

# UYGULAMALI BİLİMLERDE GÜNCEL ÇALIŞMALAR-II

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL  
Doç. Dr. Osman YILMAZ



# UYGULAMALI BİLİMLERDE GÜNCEL ÇALIŞMALAR-II

## EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL

Doç. Dr. Osman YILMAZ

## YAZARLAR

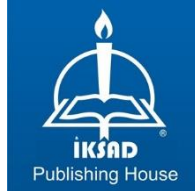
Prof. Dr. Fatmagül YUR

Doç. Dr. Osman YILMAZ

Doç. Dr. Veysel YÜKSEK

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL



Copyright © 2024 by iksad publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed  
or transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or  
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,  
except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other  
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic  
Development and Social  
Researches Publications®  
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)  
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75  
USA: +1 631 685 0 853  
E mail: iksadyayinevi@gmail.com  
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.  
Iksad Publications – 2024©

**ISBN: 978-625-378-108-8**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
December / 2024  
Ankara / Türkiye  
Size = 16x24 cm

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....1

## CHAPTER I

### ARTIFICIAL INTELLIGENCE-ASSISTED VETERINARY ANATOMY: THE ROLE OF DIGITAL TRANSFORMATION IN EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE

Assoc. Prof. Dr. Osman YILMAZ.....3

## BÖLÜM II

### A VİTAMİNİ, HASTALIK VE ÖLÜM

Prof. Dr. Fatmagül YUR.....31

## BÖLÜM III

### β-KAROTEN OKSİJENAZ 2 (BCO2) GENİ VE VERİMLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL.....49

## BÖLÜM IV

### ANTI-MÜLLERİAN HORMON (AMH)

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER.....61

## BÖLÜM V

### DNA HASARI ve ONARIM MEKANİZMALARI: HR ve NHEJ

Doç. Dr. Veysel YÜKSEK.....75



## ÖNSÖZ

Bilim dünyası, son yıllarda hızla gelişen teknolojik yenilikler ve disiplinler arası iş birliğiyle önemli bir dönüşüm yaşamaktadır. Bu süreç, farklı uzmanlık alanlarını bir araya getiren multidisipliner yaklaşımların değerini daha da artırmıştır. Elinizdeki bu kitap, bilimsel iş birliğini teşvik etmek, yeni fikirlerin ve bakış açılarının doğmasına katkıda bulunmak amacıyla hazırlanmıştır.

Bu eser, farklı alanlarda uzmanlaşmış bilim insanlarının bilgi ve deneyimlerini bir araya getirerek, bilimsel kültürün zenginleşmesine ve çok yönlü bir bakış açısının oluşmasına olanak sağlamayı hedeflemektedir. Kitap, yalnızca akademik literatüre katkı sunmayı değil, aynı zamanda disiplinler arasında güçlü bir köprü kurarak yeni ufuklara kapı aralamayı da amaçlamaktadır.

Bu kıymetli eserin ortaya çıkmasında katkı sunan tüm bilim insanlarına gönülden teşekkür ediyoruz. Ayrıca, kitabın mizanpaj ve düzenleme süreçlerine emeği geçenlere ve basım sürecinde her türlü desteği sağlayarak, bu çalışmayı hayata geçiren İKSAD Yayınevi'ne derin şükranlarımızı sunuyoruz.

Okuyucularımıza, bu kitabın, bilimsel keşiflere ilham kaynağı olmasını ve yeni çalışmalara ışık tutmasını temenni ederiz.

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL

Doç. Dr. Osman YILMAZ



## CHAPTER I

### ARTIFICIAL INTELLIGENCE-ASSISTED VETERINARY ANATOMY: THE ROLE OF DIGITAL TRANSFORMATION IN EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE

Assoc. Prof. Dr. Osman YILMAZ<sup>1\*</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567053>

---

1. Assoc. Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Anatomy, Van, Türkiye. [osmanyilmaz@yyu.edu.tr](mailto:osmanyilmaz@yyu.edu.tr), ORCID ID: 0000-0003-2013-9213 (\*Corresponding Author).





## INTRODUCTION

Artificial intelligence (AI) is revolutionizing veterinary anatomy by introducing groundbreaking advancements in both education and clinical applications (Choudhary et al., 2024). In education, AI-powered 3D modeling and simulation tools allow students to explore the intricate structures of animal bodies in remarkable detail. Virtual dissection technologies provide opportunities to examine the anatomy of various species in a virtual environment, free from ethical concerns. These innovations not only accelerate the learning process but also enhance access to information for students (Choudhary et al., 2023; Shah et al., 2024; Saini et al., 2024; Lazarus et al., 2024).

In clinical practice, the diagnostic power of AI has become an indispensable tool for veterinarians. Data from imaging techniques like radiography, ultrasound, and MRI can be analyzed using AI algorithms to enable faster and more accurate diagnoses. AI-based segmentation methods facilitate detailed analysis of bone and organ structures, aiding in the identification of abnormalities (Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Akinsulie et al., 2024). These capabilities are particularly valuable for surgical planning and minimizing risks. Moreover, robotic surgical systems powered by AI allow for greater precision in complex and delicate procedures (Ogilvie, 2023; Saeed et al., 2023).

Beyond diagnostics and surgery, AI's ability to analyze large datasets supports predictive modeling for disease trends. This contributes significantly to the development of preventive healthcare strategies and disease management in veterinary medicine. Overall, AI offers innovative solutions across education, diagnostics, and surgical fields, accelerating the evolution of veterinary anatomy and enhancing the efficiency of animal healthcare services (Ali, 2023; Oliver Broome, 2024).

AI, in essence, refers to the simulation of human-like thinking, learning, problem-solving, and decision-making abilities in computer systems. These processes rely on complex algorithms and have witnessed significant advancements alongside technological progress. Veterinary anatomy, the study of animal body structures, stands as a pivotal area influenced by AI. As a foundational discipline in veterinary education, it equips students with the knowledge to understand animal anatomy and develop diagnostic skills. This

encompasses the study of anatomical characteristics, organ systems, and tissues, which collectively support accurate diagnoses and treatment planning (Dyce et al., 2010; Choudhary et al., 2024).

This study focuses on the transformative impact of AI in veterinary anatomy, particularly its applications in education, research, and future trends. For example, AI algorithms integrated with image processing techniques assist veterinarians in interpreting radiological images with greater precision. Furthermore, leveraging big data analytics and machine learning models enables the detection of specific disease types and optimization of treatment protocols. To fully harness these benefits, a solid understanding of AI concepts—such as deep learning, artificial neural networks, and genetic algorithms—is essential. Similarly, expertise in veterinary anatomy, including the skeletal, muscular, internal organ, and nervous systems of animals, is crucial for the effective application of AI in this field (Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Akinsulie et al., 2024).

In conclusion, AI holds immense potential in veterinary anatomy, supporting diagnostic accuracy, expediting research, and paving the way for groundbreaking advancements in veterinary medicine. Its integration into education and clinical practice is essential for continued progress. Future AI-supported veterinary anatomy programs and research initiatives are likely to drive significant improvements in the field, enhancing the effectiveness of animal healthcare services. By introducing innovative perspectives and improving the precision of complex diagnostics, AI reduces the workload on veterinarians while enabling superior patient care.

The development and widespread adoption of AI-based technologies present new opportunities and innovations in veterinary anatomy, enhancing its scientific growth and clinical applications. These advancements promise to improve diagnostic processes, optimize treatment plans, and ultimately elevate animal health and welfare. Supporting AI integration in veterinary anatomy education and research is vital to fostering these benefits. Through this, the veterinary field can achieve higher-quality care, enabling animals to enjoy better lives while strengthening human-animal relationships. Advancements in AI applications within veterinary anatomy will undoubtedly contribute to the progress of animal health and well-being, further enriching the field and expanding its horizons (Choudhary et al., 2024).

These studies could pave the way for innovations in veterinary medicine and contribute to improving animal health care access. Therefore, it is crucial to increase the use of artificial intelligence (AI) in veterinary anatomy and support further research in this field. New technologies and applications can help veterinarians enhance communication with their patients and improve treatment processes. AI-based systems offer the potential for better diagnostic procedures in veterinary anatomy and assist veterinarians in developing their skills. As a result, it is necessary to integrate AI into veterinary anatomy education and promote research in this area. AI-supported veterinary anatomy programs can aid students in understanding the anatomical structure of animals' bodies and developing diagnostic skills. To fully realize the potential of AI in veterinary medicine, supporting research and improving technology is essential. This will enable veterinarians to achieve more accurate diagnoses and better protect animal health. Applications of AI in veterinary anatomy can introduce new diagnostic methods and treatment options, ultimately improving the quality of care provided by veterinarians and significantly enhancing animal welfare. The development and use of AI-based systems can make veterinarians' daily practices more efficient and significantly improve patient outcomes. AI holds great potential in the field of veterinary anatomy and could offer numerous opportunities for advancing animal health and welfare in the future. Veterinarians can use AI technologies to refine diagnostic processes and optimize treatment plans, leading to improved monitoring and treatment of animal health conditions (Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Akinsulie et al., 2024; Choudhary et al., 2024).

In summary, artificial intelligence is making significant contributions to various clinical fields and applications in veterinary anatomy and medicine, from education to diagnostics and treatment practices. It is particularly accelerating scientific advancements in anatomy and surgery by providing innovative solutions and practical applications, thereby improving the effectiveness of animal health services (Choudhary et al., 2024).

## **1. What is Artificial Intelligence?**

AI refers to the simulation of human intelligence by computer systems. This technology enables machines to perform complex cognitive tasks such as learning, reasoning, problem-solving, language comprehension, and decision-

making. First introduced at the Dartmouth Conference in 1956, the concept of AI has since evolved rapidly. Today, AI encompasses numerous subfields, including machine learning (ML), deep learning (DL), and natural language processing (NLP), offering transformative potential across various aspects of life (Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Akinsulie et al., 2024).

## 2. Applications of AI in Veterinary Medicine

AI has become increasingly vital in veterinary medicine, providing innovative solutions and applications in areas such as disease diagnosis, treatment planning, drug development, and improving animal welfare. For instance, machine learning algorithms help veterinarians analyze medical imaging data, such as X-rays and ultrasounds, with greater speed and accuracy. Additionally, AI-driven software is employed for patient record management, inventory control, and enhancing operational efficiency in veterinary hospitals. These applications empower veterinarians by providing comprehensive data, enabling more informed decision-making (Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Akinsulie et al., 2024).

## 3. AI Applications Across the Animal Life Cycle

AI plays a pivotal role throughout various stages of an animal's life cycle. Below are key applications at each stage (Zilverschoon et al., 2019; Ezanno et al., 2021; Hatcher et al., 2021; Appleby & Basran, 2022; Pereira et al., 2023; Bouchemla et al., 2023; Choudhary et al., 2023; Owens et al., 2023; Saeed et al., 2023; Akinsulie et al., 2024; Albadrani et al., 2024; Ancheta et al., 2024; Zhang et al., 2024):

### a. Neonatal and Juvenile Stage

- **Health Monitoring:** AI-powered sensors and image processing systems track vital signs like heart rate, body temperature, and respiration, enabling early detection of issues.
- **Growth Tracking:** Machine learning algorithms analyze growth metrics such as weight and size, identifying deviations from healthy growth patterns.

- **Disease Diagnosis:** AI aids in identifying congenital conditions through imaging technologies like X-rays, ultrasounds, and genetic screenings.

### **b. Adolescent Stage**

- **Behavior Analysis:** AI systems monitor activities and behaviors, detecting early signs of stress or behavioral disorders.
- **Nutrition Optimization:** AI tools create individualized dietary plans based on growth needs and metabolic characteristics.
- **Early Training and Enrichment:** AI-assisted robotic devices offer educational and interactive exercises, fostering cognitive and social development.

### **c. Adult Stage**

- **Reproductive Management:** AI supports heat detection, pregnancy monitoring, and optimization of breeding programs.
- **Herd Management:** For livestock, AI systems track movement, health, and productivity, improving welfare and farm efficiency.
- **Disease Prevention and Management:** Predictive analytics models forecast outbreaks of zoonotic or herd diseases, facilitating timely intervention.

### **d. Senior Stage**

- **Chronic Disease Management:** AI optimizes medication protocols and monitors health trends for age-related conditions like arthritis and diabetes.
- **Mobility Support:** AI-driven prosthetics and mobility aids enhance the quality of life for animals with physical impairments.
- **Cognitive Decline Tracking:** Behavioral analysis identifies signs of cognitive dysfunction or age-associated diseases.

### **e. End-of-Life Care**

- **Pain Assessment:** AI tools evaluate pain levels by analyzing facial expressions, vocalizations, and posture, aiding compassionate care decisions.
- **Palliative Care Planning:** AI helps design care protocols that balance comfort and quality of life during the final stages.
- **Ethical Euthanasia Support:** Predictive models guide veterinarians and owners in making humane end-of-life decisions.

## **4. The Brief Importance of Veterinary Anatomy in Veterinary Medicine**

Veterinary anatomy is the study of animal body structures, including the placement, characteristics, and functions of organs. As a foundational discipline, it plays a crucial role in animal health and welfare. From surgical procedures to clinical diagnoses, anatomical knowledge is indispensable. It also serves as a cornerstone in veterinary education, equipping students with the understanding necessary for accurate diagnoses and effective treatment planning. Without anatomical expertise, developing precise therapeutic strategies would be impossible (Dyce et al., 2010; Choudhary et al., 2023; Choudhary et al., 2024).

## **5. Interaction Between Veterinary Anatomy and AI**

Veterinary anatomy is an ideal field for leveraging AI due to its need for detailed understanding, modeling, and analysis of anatomical structures. AI provides significant advantages over traditional methods by enabling faster and more precise results. For example, image processing technologies facilitate the creation of 3D anatomical models, improving veterinarians' comprehension of complex structures. These models are crucial for surgical planning and providing in-depth anatomy education to students. Furthermore, AI-driven simulations and virtual reality (VR) applications mark the beginning of a new era in veterinary anatomy education (Zilverschoon et al., 2019; Choudhary et al., 2023; Patra et al., 2023; Lazarus et al., 2024; Saini et al., 2024).

## 6. Types of AI Technologies Used in Veterinary Anatomy

Several AI technologies are employed in veterinary anatomy (Zilverschoon et al., 2019; Ali, 2023; Blázquez-Llorca et al., 2023; Hooper et al., 2023; Patra et al., 2023; Choudhary et al., 2023; Choudhary et al., 2024):

- **Machine Learning (ML):** Aids in diagnosing diseases by analyzing medical imaging like X-rays and MRIs.
- **Deep Learning (DL):** Processes complex data for applications such as 3D modeling and anatomical analysis.
- **Image Processing:** Automates recognition and classification of anatomical structures, simplifying diagnostic workflows.
- **Natural Language Processing (NLP):** Analyzes patient records to contribute to clinical decision support systems.
- **Virtual Reality (VR):** Provides students with interactive learning experiences in veterinary anatomy.

These technologies enhance the precision, efficiency, and effectiveness of veterinary practices, while positively impacting animal health and welfare.

## 7. The Use of Artificial Intelligence (AI) in Veterinary Anatomy

### 7.1. Artificial Intelligence in Veterinary Education

The significance of AI technology in veterinary anatomy education is steadily increasing. Its application in education aims to provide students with a more effective, efficient, and interactive learning experience. Below are some of the key contributions of AI to veterinary anatomy education:

**1. Realistic Simulations and Virtual Models** AI-powered 3D modeling and simulations allow students to examine anatomical structures in a virtual environment. Replacing traditional cadaver usage with virtual models reduces ethical concerns and minimizes the need for physical materials (Appleby & Basran, 2022; Choudhary et al., 2023; Albadrani et al., 2024; Lazarus et al., 2024; Saini et al., 2024; Shah et al., 2024).



- **Simulation and 3D Modeling:** AI creates three-dimensional (3D) models and simulations for anatomy education, enabling students to explore the structure and function of animal bodies more closely. This approach simplifies the understanding of complex anatomical structures (Zilverschoon et al., 2019; Patra et al., 2023).
- **Virtual Dissections:** AI makes virtual dissections possible as an alternative to traditional cadaver dissections. Students can study structures in detail within digital platforms, fostering a more ethical learning environment (Zilverschoon et al., 2019; Patra et al., 2023).
- **Virtual Reality (VR) and Augmented Reality (AR) Applications:** VR and AR technologies offer versatile advantages over traditional methods, transforming education and research processes in veterinary anatomy. A detailed review of these technologies is as follows (Lee, 2012; Lee et al., 2013; Çevik Demirkan et al., 2016; Osorio-Echeverri et al., 2019; DeBose, 2020; Kardoğan, 2021):
  - ✓ **Virtual Reality (VR) Applications:** VR creates a fully digital environment that isolates users from the physical world. In veterinary anatomy, VR enables students and researchers to interactively explore complex anatomical structures (Osorio-Echeverri et al., 2019; DeBose, 2020).

#### **Use Cases:**

1. **Examination of Anatomical Models:** VR facilitates the detailed study of 3D organs, muscles, bones, and nervous systems. This approach helps students realistically understand spatial relationships between structures (Lee et al., 2013).
2. **Surgical Simulations:** Simulating surgical procedures in VR environments allows students to enhance their skills and surgeons to practice safely. It provides a secure space for managing potential complications during operations (Osorio-Echeverri et al., 2019; DeBose, 2020).

3. **Remote Learning:** Students without access to physical classrooms can participate in detailed anatomy lessons via VR devices (Çevik Demirkan et al., 2016).

**Advantages (Osorio-Echeverri et al., 2019; DeBose, 2020):**

- Anatomical structures can be repeatedly examined without causing damage.
  - The need for cadavers is reduced.
  - Student motivation for learning is enhanced.
- ✓ **Augmented Reality (AR) Applications:** AR combines the physical world with digital content, enriching veterinary anatomy education by overlaying digital information on physical materials (Lee, 2012; Lee et al., 2013; Çevik Demirkan et al., 2016; Kardoğan, 2021).

**Use Cases:**

**1. Layering on Anatomical Images:** Students can visualize muscle, vascular, and organ structures on real animal models or cadavers using digital overlays. These layers can be examined from various angles through mobile devices or AR glasses (Kardoğan, 2021).

**2. Application in Veterinary Clinical Training:** AR enables the visualization of internal organ locations and functions on the external anatomy of animals. Data from ultrasound or X-ray devices can also be visualized in AR environments (Lee, 2012; Lee et al., 2013).

**3. Interactive Learning:** Students can actively explore the anatomical details of animals using AR, making the learning process more engaging and interactive (Çevik Demirkan et al., 2016).

