipotalamus olarak ikiye bölünür (Sadler, 2011; Ross ve Pawlina 2017).

Sağ ve sol talamus hızla gelişerek, beyinlerin %70'inde massa intermedia olarak adlandırılan ve üçüncü ventrikülü çaprazlayan bir gri madde köprüsü yaparak orta hatta kaynaşır. Hipotalamus hipotalamik sulkus ventralinde diensefalik duvardaki nöroblastların proliferasyonu sonucu meydana gelir ve sonra endokrin işlevini yerine getirecek çekirdekler gelişir. Mamillar cisim olarak adlandırılan bir çift çekirdek hipotalamusun ventral yüzü üzerinde bezelye büyüklüğünde şişkinlikler oluşturur. Epitalamus ise diensefalonun lateral duvarının dorsal bölümünden ve tavanından gelişir (Moore ve diğerleri, 2016; Dudek,2016).

Ektodermal kökenli olan hipofiz bezi iki parçadan meydana gelir. Bunlardan biri Rathke poşu diğeri ise infundibulumdur. Rathke poşu primitif ağız boşluğunun orofaringeal membranın hemen önünde oluşturduğu ektodermal bir çıkıntıdır; infundibulum ise diensefalonun aşağıya doğru bir uzantısıdır. Gelişimin ileri evrelerinde, Rathke poşunun ön duvarındaki hücreler hızla çoğalır ve hipofizin ön lobunu(adenohipofiz). oluşturur. Bu lobun küçük bir uzantısı olan pars tüberalis, infundibulum sapı boyunca büyür ve infundibulumu çevreler. Rathke poşunun arka duvarı ise insanlarda fazla önemli olmadığına inanılan pars intermediayı oluşturur. İnfundibulumdan, sap ve pars nervosa yani hipofizin arka lobu(nörohipofiz). gelişir. Nöroglial hücrelerden oluşan bu yapı, aynı zamanda hipotalamik bölgeden gelen sinir liflerini de içerir (Carlson, 2014; Sadler, 2011; Ross ve Pawlina, 2017).

2.4.4.2. Telensefalon

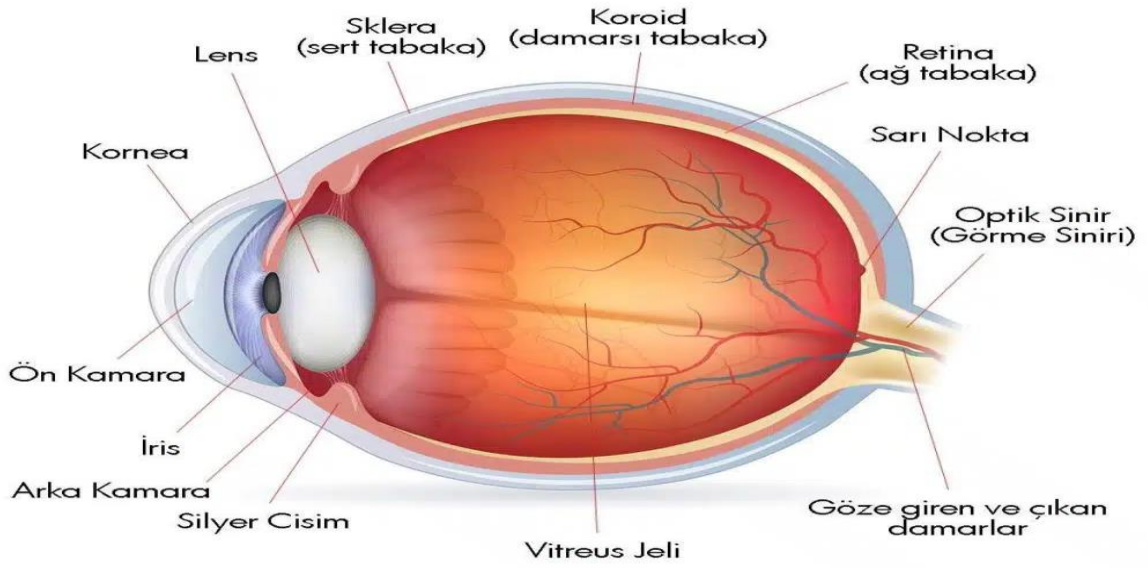
Telensefalon beyin veziküllerinin en rostralda yerleşmiş olanıdır. Serebral hemisfer adı verilen iki lateral çıkıntı ile lamina terminalis adı verilen bir orta parçadan oluşmuştur (Sadler, 2011).

Telensefalonun median orta bölümünün boşluğu, 3. ventrikülün en ön bölümünü oluşturur. Başlangıçta serebral veziküller interventriküler foramenle 3. ventrikül boşluğu ile bağlantılıdır (Moore ve diğerleri, 2016; Carlson, 2014).

2.5. Göz Anatomisi

2.5.1. Gözün İç Yapısı

Göz en dışta kornea ve sklera, ortada; iris, siliyer cisim ve koroidden oluşan uvea, en içte retina tabakası olmak üzere üç bölümden oluşur. Gözün ön kısmını saran en dıştaki saydam tabaka korneadır ve bu tabaka sklera ile devam eder. Kornea ve skleranın birleşim yerine ise limbus denir. Gözün orta tabakasına uvea adı verilir. Uvea, dıştan içe doğru iris, siliyer cisim ve koroid olarak üç bölümden meydana gelir. İris, uveanın anterior kısmındadır ve göze rengini verir. Damar yönünden zengindir. Ortasında pupilla denilen boşluk bulunur. İrisin kasılıp gevşemesiyle pupilladan geçecek, ışığın miktarı ayarlanır. İris gözün ön kamarasını, arka kamaradan ayırır. Siliyer cisim, siliyer lifler sayesinde lensin kırıcılığını ayarlar. Akodomasyonu ve vitröz, aköz sıvısının yapımını sağlar. Uveanın en içteki kısmı koroiddir. Koroid, damardan zengin bir tabaka olup retinanın dış kısmını besler. Retinanın en dışında pigment epiteli bulunur ve gelen ışığı emer. A vitamini depolar ve içeriğindeki melanin sayesinde fazla gelen ışığın fotoresptör hücrelere zarar vermesini engeller. Rod ve koni tabakasındaki rod ve koni hücreleri karanlık ve renkli görmeyi sağlayan tabakadır. Retinanın dış tabakalarını koroid, iç tabakalarını santral retinal arter besler (Özdek ve Özmen, 2017).



Şekil 3. Gözün iç yapısı (Özdek ve Özmen, 2017)

Göz ön oda, arka oda ve vitröz kavite olmak üzere üç boşluktan oluşur. Ön oda iris ve kornea arası boşluğu dolduran sıvı aköz humor, lens ve retina arası boşluğu dolduran sıvı ise vitröz humor adını alır. Gözün şekli bu sıvı sayesinde korunur. Ön oda kornea, iris ve lensin ön yüzü arasındaki boşluktur. Arka oda; irisin arka yüzeyi, en dışta siliyer cisim ve zonüler liflerin ön yüzü arasında yer alır. Vitröz kavite; en arkada retina, önde zonüler lifler, siliyer cisim ve lens arasındaki büyük boşluktur (Kels ve diğerleri, 2015).

2.5.2. Gözün Dış Yapısı

Göz kapaklarının fonksiyonu; göz yaşı üretmek, göz yaşını göz küresine dağıtmak ve göz küresine gelen ışık miktarını ayarlamaktır (Kels ve diğerleri, 2015).

Göz çukurundaki kemik yapılar 7 kemikten oluşur. Bunlar; frontal, ethmoid, lakrimal kemik, maksilla, palatin kemik, zigomatik ve sphenoid kemiktir. Duvarlar ise medial, lateral, çatı-tavan ve taban olarak dört duvara ayrılır. Medial duvar en zayıf duvardır. Rectus superior,

inferior, lateral, medialis kasları, superior ve inferior oblik kaslar gözün hareketini sağlar. Retroorbital yağ dokusu ise travmalara karşı koruyucu görev alır (Turvey ve Golden, 2012).

2.6. Göz Histolojisi

Göz küresi orbita içinde yerleşmiştir ve orbitanın kemik duvarları tarafından korunmaktadır. Küre şeklinde olup sadece ön yüzü dış ortam ile temas halindedir. Göz küresi dıştan içe doğru tunika fibroza, tunica vaskuloza ve tunica nervoza (retina) olmak üzere üç tabakadan oluşur (Malkoç, 2006).

2.6.1. Tunica Fibroza

Tunica fibroza dış tarafta olup göz küresinin fibröz tabakasıdır. Sklera ve korneadan oluşur.

Sklera gözün beyaz bölümüdür. Göz küresinin posterior 5/6'sını kaplar. Opak ve avasküler fibröz bağ dokusudur. Sklera eksinrik oküler kaslarla bağlantılıdır (Gartner ve Hiatt, 2016).

Kornea göz küresinin ön yüzeyini oluşturan, gözün koruyucu rolünün yanı sıra optik gücün çoğunluğundan sorumlu olan saydam avasküler bir dokudur. Yoğun bağ dokusu içerir ve damarsız olmasına karşı sinir yönünden zengindir (Muir ve diğerleri, 2004).

Kornea histolojik olarak epitel, bowman tabakası, stroma, descement membranı ve endotel olmak üzere beş tabakadan oluşmaktadır.

Epitel: Epitel tabakası gözyaşı filmi-kornea arayüzü için çok önemlidir ve limbustan limbusta oldukça uniform bir şekilde uzanan nonkeratinize çok katlı skuamöz epitel özellik gösterir. Kornea kalınlığının %10 kadarını oluşturur ve yaklaşık 50 µm kalınlığındadır. Yüzeyden derine doğru skuamöz hücreler, kanat hücreleri ve kolumnar bazal hücreler olmak üzere 3 hücre tipinden meydana gelmektedir. Skuamöz hücreler apikal mikrovillus ve mikropikallara sahiptir. Bu çıkıntılar sayesinde gözyaşı filminin müsün tabakası ile temas

alanı ve yapışma kuvveti artmaktadır. Müsin tabakası ile skuamöz epitel arasındaki ilişkinin korunması, pürüzsüz ve net bir optik sistem için çok önemlidir (DelMonte ve Kim, 2011).

Bowman Tabakası: Stromanın hemen önünde yer alan tabakadır. Kolajen liflerinden oluşur ve hücreden yoksundur. Yaklaşık olarak 15 µm kalınlığındadır. Korneanın şeklinin korunmasına yardımcı olur ve hasara uğradığında yenilenme özelliği yoktur (Van Setten ve diğerleri, 2020).

Stroma: Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur ve kollajen lifler, keratositler ve ekstraselüler matriksten oluşmaktadır. İçeriğinin neredeyse %75-80'i sudur ve bununda etkisi ile şeffaf görünümündedir. Çoğunluk olarak Tip 1 kollajen bulundurur (Mannis ve Holland, 2017).

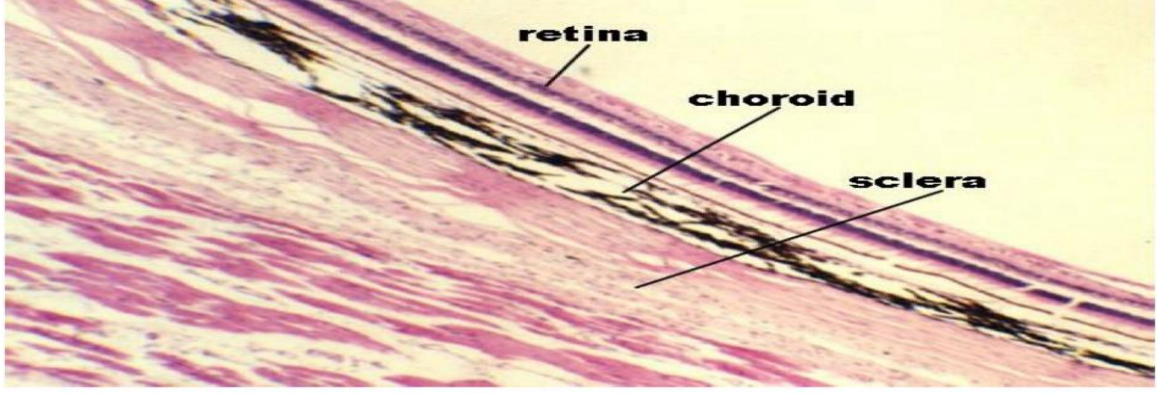
Descement membranı: Asellüler bir yapıdadır ve tip IV kollajenden oluşmuştur. Posterior stroma ile endoteli birbirinden ayırır. Anterior bantlı bölge ve posterior bantsız bölge olmak üzere iki tabaka şeklindedir. Posterior bantsız bölge yaşam boyu endotel hücrelerine yapışıkken, anterior bantlı bölge stromaya gevşek olarak bağlanmıştır (De Oliveira ve Wilson, 2020).

Endotel: Kornea endoteli gözün ön kamerasında ki aköz hümoru korneadan ayıran, desement membranın hemen altından korneanın posterior yüzünü örter. Çok sayıda pinositik vezikül içeren tek katlı yassı epiteldir. Stromadan sıvıyı reabsorbe eder ve bu şekilde korneanın transparanlığına katkıda bulunarak ışık kırılmasına da katkıda bulunur (Gartner ve Hiatt, 2016).

2.6.2. Tunika Vaskuloza

Tunika vaskuloza (uvea) göz küresinin ortasında yer alan bölümdür ve koroid, siliyer cisim ve iristen meydana gelmektedir.

Koroid göz küresinin arka duvarında bulunur, yoğun damarlıdır ve gözün pigment tabaksıdır bu nedenle bol miktarda melanositlerin bulunduğu gevşek bağ dokusudur. Tunika fibrozaya gevşek bir şekilde bağlıdır (Karahana ve diğerleri, 2015; Nickla ve Wallman, 2010).



Resim 11. Retina, koroid ve sklera tabakası (Karahan ve diğerleri, 2015)

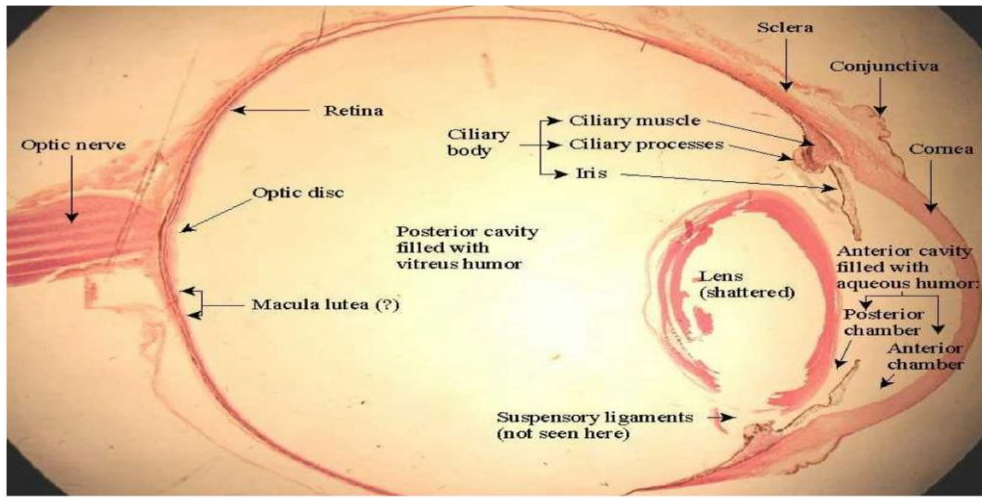
Siliyer cisim, kama şeklinde koroidin anterior uzantısıdır. Lensi tamamen çevreler. İç yüzeyinde iki hücre tabakası ile örtülüdür; melaninden zengin bir dış pigmentli prizmatik epitel ve bir iç pigmentsiz basit prizmatik epitel (Ross ve Pawlina, 2017; Gartner ve Hiatt, 2016).

İris, koroidin en önündeki uzantıdır, göz küresinin ön ve arka kamarasını ayırır. Lensin ön yüzünü tamamen örtmez. İntirinsik pupillar kas tarafından ayarlanan pupil adı verilen açıklık oluşturur. İris, anterior yüzeyinde pigmentli hücreler ve fibroblastların oluşturduğu tam olmayan bir tabaka ile kaplıdır. İris duvarı ise melanositler ve fibroblastları içeren gevşek damarlı bağ dokusundan oluşmuştur. İrisin derin yüzeyinde pupil hariç gözün içine giren ışığı bloke eden pigmentli hücreleri içeren iki tabakalı epitel bulunur. Eğer sadece birkaç melanosit bulunur ise göz rengi mavi olur fakat pigment miktarı arttıkça göz rengi koyulaşır (Kuruş, 2020; Gartner ve Hiatt, 2016).

2.6.3. Tunika Nervoza (Retina)

Retina gözün üç tunikasının en içte olanıdır ve fotorespdiyondan sorumludur. Koroid ve vitröz humör arasında bulunur. Koni, çomak ve çeşitli internöronların bulunduğu ışığa hassas tabaka ve melanin üreten hücrelerin bulunduğu hassas olmayan pigment tabakası olmak üzere iki tabakadan oluşur. Retinanın ışığa hassas olan bölümü ora serettada biterken

hassas olmayan tabaka ise irisin arka yüzeyini ve silyer cisimciği örtmek üzere devam eder. Retina tabkasının posterior duvarında damarsız bir bölge olan fovea sentralis adı verilen yalnızca konilerin bulunduğu sığ bir çöküntü bulunur. Buranın merkez kısmına makula denir. Görüntü keskinliğinin en iyi gerçekleştiği yer burasıdır. Retinanın histolojik olarak 10 farklı tabakası vardır. Bu tabakalar içten dışa doğru: İç limitan membran, sinir lifleri tabakası, ganglion hücreleri tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka, dış limitan membran, koni ve basiller, retina pigment epitelidir (Schubert, 2009; Gartner ve Hiatt, 2006).



Resim 12. Tunika fibroza dış tabaka (Gartner ve Hiatt, 2006)

I. İç limitan membran: Glial hücrelerden özelleşmiş olan Müller hücrelerinin hyaloid membrana bağlantıları ile oluşan ve retinadaki tüm tabakalara yayılan, dayanıklı bir membrandır. Optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir; kalınlığı değişkendir (Sultan, 2015).

II. Sinir lifi tabakası: Optik sinirin liflerini oluşturan gangliyon hücrelerinin miyelinsiz aksonlarını içerir. Her bir sinir lifi sklerayı deler, miyelin kılıfı edinir (Gartner ve Hiatt, 2016).

III. Gangliyon hücre tabakası: Gangliyon hücrelerinin gövdelerini içerir. Gangliyon hücrelerinin çoğunluğu görmede görev alır, az bir kısmı ise uzantılarını epifiz

bezine gece gündüz ayrımının olup olmadığı bilgisini dolaylı olarak göndererek diurnal ritimde görev alır (Gartner ve Hiatt, 2016).

IV. İç pleksiform tabaka: Bipolar hücrelerin aksonları amakrin hücreler ile sinaps yapar (Sultan, 2015).

V. İç nükleer tabaka: Bipolar nöronların hücre gövdeleri, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve müller hücrelerin nükleuslarını içerir (Gartner ve Hiatt, 2016).

VI. Dış pleksiform tabaka: Fotoreseptör hücrelerin aksonları ile bipolar ve horizontal hücrelerin dendritleri arasında olan aksodendritik sinapsları içerir. Koni ve basil hücrelerinin sinaptik bölgelerinde sinaptik şeritler bulunur (Gartner ve Hiatt, 2016).

VII. Dış nükleer tabaka: Fotoreseptör hücre nükleuslarını içerir (Sultan, 2015).

VIII. Dış limitan membran: Müller ve fotoreseptör hücreleri arasındaki zonula adherens bağlantılarından oluşur ve albümin gibi bazı büyük molekülerin geçişine izin verir (Sultan, 2015).

IX. Koni ve Basiller: Basiller bipolar hücreler ile sinaps yaparak iletileri toplar. İç segmentteki bazal cisimde sonlanan yer yer bulunan silyumları vardır. A vitamini aldehyt formu olan retinal, integral membran proteini olan opsine bağlanır ve rodopsini meydana getirir. Rodopsin ve ışığın etkileşimi ile çomakların fotorespsiyonu başlar. Rodopsinin retinal kısmı, görme aralığındaki ışığı absorbe eder. Koniler ise basillerden daha az sayıdadır fakat basillere göre daha fazla keskin görüntü oluşturur. Konilerin disklerinde iodopsin vardır. Fotopigment miktarı, konilere göre değişir ve onları kırmızı, yeşil ve açık mavive farklı olarak duyarlı yapar. Her bir koni tek bipolar nöron ile sinaps yapar; basiller ise çok sayıda bipolar nöronlar ile sinaps yapabilir (Gartner ve Hiatt, 2016).

X. Retina Pigment Epiteli: Bruch membranına sıkıca tutunan tek katlı silindirik hücre tabakasıdır. Bağlantı kompleksleri ve hücrelerin iyon transportu ile ilgili olduğu ileri sürülen mitokondri içeren bazal girintileri vardır. Hücre uzantılarının apikal bölümlerinde çok sayıda melanin granülleri ve DER içerir. Koni ve basil hücrelerinin uçlarına uzanan pigment dolu mikrovillus uzantıları bulunur. Retinanın pigment epitel hücreleri Vitamin A'yı esterler. Basillerin dış segmentinin uçlarından dökülenleri fagosite eder. Kan-retina bariyeri olarak görev yapar (Gartner ve Hiatt, 2016).

2.6.4. Gözün Kırıcı Ortamı

2.6.4.1. Aköz Hümör

Aköz hümör, silyer cisimcikte bulunan epitel hücreleri tarafından oluşturulan gözün ön bölümündeki plazma benzeri sıvıdır (Gartner ve Hiatt, 2016).

2.6.4.2. Lens Kapsülü

Lens, lens lifleri, subkapsüller epitel ve lens kapsülünden oluşan bikonveks, şeffaf ve esnek bir yapıdır (Gartner ve Hiatt, 2016).

- a) Lens kapsülü, lens epitelini çevreleyen kalın bir laminadır.
- b) Subkapsüller epitel, lens lifleri ile bağlantılıdır ve birbirleri ile ara bağlantılar ile haberleşen tek katlı kübik hücrelerden oluşur.
- c) Lens lifleri, olgunlaştıklarında hem nükleus hemde organellerini kaybedeb, yüksek seviyede farklılaşmış yassı hücrelerdir. Lens lifleri kristalin adı verilen protein grubu ile doludur.(Ross ve Pawlina, 2017; Kuruş, 2020; Gartner ve Hiatt, 2016).

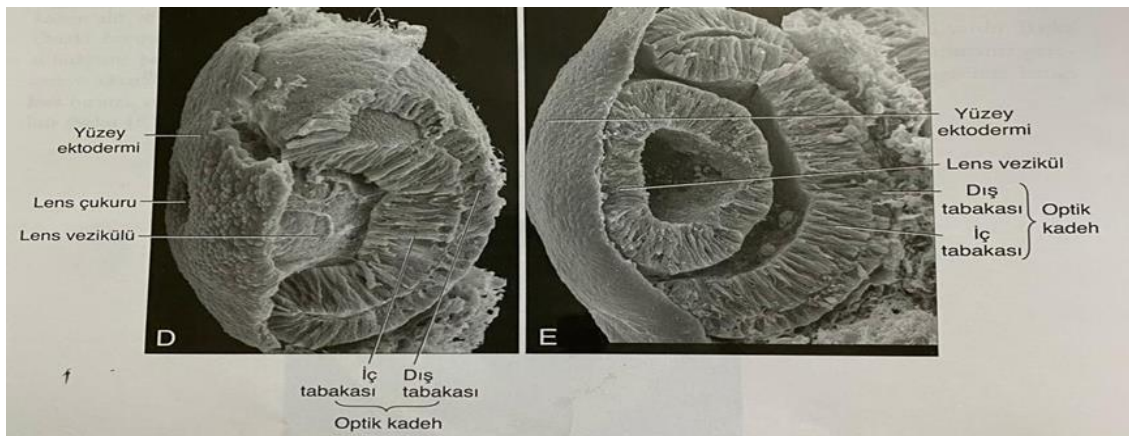
2.6.4.3. Vitröz Cisim

Temel olarak su kolajen ve hiyalüronik asit içeren kırıcı jeldir (Gartner ve Hiatt, 2016).

2.7. Göz Embriyolojisi

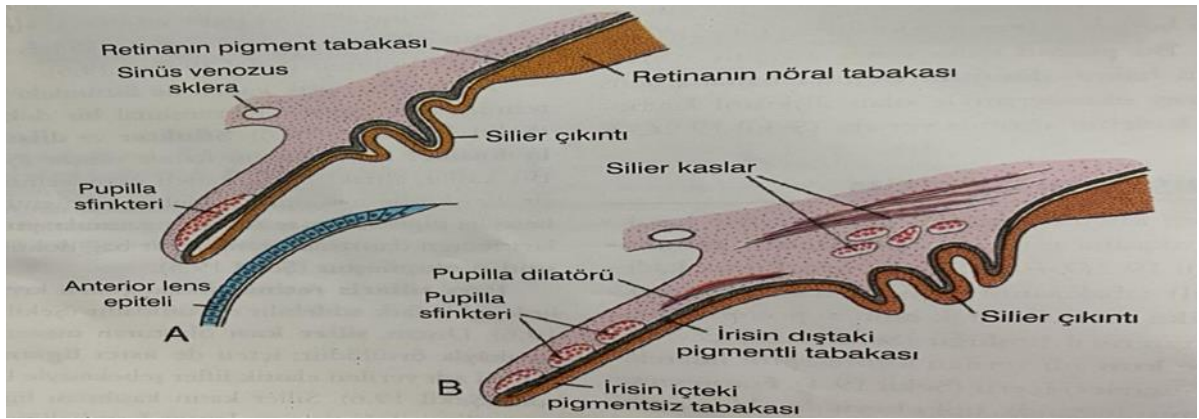
Gözler gestasyonun 22. gününde ön beynin iki yanında yüzeysel oluklar şeklinde belirir. Bu oluklar nöral tüp kapandıktan sonra ön beyinden dışa doğru taşan optik vezikülleri meydana getirir. Bir süre sonra optik veziküller yüzey ektodermine temas eder ve ektodermle lens oluşumu için gerekli olan değişiklikleri başlatır. Daha sonra da bu veziküller invajine olarak çift duvarlı optik kadehleri oluşturur. İlk zamanlar optik kadehin iç ve dış tabakaları birbirinden intraretinal boşluk adı verilen bir lümenle ayrılmıştır. Daha sonra bu lümen kaybolur ve bu iki tabaka karşı karşıya gelir. Başlangıçta vezikülle temas halinde olan yüzey ektoderm hücreleri uzamaya başlar ve lens plakodunu oluşturur. Bu plakod daha sonra invajine olarak lens vezikülü haline dönüşür (Sadler, 2011).

Optik kadehin küçük pigment granülleriyle karakterize dış tabakasına retinanın pigmentli tabakası denir. Pars optika retina olarak bilinen posterior beşte dördü, intraretinal boşluğu çevreleyen rod ve kon adı verilen fotoreseptör hücrelere farklılaşan hücreleri içerir. Fotoreseptif tabakanın komşuluğunda, iç ve dış nükleer tabakalar ve ganglion hücresi tabakasından oluşan mantle tabakası yer alır. Yüzeyside, daha derin tabakalardaki sinir hücrelerinin aksonlarını içeren fibröz bir tabaka bulunur. Bu bölgedeki sinir lifleri, optik sap yönünde bir araya toplanarak optik siniri oluşturular. Böylece ışık uyarıları rod ve konlara ulaşmadan önce, retinanın tabakalarından geçer (Sadler, 2011).



Resim 13. 6 haftalık embriyoda optik kadeh ve optik sap (Sadler, 2011)

Silyer cisim koroidin kama şeklinde bir uzantısıdır. Orta yüzeyi lense doğru uzanır ve silyer uzantıları oluşturur. Silyer epitelin pigmentli kısmı optik kadehin dış tabakasından gelişir ve retina pigment epitelini ile devamlılık göstermektedir. Nonvizüel retina ise pigment içermeyen silyer epitelidir ve nöral retinanın hiçbir nöral elemanının gelişmediği ön uzantısını temsil etmektedir. Silyer kas lensin odaklanmasından sorumludur. Silyer cisim düz kas ve silyer cisim bağ dokusu ön skleral yoğunlaşma ve silyer pigment arasındaki bölgede optik kadehin kenarında bulunan mezenşimden gelişir. İris optik kadehin içe doğru büyüyen ve merceği kısmen örten kenarından gelişir. Optik kadehin iki tabakası bu bölgede ince kalır. İris epitelini optik kadehin her iki tabakasını temsil eder, silyer cismin çift katlı epitelini, retina pigment epitelini ve nöral retina ile devamlılık gösterir. İrisin bağ dokusu yapısı irise göç eden nöral krista hücrelerinden kaynaklanmaktadır. İrisin dilator ve sfinkter pupilla kasları optik kadehin nöroektoderminden gelişir (Moore ve diğerleri, 2016).



Şekil 4. İris ve silyer cisminin gelişimi (Sadler, 2011)

Lens vezikülü oluşuktan sonra arka duvardaki hücrelerin boyu öne doğru uzamaya başlar. Bu şekilde vezikülün lümenini giderek dolduran uzun lifler oluştururlar. 7. haftanın sonuna doğru primer lens lifleri lens vezikülünün ön duvarına ulaşır. Lens gelişimi burada sona ermez çünkü merkezi çekirdeğe yeni yani sekonder lens liflerinin eklenmesi devam etmektedir (Sadler, 2011).

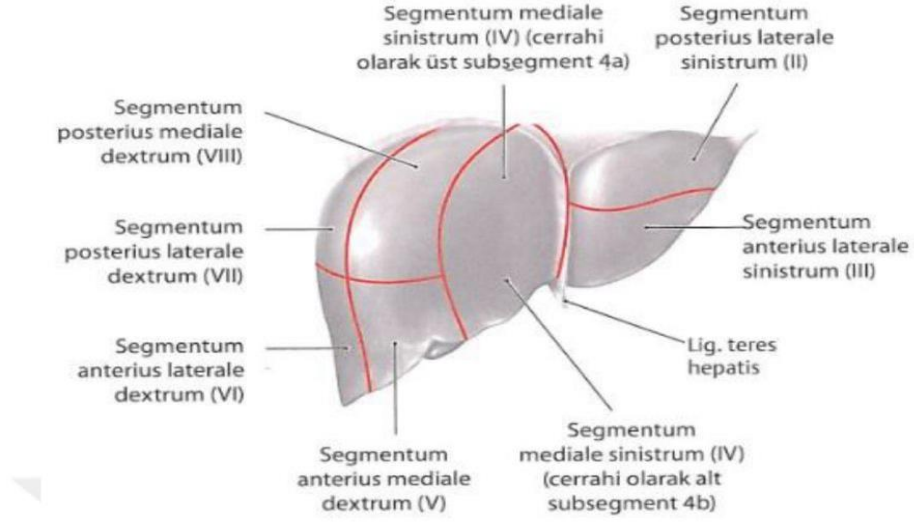
Kornea lens keseciği ile uyarılır. Uyarıcı etki yüzey ektoderminden şeffaf çok katlı ve damarsız korneaya dönüşümü ile sonuçlanır. Kornea üç kaynaktan gelişir: Bunlardan biri yüzey ektoderminden gelişen dış kornea epitelini, ikincisi gelişmekte olan sklera ile devamlılık

gösteren mezodermden gelişen mezenşim ve son olarak optik kadehten göç eden ve kornea endotelinde farklılaşan nöral krista hücreleridir. Optik kadehi çevreleyen mezenşimal doku retina pigment epitelinin indükleyici etkisi ile aktive olur ve iç vasküler tabaka koroid adı verilen damardan zengin ve pigmentli yapıya, dış fibröz tabaka ise skleraya farklılaşır (Moore ve diğerleri, 2016).

2.8. Karaciğer Anatomisi

Karın boşluğunun üst tarafında yer alan, vücudun en büyük bezidir. Uzunluğu 20-25 cm, genişliği 12-14 cm, yüksekliği 15-16 cm'dir. Ağırlığı yetişkinlerde 1200-1800 gram arasındadır. Yenidoğanlarda göbek hizasına kadar gelir. Abdomenin büyük bir kısmını doldurur ve sağ arcus costarumu biraz geçmesi ve ele gelmesi normaldir (Karakaş, 2020; Drake ve diğerleri, 2009).

Karaciğer kuvvetli bir bağ dokusu olan glisson kapsülü ile çevrilidir. Karaciğerin iki yüzü iki kenarı vardır. Diyafram ile temas eden üst yüzüne facies diyaframatica, karın organları ile komşuluk yapan alt yüzüne facies visseralis denir. Facies diyaframaticanın büyük kısmı periton ile örtülüdür. Peritonsuz olan arka parçasına area nuda denir. Üst yüzünden bakıldığında iki loblu olarak görülür. Bunlar lobus hepatis dexter ve lobus hepatis sinisterdir. Lobus hepatis dexter ve lobus hepatis sinisteri diyaframatik yüzde lig. falciforme hepatis denen bağ ayırır. Alt yüzünden bakıldığında dört loblu olarak görülür. Bunlara; lobus hepatis dexter, lobus hepatis sinister, lobus quadratus ve lobus caudatus denir (Karakaş, 2020; Standring ve diğerleri, 2016; Arıncı ve Elhan, 2014).



Şekil 5. Karaciğerin Fonksiyonel Segmenter Anatomisi (Prometheus Anatomi Atlası, 2005 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Almanya)

Lobus hepatis dexter, lig faciforme hepatisin sağ tarafında kalan karaciğer bölümüdür. Lobu hepatis sinister ise lobus hepatis sinisterin sol tarafında kalan lobdur. Karaciğerin alt yüzünün orta ve ön kısmında bulunan lob lobus quadratus. Ortada ve en arkada olan ise lobus caudatus (Waschke ve diğerleri, 2017; Karakaş, 2020).

Karaciğerin, diaphragmanın alt yüzüne ve karın ön duvarına 6 bağ ile tutunur. Bu bağlar; lig. falciforme hepatis, lig. coronarium hepatis, lig. triangulare dextrum, lig. triangulare sinistrum, lig. hepatorenalei, lig. hepatogastrica ve lig. teres hepatis'dir. Lig. falciforme hepatis, sagittal durumda bulunan bağ, karaciğeri diaphragmaya bağlar. Bağın ön ucu lig. teres hepatis ile birleşir. Lig. falciforme hepatis karaciğerin dönme hareketini engeller ve diafragmanın hareketlerine uymayı sağlar. Lig. teres hepatis, embriyolojik hayatta anneden fetüse arteriyel kan getiren vena umbilicalisin doğumdan sonra kapanmasıyla oluşan bir bağıdır (Drake ve diğerleri, 2009; Standring ve diğerleri, 2016; Karakaş, 2020).

2.9. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer hepatosit adı verilen tek bir parankim hücre tipinden oluşur. Ağırlığı yaklaşık 1.5 kg'dır ve vücudun en büyük bezidir. Glisson kapsülü olarak bilinen yoğun, düzensiz kollajenöz bağ dokusu ile sarılmıştır. Bu kapsül karaciğeri dört loba ve çok sayıda lobüle bölen septaları oluşturur. Karaciğerin en önemli görevi, safrayı ve plazma proteinlerini üretmektir (Eşrefoğlu, 2016; Gartner ve Hiatt, 2016).

2.9.1. Karaciğer Lobülleri

2.9.1.1. Klasik Karaciğer Lobülü

Klasik karaciğer lobülü, hepatositlerin katmanlarından oluşan altıgen şeklinde bir doku kitlesidir ve merkezi ven bölgesinden periferine doğru uzanır. Portal alanlar portal ven, hepatik arter, lenf damarı ve safra kanalı dallarını içeren lobüller arasındaki bağ doku bölgesidir. Klasik bir karaciğer lobülünün köşelerinde portal alan yer alır. Her bir portal alan değişikliğe uğramış hepatositlerden oluşan silindirik bir alan olan sırlayıcı katman ile çevrelenmiştir. Moll boşluğu olarak bilinen dar bir boşluk sınırlayıcı katmanı portal alandaki bağ dokusu bileşenlerinden ayırır (Ross ve Pawlina, 2017; Gartner ve Hiatt, 2016).

Karaciğer sinüzoidleri bir lobülün periferinden çıkan ve bitişik hepatosit katmanları arasında ilerleyen sinüzoidal kapillerdir. Portal alandan aldıkları kanı merkezi vene taşırlar. Sinüzoidler bazal lamina içermeyen sinüzoid döşeyici hücreler tarafından örtülmüştür. Bu yapılar aynı zamanda monosit kökenli fagositik hücreleri de içerirler. Hepatositler ile sinüzoidler arasındaki boşluğu örten hücreler arasında subendotelial boşluk bulunur, bu boşluğa disse aralığı denir. Disse aralığı hepatositlere ait kısa mikrovilluslar, retiküler lifler ve miyelinsiz lifler içerebilir. Aynı zamanda yıldız şeklinde yağ depolayan hücreleri de içerir; bu hücreler özellikle A vitamini depolar. Disse aralığının görevi, kan dolaşımını ve hepatositler arasında madde değişimini sağlamaktır. Hepatositler doğrudan kan dolaşımını ile temasa geçmez (Eşrefoğlu, 2016; Gartner ve Hiatt, 2016; Kuruş, 2020).

2.9.1.2. Portal Lobül

İki boyutta incelenen portal lobül, merkezi venlerle komşuluk yapan üç köşesi ve merkezinde bir portal alan içeren üçgen şeklinde alanlardır. Üç bitişik klasik karaciğer lobülünden bölümler içerir. Portal lobül, safra akışı açısından tanımlanır ve safra kanalı lobülün merkezidir (Gartner ve Hiatt, 2016).

2.9.2. Karaciğer Asinüsü

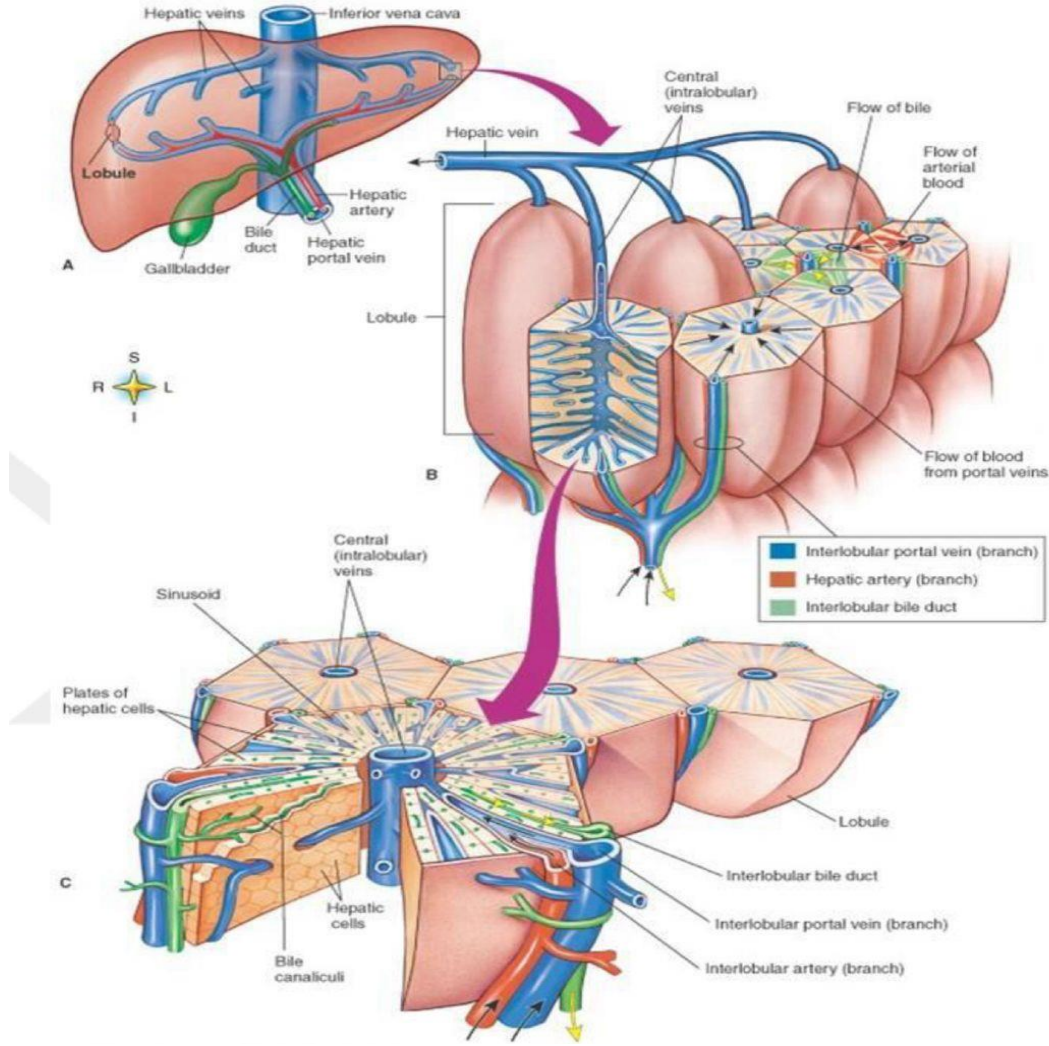
Karaciğer asinüsü iki boyutlu olarak incelendiğinde, baklava şeklinde bir bölge olarak karşımıza çıkar. Bu bölge iki bitişik klasik karaciğer lobülünün üçgensel bölümlerini içerir ve ortak dağıtıcı damarlar tarafından bölünür. Bu kavramda, karaciğer lobülü tek bir portal alandaki dağıtıcı damarlarda gerçekleşen kan akımına göre tanımlanır. Karaciğer asinüsü hepatositlerin gelen kan yakınlığına göre üç alana bölünebilir (Young ve diğerleri, 2014; Gartner ve Hiatt, 2016).

2.9.3. Hepatositler

Hepatositler, büyük polihedral hücrelerdir ve bol miktarda GER ve DER içerir. Aynı zamanda çok sayıda mitokondri, lizozom, peroksizom, birkaç golgi kompleksi, çok sayıda lipid damlacığı ve glikojen de içerir. Tek ve yuvarlak bir nükleusa sahiptir. Hücrelerin yaklaşık %25'i iki nükleuslu ve bazen nükleuslar poliploiddir. Ortalama ömürleri ise 5 ay kadardır. Hepatosit yüzeylerini disse aralığına bakan yüzey ve komşu hepatositlerin bitişik yüzeyleri şeklinde ayırabiliriz (Young ve diğerleri, 2014; Gartner ve Hiatt, 2016; Kuruş, 2020).

a) Disse aralığına bakan yüzeylerinde mikrovilluslar vardır ve bunlar yüzey alanını arttırarak hepatositler ile kan arasındaki metaryal alışverişini kolaylaştırır (Gartner ve Hiatt, 2016).

b) Komşu hepatositlerin bitişik yüzeyleri , sıklıkla safra kanaliküllerinin sınırlarını çizen, küçük, tünel benzeri hücrelerarası boş uzantılardır. Safra kanikülleri içine uzanan mikrovilluslara sahiptir. Aynı zamanda ara bağlantılara sahiptir (Gartner ve Hiatt, 2016).



Şekil 6. Karaciğerin lobülleri (Lippincott Williams & Wilkins Atlas of Anatomy, 2008)

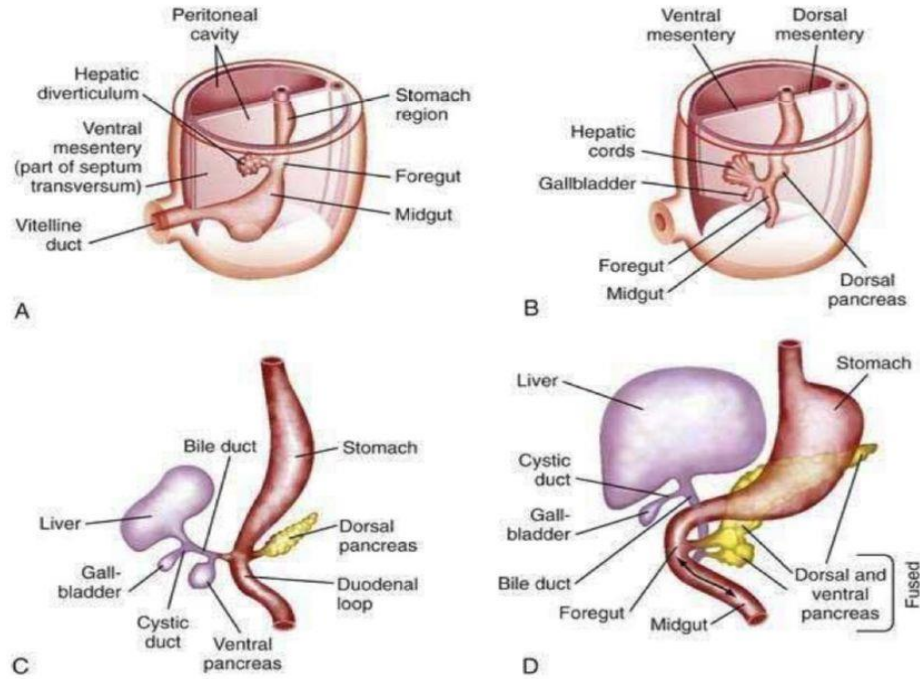
2.10. Karaciğerin Embriyolojisi

Vücudun en büyük bezi olan karaciğer şu kaynaklardan gelişir: Ön bağırsağın endodermal hepatik tomurcuğundan karaciğer parankimi, septum transversum

mezenkiminden karaciğerin fibröz stroması ve karaciğerin sinüzoidleridir (Moore ve diğerleri, 2011).

Karaciğer, 3. haftanın ortasında, ön bağırsağın distal kısmının ventral kısmında, orta bağırsakla birleştiği yerde ortaya çıkan endodermal bir hepatik tomurcuktan gelişir. Karaciğer tomurcuğu ventral mezogastriyum ve oradan da septum transversuma doğru büyür. Tomurcuk kısa sürede iki kısma ayrılır: pars hepatica adı verilen büyük kranial kısım ve pars sistika adı verilen küçük kaudal kısım. Pars hepatica karaciğeri oluşturur, pars sistika ise safra kesesini ve sistik kanalı oluşturur. Tomurcuğun pars sistikaya yakın kısmı ortak safra kanalını oluşturur (Moore, 2011; Dudek, 2016).