**Advantages (Lee, 2012; Lee et al., 2013; Çevik Demirkan et al., 2016; Kardoğan, 2021):**

- Enables interaction with real-world objects.
- A cost-effective and portable technology.
- Particularly suitable for fieldwork.

In conclusion, VR and AR technologies are powerful tools that make veterinary anatomy education more effective, economical, and accessible. These technologies not only provide theoretical knowledge but also enhance students' practical skills and understanding of complex structures. Investing in these technologies at veterinary faculties can contribute significantly to training better-equipped future veterinarians (Lee, 2012; Lee et al., 2013; Çevik Demirkan et al., 2016; Osorio-Echeverri et al., 2019; DeBose, 2020; Kardoğan, 2021).

**Table 1.** Comparison of VR and AR Technologies

<b>Feature</b>	<b>Virtual Reality (VR)</b>	<b>Augmented Reality (AR)</b>
<b>Environment</b>	A completely digital world	A blend of the real world and digital content
<b>Equipment</b>	VR headsets and controllers	AR glasses, mobile devices
<b>Level of Interaction</b>	High level of virtual interaction	Limited interaction with the real world
<b>Applications</b>	Detailed surgical simulations	Field and clinical training

**2. Personalized Learning and Feedback** AI can analyze each student's learning pace and level to create customized educational programs. This enables students to focus more on areas they need improvement. Additionally, AI-supported systems provide instant feedback, accelerating the learning process (Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Akinsulie et al., 2024).

**3. Precision in Assessment and Evaluation** AI-based evaluation tools can measure students' performance with greater accuracy. Automated assessment systems identify students' mistakes and help them understand the underlying reasons (Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Akinsulie et al., 2024).

**4. Visual Identification and Interactive Content** AI provides intelligent labeling systems that simplify the visual identification of anatomical structures. These systems help students learn complex anatomical details faster. Additionally, interactive content allows students to learn by experiencing the topics rather than passively consuming information (Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Akinsulie et al., 2024).

**5. Enhancing Learning Processes through Data Analytics** AI analyzes students' learning processes to identify their weaknesses and enables educators to focus on those areas. This approach improves the efficiency of the educational process and helps monitor student progress (Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Akinsulie et al., 2024).

In summary, the use of AI in veterinary anatomy education not only provides students with in-depth knowledge but also makes the learning process more interactive and personalized. As these technologies advance, they will play a significant role in enhancing the professional knowledge and skills of future veterinarians.

## **7.2. Diagnostic and Imaging Techniques**

In veterinary anatomy, AI plays a pivotal role in enhancing diagnostic accuracy, accelerating analysis processes, and improving clinical decision-making for veterinarians. Traditional diagnostic and imaging methods rely on the manual interpretation of data obtained from tools such as X-rays, ultrasounds, magnetic resonance imaging (MRI), and computed tomography (CT). However, these methods can be time-consuming and prone to human error. AI applications significantly contribute to this field by enabling faster, more precise, and objective analyses (Yamashita et al., 2018; Hackmann et al., 2019; Hennessey et al., 2022; Wilson et al., 2022; Pereira et al., 2023; Burti et al., 2024).

## **Key Applications of AI in Veterinary Imaging:**

1. **Image Analysis and Segmentation:** AI-powered imaging tools enhance the visibility and segmentation of complex anatomical structures in radiography, ultrasound, MRI, and CT scans. This improvement facilitates more accurate and rapid diagnoses by veterinarians (Zilverschoon et al., 2019; Patra et al., 2023).
2. **Anomaly Detection:** By comparing imaging results against normal anatomical structures, AI excels at identifying abnormalities. It is particularly effective in detecting variations in bone structures, organ sizes, and positions (Leary et al., 2022; Ali, 2023; Albadrani et al., 2024; Ancheta et al., 2024; Oliver Broome, 2024).

**Advantages of AI in Veterinary Diagnostics and Imaging:** AI provides the following key benefits in veterinary medicine (Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Akinsulie et al., 2024):

1. **Rapid and Accurate Diagnosis:** AI algorithms can quickly distinguish between normal and abnormal conditions based on animals' anatomical features. These analyses, often completed in seconds, streamline clinical decision-making processes.
2. **Reduced Error Rates:** AI systems detect subtle details in complex images that may be overlooked by the human eye. This capability minimizes false negatives and false positives, enabling veterinarians to achieve more reliable outcomes.
3. **Support in Treatment Planning:** Beyond diagnostics, AI can guide treatment by analyzing past case data to identify effective approaches for similar conditions. This support enables veterinarians to make more informed therapeutic decisions.
4. **Data Management and Storage:** AI offers efficient tools for organizing and analyzing patient data. These systems ensure that information is stored accessibly and retrievably, allowing veterinarians to quickly review historical data when needed.

In summary, AI-augmented imaging systems empower veterinarians to make more accurate diagnoses, reduce error rates, and develop well-informed treatment plans. As these technologies continue to evolve, they are expected to further enhance the efficiency and precision of diagnostic and therapeutic processes in veterinary medicine.

### **7.3. Veterinary Surgery and Planning**

AI is transforming veterinary anatomy and surgery, significantly enhancing diagnostic, treatment, and surgical planning processes. Some of the key advantages and importance of AI in veterinary surgery include (Ogilvie, 2023; Saeed et al., 2023; Albadrani et al., 2024):

1. **Precision Imaging Analysis:** AI-powered imaging and analysis tools can evaluate X-rays, ultrasounds, MRIs, and CT scans more quickly and accurately. This enables veterinarians to examine animal anatomy in greater detail, allowing for the early detection of abnormalities.
2. **Surgical Planning and Simulations:** AI supports surgical planning and procedures through 3D modeling and simulation techniques. By using AI-based software, veterinarians can simulate procedures before surgery, helping them create the most optimal surgical plans. This reduces error rates and enhances success rates, particularly in complex and delicate surgeries.
3. **Robotic Surgical Assistance:** AI enhances the precision and guidance of robotic surgical systems, making operations less invasive and quicker. In addition to robotic surgery, AI-driven robots assist surgeons in veterinary operations, improving the chances of successful interventions at critical stages.
4. **Diagnosis and Treatment Recommendations:** AI can analyze large datasets to provide veterinarians with diagnostic and treatment recommendations. This is especially helpful in diagnosing rare diseases or symptoms and optimizing treatment plans.
5. **Learning and Development Opportunities:** AI can also be utilized in veterinary education. Students can gain hands-on experience through virtual simulations of anatomical structures and surgical procedures.

These educational tools provide a safe environment for learning before applying skills in real operations.

In summary, AI is making veterinary anatomy and surgery faster, more accurate, and more precise, leading to more reliable and effective treatment processes. Continued development and implementation of AI will further improve patient safety and surgical success rates in veterinary medicine.

## **7.4 Clinical Data Analysis and Research**

In the field of veterinary anatomy, AI is becoming increasingly important in clinical data analysis and research (Ali, 2023). Several key factors contribute to this growing significance:

1. **Speed and Accuracy in Data Analysis:** Veterinary anatomy datasets can be large and complex, ranging from patient anatomical data to imaging results and clinical findings. AI algorithms can rapidly analyze these extensive datasets, uncovering patterns and relationships that accelerate diagnostic and treatment processes while improving accuracy. In veterinary anatomy research, AI analysis of large datasets enables the discovery of new information, contributing to a better understanding of disease origins and the development of treatment strategies (Ali, 2023; Oliver Broome, 2024).
2. **Imaging Analysis:** AI also brings significant innovations to veterinary imaging (e.g., X-rays, MRI, CT scans). Deep learning algorithms can automatically detect abnormal structures or diseases, enhancing the reliability of diagnoses. For example, AI can quickly identify masses in internal organs or damage to bone structures (Ezanno et al., 2021; Hatcher et al., 2021).
3. **Predictive Analysis and Decision Support Systems:** AI systems play a crucial role in predicting the prognosis of specific diseases and determining optimal treatment options. By analyzing genetic or environmental risk factors for a given disease, AI can calculate the likelihood of progression and recommend the most appropriate interventions (Albadrani et al., 2024).

4. **Research and Development:** AI offers powerful data analysis capabilities for research in veterinary anatomy and physiology. It aids in genetic analysis, understanding connections between biological structures, and advancing animal health. Additionally, AI accelerates the development and analysis of new drugs (Ezanno et al., 2021; Hatcher et al., 2021).
5. **Education and Simulation:** AI-powered simulation tools can be an essential resource in the education of veterinary anatomy students. These simulations allow students to gain detailed knowledge of animal anatomy and practice surgical procedures in a virtual setting, enhancing their practical skills (Choudhary et al., 2023; Saini et al., 2024).
6. **Machine Learning Algorithms:** Machine learning algorithms are fundamental tools used to analyze complex datasets in veterinary anatomy. The increasing digitalization of veterinary medicine, particularly in anatomical assessments and data-driven analyses, highlights the growing importance of machine learning. These algorithms offer speed, precision, and learning capacity that surpass traditional methods, making them crucial in modern veterinary practices (Cihan et al., 2017; Zilverschoon et al., 2019; Joslyn & Alexander, 2022; Ali, 2023; Blázquez-Llorca et al., 2023; Hooper et al., 2023; Owens et al., 2023; Patra et al., 2023).

**a. Applications of Machine Learning in Veterinary Anatomy:**

Machine learning stands out in various applications within veterinary anatomy. Some key areas include (Cihan et al., 2017; Zilverschoon et al., 2019; Ali, 2023; Blázquez-Llorca et al., 2023; Hooper et al., 2023; Patra et al., 2023):

- **Anatomical Image Analysis:** Common veterinary imaging techniques such as X-rays, ultrasound, MRI, and CT scans can be more efficiently analyzed using machine learning. For instance, convolutional neural networks (CNNs) are highly effective for segmenting these images and automatically identifying anatomical structures.



- **Disease Detection and Pathological Analysis:** Early diagnosis of abnormal anatomical structures in animals has become faster and more accurate with machine learning algorithms. Support vector machines (SVMs) and random forests (RF) are commonly used to automatically identify and classify pathological structures.
- **Analysis of Anatomical Variations Across Species:** Identifying and classifying anatomical differences between animal species is a critical area of study in veterinary anatomy. Clustering algorithms like K-means are frequently used in these analyses.
- **Education and Simulation:** Machine learning is used to create simulations for teaching complex anatomical structures to veterinary students. Virtual reality (VR) and AI-powered models offer innovative solutions in this field.

**b. Popular Algorithms in Veterinary Anatomy:** Various machine learning algorithms are employed in veterinary anatomy applications, each tailored to specific needs. Some notable algorithms include (Zilverschoon et al., 2019; Ali, 2023; Blázquez-Llorca et al., 2023; Çakmakçı et al., 2023; Hooper et al., 2023; Patra et al., 2023):

- **Convolutional Neural Networks (CNNs):** These are prominent in visual data analysis, such as detecting bone deformities or abnormalities in internal organs of animals.
- **Support Vector Machines (SVMs):** Effective with smaller datasets, SVMs are suitable for studies involving rare animal species or limited data.
- **Decision Trees and Random Forests:** These algorithms provide versatile and interpretable solutions for veterinary anatomical data.
- **Deep Learning Models:** Their ability to work with large datasets enables more detailed analysis of complex anatomical structures.

### c. Advantages of Machine Learning in Veterinary Anatomy:

- **Accuracy and Precision:** Machine learning reduces error rates and enhances accuracy in analyzing complex anatomical structures (Patra et al., 2023).
- **Time Efficiency:** Machine learning allows analyses that would typically take hours to be completed in minutes (Zilverschoon et al., 2019).
- **Expanded Scope:** It enables meaningful comparisons across a wide range of animal species and individuals (Ali, 2023).
- **Educational Benefits:** Simulations developed for veterinary students improve the learning experience by helping them better understand complex structures (Hooper et al., 2023).

**d. Future Potential of Machine Learning:** The integration of AI in veterinary anatomy will not only improve existing data analysis methods but will also offer new perspectives and approaches. In particular, more efficient solutions for large datasets, AI-supported clinical decision-making systems, and personalized treatment approaches will drive advancements in this field. Machine learning applications focused on various animal species will provide versatile potential for both education and clinical practice (Cihan et al., 2017; Zilverschoon et al., 2019; Ali, 2023; Blázquez-Llorca et al., 2023; Hooper et al., 2023; Patra et al., 2023).

In summary, AI in veterinary anatomy enhances efficiency by delivering faster, more accurate analyses, while also providing in-depth insights into treatment and research processes. This allows veterinarians to make more informed decisions and improve the quality of care.

## 7.5. Ethics and Security

In the field of veterinary anatomy, AI contributes significantly to ethical considerations and data security. The use of AI in veterinary medicine, particularly in anatomy, offers a balanced approach between animal welfare

and scientific advancement, helping to alleviate ethical concerns (Coghlan & Quinn, 2023; Zhang et al., 2024).

1. **Ethical Importance of Artificial Intelligence:** AI offers alternatives to traditional methods used in veterinary education, potentially improving animal welfare. In conventional anatomy training, surgical procedures or cadaver usage are commonly employed to study animal bodies. However, AI-supported virtual simulations and 3D modeling allow for continued education without causing harm to animals. These methods enable students to learn about anatomical structures and physiological processes in detail, without the need for live animals or cadavers. By reducing the need for animal experimentation, these innovations support ethical values (Zhang et al., 2024).
2. **Data Security in Artificial Intelligence:** The use of AI in veterinary anatomy, and veterinary medicine in general, requires training on large datasets, which often include sensitive animal health information, diagnostic data, and treatment histories. Therefore, data security is crucial. Security protocols and anonymization techniques help ensure the protection of private information about animal owners. Additionally, safeguarding AI systems is vital to prevent malicious access and ensure the integrity of the data (Coghlan & Quinn, 2023).
3. **Advancements Enabled by Artificial Intelligence:** AI offers innovative solutions in veterinary anatomy for areas such as diagnosis, education, and treatment planning. Image recognition technologies enable faster and more accurate identification of complex anatomical structures, while AI-assisted analyses reduce the workload of veterinary professionals, allowing them to provide more efficient services (Choudhary et al., 2024).

In summary, AI in veterinary anatomy not only offers a more sustainable and ethical approach to education but also ensures the reliability and confidentiality of data. As such, AI emerges as a pivotal technology in both the educational and practical aspects of veterinary medicine.

## **8. Future Predictions for Artificial Intelligence in Veterinary Anatomy**

The rapid advancements in AI technologies are beginning to make a profound impact in the field of veterinary anatomy. Specifically, AI applications in areas such as image processing, data analysis, and decision support systems have the potential to significantly enhance the diagnostic and treatment processes for veterinarians. For example, through 3D printing technology and computer-aided design techniques, highly accurate three-dimensional models of anatomical structures within animal bodies can now be created. These models can be used for both educational purposes and surgical planning (Bakıcı et al., 2019). Additionally, deep learning methods, such as convolutional neural networks (CNNs), have been successfully used to classify long bone images obtained from X-ray and CT scans, aiding in the diagnosis of fractures and diseases (Bakıcı et al., 2019; Ergün et al., 2021). Furthermore, AI-supported solutions are being utilized in the visualization of the nervous system and the analysis of neural structures, offering valuable insights in both preoperative and postoperative monitoring. AI technologies are also enabling the development of implant and prosthetic designs (Ergün et al., 2021).

In the future, the use of AI in veterinary anatomy is expected to become more widespread, with new applications emerging across various areas. As a result, veterinarians will be able to make more effective and accurate diagnostic and treatment decisions, perform surgeries with greater safety and success, and provide higher-quality healthcare services to animals. However, ethical considerations must also be taken into account in the use of these technologies. AI systems must rely on accurate and reliable data, avoid producing erroneous or misleading results, respect animal rights and welfare, and be integrated appropriately into veterinarians' decision-making processes. Additionally, the financial investment, ongoing training needs, and necessary technical infrastructure for such technologies must be addressed. In conclusion, the use of AI technologies in veterinary anatomy has the potential to offer significant benefits to both veterinarians and animal patients, but careful consideration of ethical, economic, and technical factors is essential to fully realize this potential (De Paula Vieira & Anthony, 2020; Ergün et al., 2021; Albadrani et al., 2024; Choudhary et al., 2023; Choudhary et al., 2024).

## **CONCLUSION**

Artificial intelligence is revolutionizing veterinary anatomy by enhancing speed and accuracy in education, diagnosis, and surgical applications. It strengthens ethical practices while also improving clinical data analysis, contributing to disease prevention and treatment. In short, AI plays a transformative role in veterinary anatomy by advancing animal health, accelerating diagnosis and treatment, improving accuracy, and providing veterinarians with significant advantages through clinical decision support systems.

## REFERENCES

- Akinsulie, O. C., Idris, I., Aliyu, V. A., Shahzad, S., Banwo, O. G., Ogunleye, S. C., Olorunshola, M., Okedoyin, D. O., Ugwu, C., Oladapo, I. P., Gbadegoye, J. O., Akande, Q. A., Babawale, P., Rostami, S., & Soetan, K. O. (2024). The potential application of artificial intelligence in veterinary clinical practice and biomedical research. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1347550.
- Albadrani, B. A., Abdel-Raheem, M. A., & Al-Farwachi, M. I. (2024). Artificial intelligence in veterinary care: a review of applications for animal health. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 55(6), 1725-1736.
- Ali, A. A. (2023). Artificial intelligence and its application in the prediction and diagnosis of animal diseases: A review. *Indian Journal of Animal Research*, 57(10), 1265-1271.
- Ancheta, K., Le Calvez, S., & Williams, J. (2024). The digital revolution in veterinary pathology. *Journal of Comparative Pathology*, 214, 19-31.
- Appleby, R. B., & Basran, P. S. (2022). Artificial intelligence in veterinary medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(8), 819-824.
- Bakıcı, C., Akgün, R. O., & Oto, Ç. (2019). The applicability and efficiency of 3 dimensional printing models of hyoid bone in comparative veterinary anatomy education. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 90(2), 71-75.
- Blázquez-Llorca, L., Morales de Paz, L., Martín-Orti, R., Santos-Álvarez, I., Fernández-Valle, M. E., Castejón, D., García-Real, M. I., Salguero-Fernández, R., Pérez-Lloret, P., Moreno, N., Jiménez, S., Herrero-Fernández, M. J., & González-Soriano, J. (2023). The application of 3D anatomy for teaching veterinary clinical neurology. *Animals*, 13(10), 1601.
- Bouchemla, F., Akchurin, S. V., Akchurina, I. V., Dyulger, G. P., Latynina, E. S., & Grecheneva, A. V. (2023). Artificial intelligence feasibility in veterinary medicine: A systematic review. *Veterinary World*, 16(10), 2143.