Pars hepatica ayrıca karaciğerin sırasıyla sağ ve sol loblarını oluşturan sağ ve sol kısımlara bölünür. Başlangıçta karaciğerin her iki lobu eşit büyüklüktedir. Pars hepaticanın sağ ve sol kısımları genişledikçe septum transversuma doğru uzanırlar. Bunlardan kaynaklanan hücreler, birbirine geçen hepatik kordonları oluşturur. Bu süreçte septum transversum içerisinde bulunan vitellin ve umbilikal venler ortaya çıkar (Sadler, 2016; Moore ve diğerleri, 2011; Dudek, 2016).



Şekil 7. Karaciğerin gelişimi (Philadelphia, Pa.: WB Saunders; 1973)

Yakın bölgedeki kardiyak mezodermden salınan fibroblast büyüme faktörleri (FGF-1, FGF-2, FGF-8) uyarımı ile septum transversum çevreleyen mezoderm içerisine doğru önbarsak endoderminden bir çıkıntı büyümeye başlar. Septum transversumun mezodermi diyafram oluşumunda rol alır ve karaciğer diyafram anatomik ilişkisinin nedenini açıklar. Hepatoblastlardan oluşan hücre kordonları septum transversum mezodermi içerisine doğru büyürler ve bu sayede gelişimde önemli olan hepatoblast-mezoderm ilişkisi kurulur. Hepatik kordonlar septum transversuma doğru uzanan vitellin ve umbilical venler etrafında düzenlenerek hepatik sinüzoidleri oluştururlar. Karaciğerin hızla büyümesi sonucu, karaciğer karın boşluğuna doğru çıkıntı yapar ve septum transversum ventral mezenterini oluşturmak üzere gerilir. Ventral mezenter, küçük omentum ve ligamentum falsiformeyi oluşturur. Ligamentum falsiforme; doğumdan sonra ligamentum terese gerileyen sol umbilikal veni içerir. Küçük omentum ve hepatogastrik ligament ve hepatoduodenal ligamente ayrılır. Hepatoduodenal ligament; safra kanalı, portal ven ve hepatik arter içerir (Dudek, 2016; Moore ve diğerleri, 2011).

Hepatositler, karaciğerde safra kanalını çevreleyen kübik epitel endodermden; kuppfer hücreleri, hematopietik hücreler, sinüzoidleri çevreleyen endotelial hücreler, bağ dokusu içerisindeki fibroblastlar mezodermden köken alır (Dudek, 2016).

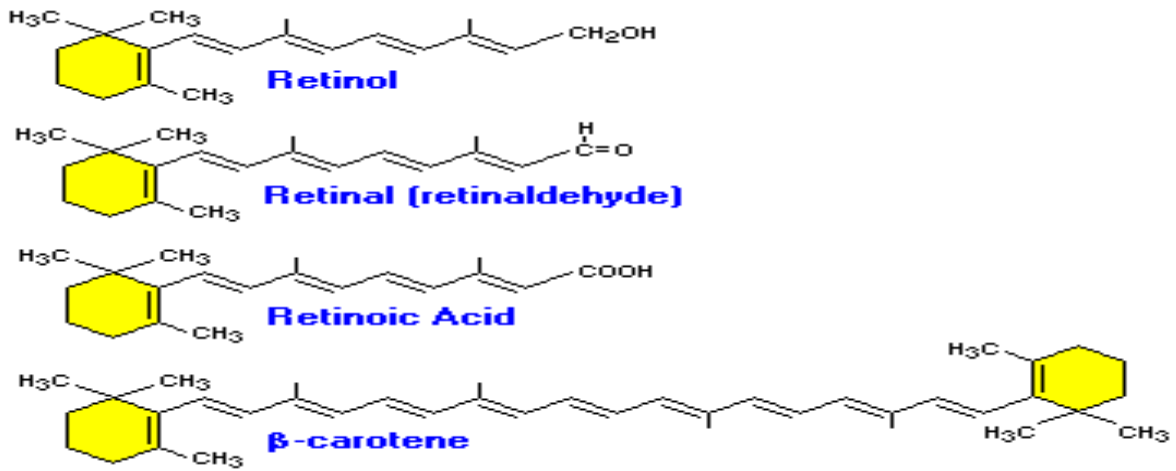
2.11. A Vitamini (Retinol)

A vitamini ya da retinol, A vitamini biyolojik aktivitesine sahip hayvansal kaynaklı bileşiklerin tümüne verilen isimdir. Karaciğerde retinol esterleri halinde depolanır. Vücutta A vitamininin ana işlevlerini retinol ve iki türeviden oluşan retinal ve retinoik asit gerçekleştirir. Retinoidler terimi ise retinolün hem doğal şekillerini hem de sentetik analoglarını kapsar; retinol, hidroretinol, retinal ve retinoik asidin tümüdür (Sencer ve Orhan, 2005; Huang, 2008).

Retinolün bir provitamini yani bir vitamini vardır; bu da bitkilerde sarı bir pigment halinde bulunan “ β -karoten”dir. İki retinal zincirin aldehit uçlarından birbirine eklenmesinden ibarettir. Fakat β -karotenin A vitaminine metabolizması tam verimli değildir. Eş değer aralıklar temel alınır A vitamini kaynağı olarak β -karoten, retinolün yaklaşık altıda

bir aktivitesine sahiptir. β -karotene benzer bileşiklerin tümü karotenoidler olarak adlandırılır (Baysal, 2014; Bowles ve Koopman, 2007).

Saf A vitamini, all-trans retinol, çok açık sarı renkte kristallerdir. Suda erimez, ancak benzin, eter ve kloroform gibi yağ eritkenlerinde erir. Isıya karşı dayanıklıdır. Moleküllerde çift bağ olduğundan kolay okside olur ve okside olmuş şekli vitamin A aktivitesini kaybeder. Ultraviyole ışınları da molekülde değişiklik yaparak A vitamini aktivitesinin kaybına yol açar (Baysal, 2014; McDowell, 2000).



Şekil 8. A vitamini (Sencer ve Orhan, 2005)

Retinolün vücutta çok önemli biyolojik işlevi vardır. Retina fonksiyonunda önemli rol üstlenmiştir. Epitel dokusunun çoğalması ve farklılaşması, kemiğin büyümesi, üreme, embriyonun gelişmesi için gereklidir. A vitamini immün cevabı güçlendirir, infeksiyon hastalıklarının sonuçlarının daha ağır olmasını önler ve güçlü bağışıklık gelişmesine katkıda bulunur. Epitelyal dokulardaki etkileri nedeniyle de bazı deri hastalıklarının tedavisinde A vitamini analogları kullanılmaktadır (Sencer ve Orhan, 2005; Fettman, 2001; Dökmeci, 2000).

Vitamin A'nın vücut çalışmasında tam olarak bilinen işlevi, gözün değişik ışık durumlarında görebilmesi ile ilgilidir. Gözün ışığa duyarlı retina tabakasında alacakaranlıkta görmeyi sağlayan "rodopsin pigmenti" vardır. Rodopsin retina üzerine gelen ışığın etkisi ile

retinal ve opsine ayrılır, bu esnada oluşan uyarı görme siniri aracılığı ile beyine iletilir ve görme olayı gerçekleşir. Sonra retinal bir enzim aracılığı ile retinole, o da retina değişir. Karanlıkta bu öge opsin tarafından tutularak tekrar rodopsine dönüşür. Böylece alacakaranlıkta görme mümkün olur. A vitamini yetersizliğinde rodopsinin rejenerasyonu gecikeceğinden gece körlüğü olur (Baysal, 2014; Huang, 2008; McDowell, 2000).

Gıdalarla alınan A vitamini genellikle ester halindedir ve emilmeden önce pankreas veya fırçamsı kenar enzimleri ile hidrolize edilmesi gerekir. Gıdalardaki karotenler ise makromoleküllere bağlanmıştır ve A vitaminine göre emilimleri daha zayıftır. Isıtma A vitamininin ve karotenlerin gıdalardan serbestleşmesini artırır; gıdaların lipidden zengin olması da barsak lümeninde lipid damlacıklarının içine katılarak emilmesini kolaylaştırır (Sencer ve Orhan, 2005).

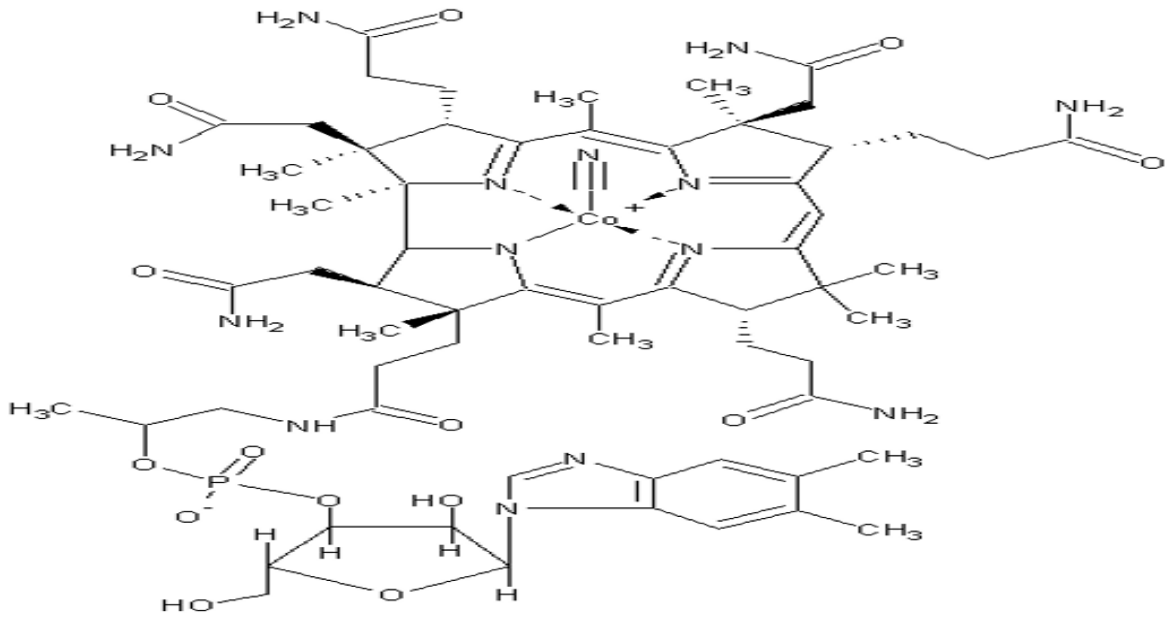
A vitamini biriken bir vitamin olduğu için fazlası toksiktir. 4000 IU/kg'ın veya >500.000 IU/gün dozlarda hızla toksisite belirtileri gelişebilir. Çocuklarda hipervitaminoz A kendisini kusmalarla belli eder. Daha büyük çocuklarda ise büyümenin durması, 6. Sinir parezisine bağlı çift görme (pseudotumor cerebri), optik atrofi ortaya çıkar. Her yaşta deride kuruluk, avuç içlerinde ve tabanda soyulmalar, myalji, artralji, karın ağrısı, anemi gibi nonspesifik belirtiler görülebilir. Hepatosplenomegali belirebilir. Kronik A hipervitaminozunda el ve ayak kemiklerinde kortikal kalınlaşma ve ağrılar, epifizlerin erken kapanması ortaya çıkabilir (Dökmeçi, 2000; Sencer ve Orhan, 2005; McDowell, 2000).

Erişkenlerde hipervitaminoz A'nın erken belirtileri bulantı, kusma, iştahsızlık, irritabilite, kırıklık, deride ve dudaklarda çatlaklardır. Yaşlılarda ilk belirtileri karaciğer enzimlerinin yükselmesi şeklinde olabilir (Sencer ve Orhan, 2005; Bowles ve Koopman, 2007).

Gebeliğin 14-40. günleri arasında 15.000 IU/gün A vitamini alınması fetusta mikrosefali, aqueductus darlığı ve buna bağlı ventrikül genişlemelerine yol açar. Mikroftalmi, dış kulak kanalının atrezisi gibi anomaliler bildirilmiştir (McDowell, 2000; Sencer ve Orhan, 2005).

2.12. B12 Vitamini

Vitamin B12, biyolojik olarak siyanokobalamin etkinliği gösteren korrinoid türevlerinin jenerik adıdır. Yapısında 4- pirol halkası, bir kobalt atomu, propinamidler, asetamidler, riboz, 2-metil-benzil-imidozal ve fosforik asit grupları vardır. Ticari formu siyanokobalamindir. Hidroksikobalamin, nitrokobalamin gibi türevleri de vardır. Molekülde benzil-imidazol yerine ATP kullanılarak adenin geldiği zaman yardımcı enzim etkinliği gösterir. Antibiyotik üreten küfler vitamin B12 de yaparlar. Bakterilerin birçoğu da B12'yi yapabilirler (Baysal, 2014; Sezgin ve diğerleri, 2018).



Şekil 9. B12 Vitamini (Sencer ve Orhan, 2005)

Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin, aktif koenzim şekillerine dönüştükten sonra fizyolojik eylemlerini gösterir. Karaciğerde depolanan vitaminin büyük çoğunluğu adenzilkobalamin şeklindedir. Buna karşılık plazmada dolaşan büyük oranda metilkobalamindir. Kobalamin iki enzim için koenzimdir. Bu enzimlerden birincisi metilmalonil koenzim A mutaz enzimi, ikincisi ise 5-metiltetrahidrofolat-homosistein metiltransferaz diğer ismi ile metionin sentaz enzimidir. İkinci enzim folat metabolizması ile

aradaki bağlantıyı yapar. Bu enzim metil folattaki metil grubunu kaldırarak tetrahidrofolatın yeniden rejenere olmasını sağlar. Dolayısı ile kobalamin eksikliğinde plazmada metilfolat seviyesi normal veya yüksek olduğu halde hücre içine giremediği için eritrositteki folat düzeyleri düşüktür. Homosistein metionine dönüşemediği için metionin eksikliği ve plazmada homosistein yükselmesi ortaya çıkar (Sencer ve Orhan, 2005; Carmel, 2018; Baysal, 2014).

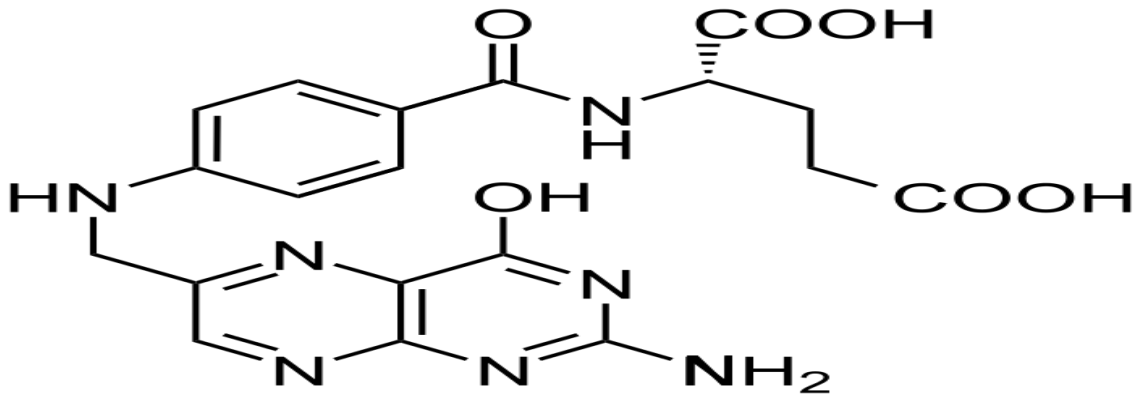
Vitamin B12 yetersizliğinde sinir sistemi bozuklukları ile birlikte pernisiyöz anemi oluşur. Pernisiyöz anemide, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin sayısı azalır ve şekilleri bozulur. Bu durum kemik iliğinde kan hücrelerinin yapımındaki bozukluktan ileri gelmektedir. Miyelinde oluşan bozukluk yüzünden uyuşukluk, kol ve bacaklarda duyu azalması ve kasılmalar, baş ağrıları, yorgunluk, depresyon, unutkanlık ve benzeri bilişsel işlev yetersizlikleri görülür. Serum metilmalonik asit ve homosistein düzeyi yükselir B12 vitamini düşer. Bunların ölçümleriyle erken evrede yetersizlik durumu saptanmaktadır (Carmel, 2008; Baysal, 2014).

2.13. Folik Asit

Folik asidin yapısal formülü pteroylglutamic asittir. Bitkilerdeki folik asit yedi glutamat residüsünün oluşturduğu polipeptid zincirinden ibaret bir poliglutamat konjugesi halindedir. Karaciğerde ise pentaglutamil konjugesi halinde bulunur (Baysal, 2014).

Folik asitin biyolojik işlevlerinden biri homosisteinin metonine dönüştürülmesidir. Bu reaksiyonda metil vericisi olarak folik asite ihtiyaç vardır ve B12 vitamini de kofaktör olarak kullanılır. Serin glisine dönüşürken ise serinden metilen grubunu almak üzere bir alıcı olarak tetrahidrofolata ihtiyaç vardır. Bu reaksiyon kofaktör olarak piridoksal fosfatı kullanır. Ortaya çıkan folat türevi thymidylat sentezinde kullanılır. Bir önceki reaksiyonda oluşan folat türevi metilen grubunu ve onun indiregyici ekivalanlarını, thymidylate sentezini gerçekleştirmek üzere deoksiüridine nakleder ve bu, DNA sentezinin hız sınırlayıcı basamaklarından biridir. Aynı zamanda histidin metabolizmasında tetrahidrofolat forminoglutamik asiti glutamik aside dönüştürmek için formimino grubu kabul edicisi olarak işlev görür. Pürin nükleotitleri sentezindeki iki basamağın işlemesi için folik asit türevlerinin katılması gerekir (Sencer ve Orhan, 2005; Khan ve Jialal, 2019; Miller, 2012).

Normal bireylerde yapay olarak hazırlanmış, kristal folik asidin ortalama %80'i ince bağırsaklarda emilir. Hayvansal yiyeceklerdeki monoglutamat da aynı şekilde emilmektedir. Bitkilerdeki poliglutamat ise önce ince bağırsaklardaki konjugaz enzimi ile hidrolize olduktan sonra emilmektedir. Bu nedenle yiyeceklerdeki folik asidin emilimi konjugaz enziminin çalışmasına ve ince bağırsakların yeteneğine göre değişmektedir (Baysal, 2014; Lucock, 2000; Khan ve Jialal, 2019).



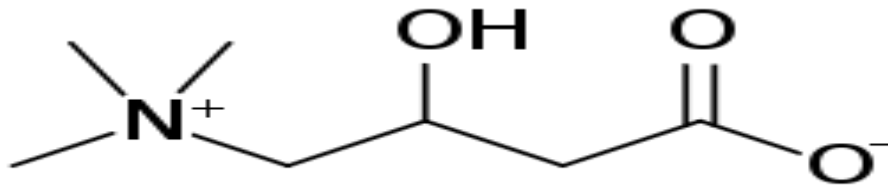
Şekil 10. Folik Asit (Sencer ve Orhan, 2005)

Gıdalarda yaygın bulunduğu için özel bazı durumlar hariç net eksikliği sık değildir. RNA, DNA ve protein sentezinde aktif bir vitamin olduğu için hızlı büyüme dönemleri, metabolizma hızının arttığı durumlar, emzirme, gebelik eksiklik riskini artırır (Baysal, 2014; Sencer ve Orhan, 2005).

Gebelikte folat ihtiyacı artar. Bir grup araştırmacı 13 çalışmanın sonuçlarının metaanalizinde gebelerde nöral tüp defektlerini önlemek için günde 5 mg folik asidin tablet olarak kullanılmasının doğru olacağını öne sürmüştür (Sencer ve Orhan, 2005; Khan ve Jialal, 2019; Miller, 2012).

2.14. L-Carnitin

Karnitin vitamin Bt olarak da adlandırılır. Karnitin memelilerde karaciğer ve böbrekte lizin ve metioninden sentezlenir. Ancak bitkisel besinlerle beslenenlerde sentez hızı gereksinimi karşılamayabilir. Çünkü bitkisel besinlerde lizin ve metioninin sınırlı bulunması yanında karnitin miktarıda azdır (Akar ve Gazioğlu, 2006; Baysal, 2014).



Şekil 11. L-Karnitin (Sencer ve Orhan, 2005)

Diyette alınan karnitin ince bağırsaktan kolayca emilir. Karaciğer ve böbrekte sentezlenenle birlikte dolaşımda serbest olarak taşınır. En çok kaslarda bulunur (Sencer ve Orhan, 2005).

Karnitin, ATP ve CoA ile aktif duruma gelmiş asetil CoA'nın sitoplazmadan mitokondriye taşınarak beta-oksidasyon süreci ile yıkımında rol alır. Aynı şekilde asetil CoA'nın mitokondriden sitoplazmaya taşınarak yağ asidi sentezi için kullanılmasında da rol alır. Karnitin, keton cisimlerin kullanımını da hızlandırır (Okonkwo, 2009; Baysal, 2014).

Serum karnitin düzeyi 373-1134 mcg/dl arasında değişir. Bitkisel besinlerle beslenenler günlük ortalama 30.8 mg karnitin alırlar. Vejeteryanlarda idrardaki karnitin miktarı ortalama 33 mg/gün den 2.3 mg/gün düzeyine düşmüştür. Bu nedenle bitkisel besinlerle beslenen büyüme çağı çocukların diyetlerine karnitin eklenmesi önerilmiştir. Yetersizliğinde hipoglisemi, kas yorgunluğu, kas ipliklerinde lipit birikimi görülür (Akar ve Gazioğlu, 2006; Sencer ve Orhan, 2005; Baysal, 2014).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Etik Kurul Kararı

Deneysel çalışmamız, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun 64583101/2022/026 sayılı ve 18.04.22 tarihli kararı ile etik yönden herhangi bir sakınca bulunmadığı onaylandı (EK1).

3.1.2. Deneysel Hayvan Modeli

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarından 3-4 aylık ağırlıkları 200 ile 220 gram arasında değişen sağlıklı 35 adet wistar albino cinsi dişi sıçan 7 adet erkek sıçan temin edildi. Sıçanlar deneysel süresince 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortam sağlanacak şekilde şeffaf polikarbon malzemedен üretilmiş kafeslerde tutuldu. Deneysel süresince sıçanlara standart ad libitum yem ve çeşme suyu verildi.

3.1.3. Cihazlar

Çalışmada rotary mikrotom(Leica RM2265.Germany)., etüv, OLYMPUS-bx50 mikroskop kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Sıçanlar rastgele 7 gruba ayrıldı. Her bir gruba bir tane erkek sıçan bırakılıp ertesi sabah erken saatlerde vajina simerler alındı ve mikroskopta incelendi. Spermatozonlara bakılıp ve spermatozoon görülen sıçanlar gebeliğin sıfırncı günü olarak kabul edildi. Gebe kalan sıçanlara 21 gün süre ile aşağıdaki tabloda (Tablo 1). belirtildiği şekilde ilaç uygulamaları yapıldı. Verilecek maddeler oral gavaj yoluyla verildi.

Tablo 1. Deney Gruplarının Oluşturulması

GRUPLAR	VERİLEN MİKTAR	SÜRE (GÜN)	DENEK SAYISI
Kontrol Grubu (1.Grup).	2,5 ml serum fizyolojik	21	5
Düşük doz A vitamini verilen grup (2.Grup).	30.000 IU retinol palmitat	21	5
Yüksek doz A vitamini verilen grup (3.Grup).	300.000 IU retinol palmitat	21	5
B12 vitamin ve yüksek doz A vitamini verilen grup (4.Grup).	40 mcg kobalamin ve 300.000 IU retinol palmitat	21	5
Folik asit ve yüksek doz A vitamini verilen grup (5.Grup).	400 mcg folik asit ve 300.000 IU retinol palmitat	21	5
L-carnitin ve yüksek doz A vitamini verilen grup (6.Grup).	100 mg ve 300.000 IU retinol palmitat	21	5
B12 vitamini, folik asit, L-carnitin ve yüksek doz A vitamini verilen grup (7.Grup).	40 mcg kobalamin, 400 mcg folik asit, 100 mg ve 300.000 IU retinol palmitat	21	5

3.2.2. Dokuların Hazırlanması

21.günün sonunda yeni doğanlara periton içi anestezi(ketamin ve xylazin) verildi. Yeni doğan sıçanların batin açılarak beyin, karaciğer, göz dokuları alındı ve %10luk nötral formaldehitte tespit edildi. Yeni doğanlarda kilo, boy, kafa çapı, ön ekstremitte, arka ekstremitte, beyin ağırlık ve hacmi, karaciğer ağırlık ve hacmi, göz ağırlık ve hacmi, kuyruk uzunluğu, karaciğer özkütlesi ve beyin özkütlesi ölçülmüştür. Takip yöntemlerinden sonra parafinde bloklanarak 6 µm kalınlığında kesitler elde edilmiştir. Rutin boyama olarak H-E yapılmıştır.

Doğumdan sonra anne sıçanlara hiçbir işlem uygulanmayacaktır.

Tablo 2. Doku Tespit Aşaması

Uygulanan İşlem	Kimyasallar	Süre
Tespit	%10'luk formalin	1 hafta
Yıkama	Akarsu	12 saat
Dehidrasyon	Alkol (%70).	60 dk
Dehidrasyon	Alkol (%80).	60 dk
Dehidrasyon	Alkol (%90).	60 dk
Dehidrasyon	Alkol (%99).	60 dk
Dehidrasyon	Aseton	20 dk
Şeffaflandırma	Ksilol	60 dk
Şeffaflandırma	Ksilol	60 dk
İnfiltrasyon	Parafin	50 dk
İnfiltrasyon	Parafin	50 dk
İnfiltrasyon	Parafin	50 dk
Kapatma	Entellan	

3.3. Hematoksilen Eozin Boyama

Parafin bloklardan 6 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için bir gece etüvde bekletildi.

Tablo 3. Hematoksilen Eozin Boyama

UYGULANAN İŞLEM	SÜRE
KSİLOL	5 DK
KSİLOL	5 DK
ALKOL %100	1 DK
ALKOL %80	1DK
ALKOL %70	1DK
DİSTİLE SU	3DK
MAYER HEMATOKSİLEN	1DK
AKARSU	2DK
EOZİN	1DK
ALKOL %70	1DK
ALKOL %80	1DK
ALKOL %100	1DK
KSİLOL	5dk
KSİLOL	5dk
ENTEİLLAN İLE KAPATMA	

3.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). paket programının deneme sürümü kullanılarak yapılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız gruplar normal dağılan değişkenler tek yönlü varyans analizi (ANOVA). karşılaştırıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Nitel değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler frekans (%). şeklinde ifade edildi. $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

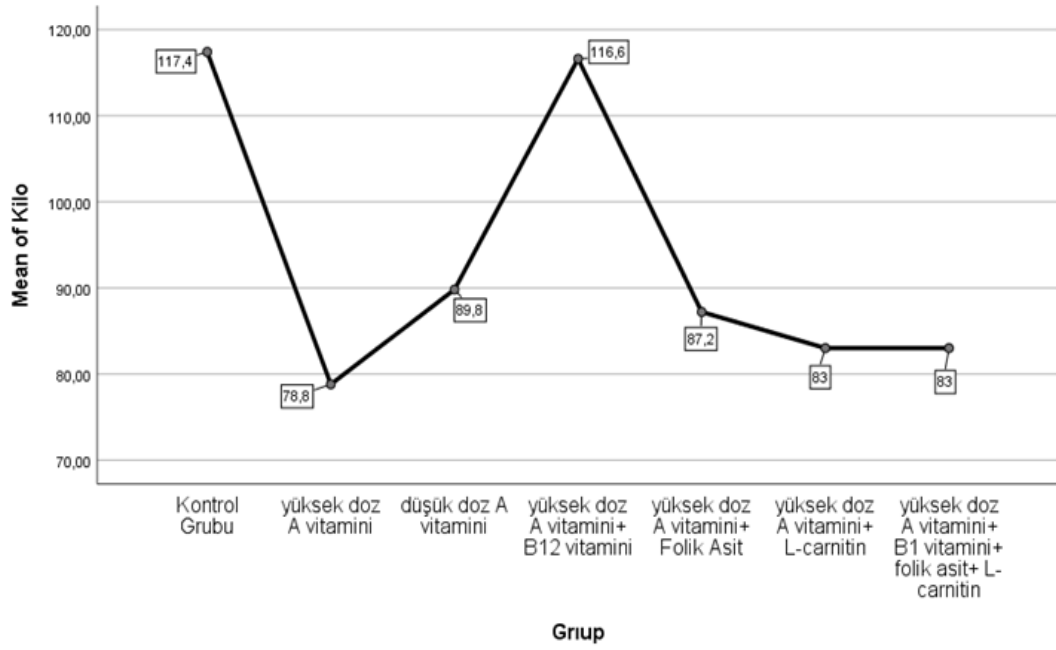
4. BULGULAR

4.1. Grupların Makroskopik Karşılatırmaları

4.1.1. Grupların Kilolarına Göre Karşılaştırılması

Değişken Grubu	n	Ortalama	Standart Sapma	F	p	Anlamli Fark*
Kontrol Grubu	5	117.4000	14.18802			
yüksek doz A vitamini	5	78.8000	5.93296			
düşük doz A vitamini	5	89.8000	3.83406			Kontrol grubu-1.Grup
yüksek doz A vitamini+B12 vitamini	5	116.6000	14.31084			Kontrol grubu-2.Grup
yüksek doz A vitamini+Folik Asit	5	87.2000	6.97854	14.949	0.000	Kontrol grubu-4.Grup
yüksek doz A vitamini+L-carnitin	5	83.0000	6.67083			Kontrol grubu-5.Grup
yüksek doz A vitamini+B1 vitamini+folik asit+L-carnitin	5	83.0000	8.54400			Kontrol grubu-6.Grup
Total	35	93.6857	17.54116			1.Grup-3.Grup 2.Grup-3.Grup 3.Grup-4.Grup 3.Grup-5.Grup 3.Grup-6.Grup

Araştırma grubundaki kontrol grubundaki katılımcıların kilo ortalaması 117.4 ± 14.18 , 1. grubun 78.8 ± 5.93 , 2.grubun 89.8 ± 3.83 , 3.grubun 116.6 ± 14.31 , 4.grubun 87.2 ± 6.98 , 5.grubun 83.0 ± 6.67 iken 6.grubun kilo ortalaması 83.0 ± 8.54 'dür. Araştırma grupları ile kilo arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

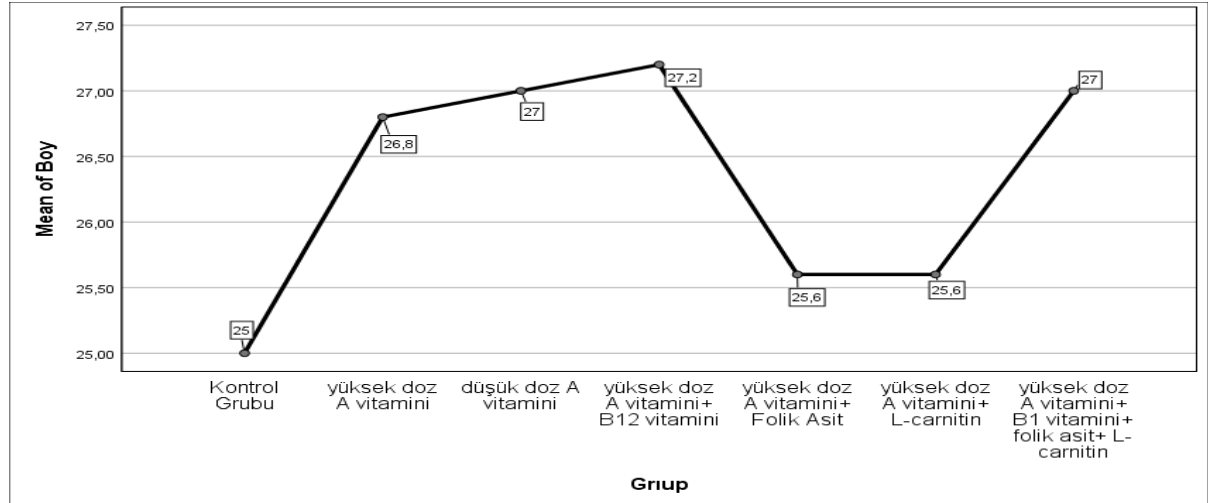


4.1.2. Grupların Boy Ortalamalarına Göre Karşılaştırılmaları

Tablo2: Araştırma grubundaki ratların grubuna göre Boy Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişken Grubu	n	Ortalama	Standart Sapma	F	p	Anlamlı Fark*
Kontrol Grubu	5	25.0000	1.41421			
yüksek doz A vitamini	5	26.8000	.83666			
düşük doz A vitamini	5	27.0000	.70711			
yüksek doz A vitamini+ B12 vitamini	5	27.2000	1.09545			
yüksek doz A vitamini+ Folik Asit	5	25.6000	.89443	3.924	0.006	Kontrol Grubu-3.Grup
yüksek doz A vitamini+ L-carnitin	5	25.6000	.89443			
yüksek doz A vitamini+ B1 vitamini+ folik asit+ L-carnitin	5	27.0000	1.00000			
Total	35	26.3143	1.23125			

Araştırma grubundaki kontrol grubundaki katılımcıların boy ortalaması 25.0 ± 1.41 , 1. grubun 26.8 ± 0.83 , 2.grubun 27.0 ± 0.70 , 3.grubun 27.2 ± 1.09 , 4.grubun 25.6 ± 0.89 , 5.grubun 25.6 ± 0.89 iken 6.grubun boy ortalaması 27.0 ± 1.0 'dır. Araştırma grupları ile boy arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

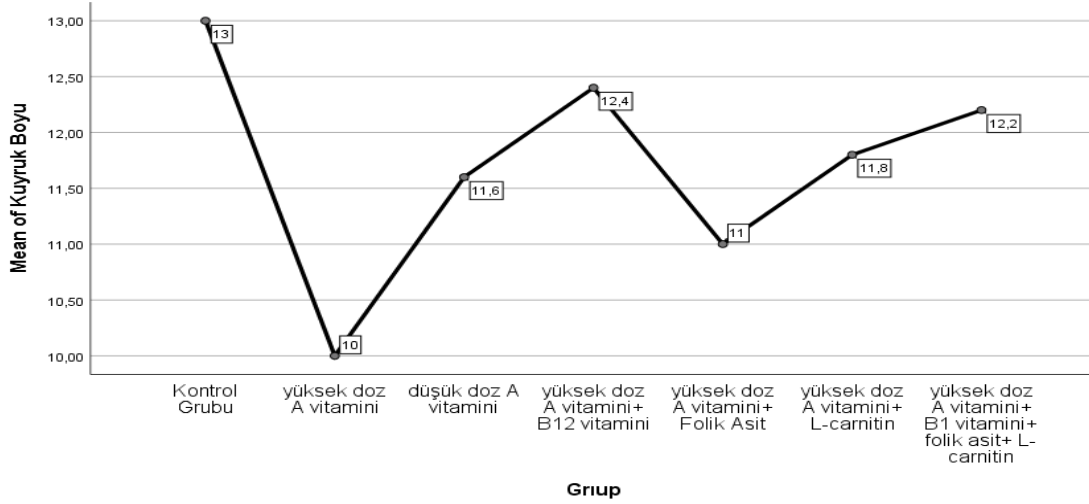


4.1.3. Grupların Kuyruk Boyu Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları

Tablo3: Araştırma grubundaki ratların grubuna göre Kuyruk Boyu Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişken Grubu	n	Ortalama	Standart Sapma	F	p	Anlamlı Fark*
Kontrol Grubu	5	13.0000	1.00000			
yüksek doz A vitamini	5	10.0000	.00000			
düşük doz A vitamini	5	11.6000	.54772			
yüksek doz A vitamini+ B12 vitamini	5	12.4000	.54772			
yüksek doz A vitamini+ Folik Asit	5	11.0000	.00000	13.600	0.000	Kontrol Grubu-1.Grup Kontrol Grubu-2.Grup Kontrol Grubu-4.Grup Kontrol Grubu-5.Grup
yüksek doz A vitamini+ L-carnitin	5	11.8000	.44721			1.Grup-2.Grup 1.Grup-3.Grup 1.Grup-5.Grup 1.Grup-6.Grup 3.Grup-4.Grup 4.Grup-6.Grup
yüksek doz A vitamini+ B1 vitamini+ folik asit+ L-carnitin	5	12.2000	.83666			
Total	35	11.7143	1.07297			

Araştırma grubundaki kontrol grubundaki katılımcıların kuyruk boyu ortalaması 13.0 ± 1.0 , 1. Grubun 10.0 ± 0.00 , 2.grubun 11.6 ± 0.54 , 3.grubun 12.4 ± 0.54 , 4.grubun 11.0 ± 0.00 , 5.grubun 11.8 ± 0.44 iken 6.grubun Kuyruk Boyu ortalaması 12.2 ± 0.83 'dür.Araştırma grupları ile kuyruk boyu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

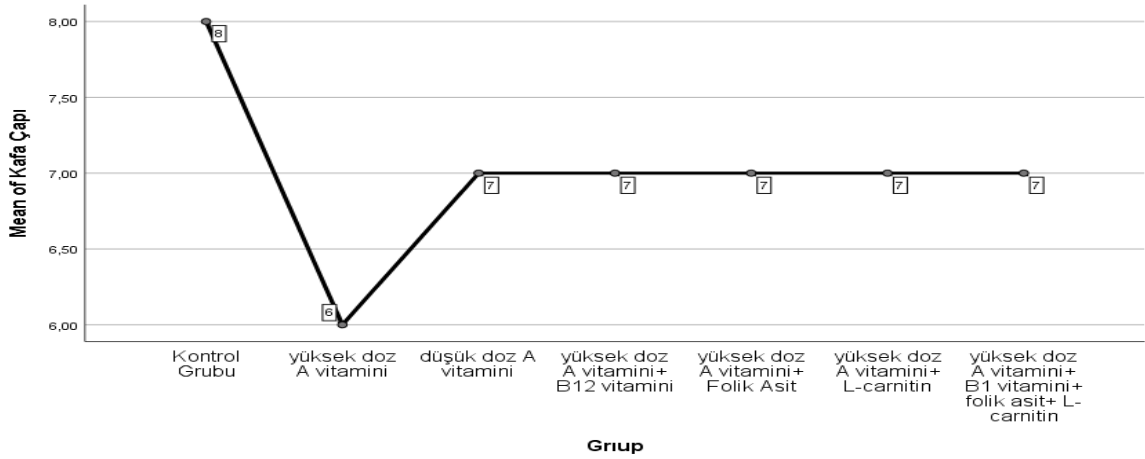


4.1.4. Grupların Kafa Çapı Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları

Tablo4: Araştırma grubundaki ratların grubuna göre Kafa Çapı Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişken Grubu	n	Ortalama	Standart Sapma	H	p	Anlamlı Fark*
Kontrol Grubu	5	8.0000	.00000			
yüksek doz A vitamini	5	6.0000	.00000			
düşük doz A vitamini	5	7.0000	.00000			
yüksek doz A vitamini+ B12 vitamini	5	7.0000	.00000			
yüksek doz A vitamini+ Folik Asit	5	7.0000	.00000	34.000	0.000	Kontrol Grubu-1.Grup
yüksek doz A vitamini+ L-carnitin	5	7.0000	.00000			
yüksek doz A vitamini+ B1 vitamini+ folik asit+ L-carnitin	5	7.0000	.00000			
Total	35	7.0000	.54233			

Araştırma grubundaki kontrol grubundaki katılımcıların kafa çapı ortalaması 8.0 ± 0.0 , 1. Grubun 6.0 ± 0.00 , 2. grubun 7.0 ± 0.00 , 3. grubun 7.0 ± 0.00 , 4. grubun 7.0 ± 0.00 , 5. grubun 7.0 ± 0.00 iken 6. grubun kafa çapı ortalaması 7.0 ± 0.00 'dır. Araştırma grupları ile kafa çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

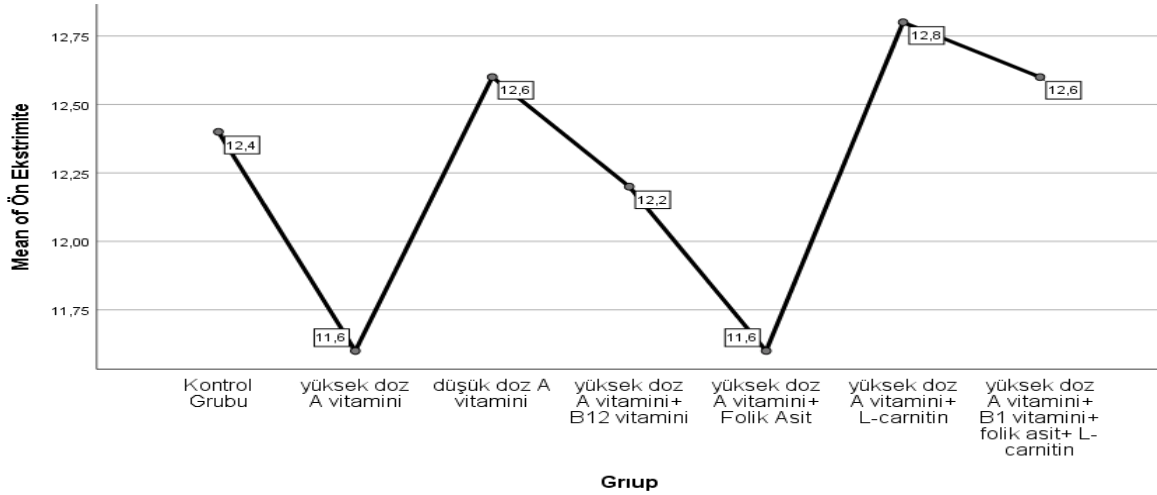


4.1.5. Grupların Ön Ekstrimite Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları

Tablo5: Araştırma grubundaki ratların grubuna göre Ön Ekstrimite Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişken Grubu	n	Ortalama	Standart Sapma	F	p	Anlamlı Fark*
Kontrol Grubu	5	12.4000	.54772			
yüksek doz A vitamini	5	11.6000	.54772			
düşük doz A vitamini	5	12.6000	.54772			
yüksek doz A vitamini+ B12 vitamini	5	12.2000	.44721			
yüksek doz A vitamini+ Folik Asit	5	11.6000	.54772	4.351	0.003	1.Grup-5.Grup 4.Grup-5.Grup
yüksek doz A vitamini+ L-carnitin	5	12.8000	.44721			
yüksek doz A vitamini+ B1 vitamini+ folik asit+ L-carnitin	5	12.6000	.54772			
Total	35	12.2571	.65722			

Araştırma grubundaki kontrol grubundaki katılımcıların ön ökstrimite ortalaması 12.4 ± 0.54 , 1. grubun 11.6 ± 0.54 , 2. grubun 12.6 ± 0.54 , 3. grubun 12.2 ± 0.44 , 4. grubun 11.6 ± 0.54 , 5. grubun 12.8 ± 0.44 iken 6. grubun ön ekstrimite ortalaması 12.6 ± 0.54 'dür. Araştırma grupları ile ön ekstrimite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

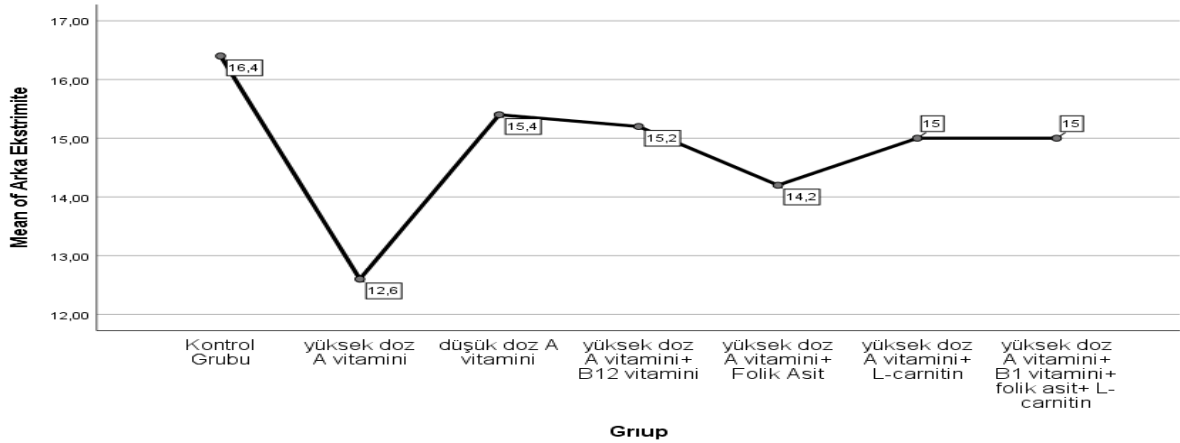


4.1.6. Grupların Arka Ekstrimite Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları

Tablo6: Araştırma grubundaki ratların grubuna göre *Arka Eksirimite* Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişken Grubu	n	Ortalama	Standart Sapma	F	p	Anlamlı Fark*
Kontrol Grubu	5	16.4000	1.14018			
yüksek doz A vitamini	5	12.6000	.54772			
düşük doz A vitamini	5	15.4000	.54772			
yüksek doz A vitamini+ B12 vitamini	5	15.2000	.44721			
yüksek doz A vitamini+ Folik Asit	5	14.2000	.44721	12.825	0.000	Kontrol Grubu-1.Grup Kontrol Grubu-4.Grup 1.Grup-2.Grup 1.Grup-3.Grup 1.Grup-4.Grup 1.Grup-5.Grup 1.Grup-6.Grup
yüksek doz A vitamini+ L-carnitin	5	15.0000	.70711			
yüksek doz A vitamini+ B1 vitamini+ folik asit+ L-carnitin	5	15.0000	1.00000			
Total	35	14.8286	1.29446			

Araştırma grubundaki kontrol grubundaki katılımcıların arka ektrimite ortalaması 16.4±1.14, 1. Grubun 12.6±0.54 , 2.grubun 15.4±0.54 , 3.grubun 15.2±0.44 , 4.grubun 14.2±0.44 , 5.grubun 15.0±0.70 iken 6.grubun arka ektrimite ortalaması 15.0±1.0'dır. Araştırma grupları ile arka ektrimite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0,05).