- Burti, S., Banzato, T., Coghlan, S., Wodziniski, M., Bendazzoli, M., & Zotti, A. (2024). Artificial intelligence in veterinary diagnostic imaging: Perspectives and limitations. *Research in Veterinary Science*, 105317.
- Choudhary, O. P., Infant, S. S., As, V., Chopra, H., & Manuta, N. (2024). Exploring the potential and limitations of artificial intelligence in animal anatomy. *Annals of anatomy*, 258, 152366. (Online ahead of print). <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2024.152366>
- Choudhary, O. P., Saini, J., Challana, A., Choudhary, O., Saini, J., & Challana, A. (2023). ChatGPT for veterinary anatomy education: an overview of the prospects and drawbacks. *Int J Morphol*, 41(4), 1198-1202.
- Cihan, P., Gökçe, E., & Kalıpsız, O. (2017). A review of machine learning applications in veterinary field. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23(4), 673-680.
- Coghlan, S., & Quinn, T. (2023). Ethics of using artificial intelligence (AI) in veterinary medicine. *AI & Society*, 1-12.
- Çakmakçı, C., Turan, M., Çakmakçı, Y., Assis Ferraz, P., Akay, M., Bülbüller, F., Dalga, S. Demirel, A. F., Gonçalves Titto C. (2023). *Morphological Phenotyping for Cattle Breed Identification from UAVs Images Using Deep Convolutional Neural Networks (DCNNs)*. 6. International Food, Agriculture and Veterinary Sciences Congress (pp.196-197). Ganca, Azerbaijan.
- Çevik Demirkan, A., Akalan, M. A., Özdemir, V., Akosman, M. S., & Türkmenoğlu, İ. (2016). Investigating the effects of veterinary medicine students' learning by using the real skeleton models on anatomy theoretical and practical lessons. *Kocatepe Veterinary Journal*, 9(4), 266-272.
- De Paula Vieira, A., & Anthony, R. (2020). Recalibrating veterinary medicine through animal welfare science and ethics for the 2020s. *Animals*, 10(4), 654.
- DeBose, K. (2020). Virtual Anatomy: expanding veterinary student learning. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 108(4), 647.
- Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. G. (2010). *Textbook of Veterinary Anatomy*. 4th Edition, Saunders Elsevier Inc, Missouri, United States.
- Ergün, G. B., Güney, S., & Ergün, T. G. (2021). Köpeklerdeki uzun kemiklerin evrimsel sinir ağları kullanılarak sınıflandırılması. *Fırat Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 33(1), 125-132.

- Ezanno, P., Picault, S., Beaunée, G., Bailly, X., Muñoz, F., Duboz, R., Monod, H., & Guégan, J. F. (2021). Research perspectives on animal health in the era of artificial intelligence. *Veterinary research*, 52, 1-15.
- Hackmann, C. H., Dos Reis, D. D. A., & de-Assis-Neto, A. C. (2019). Digital revolution in veterinary anatomy: confection of anatomical models of canine stomach by scanning and three-dimensional printing (3D). *Int. J. Morphol*, 37(2), 486-90.
- Hatcher, S., Mayberry, D., Muir, S., Campbell, M., Wilson, C., & Costa, D. (2021). Solving new world animal science problems with a multidisciplinary approach. *Animal Frontiers*, 11(5), 3-5.
- Hennessey, E., DiFazio, M., Hennessey, R., & Cassel, N. (2022). Artificial intelligence in veterinary diagnostic imaging: A literature review. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 63, 851-870.
- Hooper, S. E., Hecker, K. G., & Artemiou, E. (2023). Using machine learning in veterinary medical education: an introduction for veterinary medicine educators. *Veterinary Sciences*, 10(9), 537.
- Joslyn, S., & Alexander, K. (2022). Evaluating artificial intelligence algorithms for use in veterinary radiology. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 63 Suppl 1, 871-879.
- Kardoğan, S. (2021). Artırılmış Gerçeklik Kullanılarak Hazırlanan At Ön Bacak Kemik Modellerinin Veteriner Anatomi Lisans Öğrencilerinin Öğrenme Etkinliğine Olası Katkılarının Araştırılması. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Anatomi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2021.
- Lazarus, M. D., Truong, M., Douglas, P., & Selwyn, N. (2024). Artificial intelligence and clinical anatomical education: Promises and perils. *Anatomical sciences education*, 17(2), 249-262.
- Leary, D., & Basran, P. S. (2022). The role of artificial intelligence in veterinary radiation oncology. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 63, 903-912.
- Lee, K. (2012). Augmented reality in education and training. *Techtrends*, 56 (2), 13-21.
- Lee, S., Lee, J., Lee, A., Park, N., Lee, S., Song, S., Seo, A., Lee, H., Kim, J.I., & Eoma, K. (2013). Augmented reality intravenous injection simulator based 3D medical imaging for veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, 196, 197-202.



- Ogilvie, A.T. (2023). Veterinary Surgery: Overview and Recent Achievements. In: Bressan, N., Creighton, C.M. (eds) *An Introduction to Veterinary Medicine Engineering*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-22805-6\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-031-22805-6_9)
- Oliver Broome, H. A. (2024). Artificial intelligence in veterinary diagnostics. *Companion Animal*, 29 (Sup6), 15-18.
- Osorio-Echeverri, J. S., Orrego-Metaute, D. A., Murillo-Escobar, J. P., & Tamayo-Arango, L. (2019). Three-dimensional cat virtual anatomy: development of an interactive virtual anatomical software. *Journal of Morphological Sciences*, 36(02), 105-114.
- Owens, A., Vinkemeier, D., & Elsheikha, H. (2023). A review of applications of artificial intelligence in veterinary medicine. *Companion Animal*, 28(6), 78-85.
- Patra, A., Pushpa, N. B., & Ravi, K. S. (2023). Visualization in anatomy education. In *Biomedical Visualisation: Volume 15–Visualisation in Teaching of Biomedical and Clinical Subjects: Anatomy, Advanced Microscopy and Radiology* (pp. 171-186). Cham: Springer International Publishing.
- Pereira, A. I., Franco-Gonçalo, P., Leite, P., Ribeiro, A., Alves-Pimenta, M. S., Colaço, B., & Ginja, M. (2023). Artificial intelligence in veterinary imaging: an overview. *Veterinary Sciences*, 10(5), 320.
- Saeed, M. R., Abdullah, M., Zoraiz, M., Ahmad, W., Naeem, M. A., Akram, Q., & Younus, M. (2023). Impact of Artificial Intelligence and Communication Tools in Veterinary and Medical Sciences: AI in Health Sciences. In: *AI and Its Convergence With Communication Technologies* (pp. 181-211). IGI Global: International Academic Publisher, New York, USA.
- Saini, J., Choudhary, O. P., & Challana, A. (2024). The evolution of education technology and changing face of anatomy teaching in veterinary clinical practice. *Training Manual*, 6-9.
- Shah, S. M. A., Shamim, A., & Tariq, F. (2024). Applications of AI in veterinary medicine. *Digital Evolution: Advances in Computer Science and Information Technology*, 88.

- Wilson, D. U., Bailey, M. Q., & Craig, J. (2022). The role of artificial intelligence in clinical imaging and workflows. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 63, 897-902.
- Yamashita, R., Nishio, M., Do, R. K. G., & Togashi, K. (2018). Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. *Insights into imaging*, 9, 611-629.
- Zhang, L., Guo, W., Lv, C., Guo, M., Yang, M., Fu, Q., & Liu, X. (2024). Advancements in artificial intelligence technology for improving animal welfare: Current applications and research progress. *Animal Research and One Health*, 2(1), 93-109.
- Zilverschoon, M., Kotte, E. M., van Esch, B., Ten Cate, O., Custers, E. J., & Bleys, R. L. (2019). Comparing the critical features of e-applications for three-dimensional anatomy education. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 222, 28-39.



## BÖLÜM II

### A VİTAMİNİ, HASTALIK VE ÖLÜM

Prof. Dr. Fatmagül YUR<sup>1\*</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567068>

---

1. Prof. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Muğla, TÜRKİYE. fatmagulyur@mu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-5536-9169 (\*Corresponding Author).



## GİRİŞ

Her ne kadar A vitamininin bulaşıcı hastalıklara karşı bağışıklıkta bir rolü olduğu uzun zamandır öne sürülmüş olsa da, epidemiyolojik, immünolojik ve moleküler çalışmalar ancak son on yılda merkezi bir rol için önemli kanıtlar ortaya koymuştur. Retinoik asit ve retinoid X reseptörlerinin yakın zamanda keşfedilmesi, A vitamini ve metabolitlerinin gen aktivasyonu düzeyindeki etkisi için moleküler bir temel sağlamıştır. En azından bir düzine klinik çalışma, A vitamini takviyesinin akut kızamık geçiren veya A vitamini eksikliğinin endemik olduğu bölgelerden gelen çocuklarda bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan ciddi morbidite ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir. A vitamini eksikliği, mukozal yüzeylerde patolojik değişiklikler, protein antijenleriyle meydan okumaya karşı bozulmuş antikor yanıtları, lenfosit alt popülasyonlarında değişiklikler ve değişmiş T ve B hücresi işlevi dahil olmak üzere bağışıklıkta yaygın değişikliklerle karakterize bir immün yetmezlik bozukluğudur. A vitamini ve metabolitleri, T hücresi bağımlı antijenlere karşı antikor yanıtlarını güçlendirdiği, antijenlere ve mitojenlere karşı lenfosit proliferasyon yanıtlarını artırdığı, apoptozu engellediği ve mukozal yüzeylerin bütünlüğünü ve işlevini geri kazandırdığı gösterilen bağışıklık güçlendiricilerdir. A vitamini ve ilgili retinoidler, bazı enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde potansiyel uygulamalara sahip olabilir (Richard ve ark., 1994). A vitamini (retinol), hücrelerin ve hücre içi yapıların lipoprotein yapıdaki membranlarının permeabilitesinde ve stabilitesinde önemli rol oynar (Öner ve ark., 2021). Bununla birlikte, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların neden olduğu hasarı önleyen enzimatik (süperoksit dismutaz, katalaz vb.) ve enzimatik olmayan (glutatyon, vitamin vb.) antioksidan savunma sistemleri vardır (Öner ve Ayan, 2021).

Çocuklarda A vitamin eksikliği, ciddi görme bozukluğu ve körlüğe neden olmakla beraber, ishal ve kızamık gibi yaygın çocuk enfeksiyon hastalıklarını ve hatta ölüm riskini önemli ölçüde artırır (WHO, 2019).

A vitamini takviyelerinin, A vitamini eksikliğinin bir halk sağlığı sorunu olduğu dünya bölgelerinde erken çocukluk ölüm oranını azaltacağı artık kabul edilmektedir. Afrika ve Asya'da yapılan çok büyük, plasebo kontrollü toplum müdahale denemeleri, 6 aylık ila 5 yaş arasındaki çocuklarda ölüm oranında genel olarak %30'luk bir azalma olduğunu göstermiştir. 6 aylıktan küçük bebekler için faydalar daha az kesin olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda en az

üç meta-analizde (Fawzi ve ark., 1993; Gangopadhyay ve ark., 1996) incelenmiş; bunlardan biri yakın zamanda yayınlanmıştır (Villamor ve Fawzi 2000).

### **İmmünizasyon ve Morbidite**

Gana, Hindistan ve Peru'daki bebeklere A vitamini takviyeleri sağlanarak yapılan son analizler ise, morbidite veya mortalite üzerindeki etkilerin gözlemlenmediğini ancak A vitamini durumunda iyileşme sağlandığını göstermiştir. Ayrıca, yakın zamanlı araştırmalar 6 aylık ve üzeri çocuklar arasında AIDS ile ilişkili mortaliteyi azaltma potansiyelini de ortaya koymuştur. (WHO/CHD 1998).

### **Çalışma Farklılıkları**

A vitamini takviyelerinin ayrıca yakın zamanda bu yaş grubunda AIDS ile ilişkili mortaliteye karşı koruma sağladığı da bulunmuştur (Fawzi ve ark., 1999). Bu çalışmaların bulguları, birkaç önemli noktayı vurgulamak dışında burada özetlenmiştir. Tüm çalışmalar önemli bir fayda göstermemiştir ve farklı çalışma alanları (Endonezya, Hindistan, Nepal, Sudan, Gana, Peru) arasındaki temel beslenme durumu, morbidite kalıpları ve birincil ve koruyucu sağlık bakımının kullanımındaki farklılıklar A vitamini tedavisine olan yanıtı etkilemiştir. A vitamini sık sık küçük dozlarda sağlandığında, ölüm oranı seyrek görülmüş, yüksek dozlar uygulandığında olduğundan daha ciddi bir şekilde azalmıştır. (Stephensen, 2001).

### **Mortalite Verileri**

Bu çalışmalar genellikle 10,000'den fazla katılımcıyı içermekte olup, ölüm nedeninin titiz bir şekilde değerlendirilemediği bölgelerde gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, bu çalışmalarda ölümlerin çoğunun enfeksiyon hastalıklarından kaynaklandığı bilinse de, kesin ölüm nedeni belirlemek zordur. Mevcut veriler, kurtarılan ölümlerin kızamık, ishal ve yüksek ateşin sonucu olarak ortaya çıkan konvülsiyonlarla ilişkili enfeksiyonlardan kaynaklandığını, ancak pnömoniden olmadığını önermektedir (WHO, 1995).

## **Hamile Kadınlar ve Çocuk Doğumu**

Daha yakın zamanda, hamile kadınlara A vitamini takviyesi verilmesinin doğumla ilişkili ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir (West ve ark., 1999), ancak bu müdahale ile ilgili ölüm nedenine dair fazla bilgi yoktur. Ayrıca, fetal ve bebek sağlığının bu müdahale ile iyileşmediği de rapor edilmiştir (Katz ve ark., 2000). Açıkça, A vitamini bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan ölüm riskini azaltır denilmektedir. Fakat bu fayda bazı enfeksiyonlarda görülürken bazılarında etkili olmadığı ifade edilmiştir. Ne yazık ki, A vitamini ve bağışıklık fonksiyonuna dair mekanik çalışmalar bunun neden meydana geldiğini tam olarak açıklayamamaktadır.

## **Genel Değerlendirme**

Kesin olarak ifade edilebilir ki, A vitamini enfeksiyon hastalıklarından kaynaklanan ölüm riskini azaltır; bu fayda bazı enfeksiyonlarda belirginleşirken diğerlerinde görülmemektedir. Ne yazık ki, A vitamini ile bağışıklık fonksiyonu arasındaki mekanizmalara dair yapılan çalışmalar bu durumun nedenini tam olarak açıklayamamaktadır. Dolayısıyla, A vitamini takviyelerinin etkinliği ve bağışıklık üzerindeki etkileri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

### **1. A Vitamini Eksikliğinin Prevalansı**

Çocuklarda A vitamini eksikliği, ciddi görme bozukluğu ve körlüğe neden olmakla beraber, ishal ve kızamık gibi yaygın çocuk enfeksiyon hastalıklarını ve hatta ölüm riskini önemli ölçüde artırır. AVE, başta Afrika ve Güneydoğu Asya olmak üzere düşük gelirli tüm ülkelerdeki hamilelerde ve en çok da çocuklarda görülen bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1995-2005 yılları arasında gece körlüğü ve/veya bitot lekesinin yaygın arasında küresel risk altındaki popülasyonda A vitamini eksikliği prevalans çalışmasında, gece körlüğünün okul öncesi çağında 5.2 milyon çocuğu ve 9.8 milyon hamile kadını etkileyeceğini tahmin etmektedir. Bu da risk altındaki nüfusun %0.9 ve %7.8'ine karşılık gelmektedir (Işıklar ve Yılmaz, 2020).

#### **1.1 Kızamık**

A vitamini, kızamıkla enfekte olduğunda serum IgG yanıtını artırma özelliğine sahiptir, ancak CTL (sito-toxic T hücreleri) yanıtı üzerindeki etkisi



belirsizdir ve A vitamini takviyelerinin, kızamık virüsü enfeksiyonundan sonra hatırlama antijenlerine karşı DTH (gecikmiş tip hipersensitivite) yanıtlarının iyileşmesini artırdığı görülmemiştir ve engelliyor gibi görüldüğü ifade edilmiştir (Rosales ve Kjolhede, 1994). Ancak, kızamık enfeksiyonuna karşı serum IgG tepkisi A vitamini takviyeleriyle artırılabilir (Coutsoudis ve ark., 1992), ancak yukarıda belirtildiği gibi aşı tepkileri üzerindeki etkiler belirsizdir. Bu nedenle, A vitamini takviyelerinin kızamığa özgü bağışıklık fonksiyonunu iyileştirdiğine dair güçlü bir kanıt yoktur. (Veri yokluğunun negatif verilerle aynı şey olmadığı unutulmamalıdır). Ancak, A vitamini viral enfeksiyondan sonra mukozal bütünlüğün iyileşmesini, bakteriyel antijenlere karşı antikor tepkilerini ve nötrofil fonksiyonunun iyileşmesini artırır. Bu mekanizmalar fırsatçı bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruma sağlayabilir. Bu savunmaların yeniden sağlanması, kızamıkta A vitamininin neden olduğu gelişmiş iyileşmeye önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

Kızamıkta A vitamini düzeyleri gelişmiş ülkelerde de araştırılmıştır. Amerika'da 2 yaşından küçük 89 kızamıklı çocuğun %22'sinde A vitamini düzeyi ve kızamığa karşı spesifik antikor düzeyleri düşük, aynı yaştaki sağlıklı çocuklarda ise A vitamini düzeyi normal olarak bulunmuştur. A vitamini düzeyi düşük olan kızamıklı çocuklarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği, hastanede yatış süresinin de daha uzun olduğu bildirilmiştir (Frieden ve ark., 1992). Beslenmesi iyi olan Amerika'lı çocuklarda da kızamık enfeksiyonu sırasında serum A vitamini, retinol bağlayıcı protein ve prealbumin düzeyleri araştırılmış ve kızamıklı çocukların %50'sinde bu değerlerin düşük olduğu saptanmıştır (Arrieta ve ark., 1992).