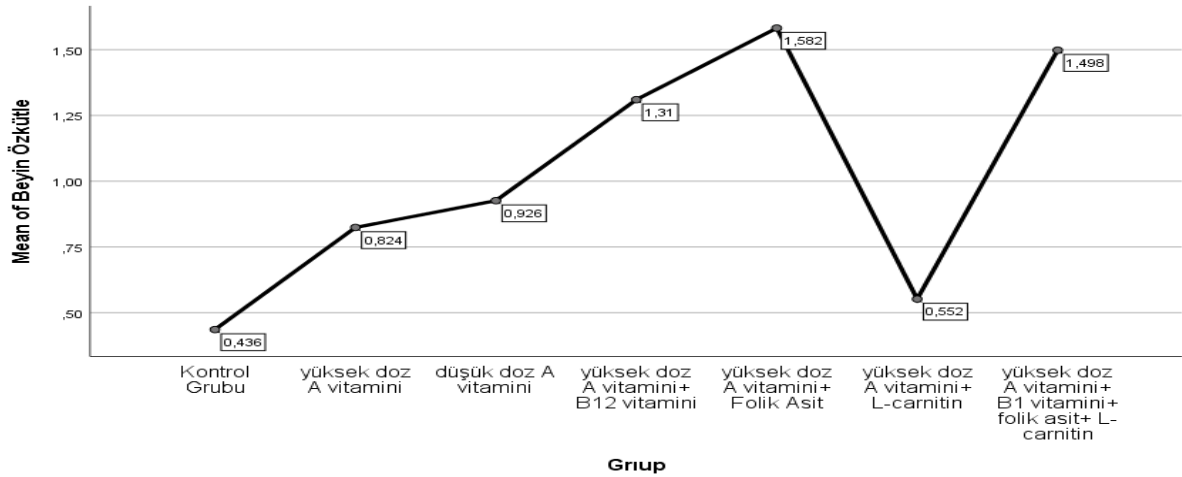


4.1.7. Grupların Beyin Özkütle Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları

Tablo7: Araştırma grubundaki ratların grubuna göre Beyin Özkütle Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişken Grubu	n	Ortalama	Standart Sapma	F	p	Anlamlı Fark*
Kontrol Grubu	5	.4360	.06229			
yüksek doz A vitamini	5	.8240	.23384			
düşük doz A vitamini	5	.9260	.16165			
yüksek doz A vitamini+ B12 vitamini	5	1.3100	.23979			
yüksek doz A vitamini+ Folik Asit	5	1.5820	.15057	40.305	0.000	Kontrol Grubu-1.Grup Kontrol Grubu-2.Grup Kontrol Grubu-3.Grup Kontrol Grubu-4.Grup Kontrol Grubu-6.Grup 1.Grup-3.Grup 1.Grup-4.Grup 1.Grup-6.Grup 2.Grup-3.Grup 2.Grup-4.Grup 2.Grup-5.Grup 2.Grup-6.Grup 3.Grup-5.Grup 4.Grup-5.Grup 5.Grup-6.Grup
yüksek doz A vitamini+ L-carnitin	5	.5520	.07014			
yüksek doz A vitamini+ B1 vitamini+ folik asit+ L-carnitin	5	1.4980	.09524			
Total	35	1.0183	.45030			

Araştırma grubundaki kontrol grubundaki katılımcıların beyin özkütle ortalaması 0.43 ± 0.06 ,1. grubun 0.82 ± 0.23 , 2.grubun 0.92 ± 0.16 , 3.grubun 1.31 ± 0.24 , 4.grubun 1.58 ± 0.15 , 5.grubun 0.55 ± 0.07 iken 6.grubun beyin özkütle ortalaması 1.49 ± 0.095 'dir. Araştırma grupları ile beyin özkütle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

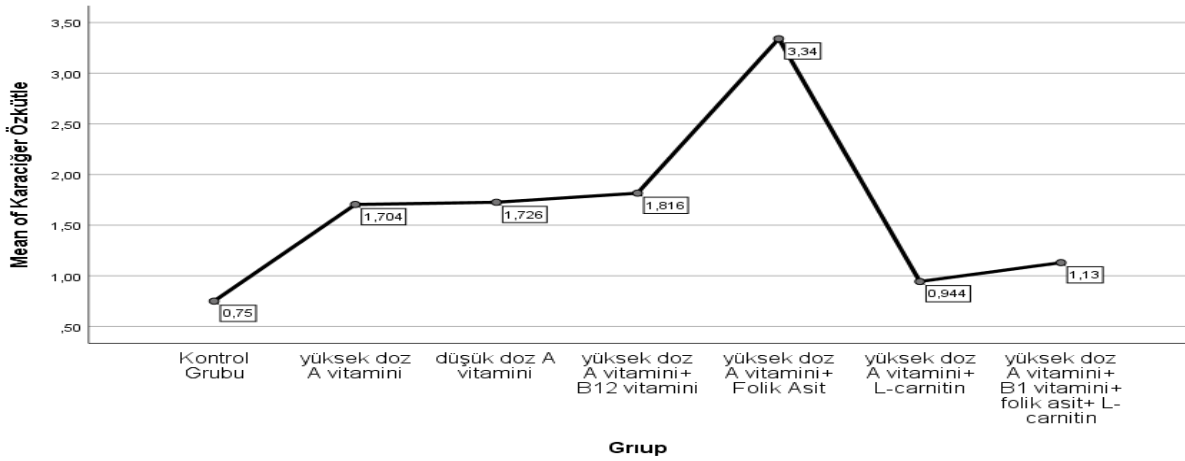


4.1.8. Grupların Karaciğer Özkütle Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları

Tablo8: Araştırma grubundaki ratların grubuna göre Karaciğer Özkütle Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişken Grubu	n	Ortalama	Standart Sapma	F	p	Anlamlı Fark*
Kontrol Grubu	5	.7500	.13472			
yüksek doz A vitamini	5	1.7040	.39997			
düşük doz A vitamini	5	1.7260	.26416			
yüksek doz A vitamini+ B12 vitamini	5	1.8160	.21824			
yüksek doz A vitamini+ Folik Asit	5	3.3400	.82392	26.079	0.000	Kontrol Grubu-1.Grup Kontrol Grubu-2.Grup Kontrol Grubu-3.Grup Kontrol Grubu-4.Grup 1.Grup-4.Grup 1.Grup-5.Grup 2.Grup-4.Grup 2.Grup-5.Grup 3.Grup-4.Grup 3.Grup-5.Grup 4.Grup-5.Grup 4.Grup-6.Grup
yüksek doz A vitamini+ L-carnitin	5	.9440	.09290			
yüksek doz A vitamini+ B1 vitamini+ folik asit+ L-carnitin	5	1.1300	.12826			
Total	35	1.6300	.88017			

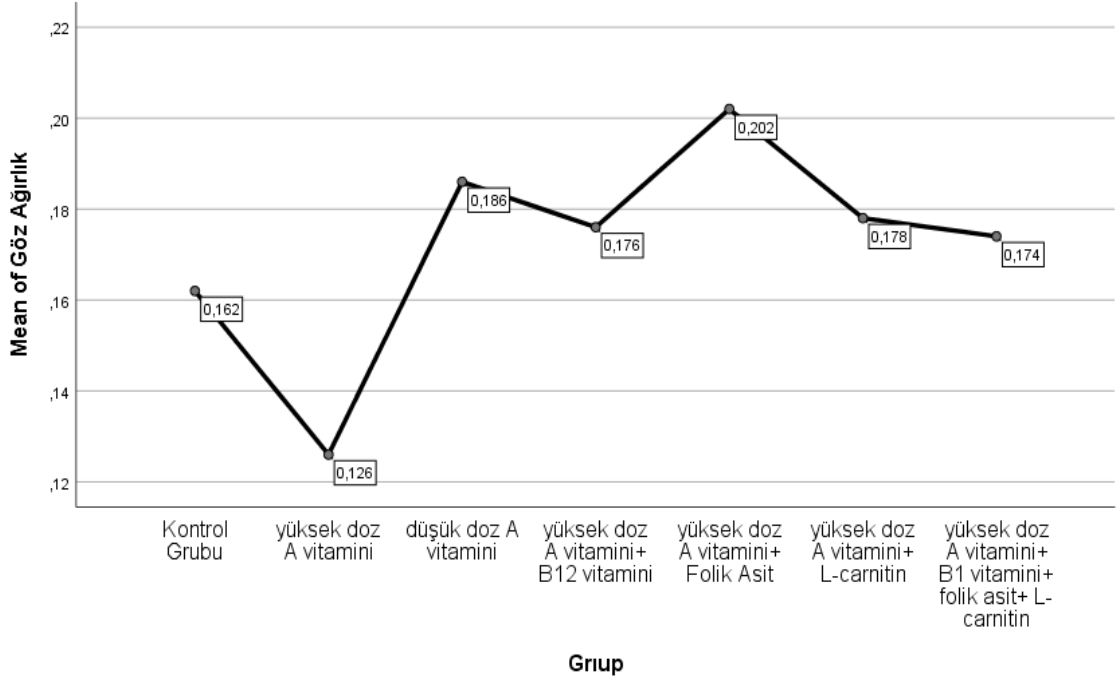
Araştırma grubundaki kontrol grubundaki katılımcıların karaciğer özkütlesi ortalaması 0.75 ± 0.13 , 1. grubun 1.70 ± 0.40 , 2. grubun 1.72 ± 0.26 , 3. grubun 1.81 ± 0.21 , 4. grubun 3.34 ± 0.82 , 5. grubun 0.94 ± 0.09 iken 6. grubun karaciğer özkütlesi ortalaması 1.13 ± 0.012 'dir. Araştırma grupları ile karaciğer özkütlesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).



4.1.9. Grupların Göz Ağırlık Ölçümlerine Göre Karşılaştırılmaları

Tablo9: Araştırma grubundaki ratların grubuna göre <u>Göz Ağırlığı</u> Ortalamalarının Karşılaştırılması						
Değişken Grubu	n	Ortalama	Standart Sapma	F	p	Anlamlı Fark*
Kontrol Grubu	5	.1620	.01304			
yüksek doz A vitamini	5	.1260	.00548			
düşük doz A vitamini	5	.1860	.01342			
yüksek doz A vitamini+ B12 vitamini	5	.1760	.00894			
yüksek doz A vitamini+ Folik Asit	5	.2020	.03271	10.736	0.000	Kontrol Grubu-1.Grup Kontrol Grubu-4.Grup 1.Grup-2.Grup 1.Grup-3.Grup 1.Grup-4.Grup 1.Grup-5.Grup 1.Grup-6.Grup
yüksek doz A vitamini+ L-carnitin	5	.1780	.01643			
yüksek doz A vitamini+ B1 vitamini+ folik asit+ L-carnitin	5	.1740	.00548			
Total	35	.1720	.02666			

Araştırma grubundaki kontrol grubundaki katılımcıların göz ağırlığı ortalaması 0.16 ± 0.013 ,1. grubun 0.12 ± 0.005 , 2.grubun 0.18 ± 0.013 , 3.grubun 0.17 ± 0.008 , 4.grubun 0.20 ± 0.032 , 5.grubun 0.17 ± 0.016 iken 6.grubun göz ağırlığı ortalaması 0.17 ± 0.005 'dir. Araştırma grupları ile göz ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).



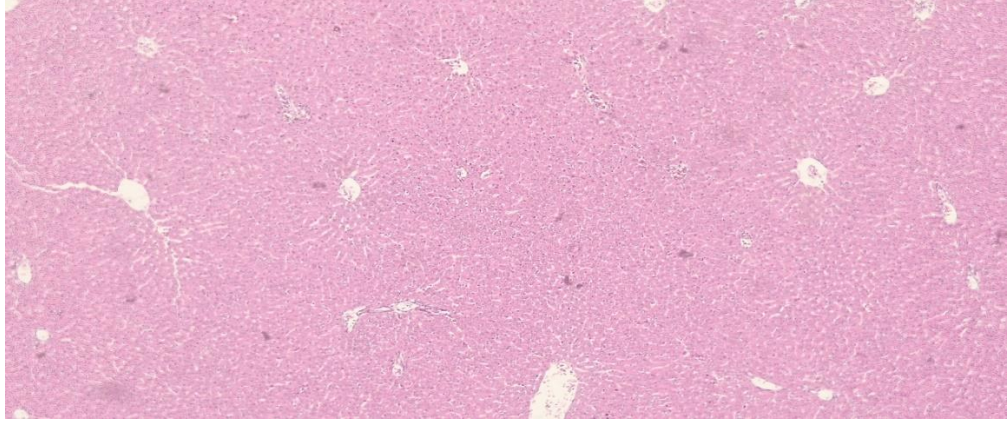
4.2. Işık Mikroskobuna Ait Histolojik Bulgular

4.2.1. Kontrol Grubuna Ait Bulgular

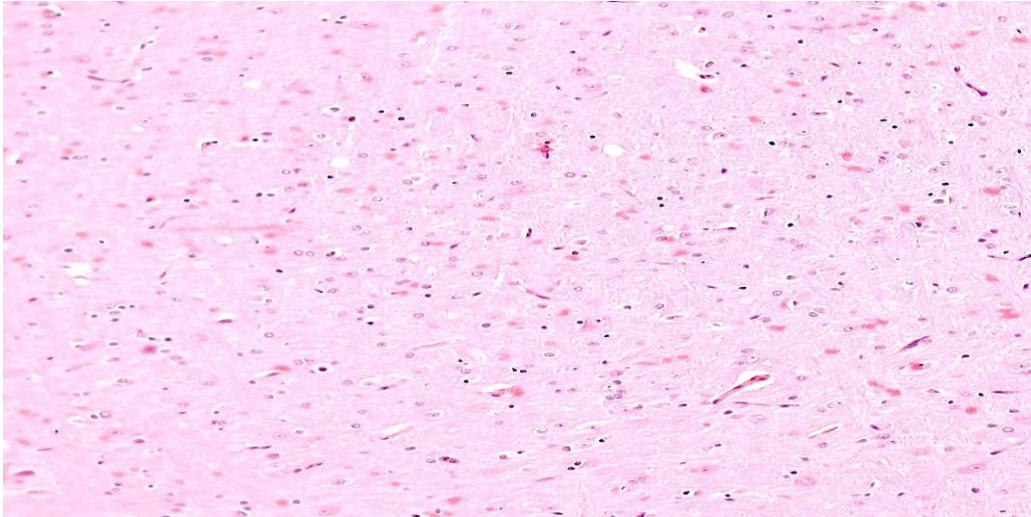
Kontrol grubuna ait karaciğer dokusunda normal morfolojide karaciğer parankimi gözlemlendi. Normal hepatosit hücreleri ve sinüzoidal kordonlar izlendi. Karaciğer epitel hücreleri normal görünümdeydi (Resim 22).

Kontrol grubuna ait deneklerin beyin dokusu ışık mikroskopik kesitlerinde normal histolojik yapı özellikleri sergilediği izlendi (Resim 23).

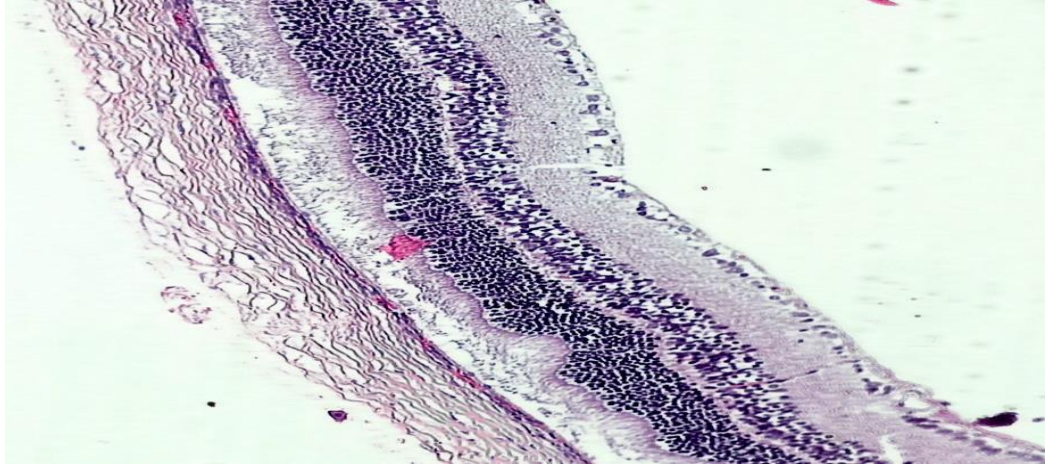
Kontrol grubuna ait göz dokusunda normal morfolojide göz retinası gözlemlendi. Göz epitel hücreleri normal görünmüdü (Resim 24).



Resim 14. Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu, normal karaciğer yapısı (Hematoksilen - eozin, 5x)



Resim 15. Kontrol grubuna ait beyin dokusu, normal beyin yapısı (Hematoksilen - eozin, 10x)



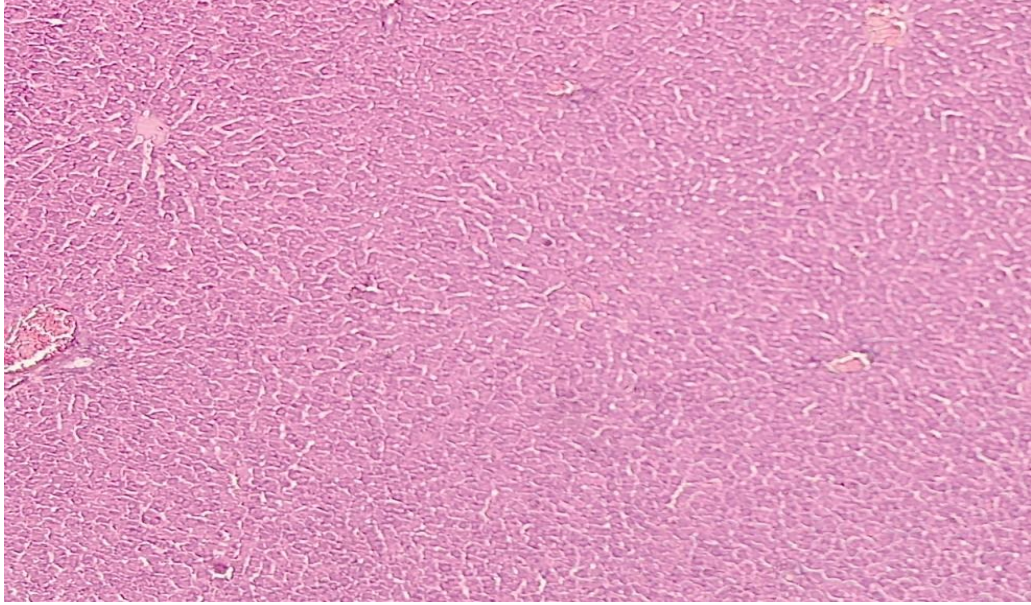
Resim 16. Kontrol grubuna ait göz dokusu, normal göz yapısı
(Hematoksilen - eozin, 10x)

4.2.2. Yüksek Doz A Vitamini Verilen Gruba Ait Bulgular (1. Grup)

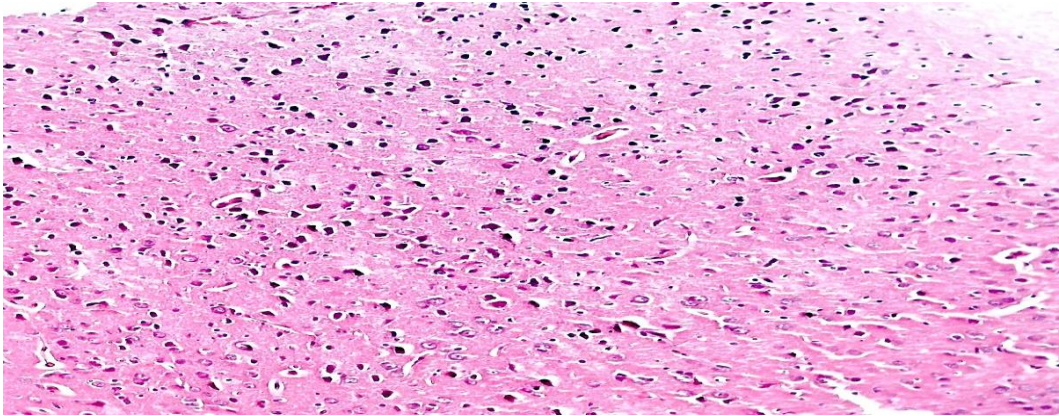
1. gruba ait karaciğer dokusu incelendiğinde sinüzoidal dilatasyonlar gözlemlendi. Hiperkromatik çekirdekli hücreler gözlemlendi. Nekroza giden hücreler görüldü ve karaciğer epitel hücre sitoplazmasında granüler ve vakuoller izlendi (Resim 25).

1. gruba ait beyin dokusu incelendiğinde interstisyel alanda yaygın ödeme rastlandı (Resim 26).

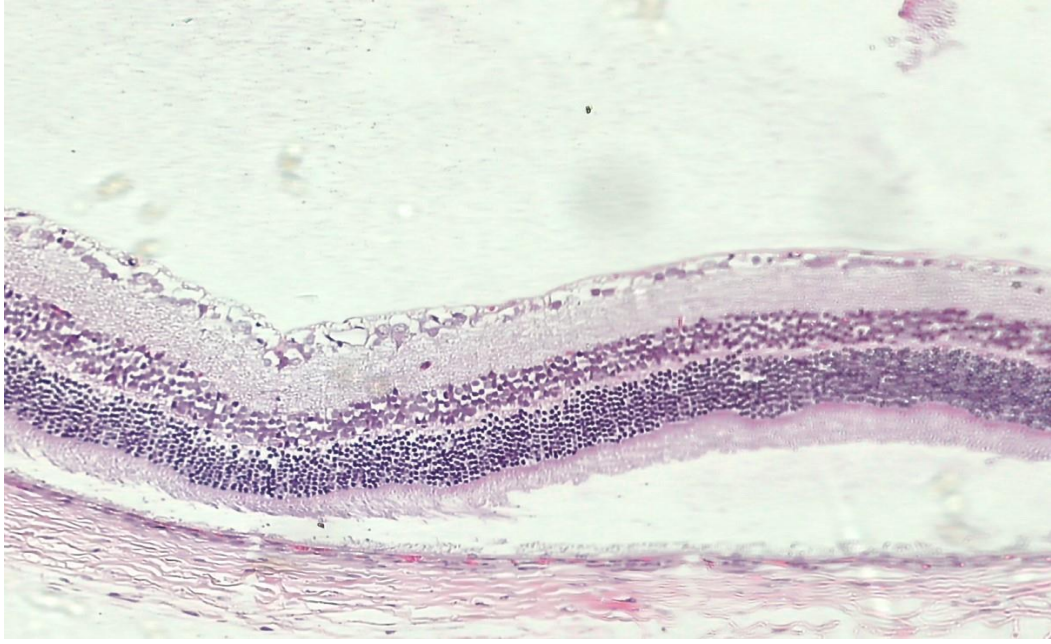
1. gruba ait göz dokusu incelendiğinde retinanın epitelden ayrıldığı gözlemlendi, retina dekolmanına rastlandı (Resim 27).



Resim 17: 1. Gruba ait karaciğer dokusu, sinüzoidal dilatasyonlar görülmektedir. Nekroza giden hücreler izlenmektedir (Hematoksilen - eozin, 5x)



Resim 18: 1. gruba ait beyin dokusunda interstisyel alanda yaygın ödem gözlemlendi (Hematoksilen - eozin, 10x)



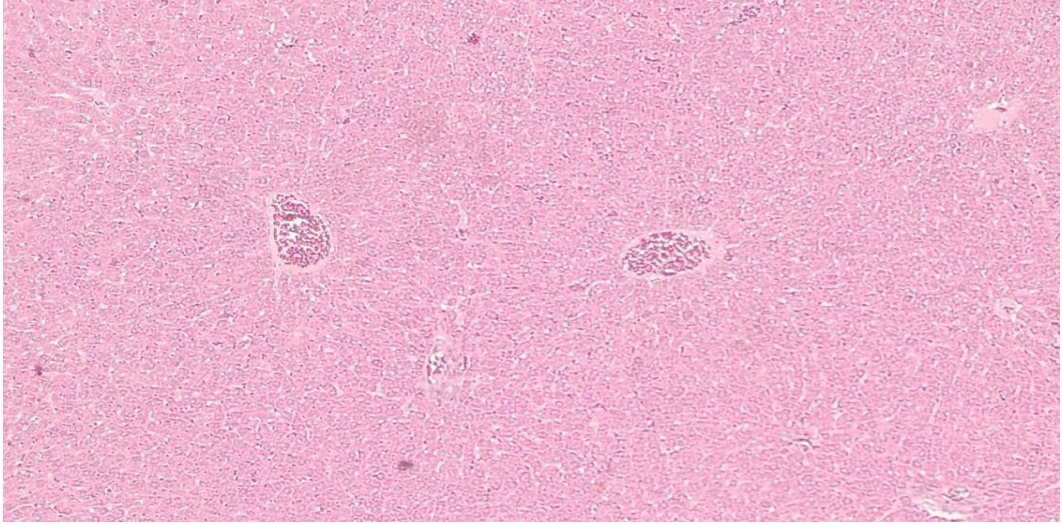
Resim 19: 1. Gruba ait göz dokusunda retina dekolmanı gözlemlendi
(Hematoksilen - eozin, 10x)

4.2.3. Düşük Doz A Vitamini Verilen Gruba Ait Bulgular (2. Grup)

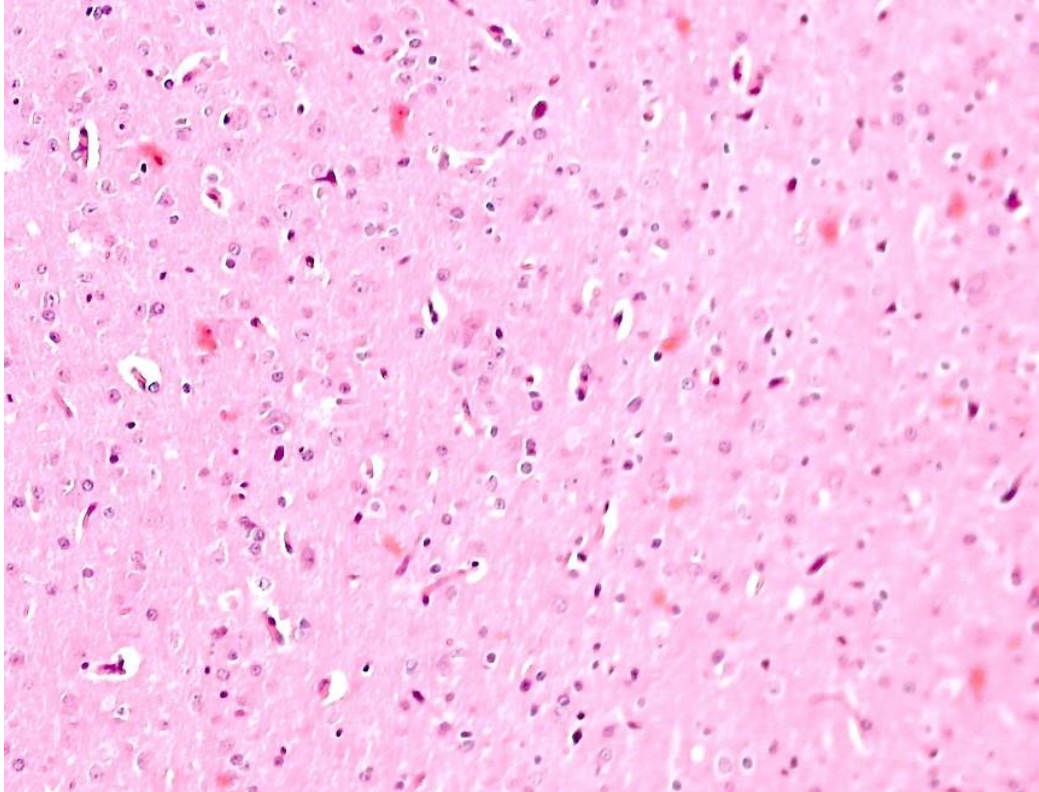
2. gruba ait karaciğer dokusu incelendiğinde granüller ve vakuoller dejenerasyon izlendi (Resim 28).

2. gruba ait beyin dokusu incelendiğinde yer yer ödeme rastlandı (Resim 29).

2. gruba ait göz dokusu incelendiğinde retinanın epitelden ayrıldığı gözlemlendi, retina dekolmanına rastlandı (Resim 30).



Resim 20. 2. gruba ait karaciğer dokusunda granüller ve vakuoller dejenerasyon (Hematoksilen - eozin, 5x)



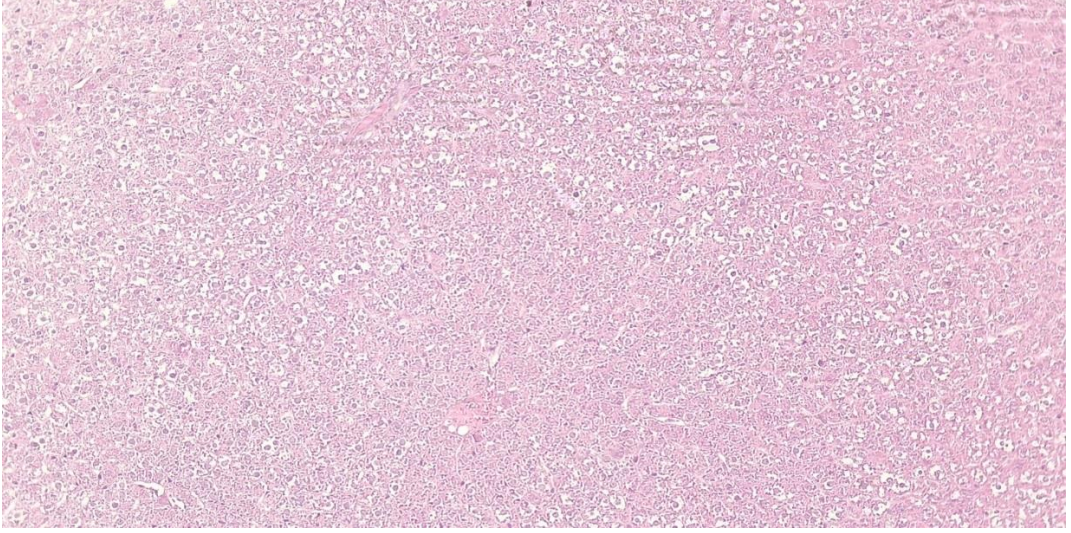
Resim 21. 2. gruba ait beyin dokusunda yer yer ödem (Hematoksilen - eozin, 10x)



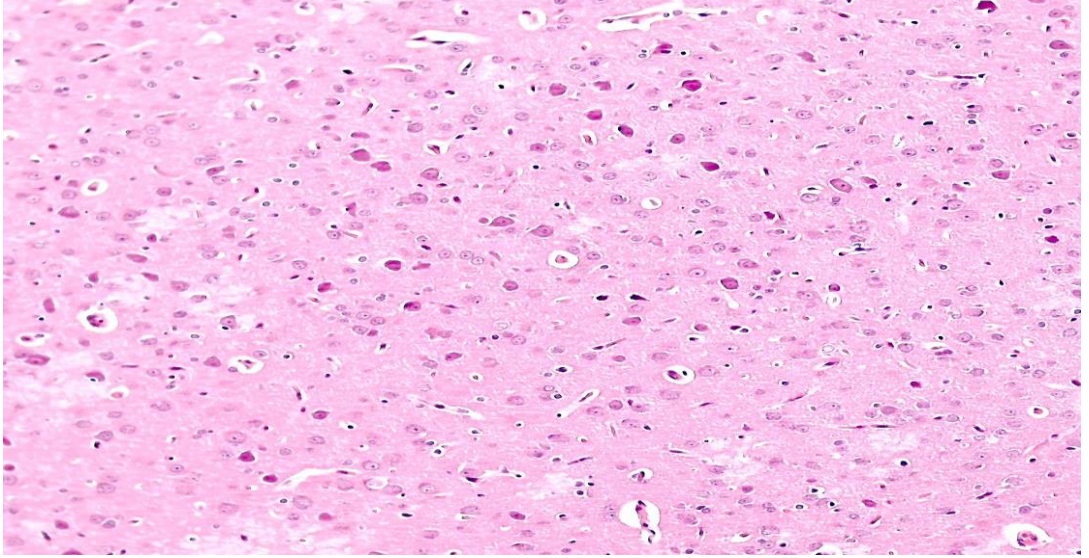
Resim 22. 2. Gruba ait göz dokusunda retina dekolmanı
(Hematoksilen - eozin, 10x)

4.2.4. Yüksek Doz A Vitamini ve 40mcg B12 Vitamini Verilen Gruba Ait Bulgular (3. Grup)

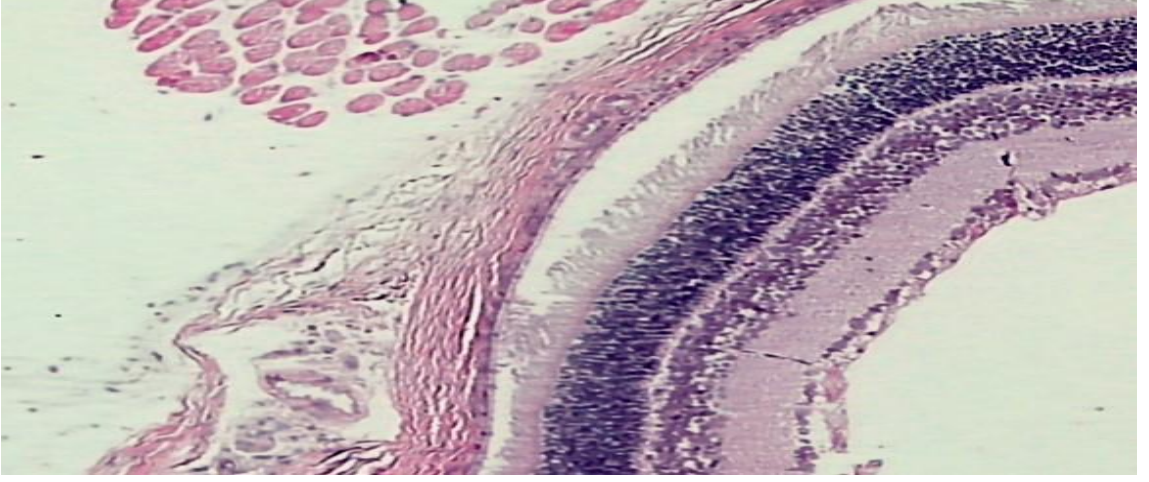
3. gruba ait karaciğer dokusu incelendiğinde karaciğer yağlanması izlendi (Resim 31).
3. gruba ait beyin dokusu incelendiğinde yer yer ödeme rastlandı (Resim 32).
3. gruba ait göz dokusu incelendiğinde retinanın epitelden ayrıldığı gözlemlendi, retina dekolmanına rastlandı (Resim 33).



Resim 23. 3. gruba ait karaciğer dokusunda karaciğer yağlanması
(Hematoksilen - eozin, 5x)



Resim 24. 3. gruba ait beyin dokusunda yer yer ödem
(Hematoksilen - eozin, 10x)



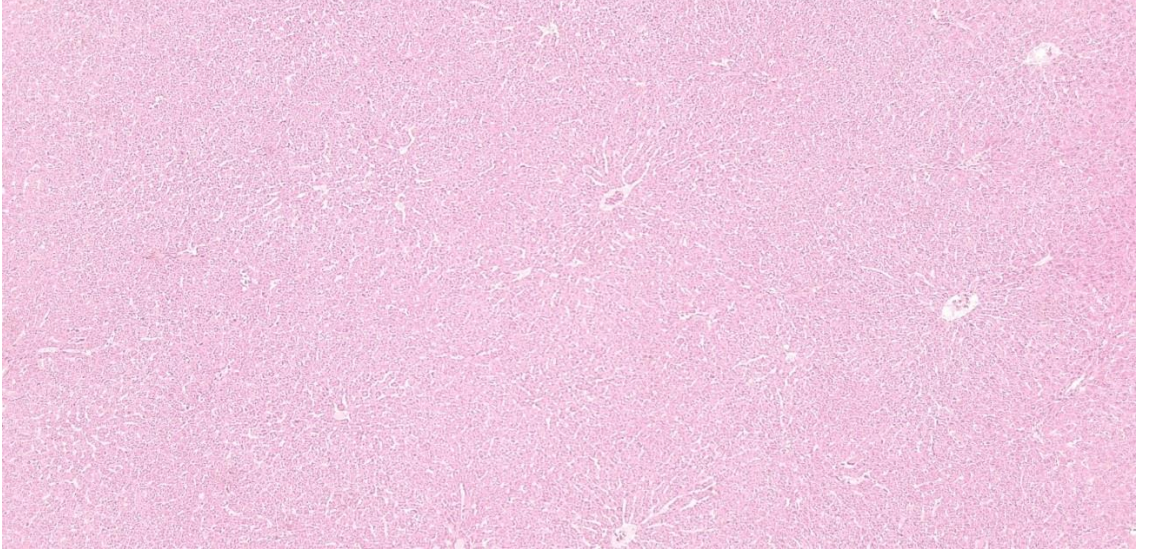
Resim 25. 3. Gruba ait göz dokusunda retina dekolmanı
(Hematoksilen - eozin, 10x)

4.2.5. Yüksek Doz A Vitamini ve 400mg Folik Asit Verilen Gruba Ait Bulgular (4. Grup)

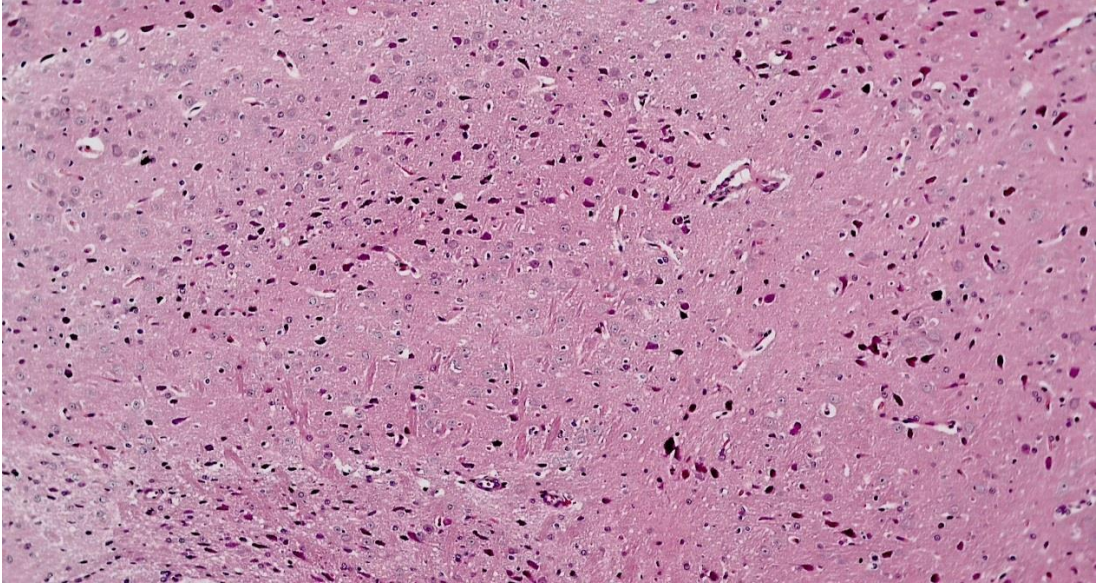
4. gruba ait karaciğer dokusu incelendiğinde kontrol grubuna yakın görüntü izlendi (Resim 34).

4. gruba ait beyin dokusu incelendiğinde ödeme rastlandı (Resim 35).

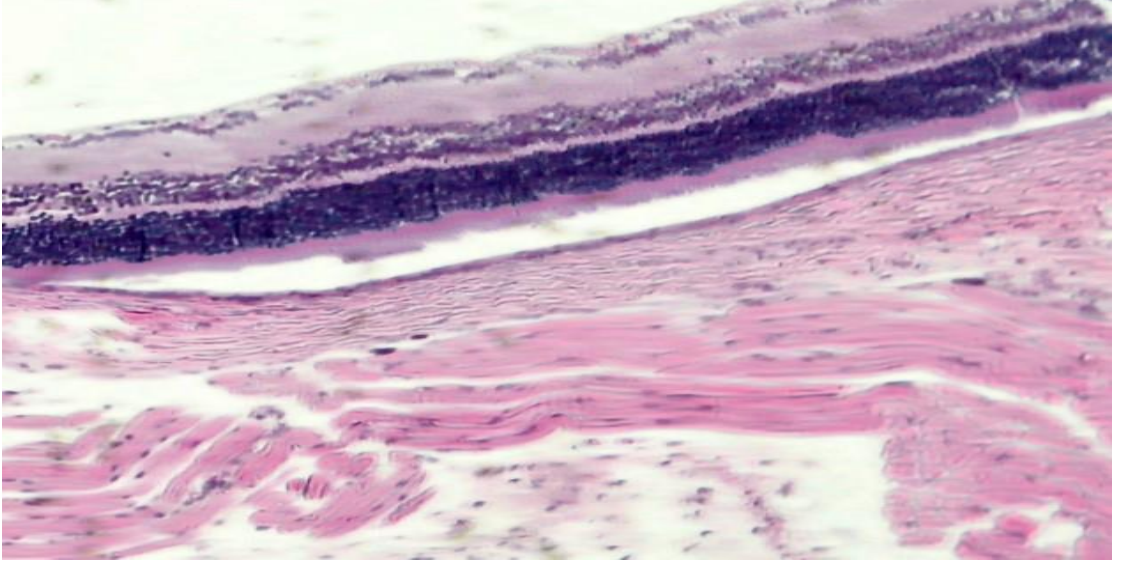
4. gruba ait göz dokusu incelendiğinde retinanın epitelden ayrıldığı gözlemlendi, retina dekolmanına rastlandı (Resim 36).



Resim 26. 4. gruba ait karaciğer dokusunun görüntüsü kontrol grubuna yakın (Hematoksilen - eozin, 5x).



Resim 27. 4. gruba ait beyin dokusunda ödem (Hematoksilen - eozin, 10x)



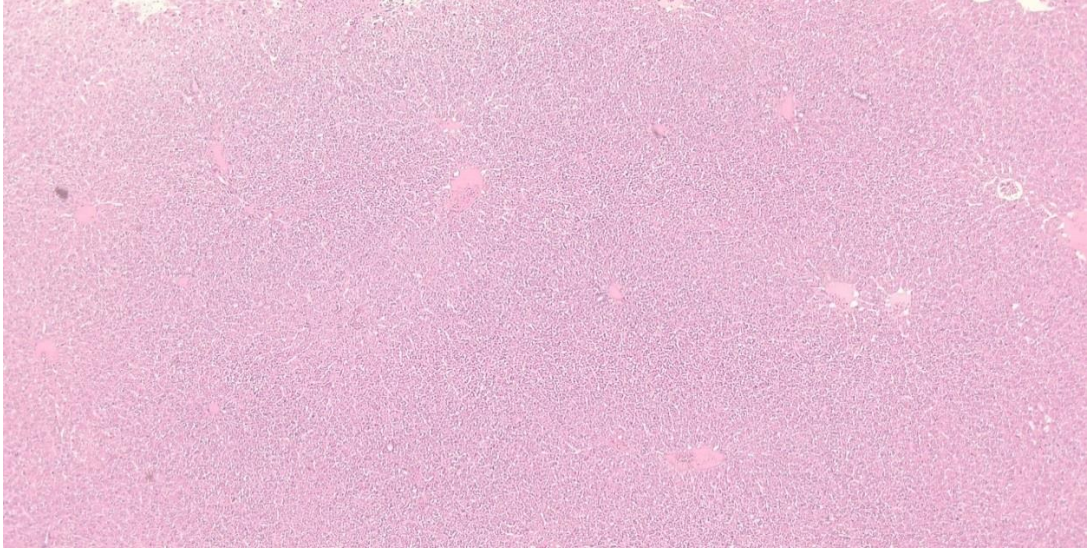
Resim 28. 4. Gruba ait göz dokusunda retina dekolmanı (Hematoksilen - eozin, 10x)

4.2.6. Yüksek Doz A Vitamini ve 100 mg L-karnitin Verilen Gruba Ait Bulgular (5. Grup)

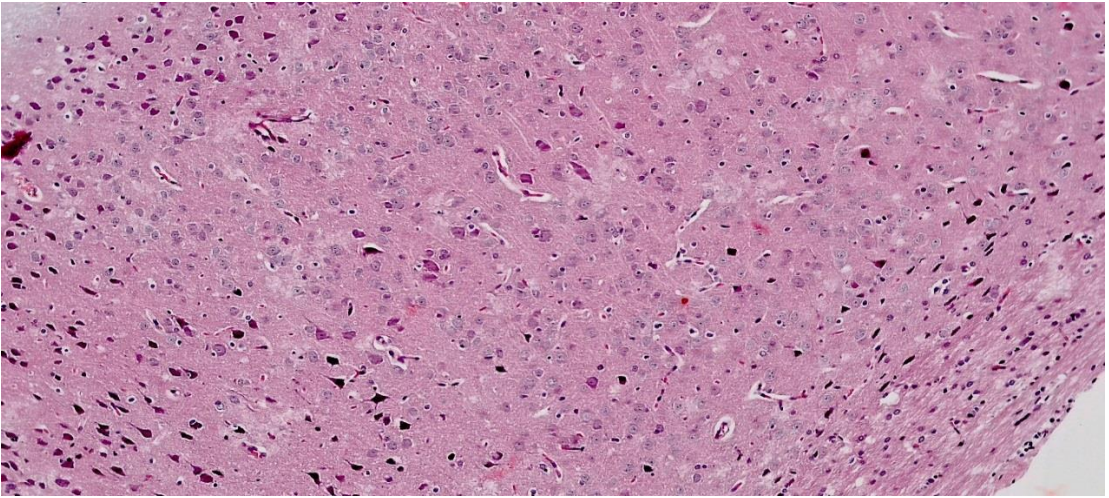
5. gruba ait karaciğer dokusu incelendiğinde sinüzoidal dilatasyonlar ve granüler ve vakuoller dejenerasyon izlendi (Resim 37).

5. gruba ait beyin dokusu incelendiğinde interstisyel alanda ödeme rastlandı (Resim 38).