A vitamini vücut membranlarının stabilitesi, epitel hücrelerinin bütünlüğü, müküs salgılama yeteneği ve görme işlevi için gerekli bir vitamindir. Karaciğerde ve retinada depolanan vitamin gereksinime göre serbest retinole hidrolize olur ve etki edeceği yere taşınır. A vitaminin kan düzeyleri beslenme ile ilgili olarak uzun süreli yetersiz alım dışında akut ve kronik enfeksiyonlar nedeni ile de düşük olabilir (Campos ve ark., 1987). Karaciğerde A vitamini depoları yeterli olduğu halde pnömoni, romatoid artrit, hepatit, akut tonsillit, romatizmal ateş ve protein-enerji malnutrisyonu gibi durumlarda hiporetinemi görülebilir (Hussey ve Klein,1990). Bu durum karaciğerden, A vitaminin yeterli hızda mobilize olamaması sonucudur. Beslenme ile ilgili A vitamini eksikliğinin yaygın olmadığı yerlerde de şiddetli

kızamıklı çocuklarda saptanan hiporetineminin bu nedenle oluşabileceği düşünülmektedir. Kızamıklı çocuklarda yapılan çalışmalarda, vitaminin karaciğerden dolaşıma mobilizasyonu sırasında gereken prealbumin, retinol bağlayıcı protein gibi proteinlerin düşük düzeyde bulunması bu düşüncüyü desteklemektedir (Arrieta ve ark., 1992). Beslenme bozukluğuna bağlı A vitamini eksikliğinin ilk görünüşlerinden birisi, enfeksiyonlara eğilimin artışıdır. Hafif eksikliklerinde bile çocukluk çağında pnömoni, diare ve ölüm riski artabilir (Sommer ve ark., 1984; Milton ve ark., 1987). Bu yönü ile A vitamini antienfektif vitamin olarak da tanımlanmıştır (Hussey ve Klein,1990).

## 1.2. İshal

İshal hastalıklarında, enfeksiyondan iyileşmek, genellikle A vitamini eksikliği nedeniyle zayıflayan savunma mekanizmalarını gerektirir: İnvaziv patojenler tarafından hasar görmüş mükoz epitelin yenilenmesi, bakteriyel toksinlere karşı Th2 aracılı sekresyon IgA antikor yanıtları, invazif hastalıklara karşı korumak için sağlam fagositik yanıtlar ve bakteriyel toksinlere karşı Th2 aracılı serum IgG yanıtları gerektirir.

Ancak, ishal üzerine yapılan klinik çalışmalar karışık sonuçlar sunmaktadır. Örneğin, akut sulu ishal geçiren bireyler takviyeden fayda görmezken, en az bir çalışmada invaziv hastalığı olan (*Shigella* dizanterisi) bireylerin fayda sağladığı gözlemlenmiştir (Villamor ve Fawzi, 2000). Bu invaziv hastalığıdaki faydanın, A vitamininin hasar görmüş mükoz epitelin yenilenmesini artırma ve nötrofiller ile makrofajların fagositik aktivitesini iyileştirme özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, A vitamini takviyelerinin ishal ataklarının sıklığını ve süresini azaltabileceği (Barreto ve ark., 1994) ve özellikle emzirmeyen çocuklar arasında faydalı olduğu gösterilmiştir (Bhandari ve ark., 1994).

Son bir klinik çalışma, hastanede yatan yetersiz beslenmiş çocuklara günlük düşük doz A vitamini takviyesi verilmesinin, klinik olarak belirgin protein-enerji malnutrisyonu (PEM) olan çocuklarda ciddi, nosocomial ishal insidensini azalttığını göstermiştir. Ancak, ilk muayene sırasında verilen tek bir yüksek doz takviyenin, altta yatan PEM olmayan çocuklarda böyle bir ishal riskini artırdığı bulunmuştur (Donnen ve ark., 1998). Farklı dozlara verilen tepkilerin neden bu kadar değişken olduğu belirsizdir; ancak A vitamini takviyelerinin PEM olan çocuklar üzerindeki iyileştirici etkisi, fareler üzerinde

yapılan son çalışmalara paralellik göstermektedir (Nikawa ve ark., 1999). Bu çalışmalarda, A vitamini, PEM'in indüklediği bağırsak IgA yanıtında ve Th2 sitokin üretiminde azalmayı geri kazanmıştır. A vitamini, PEM olmayan hayvanlarda da sekresyon IgA yanıtını artırmaktadır. Bağırsaklarda patojen özgü antikor artışı, ikincil enfeksiyonlara karşı direnci artırabilir ve birincil enfeksiyondan iyileşmeyi destekleyerek ishalin insidansını, süresini ve şiddetini azaltabilir.

### 1.3. Solunum Enfeksiyonları

Toplum tabanlı çalışmalarda, A vitamini takviyeleri semptomatik solunum yolu enfeksiyonu riskini artırmışken, klinik çalışmalar genellikle, her zaman olmasa da, iyileşmeyi artırmamıştır. Peri'de toplum kaynaklı pnömoni hastaları (Stephensen ve ark., 1998) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde solunum sinsityal virüsü enfeksiyonu (Bresee ve ark., 1996) ile yapılan bazı klinik müdahale denemelerinde A vitamini takviyelerinin kullanımı daha şiddetli hastalığa yol açmıştır. Son zamanlarda tüberküloz hastalarında yapılan bir klinik deneme, A vitamini takviyelerinin iyileşme üzerindeki faydasını göstermemiştir (Hanekom ve ark., 1999) ancak bağışıklık yanıtının değişmiş olabileceği düşünülmektedir (Hanekom ve ark., 1997).

Ekvador'da yapılan bir topluluk tabanlı çalışmada, düşük doz A vitamini takviyelerinin haftalık olarak verildiğinde, yaşa göre ağırlığı iki standart sapma altında olan çocuklar arasında akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ALRI) riskini azalttığı, ancak bu seviyenin üzerindeki çocuklarda ALRI riskini artırdığı bulunmuştur (Sempertegui ve ark., 1999). Vietnam'da pnömoni üzerine yapılan bir klinik çalışmada, A vitamini takviyesinin yalnızca altta yatan protein-enerji malnutrisyonu (PEM) olan çocuklarda iyileşmeyi artırdığı da gözlenmiştir (Si ve ark., 1997). Bu altta yatan PEM ile olan bu ilişkinin nedeni belirsizdir, ancak bu çocukların daha şiddetli hastalığı olabileceği veya A vitamini eksikliği riski daha yüksek olabilir.

Toplum çalışmaları, A vitamini takviyelerinin görünür ALRI insidansını nasıl artırdığı ve bazı klinik çalışmalarda iyileşmeyi nasıl olumsuz etkilediği henüz açıklanamayan büyük bir bulmacadır. Toplum çalışmaları sırasında enfeksiyon insidansının etkilenmemesi, ancak ALRI olarak sayılacak kadar şiddetli hastalık gelişme riskinin arttığı olasıdır (ateş, öksürük ve hızlı nefes alma gibi göstergeleri kullanarak). Şiddetin nasıl arttığı bilinmemektedir.

Bununla birlikte, akut promyelositik lösemi tedavisi gören hastaların %25–30'unun RA tedavisi aldıklarında, artan nefes darlığı, tromboz, ateş, akciğer infiltrasyonları ve plevral effüzyon ile karakterize edilen RA sendromu geliştirdiği ilginçtir (Hong ve Itri, 1994). Bu sendromun etiyolojisi belirsiz olmakla birlikte, RA'nın alveolar makrofajlar tarafından IL-1 üretimini artırabileceği bilinmektedir (Hashimoto ve ark., 1998). Bu da, nötrofilleri akciğerlere çekerek iltihabı artırabilir. Ayrıca, RA, üst solunum yolu epiteline IL-8 geninin transkripsiyonunu artırır (Chang ve ark., 2000). IL-8, nötrofiller için bir kemotaktik faktördür. Bu durumda, yüksek doz A vitamini takviyeleri, halihazırda aktif pulmoner iltihaplanmaya sahip çocuklarda, özellikle de artmış damar geçirgenliği ve aktif makrofajlar ile nötrofillerde düşük dereceli bir RA sendromuna yol açabilir mi? Bu sorunun yanıtı bilinmiyor ve benzer olumsuz etkilere neden olan durumların kızamıkla ilişkili pnömonide neden görülmediği belirsizdir. Bununla birlikte, A vitamininin pulmoner inflamasyonun bazı yönlerini artırma olasılığı makul görünüyor ve bazı ortamlarda A vitamini takviyelerinin solunum yolu enfeksiyonları üzerindeki yan etkilerini açıklayabilir.

## 2. HIV ve A Vitamini Takviyeleri

HIV, kızamık gibi, bir viral enfeksiyondur ve yukarıda incelenen hayvan verileri A vitamini takviyelerinin antiviral yanıtları güçlü bir şekilde artıracığı öngörüsünde bulunmamaktadır. A vitamini düzeyi ile HIV şiddeti ya da hastalığın ilerlemesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır; hem ABD'deki popülasyonlarda hem de gelişmekte olan bölgelerde (Semba 1997; Nimmagadda ve ark., 1998). HIV enfeksiyonunun şiddeti ile A vitamini durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen verilerin çoğu, serum retinol konsantrasyonlarının "yetersiz" bireyleri tanımlamak için kullanılması gibi bir hatadan muzdariptir. Daha önce bahsedildiği gibi, bu yaklaşım, devam eden bir enfeksiyon sırasında güvenilir olmayabilir. Ancak, bu çalışmalar, A vitamini eksikliğinin, en azından Afrika'daki eksiklik riski taşıyan kadınlar arasında, HIV'nin dikey bulaşma riskini artırdığını güçlü bir şekilde kanıtlamaktadır.

Dikey bulaşma riski taşıyan hamile kadınlar üzerinde yapılan plasebo kontrollü müdahale çalışmalarında, A vitamini takviyesi dikey bulaşmayı azaltmamış veya bağışıklık fonksiyonunu iyileştiren herhangi bir etki

göstermemiştir (Coutsoudis ve ark., 1999; Fawzi ve ark., 2000). Dikey bulaşmanın yanı sıra, daha iyi beslenmiş yetişkin popülasyonlarında yapılan kısa süreli müdahaleler de hastalık veya bağışıklık fonksiyonuna dair herhangi bir iyileşme göstermemiştir (Humphrey ve ark., 1999).

Bununla birlikte, Tanzanya'dan gelen son bir çalışma, 6 ay ile 5 yaş arasındaki HIV ile enfekte çocuklarda A vitamini takviyelerinin ishal ve AIDS ile ilişkili ölümleri azalttığını göstermiştir (Fawzi ve ark., 1999). Bu sonuç, HIV ile enfekte olmayan çocuklarda görülen ölüm oranlarındaki azalmanın hatırlatıcısıdır ve benzer mekanizmalara atfedilebilir. A vitaminin takviyeleri, dolayısıyla, A vitamini eksikliği riski taşıyan popülasyonlarda fırsatçı enfeksiyonların şiddetini azaltabilir; ancak HIV'e özgü bağışıklığı doğrudan iyileştirdiği gösterilmemiştir.

### 3. Sıtma ve A Vitamini Takviyeleri

İyi kontrol edilen bir çalışma, A vitamini takviyelerinin 6 aylık ila 5 yaş arasındaki çocuklarda sıtma enfeksiyonunun şiddetini azalttığını göstermiştir (Shankar ve ark., 1999). Takviye, ateşli atakların sayısını, parazit yoğunluğunu ve dalak büyümesi olan deneklerin oranını azaltmıştır. Hücre içi bir parazit olan sıtmaya karşı bağışıklık tepkisi, doğuştan gelen bağışıklık (NK hücreleri) ve IFN- $\gamma$  üretiminin yanı sıra Th2 sitokinlerini içerir (Omer ve ark., 2000). Antikor, hastalığın şiddetini azaltmada önemli bir rol oynar. Bu tepki, küçük çocuklarda sıtmaya maruz kaldıkları ilk veya iki yıl içinde hızla gelişir. Shankar ve ark. tarafından yapılan çalışmada (Shankar ve ark., 1999), 6 aylık ila 3 yaş arasındaki denekler, daha büyük deneklere göre A vitamini takviyelerinden daha fazla yararlanmışlardır. Bu nedenle, A vitamininin bu çocuklarda bağışıklık kazanımını artırdığını ve böylece hastalığın şiddetini azalttığını, daha büyük çocukların ise daha olgun bir antikor tepkisi edindiğini varsaymak caziptir. Bu yorum, A vitamini takviyelerinin sıtmanın yaygın olduğu bölgelerdeki bebek ve küçük çocuklarda bağışıklık gelişimini artırabileceğini ve dolayısıyla bu yaş grubunda sıtma morbidite yükünü azaltabileceğini ileri sürmektedir.

## **4. Akut Faz Cevabı ve Vitamin A Durumunun Değerlendirilmesi**

### **4.1. Serum Retinol Akut Faz Cevabı Sırasında Azalır**

Akut faz cevabı (APR) sırasında serum retinolde meydana gelen azalma, hem travma hem de enfeksiyon sonrasında görülmektedir (Filteau, 1999). Enfeksiyonun şiddeti (vücut sıcaklığı veya pozitif akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonu ile ölçülen) arttıkça, serum retinoldeki azalma da artmaktadır. Bu azalma geçicidir ve serum retinolu genellikle enfeksiyondan birkaç gün içinde öncesi seviyelerine döner (Mitra ve ark., 1998). Bu geçici azalmaya muhtemelen birkaç mekanizma katkıda bulunmaktadır. Enflamasyon bölgelerindeki artan damar geçirgenliği, RBP'nin ekstrasvasküler alana sızmasına izin verebilir ve böylece serum seviyelerini azaltabilir. Ayrıca, enfeksiyon sırasında bazı retinol idrarla kaybolacaktır. Dizanteri geçiren hastanede yatan çocuklarda, idrarda günde 0.1 µmol retinol kaybedenlerin (özne grubunun %8'i; Gıda ve Tarım Örgütü/Dünya Sağlık Örgütü temel gereksiniminin %15'i) daha az retinol atarlara göre anlamlı derecede daha düşük serum retinol konsantrasyonlarına sahip olduğu görülmüştür (Mitra ve ark., 1998), bu da idrar kaybının daha düşük serum retinol seviyelerine katkıda bulunduğunu önermektedir. Ancak bu etki yalnızca şiddetli enfeksiyonlarda anlamlı olabilir. Hafif enfeksiyonlar sırasında anlamlı bir idrar retinol atımının olmaması, sıçanlarda bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonunun serum retinol ve karaciğer RBP seviyelerini düşürmek için yeterli olmasına rağmen, anlamlı bir idrar retinol atımına neden olmamasını açıklayabilir (Rosales ve Ross 1998) (sıçanlar ve insanlar enfeksiyona farklı böbrek tepkileri de gösterebilir). Göreceli olarak hafif enfeksiyonlar sırasında serum retinoldeki azalmanın başlıca nedeni, karaciğerin RBP mRNA sentezinin APR sırasında azalmasıdır; bu da karaciğerin retinol-RBP salınımını azaltmasına yol açmaktadır (Rosales ve ark., 1996).

### **4.2. Akut Faz Yanıtının A Vitamini Durumunu Değerlendirmeye Etkisi**

Serum retinol konsantrasyonları, normal karaciğer A vitamini rezervlerine sahip bireyleri (veya daha yaygın olarak, bir popülasyondaki bireylerin yüzdesini) tanımlamada faydalıdır (serum retinol >1.05 µmol/litre),

marjinal rezervler ( $\leq 1.05$   $\mu\text{mol/litre}$ ), tükenmiş rezervler ( $\leq 0.70$   $\mu\text{mol/litre}$ ) veya belirgin eksiklik ile tükenmiş rezervler ( $\leq 0.35$   $\mu\text{mol/litre}$ ) (Underwood, 1994). APR sırasında meydana gelen serum retinoldeki geçici değişiklikler, karaciğer rezervlerindeki değişiklikleri yansıtmaz. Bu nedenle, serum retinol konsantrasyonları, aktif bir APR sırasında A vitamini durumunu değerlendirmek için diğer bireylerde kullanıldığı şekilde kullanılamaz. Bu, klinik popülasyonlar için açıkça doğrudur, ancak Gana'daki çocuklar (Filteau ve ark., 1993) ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinler ve çocuklar (Stephensen ve Gildengorin, 2000) üzerine yapılan topluluk çalışmalarında, aktif APR'ye sahip asemptomatik bireylerin de önemli bir yüzdesinin düşük serum retinol konsantrasyonlarına sahip olduğu bulunmuştur.

ABD Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES III) katılımcılarında aktif APR'ler ( $\text{CRP} \geq 10$   $\text{mg/litre}$ ) olanların, aktif APR'leri olmayanlara göre, vitamin A'nın marjinal karaciğer rezervlerine sahip olma olasılıklarının önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (oranlar yaş ve cinsiyete bağlı olarak 3.1 ile 8.6 arasında değişmektedir). Bu kesitsel analiz, serum retinol konsantrasyonlarının aktif bir APR sırasında geçici olarak azaldığını varsaymaktadır; bu durum birçok diğer çalışmada da gösterilmiştir (Mitra ve ark., 1998). Yüksek CRP seviyeleri, yaş ve cinsiyete bağlı olarak NHANES III popülasyonunun %1'inden %14'üne kadar bulunmuş ve enfeksiyonun yanı sıra artrit, gut, bronşit ve diyabet gibi çeşitli kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Serum retinol ölçümlerine dayanan diğer vitamin A durumu testleri de muhtemelen APR'den etkilenmektedir. Örneğin, ön bir rapor, RDR testinin, test sırasında CRP konsantrasyonu  $\geq 10$   $\text{mg/litre}$  olduğunda, yakın zamanda yüksek dozda vitamin A almış bireyleri yeterli vitamin A rezervlerine sahip olarak doğru bir şekilde tanımlamadığını göstermektedir (Stephensen ve ark., 1998).

## 5. Sonuç

Özetle, yaygın enfeksiyonların A vitamini eksikliği riskini artırabileceğini, bunun da alımın azalması, emilimin düşmesi ve atılımın artmasıyla gerçekleştiğini görüyoruz. A vitamini eksikliği, enfeksiyona karşı hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklık yanıtını zayıflatır. Özellikle, mukozal bütünlük ve Th2 aracılı yanıtlar olumsuz etkilenir. Bu değişiklikler, genç çocuklar ve hamile kadınlar arasında yaygın enfeksiyonlardan ölüm

riskini artırır. A vitamini eksikliğinin giderilmesi, kızamık, ishal ve diğer enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümleri azaltır, ancak bazı durumlarda solunum yolu enfeksiyonlarının şiddetini artırabilir.