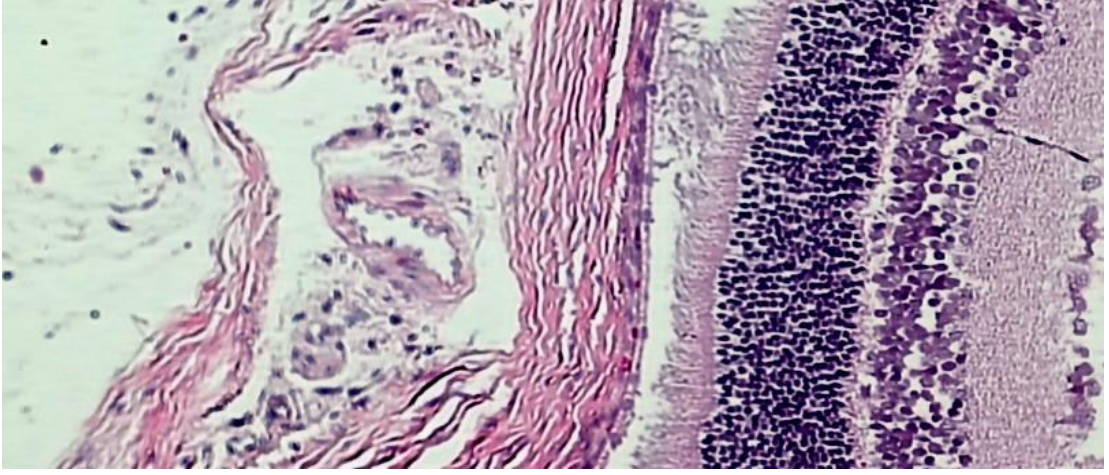
5. gruba ait göz dokusu incelendiğinde retinanın epitelden ayrıldığı gözlemlendi, retina dekolmanına rastlandı (Resim 39).



Resim 29. 5. gruba ait karaciğer dokusunda sinüzoidal dilatasyonlar ve granüller ve vakuoller dejenerasyon (Hematoksilen - eozin, 5x)



Resim 30. 5. gruba ait beyin dokusunda yer yer ödem oluşumu (Hematoksilen - eozin, 10x)



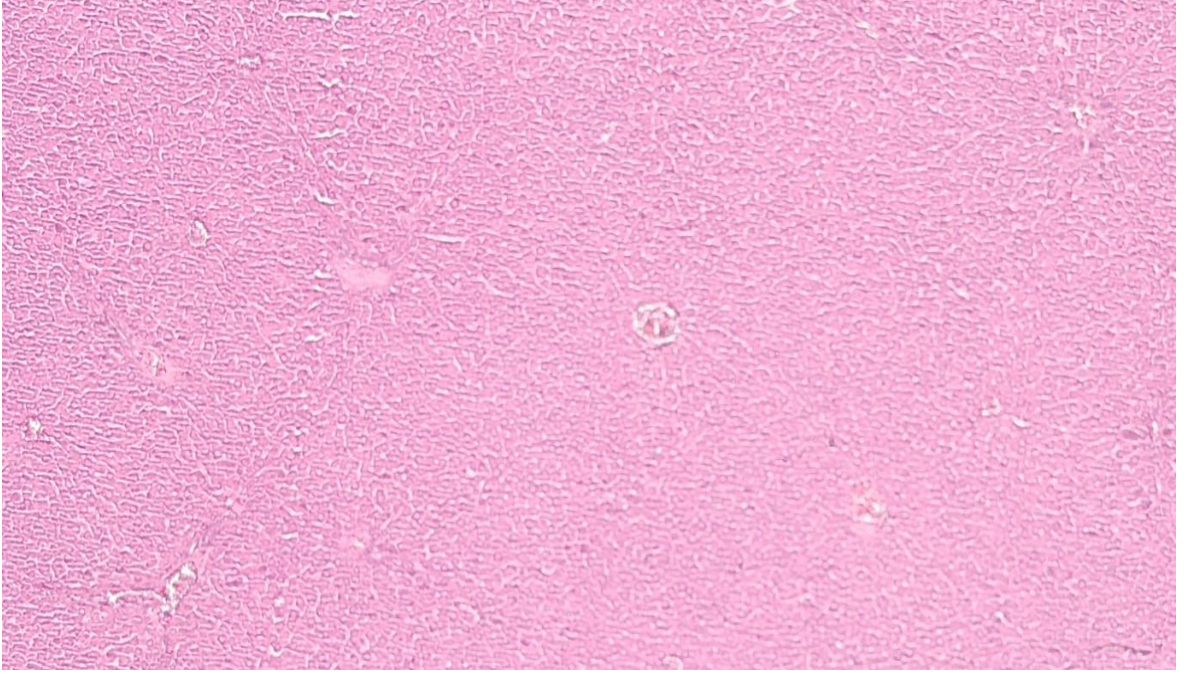
Resim 31. 5. Gruba ait göz dokusunda retina dekolmanı (Hematoksilen - eozin, 10x)

4.2.7. Yüksek Doz A Vitamini ile Birlikte 40 mcg B12 Vitamini, 400mg Folik Asit ve 100mg L-karnitin Verilen Gruba Ait Bulgular (6. Grup)

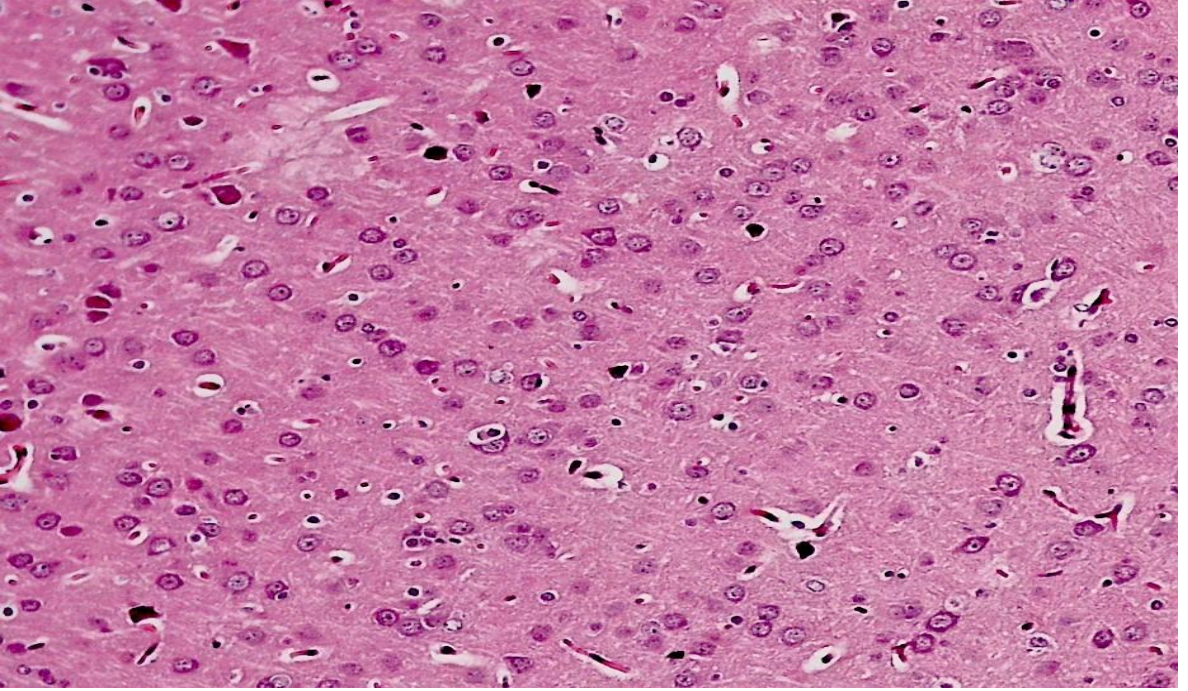
6. gruba ait karaciğer dokusu incelendiğinde sinüzoidal dilatasyonlar ve nekroza giden hücreler izlendi (Resim 40).

6. gruba ait beyin dokusu incelendiğinde yer yer ödeme rastlandı (Resim 41).

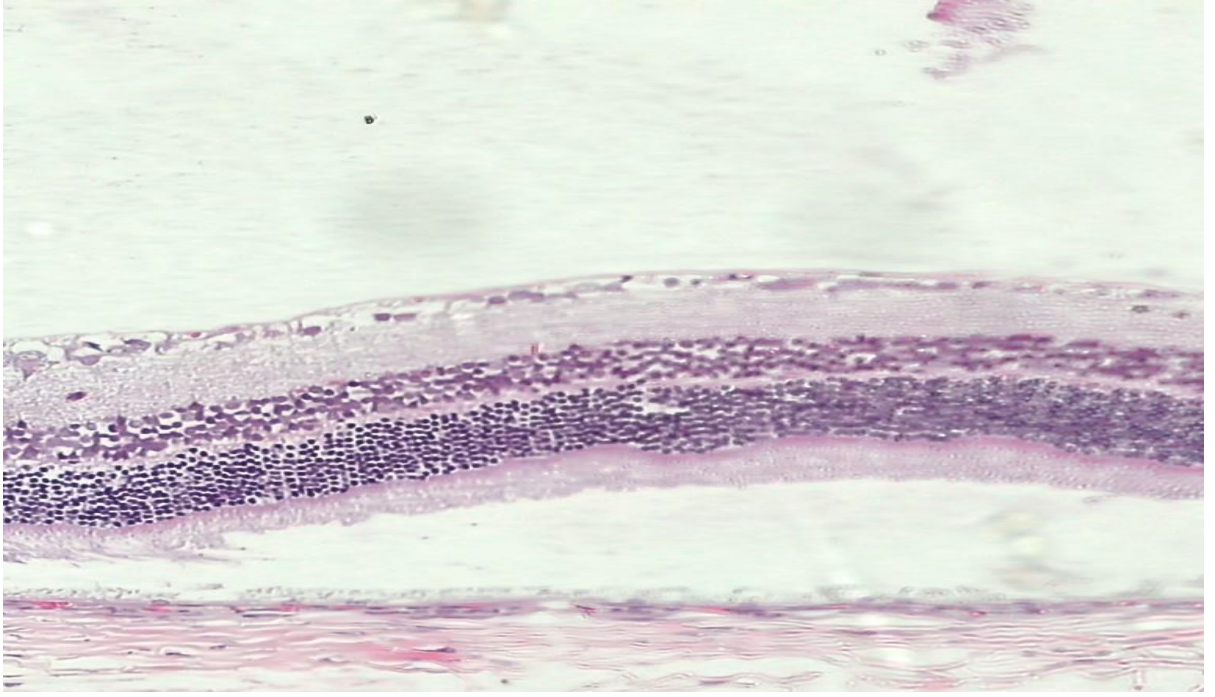
6. gruba ait göz dokusu incelendiğinde retinanın epitelden ayrıldığı gözlemlendi, retina dekolmanına rastlandı (Resim 42).



Resim 32. 6. gruba ait karaciğer dokusunda sinüzoidal dilatasyonlar ve nekroza giden hücreler (Hematoksilen - eozin, 5x)



Resim 33. 6. gruba ait beyin dokusunda yer yer ödem oluşumu (Hematoksilen - eozin, 10x)



Resim 34. 6. Gruba ait göz dokusunda retina dekolmanı (Hematoksilen - eozin, 10x)

5. TARTIŞMA

Araştırma grubundaki ratların kilolarının ortalamasına bakıldığında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda gebelik boyunca oral olarak verilen 300.000 IU A vitamininin, 30.000 IU A vitamininin ve 300.000 IU A vitamini ile verilen 400 mg folik asit ve 100 mg L-carnitinin yenidoğan ratlarda kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. 300.000 IU A vitamini ile birlikte 40 mcg B12 vitamini verilen grubun değerleri ise kontrol grubuna çok yakındır. Yüksek doz A vitamininin yenidoğan kilosuna üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalara rastlanamamıştır. Beyinde kafa içi basıncın artması ile birlikte ara beyin içerisinde bulunan ve salgıladığı özel hormonlar ile hipofiz bezinin çalışmasını düzenleyen hipotalamus baskılanmaktadır. Hipotalamusun baskılanması ile ara beyin bölgesinde hipotalamusa bağlı olarak çalışan hipofiz bezinin çalışmasında aksaklıklar oluşmaktadır. Hipofiz bezinden salgılanan growth hormon yani büyüme hormonu hücre bölünmesini artırarak kemik büyümesini hızlandırır. Bu etkisini IGF-1 aracılığı ile gerçekleştirir. Özellikle kaslarda protein sentezini artırır. Bu etkisini hücreye amino asit alımı, ribozom sentez ve aktivitesini artırarak yapar (Taşkale ve diğerleri, 2005).

Hipofiz bezinden salgılanan growth hormonun baskılanması ile yüksek doz A vitamini verilen grupta gelişim geriliği gözlemlenmiştir.

Büyüme hormonu ile ilgili çalışmalarda oldukça geniş metabolik etkiler ortaya konulmuştur. Büyüme hormonu eksik olan erişkinlerde protein, yağ, karbonhidrat metabolizması etkilenmekte, anormal vücut kompozisyonu, kardiovasküler morbidite artışı, kemik dansitesinde azalma ve yaşam kalitesinde azalma belirlenmiştir (Attanasio ve diğerleri, 2004). Çalışmamız sonucunda erişkinlerde gözlemlenen bu tablonun fetüs ve yenidoğanlarda da gözlemlendiğinin kanaatindeyiz.

Literatürde B12 vitamini ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda yaş gruplarına ve özel fizyolojik durumlara göre B12 vitamini gereksinimi değişiklik göstermektedir. Gebe kadınlarda, büyüme ve gelişme çağındaki çocuklarda ve adölesanlarda B12 vitamini gereksinimi artmaktadır (Rush ve diğerleri, 2014).

Araştırma grubundaki ratların kuyruk boyları ortalamasına bakıldığında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda gebelik boyunca oral olarak verilen 300.000

IU A vitamininin yenidoğan kuyruk boyunu azalttığı gözlemlenmiştir. 300.000 IU A vitamini ile verilen 40 mcg B12, 400 mg folik asit ve 100 mg L-carnitinin bu artışa tamamen engel olmadığı fakat değerlerinin kontrol grubuna çok yakın olduğu gösterilmiştir. 30.00 IU A vitamini verilen grubun kuyruk boyunda da azalma gösterilmiştir. A vitamininin yenidoğan kuyruk boyu üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalara rastlanamamıştır. Fakat gebelikte folik asit ve B12 vitamini kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Aminoasit, pürin ve DNA sentezi gibi temel biyokimyasal reaksiyonlar için gerekli olan folik asit, nöral tüp defektine karşı koruma amaçlı olarak erken gebelikte mutlaka gereklidir. Gebelikte folik asit takviyesi tedavi amaçlı olmasa bile profilaksi amaçlı mutlaka verilmelidir. Yapılan çalışmalarda; kalp ya da uzuv defektleri ile çocukluk çağı tümörlerinde de koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir (McNulty ve diğerleri, 2013).

B12 vitamini ile ilgili yapılan çalışmalarda ise yetersiz B12 vitamini alımının folat metabolizmasını bozabileceği ve fetal gelişimi (NTD), nörolojik fonksiyonları (demyelinizasyon) etkileyen anormallikler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Şimşek ve diğerleri, 2021).

Araştırma grubundaki ratların kafa çapı ortalamasına bakıldığında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda gebelik boyunca oral olarak verilen 300.000 IU A vitamininin yenidoğan kafa çapını azalttığı gözlemlenmiştir. 300.000 IU A vitamini ile verilen 40 mcg B12, 400 mg folik asit ve 100 mg L-carnitinin bu artışa tamamen engel olmadığı fakat değerlerinin kontrol grubuna çok yakın olduğu gösterilmiştir. 30.00 IU A vitamini verilen grubun kafa çapında da diğer gruplarla eşit miktarda azalma gözlemlenmiştir. A vitamininin yenidoğan kafa çapı üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalara rastlanamamıştır. B12, folik asit ve L-carnitinin çok fazla olmamakla birlikte iyileştirici etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu B12 ve folik asitin NTD karşı koruyucu etkisi bildirilmiştir. Folik asit yardımcı enzimi nükleik asit yapımı ile ilgili tepkimelere girdiğinde hücre çoğalması ve kan hücrelerinin yapımı için gereklidir. Folik asit eksikliği ile NTD arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok araştırma yapılmıştır. İngiliz Adaları ve Güney Galler'de yapılan bir çalışmada, folik asit ilavesinin NTD tekrarlama riskinin azalmasında oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. İlk trimester süresince embriyonun folik asit sağlayamayışının NTD gelişiminde hemen hemen kesin sayılabilen etyolojik bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (Şimşek ve diğerleri, 2021).

Folik asidin vücutta en önemli görevi pürin ve timin sentezinde, DNA ve protein sentezinde rol almasıdır. Bu yüzden selüler gen replikasyonu için gereklidir. B grubu

vitaminler, özellikle B12 vitamini ve folik asit eritrosit formasyonu ve fetüsün büyümesi için gereklidir. Prolifere olan hücrelerin folat gereksinmesi daha fazladır (Mc Mullin ve diğerleri, 2001).

Araştırma grubundaki ratların ön ekstremitte ortalamasına bakıldığında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda gebelik boyunca oral olarak verilen 300.000 IU A vitamininin ve 300.000 IU A vitamini ile birlikte verilen 400 mg folik asitin yenidoğan ön ekstremitte değerini azalttığı diğer gruplar ile kontrol grubu arasında ise çok fazla anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. A vitamininin yenidoğan ön ekstremitte değeri üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalara rastlanamamıştır.

Araştırma grubundaki ratların arka ekstremitte ortalamasına bakıldığında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda gebelik boyunca oral olarak verilen 300.000 IU A vitamininin yenidoğan arka ekstremitte değerini azalttığı diğer gruplar ile kontrol grubu arasında ise çok fazla anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. A vitamininin yenidoğan arka ekstremitte değeri üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalara rastlanamamıştır.

Araştırma grubundaki ratların göz ağırlıklarına bakıldığında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda gebelik boyunca oral olarak verilen 300.000 IU A vitamininin yenidoğan arka ekstremitte değerini azalttığı diğer gruplar ile kontrol grubu arasında ise çok fazla anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Yukarıda verdiğimiz bilgiler doğrultusunda diğer gruplara göre 300.000 IU Avitamini verilen grupta gözlemlenen kilo, kuyruk boyu ve kafa çapındaki azalmaların, göz ağırlığında ve beyin hacminde düşüşün nedeninin büyüme hormonunun baskılanması olduğu ve bu yüzden bu yavruların sağlıklı gelişemediği düşünülmektedir.

Araştırma grubundaki ratların karaciğer özkütlesinin ortalamasına bakıldığında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda gebelik boyunca oral olarak verilen 300.000 IU A vitamininin yenidoğan karaciğer özkütlesini arttırdığı ve 300.000 IU A vitamini ile verilen 40 mcg B12, 400 mg folik asit ve 100 mg L-carnitinin bu artışa engel olmadığı gösterilmiştir. Yüksek doz A vitamini ile birlikte folik asit verilen grupta ise diğer gruplara göre daha fazla artış olmuştur. Folik asitin biyolojik işlevi tek karbon metabolizması ile ilgilidir. Tek karbon, folik asit yardımcı enzimleri aracılığı ile belirli moleküllere taşınarak, nükleik asitlerin yapımı ve bazı amino asitlerin birbirine dönüşmesini sağlar. Folik asit

yardımcı enzimi; kan hücrelerinin yapımı, hücre çoğalması için önemlidir (Sencer ve Orhan, 2005). Yüksek oranda artış olmasının nedeninin bu verilere bağlı olduğunun kanaatindeyiz.

Aynı zamanda 30.000 IU A vitamini verilmesi sonucu da karaciğer özkütlesinde artış gösterilmiştir. A vitamininin yenidoğan karaciğer özkütlesi üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalara rastlanamamıştır. Fakat Duitsman ve Olson (1996) yapmış oldukları çalışmada sıçanlara gebeliğin 8,5. gününde tek bir yüksek doz oral A vitamini vermişlerdir ve fetüslerdeki A vitamini miktarı ile morfolojik değişiklikleri karşılaştırmışlardır. Dokularda normalden yüksek ancak teratojenik olduğu varsayılan miktarlardan düşük A vitamininin karaciğer ağırlığını arttırdığını, daha yüksek dozların ise ağırlığını azalttığını bildirmişlerdir. Bu gözlemler; genelde hacimle birlikte ağırlığın da arttığı düşünüldüğünde verilerimizi destekler niteliktedir (Aslan, 2017).

İnsan beyni yaklaşık 1400 gramdır ve toplam vücut ağırlığının %2'si kadardır. Yenidoğanda ise bu oran %10'a çıkmaktadır. Yenidoğan beyni erişkin beyninin 1/4'ü kadardır. Son yirmi yılda yapılan çalışmalarda genç erişkin beyninin toplam hacminin yaklaşık olarak %90 kadarının 5 yaşına kadar kazanıldığı belirtilmiştir ve total beyin hacminin maksimuma ulaşması erken adölesan dönemde olmaktadır. Çalışmamızdaki ratların beyin hacimlerinin ortalamasına bakıldığında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda gebelik boyunca oral olarak verilen 300.000 IU A vitamininin yenidoğan beyin hacminde azalmaya neden olduğu ve 300.000 IU A vitamini ile verilen 40 mcg B12, 400 mg folik asit ve 100 mg L-karnitinin değerleri kontrol grubuna yaklaştırdığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda 30.000 IU A vitamini verilmesi sonucu da beyin hacminde kontrol grubuna göre azalma gösterilmiştir. Çalışmamızda yüksek doz A vitamini verilen gruplarda hipofiz bezinin baskılanması ile gelişim geriliği gözlemlenmiştir. Beyindeki hacim olarak azalma gelişim geriliği nedeni ile oluşmuştur. Retinol asetat; hücrenin differansiyasyon ve proliferasyon süreçlerinde etkili, özellikle erken embriyolojik dönemde esansiyel bir preparattır, günümüzde oldukça sık kullanılan, yaygın olarak tüketilen, klinik konsantrasyonlarda kullanımı kabul gören, yapılan birçok deneysel çalışmada karsinogenesis üstüne supresyon yapıcı etkisi gösterilen bir vitamindir (Pauken ve diğerleri, 2000).

Çalışmamızdaki histolojik bulgulara baktığımızda ise A vitamini verilen gruplarda özellikle interstisyel alanda yaygın ödeme rastlandı.

Yapılan çalışmalarda retinolün nörotransmitter ve nöromodülatörlerle olan biyokimyasal bağı, uzun dönem hafızaya etkileri, yüksek dozlarda intrakraniyal basıncı

arttırdığı ve psödotümör serebri yaptığı belirtilmiştir. Ayrıca farklı bir çalışma da ise entorhinal kortekste dejenerasyon, subikular hücrelerde kayıp, yapışız boşluk olarak görülen ödem sıvısı belirlendi (Levi ve Wolf, 1969; Aktuğ ve diğerleri, 2001).

Çalışmamızda karaciğer ve beyin hacmindeki verilere baktığımızda kontrol grubuna en yakın grup L-karnitin verdiğimiz gruplardır. L-karnitin fazla miktardaki asetil gruplarının detoksifikasyonunu sağlayarak serbest KoA birikimini önler. Böylece asetil-KoA/KoA havuzunun tamponunu sağlar. Bu işlemde KoA serbest kalırken, L-karnitin asetil grupları ile bağlanır ve asetil grupları böbreklere taşınarak burada elimine edilir (Sencer ve Orhan, 2005). Bu bilgiler doğrultusunda L-karnitin yüksek doz A vitamininin toksik etkisini önlediğinin kanaatindeyiz.

Çalışmamızdaki göz dokularının histolojik incelemelerinde retina dekolmanı gözlenmektedir. Retina dekolmanı retinanın en dış katı olan retina pigment epiteli (RPE) ile fotoreseptör (ışığa hassas) katları arasında sıvı birikerek, nörosensoryel retinanın yani sinir-duyu katmanının RPE den ayrılmasıdır. Dekole (ayrılmış) retina bölgesinde görme fonksiyonunun kaybı, tam görme kaybına kadar ilerleyebilir. Prematüre retinopatisi (PR) de körlüğe neden olabilen bir retinal neovaskülarizasyon hastalığıdır. Prematüre retinopatisine yol açan en önemli faktörler prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığıdır. Gebelik yaşının küçülmesi ile PR sıklığı ve şiddeti artış gösterir. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group'un Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) çalışmasına göre doğum ağırlığı 750 gr'ın altındaki bebeklerin %90'ında, 1000-1250 gr'lık bebeklerin ise %47'sinde PR gelişmektedir. Evre III PR sıklığı 750 gr'ın altındaki bebeklerin %37'sinde, 1000-1250 gr'lık bebeklerin ise %8'inde saptanmıştır. Yine 28 gebelik haftasından önce doğan bebeklerin %80'inde PR görülmektedir (Uslu ve Bülbül, 2011).

Yüksek doz A vitamini kullanımı ve retina dekolmanı ile ilgili yapılan çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda retina dekolmanının nedeninin yüksek doz A vitaminine bağlı olarak gelişen psödoserebri nedeni ile hipotalamus hipofiz ve diğer organlar arasında etkileşimin bozularak bir nevi premeture doğumda olduğu gibi düşük doğum ağırlığı ve beraberinde göz gelişiminin tam gerçekleşmemesinden dolayı olduğu kanaatindeyiz.

Vücutta ilaçları ve toksinleri (kimyasal, bitkisel, metabolik ve enfeksiyöz toksinler) metabolize ve detoksifiye etmede en başta gelen organ karaciğerdir. Bunların potansiyel hasarına son derece açıktır ve diğer dokulara oranla daha fazla etkilenir. Toksinlerin başlıca hasar nedenleri şunlardır: Direkt toksisite, ksenobiyotik bir toksinin karaciğer tarafından

toksik reaktif metabolitlere dönüştürülmesi, bir ilaç ya da metabolitin hücrenel bir proteini bir immunojene dönüştürmesidir. Hepatotoksik bileşikler yağda erime özelliğinde olur. Suda eriyen bileşikler böbrekler yolu ile vücuttan kolaylıkla atılır. Mikrozomal enzimler yağda eriyenleri suda eriyen substanslar haline çevirerek böbrek yolu ile atılmasını sağlar. Toksik maddeler ve ilaçlar karaciğerde akut ve kronik doku hasarına neden olurlar (McGavin ve Zachary, 2007).

Toksik olaylarda karaciğer hasarının oluşma mekanizmalarında temel olarak 5 mekanizma söz konusu olabilmektedir. Bunlardan ilki, hücre içi iyon dengesinin bozulması ile açıklanır. İyon dengesinin bozulması sonucu ilaçlar kovalent bağ ile intraselüler proteinlere bağlanır. Hücre içi kalsiyum dengesi bozulur. Hücrede şişme, zarda parçalanma ve hücre yıkımı gerçekleşir. Diğer mekanizma safra kanaliküler hasarıdır. Safra kanalikül membranındaki transport proteini etkilenerek veya safra sekresyonundan sorumlu bölgedeki aktin liflerinin yıkımına neden olarak safra sekresyonuna engel olup kolestaza neden olur. Safra asitlerinin hücre içindeki birikimi de apoptozise neden olur. Bu durumda üçüncü mekanizma olarak apoptozis söz konusu olmaktadır. Hücre zedelenmesi ile uyarılan immün sistem sitokinleri (TNF gibi) aktifleşip, hücre içi kaspazları tetikleyerek apoptozisi tetikler. Karaciğer hasarına neden olabilen dördüncü mekanizma ise immün mekanizmadır. İlaçlar küçük moleküllerdir ve immün cevap oluşturamazlar. Ancak biyotransformasyon sonucu p450 enzim reaksiyonları sırasında oluşan ara metabolitler enzimlere bağlanıp “addukt” denilen antijen gibi algılanan bileşikler oluştururlar. Bu bileşiklerin hepatosit yüzeyine taşınması ile antikor oluşumu ve humoral immünite uyarılır. Direkt T hücre cevabı ile sitolize de neden olurlar. Son olarak mitokondriyal disfonksiyonda hasara neden olan mekanizma olarak tanımlanmaktadır ve bu yolla oluşan hasar 3 şekilde gerçekleşir. Yağ asitlerinin beta oksidasyonunun inhibisyonu, solunum zinciri enzimlerinin inhibisyonu veya doğrudan mitokondriyal DNA’yı etkiler. Serbest yağ asitleri metabolize olamayıp, laktat ve reaktif oksijen radikallerinin birikimine yol açar. Bu radikaller mitokondriyal DNA’yı zedeler. Bu 3 olay sonucunda hücrede aerobik metabolizmada sıkıntı başlar ve anaerobik metabolizma ile laktik asidoz ve trigliserid birikimi olur (Kamal ve French, 2006; Jaeschke ve diğerleri, 2002).

Sonuç olarak toksik karaciğer hastalıkları temel olarak hepatositleri, safra duktuslarını, vasküler sistemi, sinuzoidal hücreleri ve hatta Kupffer hücrelerini etkileyerek karaciğerde çeşitli morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur (Kaplowitz, 2004; Goodman ve Ihsak, 2006).

Çalışmamızda yüksek doz A vitamini verilen gruplarda karaciğer dokularında sinüzoidal dilatasyon, nekroza giden hücreler, granüler ve vakuoler dejenerasyon ve karaciğer yağlanması gözlemlenmiştir. Yukarıda verilen bilgilere göre yüksek doz A vitamini sonucu hücre içi iyon dengesi bozulmuştur. Bununla birlikte hücrede şişme, parçalanma ve hücre yıkımı gerçekleşmiştir. Aynı zamanda safra kanaliküllerinden sorumlu proteinlerin hasar görmesi ile safra sekresyonu engellenmiş ve safra asitlerinin hücre içinde birikmesi ile hücrelerde hipertrofi ve hücre ölümü gözlemlenmiştir.

6. SONUÇ

Deneysel çalışmamızda hamilelik boyunca sıçanlara verilen yüksek doz A vitamini; yüksek doz A vitamini ile birlikte verilen B12 vitamini, folik asit ve L-karnitin yenidoğan karaciğer, beyin ve göz dokuları histolojik olarak incelendi. Grupların kilo, kuyruk boyu, kafa çapı, ekstremitte ölçümleri, beyin hacimleri, karaciğer özkütelleri ve göz ağırlıkları ölçüldü.

Histolojik bulgular sonucunda;

- İlaç verilen 6 grup incelendiğinde karaciğerdeki hasar histolojik olarak ciddi boyutlarda görülmedi. Beyin dokusunda interstisyel alanda ödeme rastlanırken; göz dokusunda ise retina dekolmanı gözlemlendi. B12 vitamini, folik asit ve L-karnitin verilen gruplarda ise yüksek doz A vitamini verilen gruba göre anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi.

Makroskopik bulgular sonucunda ise;

- Grupları kilolarına göre karşılaştırdığımızda B12 vitamini verilen grubun kontrol grubuna yakın olduğu gözlemlendi.
- Grupların kuyruk boyu, kafa çapı ve göz ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında ciddi boyutlarda farklılık gözlemlenmedi.
- Gruplar ekstremitte ölçülerine göre karşılaştırıldığında B12 vitamini ve L-karnitin verilen grubun kontrol grubuna yakın olduğu izlendi.
- Beyin hacimleri ve karaciğer özkütellerinin karşılaştırılması sonucunda ise yalnızca L-karnitin verilen grubun değerlerinin kontrol grubuna yaklaştığı gözlemlendi.

Hamilelerde yüksek doz A vitamini kullanımı sonucu oluşan malformasyonlara B12 vitamini, folik asit ve L-karnitin etkisi ile ilgili daha kesin bilgilere ulaşmak için daha uzun süreli çalışmalar yapılabilir ve daha fazla parametreler çalışmaya eklenebilir.

KAYNAKÇA

Akar, Yeşim ve Gazioglu, A. (2006). Relationship between vitamin A and beta-carotene levels during the postpartum period and fertility parameters in cows with and without retained placenta. *Bulletin- Veterinary Institute in Pulawy*. 50. 93-96.

Aktuğ, H., Yurtseven, M. E., Göl, M. (2001). Maternal Olarak Yüksek Doz Retino Asetat Uygulanımını Takiben, Sıçan Hipokampus CA1 Hasarlanmasının Kantitatif Değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi*, (2):83-6.

Arıncı K. ve Elhan A. (2006). *Anatomi* (4. Baskı). Ankara, Günes Kitabevi.

Arifoğlu Y (2021). *Her Yönüyle Anatomi* (3. Baskı). İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri.

Aslan D. (2017). *Orta ve yüksek dozlarda A vitamininin fetal sıçan karaciğeri üzerindeki etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

Atalar, M. H. (2019). Beyin Gelişimi ve Miyelinasyon. *Türk Radyoloji Seminerleri*, 7(3):294-305.

Attanasio, A. F., Shavrikova, E., Blum, W. F., Cromer, M., Child, C. J., Paskova, M. ve Shalet, S. M. (2004). Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH- deficient patients. *Endocrine: International Journal Of Basic and Clinical Endocrinology*, 89(10):4857–4862

Avşar, A. Y., Taş, E., ve Akçay, G. (2013). B-12 vitamini ve infertilite. *Ankara Medical Journal*, 13(2), 82-84.

Baysal A. (2014). *Beslenme* (15.Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınları.

Bayramiçli, M. (2005). *Deneyisel Mikrocerrahi* (1. Baskı). İstanbul: Argos Yayınları.

Benes, F. M., Turtle, M., Khan, Y., ve Farol, P. (1994). Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Archives of General Psychiatry*, 51(6), 477-484.

Boggs, J. M. (2006). Myelin basic protein: a multifunctional protein. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 63, 1945-1961.

Bowles, J., & Koopman, P. (2007). Retinoic acid, meiosis and germ cell fate in mammals. *The Company of Biologist*. 134(19), 3401-3411. doi:10.1242/dev.001107

Önal, B. (2021). Gebelikte kullanılan besin takviyeleri ve vitaminler. *Biruni Sağlık ve Eğitim Bilimleri Dergisi*, (7), 1-3.

Bülbül, S., Sürücü, M., Aşık, G. (2014). Vitamin kullanım alışkanlıkları ve etkileyen faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 57.4: 241-245.

Bystron, I., Blakemore, C., & Rakic, P. (2008). Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(2), 110-122.

Carlson B.M. (2014). *Human Embryology and Developmental Biology* (5th edition). Mosby Elsevier, 200–740 p.

Carmel, R. (2008). Kobalamin (B12 vitamini) eksikliğini nasıl tedavi ederim?. *Amerikan Hematoloji Derneği Dergisi* , 112 (6), 2214-2221.

Cihan, K. ve Çitil, M. (2007). Gebe İneklerde L-Carnitin uygulamalarının güç doğum, retentio secundinarium, endometritis ve mastitis üzerine etkilerinin araştırılması. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(1).

Dayı, T., ve Pekcan, G. (2019). Gebelerde Folik Asit Desteği ve Güncel Yaklaşımlar. *Food and Health*, 5(2), 128-138.

De Oliveira, R. C., ve Wilson, S. E. (2020). Descemet's Membrane Development, Structure, Function and Regeneration. *Experimental Eye Research*, 197, 108090.

Leslie P. Gartner, James Hiatt. Hücre Biyolojisi ve Histolojisi, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2016. 370

DelMonte, D.W. ve Kim, T. (2011). Korneanın Anatomisi ve Fizyolojisi. *Katarakt ve Refraktif Cerrahi Dergisi*, 37 (3), 588-598.

Doğan, M. ve Demirci, S. (2010). Vitamin B12 ve Nörolojik Hastalıklardaki Etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(1), 23-9.

Doğan, Z. (2012). *Gebe Ratlarda Siprofloksasin Kullanımının Fetal Beyin Gelişimi ve Morfolojik Yapı Üzerine Etkilerinin Araştırılması; quercetin'in olası koruyucu rolünün belirlenmesi*. Doktora Tezi. İnönü Üniversitesi, Malatya.

Douglas J G. (2019). *BRS Neuroanatomy* (6th ed). Philadelphia, Wolters Kluwer, 2019. p. 58–94.

Dökmeci İ. (2000). *Farmakoloji Temel Kavramlar*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri.

Drake, R., Vogl, A.W. ve Mitchell, A.W. (2009). *Öğrenciler İçin Gray'in Anatomisi*, Elsevier Sağlık Bilimleri (e-kitap).

Ede, G., ve Ayaz, A. (2016). B12 Vitamini ve Folik Asidin Adipozite Üzerine Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(1), 47-54.

Elhan A., Arıncı K. (2020). *Anatomi* (7.baskı) Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, s. 314-46

Sencer E. ve Orhan Y. (2005). *Beslenme*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.

Esrefoglu M. (2016). *Histoloji* (2. Baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri.

Fettman, M. (2001) *Nutritional Pharmacology* (8th ed.). Blackwell Publishing Professional.

Gartner L. P., Hiatt J. (2016). *Hücre Biyolojisi ve Histolojisi*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.

Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L., ve Rapoport, J. L. (1996). Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Development: Ages 4–18. *Cerebral cortex*, 6(4), 551-559.

Goodman Z, Ihsak K. (2006). *Medical Diseases of The Liver* (4th ed). Elsevier: Churchill Livingstone.

Götz, M., ve Barde, Y. A. (2005). Radial glial cells: Defined and majorintermediates between embryonicstem cells and cns neurons. *Neuron*, 46(3), 369-372.

Güler, B., Bilgiç, D., Okumuş, H. ve Yağcan, H. (2019). Gebelikte Beslenme Desteğine İlişkin Güncel Rehberlerin İncelenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 12(2), 143-151.

Güneyli, U. (1976). Vitamin A: Tanımı Etkinliği ve Gereksinme. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 5(1), 55-66.

Hacıaloğulları, M. (2005) Interleukin-12'nin Embriyonik Vitellus Kesesi Damarlanması Üzerine Etkileri, *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 14 (3) 221-244.

Hiemstra, I. H., Beijer, M. R., Veninga, H., Vrijland, K., Borg, E. G., Olivier, B. J., ve Haan, J. M. (2014). The identification and developmental requirements of colonic CD 169+ macrophages. *Immunology*, 142(2), 269-278.

Huang, F. (2008). Effects of retinoic acid on morula-stage embryo development in mice. *Chang Gung Medical Journal*, 31(1), 44.

Jaeschke, H., Gores, G. J., Cederbaum, A. I., Hinson, J. A., Pessayre, D., ve Lemasters, J. J. (2002). Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological Sciences*, 65(2), 166-176.

Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. (2006). Aytekin Y., Solakoğlu S. (editors). *Temel Histoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 161–188 p.

Kabaran, S., ve Ayaz, A. (2013). Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 70(2), 103-112.

Kamal, M. A., ve French, S. W. (2004). Drug-induced increased mitochondrial biogenesis in a liver biopsy. *Experimental and Molecular Pathology*, 77(3), 201-204.

Kaplowitz, N. (2004). Drug-induced liver injury. *Clinical Infectious Diseases*, 38(Supplement_2), S44-S48.

Karahan, E., Zengin, M. O., Aydin, R., Ozturk, T., Kaya, M., Kocak, N., ve Kaynak, S. (2015). Correlation of choroidal thickness with serum cortisol level. *Clinical and Experimental Optometry*, 98(4), 362-365.

Kels, B. D., Grzybowski, A., ve Grant-Kels, J. M. (2015). Human ocular anatomy. *Clinics in Dermatology*, 33(2), 140-146.

Khan, K. M., & Jialal, I. (2018). Folic acid deficiency. *StatPearls Publishing*.

Koyuncu, O., Urfalı, S., Polat, S., Hakimoğlu, S., ve Akkurt, Ç. Ö. (2019). Oral L-karnitin kullanan hastada tedavi yaklaşımımız. *The Medical Journal of Mustafa Kemal University*, 10(38), 105-107.

Kuruş M. (2020). *Histoloji Teknikler-Hücre-Doku-Sistemler Moleküller-Laboratuvar-Klinik Yönleriyle Yaklaşımlar*. Ankara: Akademisyen Kitabevi.

Levi, A. S., ve Wolf, G. (1969). Purification and properties of the enzyme ATP-sulfurylase and its relation to vitamin A. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology*, 178(2), 262-282.

Lucock, M. (2000). Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Molecular Genetics and Metabolism*, 71(1-2), 121-138.

Malkoç, İ. (2006). Göz Küresinin Tabakaları: Anatomik ve Histolojik Bir Derleme. *The Eurasian Journal fo Medicine*, 38, 124-129.

Mannis, MJ ve Holland, EJ (2021). Kornea, E-Kitap . *Elsevier Sağlık Bilimleri*.

McMullin, M. F., Young, P. B., Bailie, K. E. M., Savage, G. A., Lappin, T. R. J., ve White, R. (2001). Homocysteine and methylmalonic acid as indicators of folate and vitamin B12 deficiency in pregnancy. *Clinical & Laboratory Haematology*, 23(3), 161-165.

McDowell, L. R. (2000). Vitamins in animal and human nutrition. *John Wiley & Sons*.

McEldrew, E. P., Lopez, M. J., ve Milstein, H. (2018). Vitamin A. *StatPearls Publishing*.

McGavin, MD ve Zachary, JF (2006). Veteriner hastalığının patolojik temeli . *Elsevier Sağlık Bilimleri*.

McNulty, B., McNulty, H., Marshall, B., Ward, M., Molloy, AM, Scott, JM, ve Pentieva, K. (2013). Gebeliğin ilk trimesterinden sonra devam eden folik asidin etkisi: ikinci ve üçüncü trimesterde folik asit takviyesiyle ilgili randomize bir çalışmanın bulguları. *Amerikan Klinik Beslenme Dergisi* , 98 (1), 92-98.

Güran, Ş., ve Çoban, Z. D. (2012). Nöral Tüp Defektinde Etkilenen Mekanizmalar, Hastalığın Moleküler Biyolojisi ve Genetiği. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 21(4), 224-229.

Miller JW. (2012) “*Neurological and Cognitive Dysfunction*”, *Encyclopedia of Human Nutrition* (Third Edition).

Moore KL, Persaude TVN, Torchia MG. (2016). *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi* (10.baskı) , İstanbul:. Nobel Tıp Kitabevleri.

Muir, KW, Jin, J. ve Freedman, SF. (2004). Çocuklarda merkezi kornea kalınlığı ve göz içi basıncı ile ilişkisi. *Oftalmoloji* , 111 (12), 2220-2223.

Nickla, D. L., ve Wallman, J. (2010). The multifunctional choroid. *Progress in Retinal and Eye Research*, 29(2), 144-168.

Okonkwo, J. (2009). Effects of breed and storage duration on the beta-carotene content of egg yolk. *Pakistan Journal of Nutrition*, 8(10), 1629-1630.

- Özbağ D. (2021). *İnsan*, (2. Baskı). İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Özdek, Ş., ve Özmen, M. C. (2021). *Ocular Anatomy*. Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- Pauken, C.M., Laborde, J.B., Bolon B. (2000). Retinoic acid acts during periimplantational deveiopment to brain formation. *Ege Tıp Dergisi* 40 (2): 83 - 86.
- Constable, P. D., Hinchcliff, K. W., Done, S. H., ve Grünberg, W. (2016). Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. *Elsevier Health Sciences*.
- Dudek R. W. (2016) *Embriyoloji* (6. Baskı). İstanbul: İstanbul Kitapevi.
- Ross M.H. ve Pawlina W. (2017). *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas: İlişkili Hücre Biyolojisi ve Moleküler Biyoloji ile*. Baykal B. (editör). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Rush, E. C., Katre, P., ve Yajnik, C. S. (2014). Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(1), 2-7.
- Karakaş S. (2020). *Anatomi* (2.Baskı). Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
- Sadler T.W. (2011). *Medikal Embriyoloji*. Ankara, Palme Yayıncılık.
- Schubert, H.D. (2005). Genç ve erişkin hastalarda koroid kolobomlarının yapısal organizasyonu ve retina dekolmanı mekanizması. *Amerikan Oftalmoloji Derneği'nin İşlemleri*.
- Seymen, C. M. (2015). Kronik Cep Telefonu Radyasyonu ve Koruma Amaçlı Kullanılan Melatonin'in Beyin ve Beyincik Üzerine Etkilerinin Farklı İnceleme Yöntemleri Kullanılarak Araştırılması, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- Sezgin, Y., Kartal, M. ve Güldal, A. (2018). B12 vitamini eksikliği olan hastalarda serum alfa-1-antitripsin ve B12 vitamini düzeylerinin karşılaştırılması. *Klinik ve Analitik Tıp Dergisi*, 9 (3).
- Skosyreva, A. M. (1989). Comparative evaluation of the embryotoxic effect of various antibiotics. *Antibiotics and Chemoterapy*, 34(10), 779-782.
- Standring, S., Ellis, H., Healy, J., ve Williams, A. (2016). *Gray's Anatomy: Anatomical Basis Of Clinical Practice(41th Edition)*. London: Churchill Livingstone.
- Sultan, P. (2018). Retina ven dal tıkanıklığı ve santral retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde bevacizumab kullanımının etkisi , *Cerrahpaşa Medical Journal*.

Şimşek, H., Karaağaç, Y., Tunçer, E., ve Yardımcı, H. (2021). Gebelikte folik asit, B12 vitamini, D vitamini ve iyot destekleri kullanmak gerekli midir? Olası riskler. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Medical Journal*, 16(3), 439-447.

Şimşek, N., Karadeniz, A., ve A.G., B. (2009). Ratlarda periferik kan hücreleri üzerine L-karnitin, arı sütü ve nar çekirdeğinin etkileri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1).

Taşkale, M. G., Kumbasar, A. B., Osman, Ü. N., & Yaflar, N.(2005). Erişkinlerde Growth Hormon Tedavisi. *Medical Journal of Bakirkoy*.

Tekin, T., ve Ayaz, A. (2020). L-Karnitin Depresyon Üzerinde Etkili Midir?. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(1), 100-106.

Turhan, E. (2015). Nöral tüp defektlerinin etyolojik analizi. *Balkan Medical Journal*.

Turvey, T. A., ve Golden, B. A. (2012). Orbital anatomy for the surgeon. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 24(4), 525-536.

Tuzcu, M. S., Benli, A. R., ve Kumbasar, A. (2018). B12 Vitamin Eksikliğinin Etiyolojisinin Araştırılması ve B12 Vitamin Düzeyi ile MCV, Homosistein, Folat Düzeyleri ve Tiroid Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişkinin Saptanması. *Bozok Tıp Dergisi*, 8(1), 25-30.

Türker, A. ve Yüksel, O. (2019). Beslenmede Vitaminlerin Önemi. *Beslenme ve Obezite*, 7.

Uslu, S., ve Bülbül, A. (2011). Neonatoloji bakış açısı ile prematüre retinopatisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45(4), 142-152.

Üçüncü İ.S. , Ergen G., Arıkan H. (2014). *Histoloji* (4. Baskı). İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi.

Van Setten G.B., Stachs O., Dupas B., Turhan S.A., Seitz B., Reitsamer H. (2020). High Molecular Weight Hyaluronan Promotes Corneal Nerve Growth in Severe Dry Eyes. *Journal of Clinical Medicine*, 9 (12).

Vishram S. (2017). *Textbook of Clinical Embryology* (Second Edition). Elsevier.

Waschke, J., Böckers, T. M., Paulsen, F., ve Sargon, M. F. (2017). *Sobotta Anatomi Konu Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri.

Yangılar, F. (2021). L-Karnitin beslenme ve sağlık açısından değerlendirmesi. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 1(1).