Henüz, A vitamininin bağışıklık fonksiyonunu moleküler düzeyde nasıl etkilediğine dair mekanizmalar üzerine yeterli çalışma yapılmamıştır. Klinik ve topluluk düzeyinde, beslenme araştırmaları, A vitamini durumunu basit bir şekilde ölçebilen ve Akut Faz Tepkisi (APR) tarafından olumsuz etkilenmeyen bir yöntem geliştirilmesinden büyük ölçüde faydalanacaktır. Bu araştırma önceliklerini sürdürmek, A vitamininin enfeksiyon-malnütrisyon döngüsünü nasıl etkilediğine dair bilgilerimizi ilerletecek ve uluslararası sağlık topluluğunun, A vitamini eksikliğini ortadan kaldırma çabalarını güçlendirecektir. Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı, bu çabaların uluslararası sağlık topluluğunun en önemli önceliklerinden biri olmaya devam etmesi gerektiği vurgulanmaktadır.



**KAYNAKÇA**

- Arrieta, A.C., Zaleska, M., Stutman, H., Marks, M.I. 1992. Vitamin A levels in children with measles in Long Beach, California. *J Pediatr*, 121:75-8.
- Barreto, M.L., Santos, L.M., Assis, A.M., Araaujo, M.P., Farenzena, G.G. et al. 1994. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. *Lancet*, 344:228–31.
- Bhandari, N., Bhan, M.K., Sazawal, S. 1994. Impact of massive dose of vitamin A given to preschool children with acute diarrhoea on subsequent respiratory and diarrhoeal morbidity. *Br. Med. J.*, 309:1404–7.
- Bresee, J.S., Fischer, M., Dowell, S.F., Johnston, B.D., Biggs, V.M. et al. 1996. Vitamin A therapy for children with respiratory syncytial virus infection: a multicenter trial in the United States. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 15:777–82.
- Campos, F., Flores, H., Underwood, B. 1987. Effects of an infection on vitamin A status of children as measures by the relative dose response (RDR). *Am J Clin Nutr.*, 46:91–4.
- Chang, M., Harper, R., Hyde, D., Wu, R. 2000. A novel mechanism of retinoic acid-enhanced interleukin-8 gene expression in airway epithelium. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 22:502–10.
- Coutsoudis, A., Kiepiela, P., Coovadia, H.M., Broughton, M. 1992. Vitamin A supplementation enhances specific IgG antibody levels and total lymphocyte numbers while improving morbidity in measles. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 11:203–9.
- Coutsoudis, A., Pillay, K., Spooner, E., Kuhn, L., Coovadia, H. 1999. Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. South African Vitamin A Study Group *AIDS* 13:1517–24.
- Donnen, P., Dramaix, M., Brasseur, D., Bitwe, R., Vertongen, F. et al. 1998. Randomized placebo-controlled clinical trial of the effect of a single high dose or daily low doses of vitamin A on the morbidity of hospitalized, malnourished children. *Am. J. Clin. Nutr.* 68:1254–60.

- Fawzi, W.W., Chalmers, T.C., Herrera, M.G., Mosteller, F. 1993. Vitamin A supplementation and child mortality.. A meta-analysis *JAMA* 269:898–903.
- Fawzi, W.W., Mbise, R.L., Hertzmark, E., Fataki, M.R., Herrera, M.G. et al. 1999. A randomized trial of vitamin A supplements in relation to mortality among human immunodeficiency virus-infected and uninfected children in Tanzania.. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18:127–33.
- Fawzi, W.W., Msamanga, G., Hunter, D., Urassa, E., Renjifo, B. et al. 2000. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania.. *J. AIDS* 23:246–54.
- Filteau, S. 1999. Vitamin A and the acute-phase response.. *Nutrition* 15:326–28.
- Filteau, S., Morris, S.S., Abbott, R.A., Tomkins, A.M., Kirkwood, B.R. et al. 1993. Influence of morbidity on serum retinol of children in a community-based study in northern Ghana.. *Am. J. Clin. Nutr.* 58:192–97.
- Frieden, T.R., Sowell, A., Henning, K., Huff, D. 1992. Gunn, R. Vitamin A levels and severity of measles. *AJDJ.*, 146:182-6.
- Giguere, V., Ong, E.S., Segui, P., Evans, R.M. 1987. Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature*, 330:624–9.
- Hanekom, W., Hussey, G., Hughes, E., Potgieter, S., Yogev, R. et al. 1999. Plasma-soluble CD30 in childhood tuberculosis: effects of disease severity, nutritional status, and vitamin A therapy. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 6:204–8.
- Hanekom, W., Potgieter, S., Hughes, E., Malan, H., Kessow, G. et al. 1997. Vitamin A status and therapy in childhood pulmonary tuberculosis.. *J. Pediatr.*, 131:925–27.
- Hashimoto, S., Hayashi, S., Yoshida, S., Kujime, K., Maruoka, S. et al. 1998. Retinoic acid differentially regulates interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist production by human alveolar macrophages.. *Leuk. Res.*, 22:1057–61.
- Hong, W.K., Itri L.M. 1994. Retinoids and human cancer.. See Ref., 114 597–630.
- Humphrey, J.H., Quinn, T., Fine, D., Lederman, H., Yamini-Roodsari, S. et al. 1999. Short-term effects of large-dose vitamin A supplementation on

- viral load and immune response in HIV-infected women.. *J. AIDS Hum. Retrovirol.* 20:44–51.
- Hussey, G., Klein, M. 1990. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med.*, 232:160-4.
- Işıklar, H., ve Yılmaz, Ö.H. 2020. A Vitamini Eksikliği Hastalıkları ve Önlenmesinde Beslenme Yaklaşımları. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 3(1), 45-53.
- Katz, J., West, K.J., Khatry, S., Pradhan, E., LeClerq, S. et al. 2000. Maternal low-dose vitamin A or beta-carotene supplementation has no effect on fetal loss and early infant mortality: a randomized cluster trial in Nepal.. *Am. J. Clin. Nutr.* 71:1570–76.
- Milton, R., Reddy, V., Naidu, AN. 1987. Mild vitamin A deficiency and childhood morbidity. An Indian experience. *Am J Clin Nutr.*, 46:827-9.
- Mitra, A.K., Alvarez, J.O., Wahed, M.A., Fuchs, G.J., Stephensen, C.B. 1998. Predictors of serum retinol in children with shigellosis.. *Am. J. Clin. Nutr.*, 68:1088–94.
- Nikawa, T., Odahara, K., Koizumi, H., Kido, Y., Teshima, S. et al. 1999. Vitamin A prevents the decline in immunoglobulin A and Th2 cytokine levels in small intestinal mucosa of protein-malnourished mice.. *J. Nutr.*, 129:934–41.
- Nimmgagadda, A., O'Brien, W., Goetz, M. 1998. The significance of vitamin A and carotenoid status in persons infected by the human immunodeficiency virus.. *Clin. Infect. Dis.*, 26:711–18.
- Omer, F., Kurtzhals, J., Riley, E. 2000. Maintaining the immunological balance in parasitic infections: a role for TGF-beta?. *Parasitol. Today*, 16:18–23.
- Öner, A.C., Ayan, A. 2021. Effect of Imidocarb Application on Oxidative DNA Damage Caused by Anaplasmosis. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 9(12): 2308-2311.
- Öner, A.C., Çetin, S., Yörük, İ., Dede, S. 2021. Deneysel florozis oluşturulmuş ratlarda tedavi ve koruma amaçlı vitamin C ve vitamin E uygulamasının serum vitamin düzeyleri üzerine etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 16 (2): 211-218.

- Rosales, F., Kjolhede, C. 1994. A single 210-Mumol oral dose of retinol does not enhance the immune response in children with measles.. *J. Nutr.*, 124:1604–14.
- Rosales, F.J., Ritter, S.J., Zolfaghari, R., Smith, J.E., Ross, A.C. 1996. Effects of acute inflammation on plasma retinol, retinol-binding protein, and its mRNA in the liver and kidneys of vitamin A-sufficient rats.. *J. Lipid Res.*, 37:962–71.
- Rosales, F.J., Ross A.C. 1998. Acute inflammation induces hyporetinemia and modifies the plasma and tissue response to vitamin A supplementation in marginally vitamin A-deficient rats.. *J. Nutr.*, 128:960–66.
- Semba, R.D. 1994. Vitamin A, Immunity, and Infection, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 19, Issue 3, September Pages 489–499, <https://doi.org/10.1093/clinids/19.3.489>
- Semba, R.D. 1997. Vitamin A and human immunodeficiency virus infection.. *Proc. Nutr. Soc.*, 56:459–69.
- Sempertegui, F., Estrella, B., Camaniero, V., Betancourt, V., Izurieta, R. et al. 1999. The beneficial effects of weekly low-dose vitamin A supplementation on acute lower respiratory infections and diarrhea in Ecuadorian children.. *Pediatrics*, 104:E1.
- Shankar, A., Genton, B., Semba, R., Baisor, M., Paino, J. et al. 1999. Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua New Guinea: a randomised trial.. *Lancet*, 354:203–9.
- Si, N.V., Grytter, C., Vy, N.N., Hue, N.B., Pedersen, F.K. 1997. High dose vitamin A supplementation in the course of pneumonia in Vietnamese children.. *Acta Paediatr.*, 86:1052–55.
- Sommer, A., Katz, J., Tarwotjo, I. 1984. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr.*, 40:1090-95.
- Stephensen, C. B. 2001. Vitamin A, Infection, And Immune Function. *Annual Review of Nutrition*. Vol. 21:167-192 <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.167>
- Stephensen, C.B., Gildengorin, G. 2000. Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the

- Third National Health and Nutrition Examination Survey.. *Am. J. Clin. Nutr.*, 72:1170–78.
- Stephensen, C.B., Franchi, L., Hernandez, H., Campos, M., Gilman, R. et al. 1998. Adverse effects of high-dose vitamin A supplements in children hospitalized with pneumonia.. *Pediatrics*, 101:E3–10.
- Stephensen, C.B., Franchi, L.M., Hernandez, H., Campos, M., Gilman, R.H. et al. 1998. Use of the relative dose-response test in children recovering from pneumonia.. *FASEB J.*, 12:A351.
- Underwood, B.A. 1994. Vitamin A in human nutrition: public health considerations.. See Ref. 114 211-27
- van Bennekum, A., Wong Yen Kong, L., Gijbels, M., Tielen, F., Roholl, P. et al. 1991. Mitogen response of B cells, but not T cells, is impaired in adult vitamin A-deficient rats.. *J. Nutr.*, 121:1960-68 Erratum.; 1992. *J. Nutr.* 122(3):588.
- Villamor, E., Fawzi, W. 2000. Vitamin A supplementation: implications for morbidity and mortality in children.. *J. Infect. Dis.*, V182:S122-33.
- Vitamin A Pneumonia Work. Group 1995. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a meta-analysis of data from field trials to assess the impact of vitamin A supplementation on pneumonia morbidity and mortality.. *Bull. WHO* 73:609-19.
- West, C., Sijtsma, S., Kouwenhoven, B., Rombout, J., van der Zijpp, A. 1992. Epithelia-damaging virus infections affect vitamin A status in chickens.. *J. Nutr.*, 122:333-39.
- West, K.P., Katz, J., Khattry, S., LeClerq, S., Pradhan, E. et al. 1999. Double blind, cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy in nepal.. The NNIPS-2 Study Group *Br. Med. J.*, 318:570-75.
- WHO/CHD Immunisation-Linked Vitamin A Suppl. Study Group 1998. Randomised trial to assess benefits and safety of vitamin A supplementation linked to immunisation in early infancy. *Lancet*, 352:1257-63.
- World Health Organization. Wheat flour fortification in the eastern mediterranean region. Amerika: World Health Organization; 2019.

## BÖLÜM III

### **β-KAROTEN OKSİJENAZ 2 (BCO2) GENİ VE VERİMLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567091>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni Anabilim Dalı, Van, Türkiye.  
(\*Sorumlu Yazar) [afatihdemirel@yyu.edu.tr](mailto:afatihdemirel@yyu.edu.tr), Orcid ID: 0000-0002-7905-5850



## GİRİŞ

Süt, yüksek besin değerine sahip maddeler içerdiğinden insan sağlığı ve beslenmesi için en temel temel gıdalardan biridir. Sütün bu özelliğini fark eden insanlık, tarih boyunca sütü çeşitli şekillerde kullanmıştır. Sanayileşmenin başlamasıyla ve özellikle gıda endüstrisindeki gelişmelerin etkisiyle süttten çok sayıda tür ve kalitede gıda üretilmiştir. Süt endüstrisinde meydana gelen önemli gelişmelerin yanı sıra, süt üzerindeki teknolojik uygulamalardaki çeşitlilik ve bölgesel uygulamalar süt ürünlerinin çeşitliliğine daha da katkıda bulunmuştur.

Son yıllarda moleküler genetikte meydana gelen gelişmeler, hayvan popülasyonlarındaki genetik değişiklikleri değerlendirmek için yeni yöntemler sağlamıştır. Hayvan geliştirme çalışmalarında moleküler göstergeler olarak bilinen genler ve genotipler, bu modern moleküler teknikler kullanılarak yeniden tanımlanmıştır. Aday gen yaklaşımları ve genom tarama teknolojileri artık hayvan yetiştiriciliğinde kantitatif özellik lokuslarını (QTL) belirlemek için kullanılmaktadır. QTL kavramı, hayvan popülasyonlarının genetik gelişimini şekillendirmede potansiyel olarak kritiktir. Belirli iyi bilinen çalışmalar, hayvan yetiştiriciliğinde genetik polimorfizm ile çeşitli verim özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır (Khatami ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2013).

DNA teknolojisi ve moleküler biyolojideki hızlı gelişmeye paralel olarak, daha ekonomik, kolay ve polimorfik oldukları için PCR tabanlı DNA belirteç sistemleri geliştirilmiştir. RFLP, RAPD, EST, STS, SSCP, AFLP, mikrosatelitler ve SNP gibi birçok moleküler teknik genetik çalışmalarda daha yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. En önemli ve yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri olan PCR-RFLP, sığırlarda genetik çeşitliliği incelemek için ucuz, hızlı ve kullanışlı bir yöntem olarak kabul edilmekte ve özellikle önemli genler üzerindeki veya yakınındaki polimorfizm üzerine yapılan çalışmalarda kullanılmaktadır (Özdemir ve Doğru, 2008; Özşensoy, 2011). Bu bağlamda hem genotipleme hem de PCR-RFLP yöntemi kullanılarak fenotip ilişkisi



birçok hayvan türünde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (Çak ve ark., 2019; Çak ve ark., 2023; Yılmaz ve ark., 2024).

$\beta$ -karoten, birincil karotenoiddir ve memelilerde A Vitamini için önemli bir öncü görevi görür (Tian ve ark., 2010).  $\beta$ -karoten metabolizması, memeliler için ihtiyaç duydukları A Vitamini sağlamada beslenme açısından önemli bir yoldur. Memelilerde A vitamininin in-vivo üretiminin yanı sıra,  $\beta$ -karoten hayati iletişim fonksiyonlarında da yer aldığı için başka önemli roller oynar.  $\beta$ -karoten ayrıca bir antioksidan olarak işlev görür (Shete ve Quadro, 2013). Ayrıca, A vitamini erken çocukluk döneminde ve embriyonik gelişimde başarılı büyüme ile ilişkilidir (Semba, 1998). Üç anahtar gen olan BCMO1, BCO2 ve SCARB1'in sütteki  $\beta$ -karoten miktarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bertolini ve ark., 2019; D'Ambrosio ve ark., 2011).

Berry ve ark. (2009) tarafından sütün  $\beta$ -karoten içeriği için kantitatif bir özellik lokusu tanımlanmış ve bu QTL'ye karşılık gelen  $\beta$ -karoten oksijenaz 2 (BCO2) geninde bir mutasyon tespit etmişlerdir. Erken bir durdurma kodonuyla sonlanan mutasyon, BCO2 için  $\beta$ -karoten metabolizmasında önemli bir rol oynar. Bu gen 12 ekzondan oluşur. Ekzon 3'teki TGG  $\rightarrow$  TGA mutasyonu, 80. amino asit pozisyonunda erken bir sonlandırma kodonuna neden olur (Berry ve ark., 2009).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, BCO2'deki doğal olarak oluşan mutasyonların çeşitli organizmalardaki karotenoid metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu doğrulamıştır (Våge ve Boman, 2010). İneklerde, BCO2 geninde erken bir durdurma kodonunun tanıtılması sütte ve serumda  $\beta$ -karoten seviyesinin artmasına neden olmuştur (Berry ve ark., 2009). BCO2 geni, süt ve et yağının rengiyle ilişkilidir, çünkü bunlar  $\beta$ -karoten içeriğine dayanmaktadır (Bartonova ve ark., 2012). Yağın rengi, et kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir kriterdir. Sarımsı yağ dokusuna sahip karkaslar genellikle değer kaybeder. Sığır etindeki sarı yağ rengi, yağ dokularında karotenoid birikmesinden kaynaklanır (Kruk, 2001). Evcil tavuklarda sarı derinin, derideki BCO2 geninin ifadesini engelleyen ve sarı

karotenoidlerin birikmesine izin veren düzenleyici bir mutasyondan kaynaklandığı bulunmuştur (Eriksson ve ark., 2008).

Bu çalışmanın amacı farklı hayvan türlerinde belirlenen BCO2 geninin genetik çeşitliliğini ve bu genin verimlerle olan ilişkisini değerlendirmektir.

## **β-KAROTEN**

Karotenoidler, bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ancak hayvanlar tarafından sentezlenmeyen doğal pigmentlerdir (Paiva ve Russell, 1999). β-karoten, A vitaminin ön maddesi olup bağırsaklar ve karaciğerde vitamin A'ya dönüşmektedir. Vitamin A aktivitesi taşıyan moleküller iki grupta toplanabilir. Birincisi, hayvansal dokularda A vitamini aktivitesi taşıyanlar (Retinol, hidroretinol, retinal ve retinoik asit). İkincisi de birçok bitki ve meyvede bulunan karoten olup, vücutta retinole dönüşerek A vitamini aktivitesi gösterir. A vitamini aktivitesini taşıyan moleküller suda erimezler (Ayaşan ve Karakozak, 2010). A vitamini (retinol), hücrelerin ve hücre içi yapıların lipoprotein yapıdaki membranlarının permeabilitesinde ve stabilitesinde önemli rol oynar (Öner ve ark., 2021).

Vitaminler, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların neden olduğu hasarı önleyen enzimatik (süperoksit dismutaz, katalaz vb.) ve enzimatik olmayan (glutatyon, vitamin vb.) antioksidan savunma sistemleri oluşturmaktadır (Öner ve Ayan, 2021). A vitamini insan sağlığında önemli bir rol oynar. Diyete uygun miktarda A vitamini dahil etmek sağlıklı görme yeteneğinin gelişimi ve sürdürülmesi, bağışıklık sisteminin düzgün çalışması, kırmızı kan hücresi ve hemoglobin üretiminin iyileştirilmesi ve Alzheimer ve şizofreni gibi hastalıkların önlenmesi için önemli bir faktördür. Dahası, A vitamini erken çocukluk döneminde ve embriyonik gelişimde başarılı büyüme ile de ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya çapında 250 milyon çocukta A vitamini eksikliği bulunmaktadır (Bertolini ve ark., 2019). Doğal veya yapay olarak zenginleştirilmiş gıdalar yoluyla A vitamini takviyesi, küçük çocuklardaki ölüm oranlarını yaklaşık %23 oranında azaltabilir (Beaton ve ark., 1993).

β-karoten, A vitamininin yerini alabilir, çünkü yutulduktan sonra A vitaminine metabolize edilebilir (Bennasir ve ark., 2010). β-karoten yağda çözünür ve bu nedenle yağ bileşenlerinin varlığında en verimli şekilde emilir.

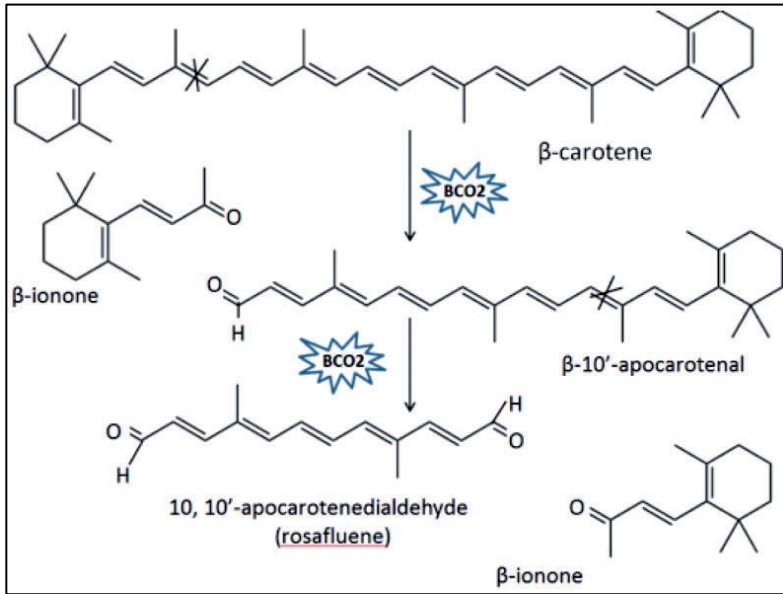
Bu nedenle süt, iletimi için ideal bir besindir (Ribaya-Mercado, 2002). Sonuç olarak, sütte artan  $\beta$ -karoten içeriğinin seleksiyonu, sütün besin değerini iyileştirmek için iyi bir yaklaşım olabilir (Berry ve ark., 2009).

Son zamanlarda genomik teknolojiler sayesinde  $\beta$ -karoten metabolizmasında 3 temel genin tanımlanması yapılmıştır. Bu genler,  $\beta$ -karotenin parçalanmasında rol oynayan  *$\beta$ -karoten oksijenaz 1* (BCMO1 veya BCO1) ve  *$\beta$ -karoten oksijenaz 2* (BCMO2 veya BCO2) (D'Ambrosio ve ark., 2011) ve hücresel taşımada rol oynayan süpürücü reseptör sınıf B üyesi 1 (SCARB1)'dir (Valacchi ve ark., 2011).

## **$\beta$ -KAROTEN OKSİJENAZ 2 (BCO2) METABOLİK AKTİVİTESİ VE GENETİK YAPISI**

Hayvanlar, A vitaminini sentezleyemezler ve bu nedenle  $\beta$ -karoteni ve diğer karotenoidleri A vitaminine metabolize etmeye bağımlıdırlar. A vitamininin oluşumundaki temel adım,  $\beta$ -karotenin enzimatik olarak parçalanmasıdır. Bunun sorumlusu olan iki temel enzim bulunmaktadır. Birincisi,  $\beta$ -karotenin 15, 150 çift bağındaki merkezi kesmeyi katalize eden ve iki all-trans retinal molekülü oluşturan  *$\beta$ ,  $\beta$ -carotene-15, 15'-monooxygenase* (BCMO1)'dir. Bu all-trans retinal, geri dönüşümsüz olarak retinoik aside oksitlenebilir veya geri dönüşümlü olarak retinole indirgenebilir. İkinci enzim de  $\beta$ -karotenin 90, 100 ve/veya 9, 10 çift bağındaki eksantrik bölünmesine katılan ve  $\beta$ -apo-10'-carotenal (C27) ve  $\beta$ -ionone'a (C13) asimetric olarak ayrılmasından sorumlu olan  *$\beta$ ,  $\beta$ -carotene-9', 10'-oxygenase 2* (BCO2)'dir (Şekil 1). Ayrıca, BCO2;  *$\beta$ ,  $\beta$ -carotene-9', 10'-dioxxygenase 2* (BCDO2) olarak da isimlendirilir (Våge ve Boman, 2010; Wu ve ark., 2016).

BCO2'nin ifadesi ve aktivitesi insanlarda, sığırlarda, koyunlarda ve tavuklarda doğrulanmıştır (Wu ve ark., 2016). BCO2, mitokondrinin iç zarındaki karotenoidlerin asimetric parçalanmasını katalize eden bir enzimdir. BCO2, karaciğer hepatositleri, villus epitel hücreleri ve duodenumdaki endotel hücreleri ve böbrek ve akciğerler gibi birçok hücre tipinde ifade edilir (Guo, 2011).



**Şekil 1.** BCO2'nin enzim reaksiyon mekanizmaları. Mitokondrinin iç zarında bulunan BCO2, karotenoidlerin 9, 10 ve 90, 100. pozisyonlarındaki çift bağı keserek karotenoidleri katalize eder (Wu ve ark., 2016).

Sığırlarda BCO2 geni 15. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Sığır BCO2 geni toplam 12 exondan ve 575 aminoasitten oluşmaktadır. Anlamsız mutasyonu exon 3 bölgesinde yer alır ve burada 240. nükleotidde guanin adenine dönüşmüştür. Bu mutasyon sonucunda triptofan aminoasidi stop kodonuna dönüşmüştür. Koyunlarda da BCO2 geni sığırlardaki gibi 15. kromozom üzerinde yer almaktadır. Toplamda 12 exonu ve 575 aminoasidi bulunmaktadır. Tavuklarda ise 24. kromozom üzerinde yer almaktadır. Toplamda 15 exonu ve 610 aminoaside sahiptir.

Erison ve ark. (2008) BCO2 geni üzerinde yaptıkları çalışmada sarı derinin evcil tavuğun varsayılan tek vahşi atası olan kırmızı orman tavuğundan (*Gallus gallus*) değil, büyük olasılıkla yakından ilişkili olan gri orman tavuğundan (*Gallus sonneratii*) kaynaklandığını ifade etmişlerdir.

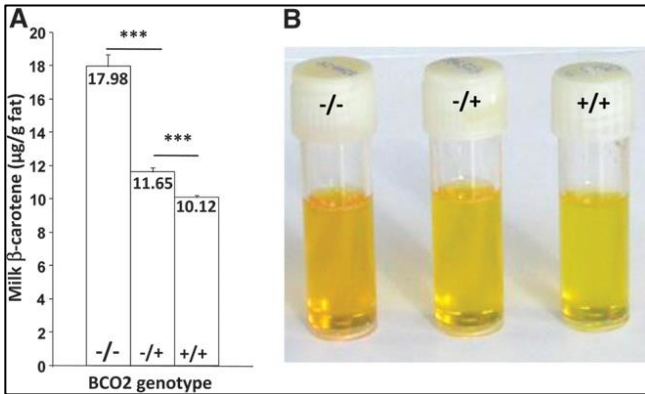
## BCO2 GENİNİN VERİMLER ÜZERİNE ETKİSİ

BCO2 geni birçok hayvan türünde araştırılan genlerden biridir. Özellikle son yıllarda çeşitli fenotipik özelliklerle olan ilişkileri de ortaya konulmaya çalışılmaktadır.

Bazı çalışmalar, BCO2'deki doğal olarak oluşan mutasyonların çeşitli organizmalardaki karotenoid metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu doğrulamıştır. Evcil tavukta, sarı derinin, derideki BCO2 geninin ifadesini engelleyen ve sarı karotenoidlerin birikmesine izin veren düzenleyici bir mutasyondan kaynaklandığı bulunmuştur (Eriksson ve ark., 2008; Våge ve Boman 2010).

Tian ve ark. (2009) Sığır BCO2 genindeki polimorfizmleri PCR-RFLP metodu kullanarak tanımlamışlardır. BCO2'nin exon 3 bölgesinde yer alan A ve G allellerini tanımlamak amacıyla PCR ürünleri BsrI restriksiyon enzimiyle sindirilmiştir. Araştırmacılar, anlamsız mutasyonu (c. 240G>A, p.Trp80stop) kodlayan A alel frekansını saf Jersey dişilerinde %21, Avustralya geri melezleme yavrularında ise %13 olarak bulmuşlardır. BCO2 AA genotipli hayvanlarda, GA veya GG genotipli hayvanlara göre daha fazla sarı sığır yağı ve yağ dokularında daha yüksek beta-karoten konsantrasyonu olduğunu bildirmişlerdir. Dahası, AA genotipli hayvanlarda daha sarı süt rengi ve sütte daha yüksek beta-karoten konsantrasyonu olduğunu bulmuşlardır.

Berry ve ark. (2009) BCO2 AA genotipli inekler sırasıyla homozigot (GG) ve heterozigot (AG) vahşi tip hayvanlardan %78 ve %55 daha fazla  $\beta$ -karoten içeren süt ürettiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak, süt yağının sarı rengi büyük ölçüde değiştiğini göstermişlerdir (Şekil 2).



**Şekil 2.** BCO2 genotipinin süt  $\beta$ -karoten içeriğine etkisi. (A) BCO2 -/-, BCO2 -/+ ve BCO2+/+ ineklerinin süt yağındaki  $\beta$ -karoten konsantrasyonunun ortalaması gösterilmektedir. (B) BCO2 genotipinin süt yağı rengine etkisi gösterilmiştir (Berry ve ark., 2009).

Vâge ve Boman (2010) tarafından koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada BCO2 geninin exon 2 bölgesindeki anlamsız bir mutasyonun (c.196C>T) koyunlardaki sarı yağ fenotipi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, mutasyon için homozigot olan hayvanların gelişimlerinde ve sağlıklarında herhangi bir problem olmadığı bildirilmiştir.

Wang ve ark. (2023) BCO2 genindeki SNP'lerin taranması sonucunda, beyaz ve sarı derili tavuklarda BCO2 geninin ekson 6'sında bir G/A mutasyonu tespit etmişler ve c.890A>G SNP'sinin tavuk derisi rengiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Bartonova ve ark., (2012) tarafından yapılan bir çalışmada da Çek Simental ırkı süt ineklerinde BCO2 geninin A ve G allellerinin frekansı neredeyse birbirine eşit olarak bulunmuşlardır. Ayrıca, BCO2 geninin AA ve AG varyantının günlük süt verimi, süt protein ve somatik hücre sayısı ile bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.

## **Sonuç**

$\beta$ -karoten metabolizması, memeliler için gerekli olan A vitamini sağlamak için besinsel olarak önemli bir yoldur. BCO2 geni ise  $\beta$ -karotenin parçalanmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca BCO2 genindeki meydana gelen bir mutasyon ile sarı renk ile ilişkisi olduğu görülmüştür. Özellikle sığırlarda ve koyunlarda BCO2 geni AA genotipli hayvanların sütleri ve etlerinin diğer genotiplilere göre sarı renkli olduğu çalışmalarda belirlenmiştir. Ayrıca tavuklarda yapılan çalışmalarda da sarı deri rengi ile BCO2 geni ilişkilendirilmiştir. Sonuçta BCO2 geni sarı renk için genetik bir marker olarak değerlendirilebilir.

**KAYNAKÇA**

- Ayaşan, T., & Karakozak, E. (2010). Hayvan beslemede  $\beta$ -karoten kullanılması ve etkileri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(4).
- Bartonova, P., Vrtkova, I., Kaplanova, K., & Urban, T. (2012). Association between CSN3 and BCO2 gene polymorphisms and milk performance traits in the Czech Fleckvieh cattle breed. *Genet Mol Res*, 11(2), 1058-1063.
- Beaton, G. H., Martorell, R., Aronson, K. J., Edmonston, B., Ross, A. C., Harvey, B., & McCabe, G. (1993). Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries. In *Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries* (pp. 120-120).
- Bennasir, H., Sridhar, S., & Abdel-Razek, T. T. (2010). Vitamin A from physiology to disease prevention. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1(1), 68-73.
- Berry, S. D., Davis, S. R., Beattie, E. M., Thomas, N. L., Burrett, A. K., Ward, H. E., ... & Snell, R. G. (2009). Mutation in bovine  $\beta$ -carotene oxygenase 2 affects milk color. *Genetics*, 182(3), 923-926.
- Bertolini, F., Chinchilla-Vargas, J., Khadse, J. R., Juneja, A., Deshpande, P. D., Bhave, K., ... & Rothschild, M. F. (2019). Marker discovery and associations with  $\beta$ -carotene content in Indian dairy cattle and buffalo breeds. *Journal of Dairy Science*, 102(11), 10039-10055.
- Çak, B., Yılmaz, O., & Demirel, A. F., (2019). *Investigation of Allelic Variants of Bovine BCO2 Gene by PCR-RFLP Method*. ISPEC 3rd International Conference on Agriculture, Animal Husbandry and Rural Development (pp.285-287). Van, Turkey
- Çak, B., Yılmaz, O., & Demirel, A. F. (2023). Investigation of Genetic Polymorphisms of CSN1S1 and BLG Genes in Norduz sheep by PCR-RFLP method: CSN1S1 and BLG Genes in Norduz sheep. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 74(4), 6631-6636.
- D'Ambrosio, D. N., Clugston, R. D., & Blaner, W. S. (2011). Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients*, 3(1), 63-103.

- Eriksson, J., Larson, G., Gunnarsson, U., Bed'Hom, B., Tixier-Boichard, M., Strömstedt, L., ... & Andersson, L. (2008). Identification of the yellow skin gene reveals a hybrid origin of the domestic chicken. *PLoS genetics*, 4(2), e1000010.
- Guo, X. (2017). *The Impact of  $\beta$ ,  $\beta$ -Carotene-9', 10'-Oxygenase2 (BCO2) on Mitochondrial Function and Hypothalamic Metabolism* (Master's thesis, Oklahoma State University).
- Khatami, S. R., Lazebny, O. E., Maksimenko, V. F., & Sulimova, G. E. (2005). Association of DNA polymorphisms of the growth hormone and prolactin genes with milk productivity in Yaroslavl and Black-and-White cattle. *Russian Journal of Genetics*, 41, 167-173.
- Kruk, Z. A. (2001). Genetic and non-genetic factors affecting carotenoid concentration in cattle tissues. *PhD, University of Adelaide*.
- Öner, A. C., & Ayan, A. (2021). Effect of Imidocarb Application on Oxidative DNA Damage Caused by Anaplasmosis. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 9(12), 2308-2311.
- Öner, A. C., Çetin, S., Yörük, İ., & Dede, S. (2021). Deneysel Florozis Oluşturulmuş Ratlarda Tedavi ve Koruma Amaçlı Vitamin C ve Vitamin E Uygulamasının Serum Vitamin Düzeyleri Üzerine Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 16(2), 211-218.
- Özdemir, M., & Doğru, Ü. (2008). Sığırların verim özellikleri üzerine etkili önemli moleküler markörler. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 39(1), 127-135.
- Özşensoy, Y. (2011). Türkiye'de bulunan bazı yerli sığır ırklarının genetik yapılarının karakterizasyonu. *PhD, Selcuk University*.
- Paiva, S. A., & Russell, R. M. (1999).  $\beta$ -carotene and other carotenoids as antioxidants. *Journal of the American college of nutrition*, 18(5), 426-433.
- Ribaya-Mercado, J. D. (2002). Influence of dietary fat on  $\beta$ -carotene absorption and bioconversion into vitamin A. *Nutrition reviews*, 60(4), 104-110.
- Semba, R. D. (1998). The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutrition reviews*, 56(1), S38-S48.
- Shete, V., & Quadro, L. (2013). Mammalian metabolism of  $\beta$ -carotene: gaps in knowledge. *Nutrients*, 5(12), 4849-4868.



- Tian, R., Pitchford, W. S., Morris, C. A., Cullen, N. G., & Bottema, C. D. K. (2010). Genetic variation in the  $\beta$ ,  $\beta$ -carotene-9', 10'-dioxygenase gene and association with fat colour in bovine adipose tissue and milk. *Animal Genetics*, 41(3), 253-259.
- Våge, D. I., & Boman, I. A. (2010). A nonsense mutation in the beta-carotene oxygenase 2 (BCO2) gene is tightly associated with accumulation of carotenoids in adipose tissue in sheep (*Ovis aries*). *BMC Genetics*, 11, 1-6.
- Valacchi, G., Sticozzi, C., Lim, Y., & Pecorelli, A. (2011). Scavenger receptor class B type I: a multifunctional receptor. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1229(1), E1-E7.
- Wang, Y., Gan, S., Luo, C., Liu, S., Ma, J., Luo, W., ... & Qu, H. (2023). Variations in BCO2 coding sequence causing a difference in carotenoid concentration in the skin of chinese indigenous chicken. *Genes*, 14(3), 671.
- Wu, L., Guo, X., Wang, W., Medeiros, D. M., Clarke, S. L., Lucas, E. A., ... & Lin, D. (2016). Molecular aspects of  $\beta$ ,  $\beta$ -carotene-9', 10'-oxygenase 2 in carotenoid metabolism and diseases. *Experimental Biology and Medicine*, 241(17), 1879-1887.
- Yılmaz, O., Çak, B., & Demirel, A. F. (2024). Investigation of calpastatin (CAST) gene polymorphism in Norduz sheep by PCR-RFLP method. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 75(2), 7451-7456.
- Zhang, L., Liu, J., Zhao, F., Ren, H., Xu, L., Lu, J., ... & Du, L. (2013). Genome-wide association studies for growth and meat production traits in sheep. *PloS one*, 8(6), e66569.

## **BÖLÜM IV**

### **ANTI-MÜLLERIAN HORMON (AMH)**

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567151>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye. e-mail: ahmetcihatoner@yyu.edu.tr  
ORCID: 0000-0001-6614-4347



## GİRİŞ

Anti-Müllerian Hormon (AMH), üreme fizyolojisi ve endokrinolojide önemli bir belirteçtir. İlk olarak 1940'larda keşfedilen bu hormon, embriyonik dönemde Müllerian kanalların gerilemesini sağlayan bir faktör olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise AMH, özellikle kadınlarda yumurtalık rezervinin değerlendirilmesi ve fertilitate tedavilerinde yönlendirici bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Priya ve ark., 2011). AMH'nin en iyi bilinen işlevi, erkeklerde embriyogenez sırasında Müllerian kanalların gelişiminin baskılanmasıdır. Erkeklerde, boğalarda ve aygırlarda ergenlikten sonra AMH salgılanmasında bir azalma tanımlanmıştır. Dişilerde AMH, ergenlikten sonra granüloza hücreleri tarafından üretilir ve primordial foliküllerin büyüyen folikül havuzuna alınmasını önler ve büyüyen foliküllerin FSH'ye duyarlılığını azaltır (Walter ve ark., 2019)

Anti-Müllerian Hormon, aktivinler, inhibinler, kemik morfojenik proteinleri (BMP) ve büyüme farklılaşma faktörleri dahil birçok ilişkili peptidi içeren dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) süper ailesinin bir üyesidir. Kadınlarda, granüloza hücrelerinden salgılanır ve foliküler gelişimi düzenler. Erkeklerde ise sertoli hücrelerinden üretilir ve Müllerian kanalların embriyonik gerilemesini sağlar. Kadın üreme sisteminde, AMH üretimi özellikle doğurganlık döneminde yüksektir ve yaşla birlikte azalır (Weenen et al., 2004).

Hormon, erkek embriyolarda Müllerian kanalın regresyonunu sağlarken, dişi hayvanlarda over rezervinin değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir. Veteriner hekimlikte AMH'nin önemi ise, hayvan türlerindeki üreme fizyolojisinin anlaşılmasıyla 20. yüzyılın sonlarında daha belirgin hale gelmiştir. Örneğin, büyükbaş ve küçükbaş hayvanlarda over rezervinin değerlendirilmesi ve atlarda infertilite tanısı için AMH kullanımı bu sürecin önemli bir parçasını oluşturur (Ball ve ark., 2013).

### AMH'nin Keşfi ve Tarihsel Süreci

Anti-Müllerian Hormon (AMH) ilk olarak 1947 yılında Alfred Jost tarafından embriyonik gelişimde Müllerian kanal regresyonunu sağlayan bir faktör olarak tanımlanmıştır. Bu keşif, erkek embriyolarda Müllerian kanalların gerilemesi ve erkek üreme sisteminin doğru şekilde oluşmasının temel mekanizmalarını aydınlatmıştır (Josso, 2008). Daha sonra, 1980'lerde AMH'nin moleküler yapısı izole edilmiş ve genetik dizilimi belirlenmiştir (Cate et al.,

1986). Bu süreç, AMH'nin sadece embriyonik gelişim sırasında değil, bireyin tüm yaşam döngüsü boyunca çeşitli biyolojik rollere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Jost'un yaptığı çalışmalarda, erkek embriyolarda Müllerian kanalların yokluğunun sertoli hücrelerinden salgılanan bir faktöre bağlı olduğu gösterildi. Hormon, adını 19. yüzyılda bir Alman embriyologu olan Johannes Peter Müller'den almıştır. AMH'nin biyokimyasal ve genetik özellikleri 1980'lerde daha ayrıntılı olarak incelenmiş ve büyüme faktörü beta süper ailesine ait olduğu doğrulanmıştır (Cate et al., 1986). İlk başta "Müllerian inhibiting substance" olarak tanımlanan bu madde, daha sonra Anti-Müllerian Hormon (AMH) olarak adlandırılmıştır (Ledger., 2010).

1990'larda AMH'nin, kadın üreme sistemindeki potansiyel klinik kullanımları araştırılmaya başlandı. Özellikle yumurtalık foliküllerindeki granüloza hücrelerinden salgılandığı ve folikül gelişimini düzenlediği tespit edildi (Visser et al., 2006). Bu gelişme, AMH'nin fertilité değerlendirmelerinde kullanılabilir bir biyobelirteç olmasının yolunu açtı.

Anti-Müllerian Hormon (AMH), Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ ) süper ailesine ait bir glikoproteindir. Yapısal olarak, iki protein alt biriminden oluşan bir homodimerdir ve bu alt birimler, disülfid bağlarıyla bir arada tutulur. Her bir alt birim yaklaşık 140 amino asit uzunluğundadır ve TGF- $\beta$  ailesinin diğer üyeleriyle homolog bölgeler içerir. AMH'nin aktif formu, C-terminal bölgesinde yer alan 25 kDa'lık bir parçadan oluşur ve biyolojik aktivitelerden sorumlu ana bölgedir (Cate et al., 1986; Picard et al., 1986).

AMH geni, insan genomunda kromozom 19q13.3'te bulunur. Yaklaşık 2.75 kilobaz uzunluğundaki bu gen, üç ekzon ve iki intron içerir. Genin transkripsiyonu sırasında, eksonlar birleştirilerek AMH'nin kodlandığı mRNA oluşur. AMH'nin sentezi, granüloza hücreleri ve sertoli hücreleri gibi belirli hücre türlerinde gerçekleşir (Howard ve ark., 2022).

AMH, etki göstermek için spesifik bir transmembran reseptöre bağlanır. Bu reseptör, AMH Tip 2 Reseptör (AMHR2) olarak adlandırılır ve Müllerian kanalların regresyonunu düzenlemekten sorumludur. AMH'nin biyolojik etkileri, AMHR2'ye bağlandıktan sonra TGF- $\beta$  sinyal yolları üzerinden iletilir. Reseptör aktivasyonu, hücre içi Smad proteinlerinin fosforilasyonunu tetikler ve bu, gen ekspresyonunu düzenleyerek biyolojik yanıtları başlatır (Josso et al., 2001).

AMH'nin üretimi hormonlar tarafından regüle edilir. Örneğin: **FSH** (Folikül Uyarıcı Hormon): Granüloza hücrelerinde AMH üretimini uyarır. Vitamin D: Araştırmalar, D vitamini düzeylerinin AMH sentezini artırabileceğini göstermektedir (Irani & Merhi, 2014).

### **Klinik Uygulamalar**

AMH, kadınlarda yumurtalık rezervinin değerlendirilmesinde, antral folikül sayısı ile yakından ilişkilidir. Özellikle yaş ilerledikçe AMH seviyelerinin azalması, doğurganlığın azalmasının bir göstergesidir. Broer ve arkadaşları (2013), AMH'nin tüp bebek (IVF) tedavisindeki cevapları öngörmeye etkili olduğunu göstermiştir. Yapılan meta-analizlerde AMH'nin, yaş faktöründen bağımsız olarak yumurtalık yanıtını tahmin etmekte en iyi belirteçlerden biri olduğu vurgulanmıştır.

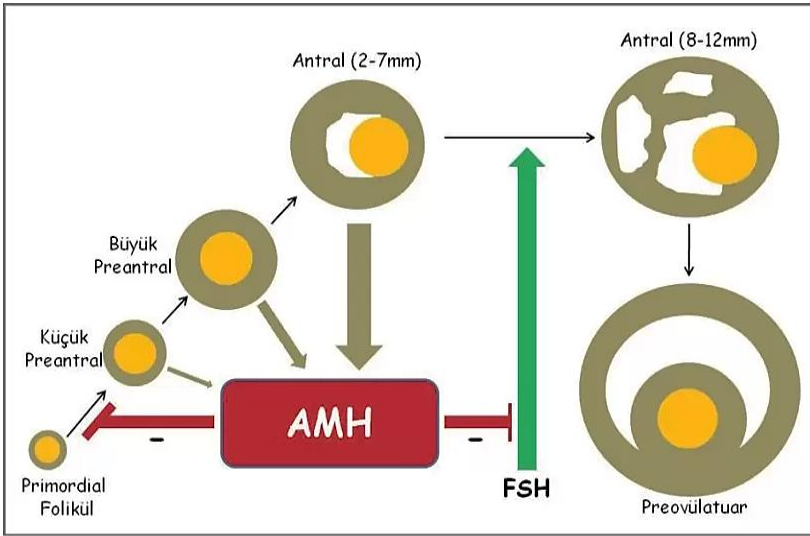
AMH seviyelerinin kadınlarda yaşam döngüsü boyunca değişimi, Hagen ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan büyük ölçekli bir çalışmada detaylı olarak incelenmiştir. Çalışma, AMH'nin ergenlik döneminden itibaren kademeli olarak arttığını, ancak 25-30 yaşlarından sonra azaldığını ortaya koymuştur.

PCOS tanısı ve yönetiminde AMH seviyeleri oldukça faydalıdır. PCOS'lu kadınlarda antral folikül sayısının artması nedeniyle AMH seviyeleri yüksektir. Pigny ve arkadaşları (2003), AMH'nin PCOS tanısında kullanılabilir bir belirteç olduğunu ve özgüllüğünün klinik kriterlerden daha iyi olabileceğini göstermiştir. PCOS'lu bireylerde, AMH seviyeleri tedavi sırasında foliküler gelişimin izlenmesinde yardımcı olabilir. Serum anti-Müllerian hormon (AMH) genellikle PKOS'lu kadınlarda yükselir ve yumurtalık rezervinin korunması ile korelasyon gösterir (Fang ve ark., 2017).

AMH null farelerde artan sayıda büyüyen folikül varlığında ölçülen düşük FSH seviyelerine dayanarak, AMH yokluğunda foliküllerin FSH'ye daha duyarlı olduğu varsayılmıştır. Gerçekten de AMH, kültürlenmiş fare preantral foliküllerinin FSH'ye bağlı folikül büyümesini inhibe etmiştir. Benzer şekilde, granüloza hücre kültürlerinde AMH, aromataz aktivitesinde ve LH reseptör ekspresyonunda FSH'ye bağlı artışı zayıflatır (Durlinger ve ark. 2001).

AMH antral folikül büyümesinde inhibitör bir rol oynar ve küçük antral foliküllerdeki yüksek AMH konsantrasyonlarının FSH duyarlılığını ve

steroidogenezi ve LH reseptörlerinin edinimini folikül seçimi zamanına kadar geciktireceği düşünülebilir. FSH'da döngüler arası yükselme meydana geldiğinde, AMH üretimi duracak, konsantrasyonlar düşecek ve folikül östradiol üretmek üzere serbest bırakılacaktır. Bununla birlikte, bu seçilmiş foliküllerde AMH üretiminin engellenmesine neden olan faktörler bilinmemektedir, ancak bu inhibitörün tanımlanması, polikistik over sendromunda (PCOS) AMH üretiminin neden yüksek olduğuna dair bir ipucu sağlayabileceğinden önemlidir (Priya ve ark., 2011).



Şekil 1. AMH sekresyonu ve etkisi. (Anonim, 2024)

Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, PKOS'un moleküler mekanizmaları incelenmiş ve AMH'nin follikülogenez üzerindeki düzenleyici etkilerinin bu bozukluğun patogeneziye katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Lebbi ve Temime, 2015). Tüp bebek (IVF) tedavilerinde kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokollerinde AMH'nin kullanımı, yumurtalıkların ilaçlara vereceği yanıtın tahmin edilmesine olanak tanır (Bedenk ve ark. 2020).

Anti-Müllerian hormon (AMH), büyüme havuzuna giren folikül sayısını düzenleyerek follikülogenez sırasında inhibitör bir rol oynar. Antral folikül sayıları (AFC) serum AMH konsantrasyonları ile yüksek oranda ilişkilidir ve her ikisi de çeşitli türlerde yumurtalık rezervi ile ilişkili görünmektedir (Traversari ve ark. 2019). AMH seviyeleri, ovaryan hiperstimülasyon

sendromu (OHSS) riskini öngörmede de kullanılabilir. La Marca ve arkadaşları (2010), yüksek AMH seviyelerinin OHSS riski ile ilişkili olduğunu ve bu durumun dikkatle yönetilmesi gerektiğini vurgulamıştır.

AMH, erkek hayvanlarda Sertoli hücre fonksiyonlarının bir göstergesidir. Bu nedenle, erkek hayvanlarda fertilité kapasitesinin değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Örneğin, boğalarda AMH seviyeleri testis gelişimini ve sperm üretim kapasitesini yansıtır (Bourgon et al., 2015).

AMH, erkeklerde testis fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de önemli bir belirteçtir. Sertoli hücrelerinden salgılanan AMH, testis fonksiyonlarının embriyonik gelişimden yetişkinliğe kadar izlenmesinde kullanılabilir. Grinspon ve arkadaşları (2013), AMH'nin erkek çocuklarda testis gelişiminin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmiştir.

Kriptorşidizm, erkek hayvanlarda testislerden birinin veya her ikisinin skrotuma inmeyip karın boşluğunda kalması durumudur. Bu durumun tanısında AMH düzeyi ölçümleri kullanılabilir. Normalde testislerden salgılanan AMH, kriptorşid hayvanlarda ölçülebilir seviyelerde kalmaya devam eder, bu da tanıyı doğrulamada önemli bir ipucu sunar (Lee et al., 2003).

Dişi hayvanlarda AMH, özellikle preantral ve küçük antral foliküllerden salgılanır. Hormonun temel işlevi, follikülogenez sürecini düzenlemek ve over rezervini korumaktır. Türler arasında farklılık göstermekle birlikte, AMH düzeyleri yaşlanma ile azalma eğilimindedir ve bu durum menopozun öngörülmesine katkı sağlar (Visser et al., 2006). Büyükbaş hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, AMH düzeyleri ile follikül sayısı arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Araştırmacılar, süt ineklerinden alınan over dokusunu in vitro ortamda inceleyerek follikülogenez mekanizmalarını anlamış ve AMH'nin follikül gelişimini inhibe eden bir rol oynadığını ortaya koymuştur (Ireland et al., 2010).

Dişi hayvanlarda AMH, over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılan birincil biyobelirteçlerden biridir. Over rezervi, bir dişinin sahip olduğu follikül havuzunu ve dolayısıyla üreme potansiyelini ifade eder. Atlarda, ineklerde ve koyunlarda over rezervinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, üreme yönetimi ve ıslah programlarının başarıyla uygulanmasında kritik öneme sahiptir (Ball et al., 2008). Özellikle atlarda, AMH seviyeleri over rezervinin ve folliküler aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılır. AMH'nin follikül havuzu ile



doğrudan ilişkili olması, hormonun bu amaç için ideal bir biyobelirteç olmasını sağlar (Bashir et al., 2018).

Granülosa hücre tümörleri (GCT), dişi hayvanlarda üreme sistemi tümörlerinin en yaygın formudur. AMH seviyeleri, GCT tanısında yüksek doğruluğa sahiptir. Özellikle atlarda, GCT tanısı için AMH'nin kullanımı standart bir prosedür haline gelmiştir (Ball ve ark., 2013). Atlar üzerinde yapılan bir deneyde, granülosa hücre tümörleri olan hayvanların kan serumunda AMH seviyelerinin normal kısıraklara göre 10 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, AMH'nin GCT teşhisindeki doğruluğunu desteklemektedir (Ball et al., 2008).

Kadınlarda (Rey ve ark., 2000), ineklerde (El-Sheikh ve ark., 2013) ve kısıraklarda (Ball ve ark., 2013) bildirildiği üzere, GCT'den etkilenen dişi köpeklerde, sağlıklı dişi köpeklere veya diğer yumurtalık tümörlerinden etkilenen bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek AMH değerleri tespit edilmiştir (Walter ve ark., 2018). Etkilenen dokuz dişi köpekten beşinde testin üst sınırının üzerinde AMH konsantrasyonları tespit edilmiş, iki köpekte ise AMH değerleri kızgınlık dönemindeki dişi köpeklerin aralığında bulunmuştur. Bu nedenle, şüpheli durumlarda, ilkinden kısa bir süre sonra ikinci bir AMH tayini önerilir, çünkü normal döngüye giren dişi köpeklerde AMH'de bir düşüş meydana gelecektir. Kraliçelerde yumurtalık değişiklikleri nadir görülen bulgulardır, ancak GCT'li bir kedide yüksek AMH konsantrasyonu tanımlanmıştır (Heaps ve ark., 2017).

Embriyo transferi ve genetik ıslah programlarında donör seçimi, başarı oranını doğrudan etkileyen bir faktördür. AMH, bu tür deneysel çalışmalarda hayvanların üreme kapasitesinin değerlendirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bir çalışmada, embriyo transferi için seçilen ineklerde AMH seviyeleri ölçülmüş ve yüksek AMH düzeyine sahip ineklerin daha fazla kaliteli embriyo üretebildiği gösterilmiştir. Bu, genetik ıslah programlarında AMH'nin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini kanıtlamıştır (Ireland et al., 2010).

Atlarda AMH, özellikle granülosa hücre tümörlerinin (GCT) tanısında kullanılır. Ayrıca, atların üreme potansiyelinin değerlendirilmesinde ve infertilite şikayetlerinin incelenmesinde de önemli bir role sahiptir. Örneğin, AMH seviyesi düşük olan kısıraklarda folliküler gelişim problemleri gözlemlenebilir (Bashir et al., 2018).

### **AMH ile birlikte farklı maddelerin kullanımı**

AMH ve FSH, birlikte over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılan biyobelirteçlerdir. FSH seviyeleri, over rezervinin azalması ile artarken, AMH seviyeleri ters bir ilişki göstermektedir (Visser et al., 2006). Süt ineklerinde yapılan bir çalışmada, yüksek FSH seviyeleri ve düşük AMH düzeylerinin over rezervi yetersizliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, AMH ve FSH'nin birlikte değerlendirilmesinin, özellikle embriyo transferi programlarında donör seçimini optimize ettiğini belirtmişlerdir (Park ve ark., 2015). AMH ve FSH, fertilité yönetiminde hayvanların üreme kapasitesini belirlemek için kullanılabilir. Bir çalışmada, FSH ve AMH seviyelerinin kombinasyonu kullanılarak, yüksek fertilitéye sahip ineklerin seçilmesi sağlanmıştır (Ireland et al., 2010).

Östradiol, follikül gelişiminin bir göstergesi olarak kullanılan önemli bir hormondur. AMH ile birlikte östradiol seviyelerinin değerlendirilmesi, folliküler dinamiklerin anlaşılmasına katkı sağlar (Bashir et al., 2018). Atlar üzerinde yapılan bir çalışmada, farklı folliküler evrelerde AMH ve östradiol düzeyleri ölçülmüş ve AMH'nin östradiol ile ters bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgu, follikül seleksiyonu süreçlerini anlamada yeni bir perspektif sunmuştur (Bashir et al., 2018). Granülosa hücre tümörlerinin tanısında östradiol ve AMH'nin birlikte değerlendirilmesi, tanı doğruluğunu artırmaktadır. Bir çalışmada, GCT'li bireylerde östradiol ve AMH düzeylerinin sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur (Ball ve ark., 2013).

E vitamini, güçlü bir antioksidan olarak, üreme organlarını oksidatif stresin zararlarından korur. E vitamininin granülosa hücrelerinde oksidatif stresin azalması yoluyla AMH üretimini artırdığı, prematüre yumurtalık yetmezliği (POI) için vitamin E'nin önemini belirtmiştir (Ma et al., 2018). Süt inekleri üzerinde yapılan bir çalışmada, E vitamini takviyesinin AMH seviyelerini yükselttiği ve oksidatif stres belirteçlerini azalttığı tespit edilmiştir. E vitamini ve AMH'nin birlikte değerlendirilmesi, embriyo transferi başarı oranlarını artırmak için kullanılan bir strateji olmuştur.

A vitamini, özellikle retinoik asit formunda, folliküler gelişimde önemli bir rol oynar. Deneysel çalışmalar, A vitamini eksikliğinin AMH seviyelerini

düşürdüğünü ve folliküler atrezinin hızlanmasına yol açtığını ortaya koymuştur (Chen et al., 2022).

Folik asit, DNA sentezi ve hücre bölünmesinde kritik bir rol oynar. Deneysel çalışmalar, folik asit takviyesinin AMH seviyelerini artırarak folliküler gelişimi desteklediğini göstermektedir (Irani & Merhi, 2014).

D vitamini ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) arasındaki ilişki, üreme sağlığı alanında önemli bir araştırma konusudur. Bu bağlamda, Türkiye 'de 2009 yılından bu yana 73 adet yüksek lisans ve doktora tezi yapılmıştır.

D vitamini, kalsiyum homeostazı ve immün sistem üzerindeki etkilerinin yanı sıra üreme sisteminde de önemli bir rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalar, D vitamininin follikülogenez süreçlerinde AMH üretimini düzenleyebileceğini göstermektedir (Irani & Merhi, 2014). Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, D vitamini takviyesinin AMH seviyelerini artırdığı ve bu durumun özellikle preantral follikül gelişimini desteklediği görülmüştür. Çalışmada, D vitamini ile tedavi edilen koyunlarda follikül sayısında artış ve folliküler sıvıda D vitamini metabolitlerinin yükseldiği tespit edilmiştir (Turgut ve Koca, 2024). PKOS hastalığında D vitamini eksikliği yaygındır ve bu eksiklik AMH seviyelerini olumsuz etkileyebilir.

Dişilerde ovaryum üzerinde bulunan pre-antral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilerek kan dolaşımına salınan bir hormon olan AMH (Rico ve ark., 2011), gelişmekte olan sağlıklı foliküllerin granüloza hücrelerinden üretildiği için kandaki düzeyi ile ovaryum rezervi arasında pozitif bir ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Ireland ve ark., 2011).

AMH seviyelerinin ölçümü ile ilgili en büyük sorun maliyet ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde sadece birkaç laboratuvarın bu testi sunmasıdır. Ancak günümüzde güvenilir markaların güvenilir test kitleri mevcuttur ve büyük tanınmış laboratuvarlar bu olanağı sağlamaktadır. AMH ölçümünün maliyeti üreme hormonu profili (genellikle FSH, LH ve prolaktin seviyelerini içerir) ile karşılaştırılırsa, aradaki fark çok fazla değildir. Yani, satın alınabilirlik karşılaştırılabilir. Günümüzde AMH için ek olasılıkları inceleyen hızla artan bir literatür vardır ve bunların tümü, AMH'nin çok ötesine uzandığını göstermektedir.

## KAYNAKÇA

- Anonim 2024. Son erişim tarihi 16.12.2024: <https://biruni.com.tr/e-kutuphane/bilimsel-bultenler/polikistik-over-sendromunda-anti-mulleryan-hormon/>
- Ball BA, Almeida J, Conley AJ. Determination of serum anti-Müllerian hormone concentrations for the diagnosis of granulosa-cell tumours in mares. *Equine Vet J.* 2013 Mar;45(2):199-203. doi: 10.1111/j.2042-3306.2012.00594.x.
- Ball BA, Conley AJ, MacLaughlin DT, Grundy SA, Sabuer K, Liu IKM. Expression of anti-Müllerian hormone (AMH) in equine granulosa-cell tumors and in normal equine ovaries. *Theriogenology* 2008; 70: 968-977. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2008.05.059
- Bashir ST, Baerwald AR, Gastal MO, Pierson RA, Gastal EL. Follicle growth and endocrine dynamics in women with spontaneous luteinized unruptured follicles versus ovulation, *Human Reproduction*, 2018,33, 6, 1130–1140, <https://doi.org/10.1093/humrep/dey082>
- Bedenk J., Vrtačnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2020; 37, 89–100.
- Bourgon S, Miller S, Montaholi Y. Advanced bull test evaluation: bridging superior feed efficiency with optimal reproductive development and semen quality. *Virtual Breef.* 2015, 15,44.
- Broer SL, Dölleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: An individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013; 100:420-9.e7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.024
- Cate RL, Mattaliano R J, Hession C, Tizard R (1986). Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell*, 45(5), 685–698. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90783-x
- Chen P, Song Y, Xu W, Huang Y, Jia Y, Li C, Lan Y, Chu K, Ma L, Zhou J. Association between serum vitamin A levels and premature ovarian

- insufficiency: a case-control, cross-sectional survey study. *BMC Endocr Disord.* 2022 Apr 4;22(1):88. doi: 10.1186/s12902-022-01003-9.
- Durlinger ALL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA & Themmen APN 1999 Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 140 5789–5796
- El-Sheikh AH, Kitahara G, Nibe K, Yamaguchi R, et al. Plasma anti-Müllerian hormone as a biomarker for bovine granulosa-theca cell tumors: Comparison with immunoreactive inhibin and ovarian steroid concentrations. *Theriogenology*, 2013; 80, 940–949. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.07.022>
- Fang F, Ni K, Cai Y, Shang J, Zhang X, Xiong C. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2017; 26, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.11.008>
- Grinson, R. P., et al. (2013). Anti-Müllerian hormone as a marker of testicular function in prepubertal males. *Journal of Reproductive Immunology*, 100(2), 75–81. doi: 10.3389/fendo.2018.00182.
- Hagen, C. P., et al. (2010). Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(11), 5003–5010. DOI: 10.1210/jc.2010-0930
- Heaps LA, Scudder CJ, Lipscomb VJ., Steinbach SM, et al. Serum anti-Müllerian hormone concentrations before and after treatment of an ovarian granulosa cell tumour in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 2017; 3, 205511691772270. <https://doi.org/10.1177/2055116917722701>
- Howard JA, Hart KH, Thompson TB. Molecular Mechanisms of AMH Signaling. *Molecular Mechanisms of AMH Signaling*. *Front. Endocrinol.* 2022; 13:927824. doi: 10.3389/fendo.2022.927824.
- Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril.* 2014;102(2):460-468.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046.

- Ireland JJ, Smith GW, Scheetz D, Jimenez-Krassel F, Folger JK, et al. Does size matter in females? An overview of the impact of the high variation in the ovarian reserve on ovarian function and fertility, utility of anti-Müllerian hormone as a diagnostic marker for fertility and causes of variation in the ovarian reserve in cattle. *Reproduction, Fertility and Development*. 2010; 23, 1-14.
- Josso N, N di Clemente, L Gouédard (2001). Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 179(1-2), 25–32. DOI: 10.1016/s0303-7207(01)00467-1.
- Josso N. Professor Alfred Jost: the builder of modern sex differentiation. *Sexual Development* 2008; 2(2): 55-63. doi: 10.1159/000129690
- La Marca, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update*, 2010, 16, 2, 113-130. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp036>
- Lebbi I, Temime RB. The significance of monitoring folliculogenesis. *IVF Lite* . 2015, 2,1, 6-13.
- Ledger WL. Clinical Utility of Measurement of Anti-Müllerian Hormone in Reproductive Endocrinology. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95, 12(1) 5144–5154, <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0701>
- Lee M, Misra M, Donahoe PK, MacLaughlin DT. MIS/AMH in the assessment of cryptorchidism and intersex conditions. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2003, 211, 1–2, 15, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.09.014>
- Ma L, Chen G, Xu W, et al. The relationship between vitamin E level and premature ovarian insufficiency. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2021;47: 1481-1486. <https://doi.org/10.1111/jog.14659>
- Park HJ, Lyu SW, Seok HH, Yoon TK, Lee WS. Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of clinical pregnancy in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycles in patients over 40 years of age. *Clin Exp Reprod Med*. 2015 Dec;42(4):143-8. doi: 10.5653/cerm.2015.42.4.143.
- Picard JY, Benarous R, Guerrier D, et al. Cloning and expression of cDNA for anti-müllerian hormone. *PNAS*. 1986, 83, 5466-68.

- Pigny, P., et al. (2003). Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 18(6), 1172–1177. DOI: 10.1210/jc.2005-2076
- Priya D, Kiran D, Rakesh D, Navdeep H, Nayar KD. The Role of the Anti-Müllerian Hormone in Female Fertility: A Review Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2011 Apr, Vol-5(2):384-387.
- Rey R, Sabourin J, Venara M, Long W, et all. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of Sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Human Pathology*, 2000; 31, 1202–1208. <https://doi.org/10.1053/hupa.2000.18498>
- Rico, C., Medigue, C., Fabre, S., Jarrier, M., Bontoux, M., Clément, F., Monniaux, D. (2011). Regulation of anti-müllerian hormone production in the cow: a multiscale study at endocrine, ovarian, follicular and granuloza cell levels. *Biology of Reproduction*. 84(3): 560–571. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.088187>
- Traversari J, Aepli H, Knutti B et all. Relationships between antral follicle count, blood serum concentration of anti-Müllerian hormone and fertility in mares. *SAT/ASMV*. 2019;161,10, 627–638.
- Turgut AO and Koca D, 2024. Serum anti-müllerian hormone levels during estrus and diestrus phases of the estrous cycle and its possible effect on fertility in cross-bred hamdani sheep. *Pak Vet J*, 44(1): 205-209. <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2024.134>
- Visser, J. A., de Jong FH, Laven JSE et all . (2006). Anti-Müllerian hormone: A new marker for ovarian function. *Reproduction*, 131(1), 1–9. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00529>
- Walter B, Coelfen A, Jaeger K, Reese S, Meyer-Lindenberg A, Aupperle-Lellbach H. Anti-Muellerian hormone concentra tion in bitches with histopathologically diagnosed ovarian tumours and cysts. *Reproduction in Domestic Animals*, 2018; 53, 784–792. <https://doi.org/10.1111/rda.13171>
- Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004 Feb;10(2):77-83. doi: 10.1093/molehr/gah015. PMID: 14742691.

## BÖLÜM V

### DNA HASARI ve ONARIM MEKANİZMALARI: HR ve NHEJ

Doç. Dr. Veysel YÜKSEK<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567184>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Özalp MYO, Tıbbi Laboratuvar Bölümü, Van, Türkiye. [veyselyukse@yyu.edu.tr](mailto:veyselyukse@yyu.edu.tr), ORCID ID: 0000-0001-7432-4989



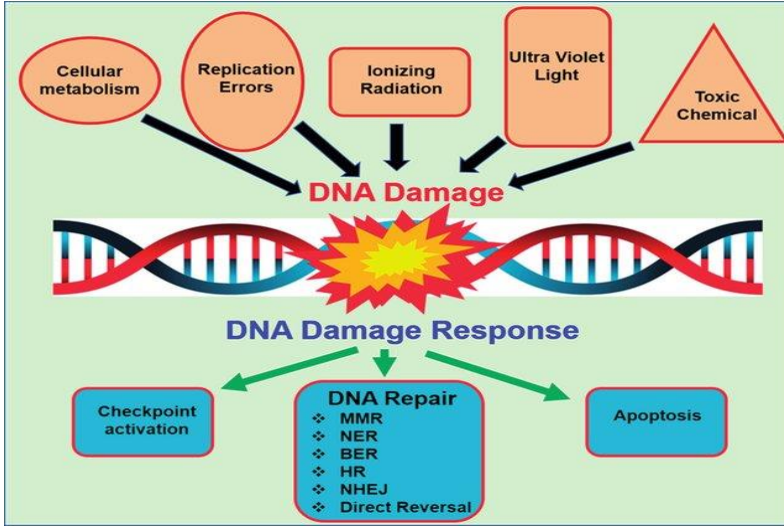


## GİRİŞ

DNA, hücrelerin genetik bilgisini taşıyan temel moleküldür. Ancak, çevresel etkenler, hücre metabolizma ve endojen süreçler DNA'ya zarar verebilir. DNA hasarları, genomun stabilitesini bozarak hücre fonksiyonlarında aksamalara ve mutasyonlara yol açabilir. Bu hasarlar çeşitli tiplerde olabilir; bunlar arasında baz modifikasyonları, tek zincir kırıkları ve çift zincir kırıkları yer alır. Çift zincir kırıkları, hücre hayatta kalma açısından en tehlikeli hasar tiplerinden biridir. Çift zincir kırıklarının onarımında homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) olmak üzere iki temel mekanizma yer almaktadır. Hücrelerde bulunan bu olağan üstü sistemler, DNA hasarlarını tanıma ve onarma kapasitesine sahip karmaşık tamir mekanizmalarıdır. DNA tamir mekanizmaları, hücre genom bütünlüğünü koruyarak organizmanın sağlıklı yaşamını sürdürmesinde kritik bir rol oynar.

### 1. DNA HASARI

DNA hasarı, DNA'nın kimyasal yapısında ortaya çıkan değişimdir. DNA'ya zarar veren faktörler genellikle iki ana kategoride sınıflandırılabilir: endojen ve eksojen faktörler. Endojen faktörler genel olarak hücre faaliyetlerinin anormal sebeplerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bunlar reaktif oksijen türleri (ROS) gibi hücre metabolizma yan ürünlerinden kaynaklı yan etkilerdir (Cadet ve Davies, 2017; Yılmaz ve ark., 2020). Eksojen faktörler UV radyasyonu, kimyasallar ve iyonize radyasyon gibi çevresel etkilere gelir (Rastogi ve ark., 2010). Çift zincir kırıkları çoğunlukla iyonize radyasyon, kimyasal mutajenler ve replikasyon çatışmaları gibi süreçler sonucu oluşur (Pfeiffer ve ark., 2000).



Şekil 1: DNA hasarına neden olan etkenler ve cevapları (Chandrakesan ve ark., 2020)

## 2. DNA TAMİR MEKANİZMALARI

DNA'nın çeşitli hasarları, genetik bilginin korunması için farklı tamir mekanizmalarını devreye sokar. Tek zincir kırıkları ve baz modifikasyonları gibi hasar türleri, baz eksizyon tamiri (BER), nükleotid eksizyon tamiri (NER) ve mismatch tamiri (MMR) gibi mekanizmalarla onarılırken (Lindahl ve Wood, 1999), çift zincir kırıkları için daha özelleşmiş iki ana tamir yolu vardır: homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) (Ciccia ve Elledge, 2010; Lieber, 2010).

### 2.1. Doğrudan onarım sistemleri

#### 2.1.1 Fotoreaktivasyon

DNA fotoliz enzimi, UV ışınlarının neden olduğu pirimidin dimerlerini onarmada kritik bir rol oynar. Fotoliz, FADH- ve UV absorbe eden pigmentlerden oluşan iki kofaktör sayesinde ışık enerjisini dimerlerin kovalent bağlarını kırmak için kullanır. Fotoreaktivasyon onarım sistemi bakterilerde, mantarlarda, bitkilerde ve çoğu omurgalıda bulunmasına karşın, insan dahil pek çok ökaryotik türde olmamasından dolayı evrensel bir onarım sistemi değildir (Sancar, 2003; Carell et al., 2001).

### **2.1.2 MGMT ile onarım**

MGMT (O6-metilguanin-DNA-metiltransferaz) enzimi, DNA üzerinde metilasyon ajanları tarafından oluşturulan O6-MeG hasarını tamir ederek bu zararlı etkileri ortadan kaldırır. Bu enzim, alkil grubunu kendi yapısında bulunan sistein amino asidine transfer ederek, alkilasyonun mutajenik sonuçlarını etkisiz hale getirir. MGMT, memeli hücre ve dokularında DNA'yı alkilasyon ajanlarına karşı koruyarak genetik stabilitenin sağlanmasında önemli bir savunma mekanizmasıdır (Kaina ve ark., 2007; Pegg, 2011).

### **2.2 Dolaylı onarım sistemleri**

DNA dolaylı onarım sistemi, hasarlı DNA bölgelerinin doğrudan tamir edilmesinden ziyade, hasarı çevreleyen yapının yeniden düzenlenmesi ve değiştirilmesi yoluyla genetik bütünlüğü koruyan mekanizmalardan oluşur. Bu süreçte genellikle Translesion Synthesis (TLS) gibi alternatif mekanizmalar devreye girer. TLS, normal DNA polimerazların geçemediği hasarlı DNA bölgelerini özel polimerazlarla geçici olarak çoğaltarak hücrenin hayatta kalmasını sağlar. Dolaylı onarım mekanizmaları ayrıca homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) gibi süreçleri de içerir. Örneğin, UV ışınları veya kimyasallar sonucu oluşan ciddi DNA hasarları, dolaylı onarım sistemleriyle çözülerek genetik stabilite korunur. Ancak bu süreçler genellikle hata riski taşır ve bu durum genetik değişikliklere yol açabilir. Dolaylı onarım mekanizmaları, hücrenin hasarı onarıırken hayatta kalma oranını artırmasına rağmen, hatasız sistemlere göre daha az doğruluk oranına sahiptir (Goodman, 2002; Friedberg ve ark., 2005; Branzei ve Foiani, 2010).

#### **2.2.1 Baz Kesip-Çıkarma Onarımı (Base Excision Repair) (BER)**

Baz eksizyon onarımı (BER), DNA'nın oksidasyon, alkilasyon veya reaktif oksijen türleri (ROS) gibi endojen genotoksinler nedeniyle zarar görmesi sonucu ortaya çıkan hasarları tamir eder ve genom bütünlüğünü korumada önemli bir mekanizmadır. Bu mekanizma, kısa yama (short-patch) ve uzun yama (long-patch) olmak üzere iki alt yol ile çalışır ve DNA glikozilaz, apuritik/apirimiditik (AP) endonükleaz, DNA polimeraz ve DNA ligaz gibi enzimleri içerir. BER'in bozulması, kanser, nörodejeneratif

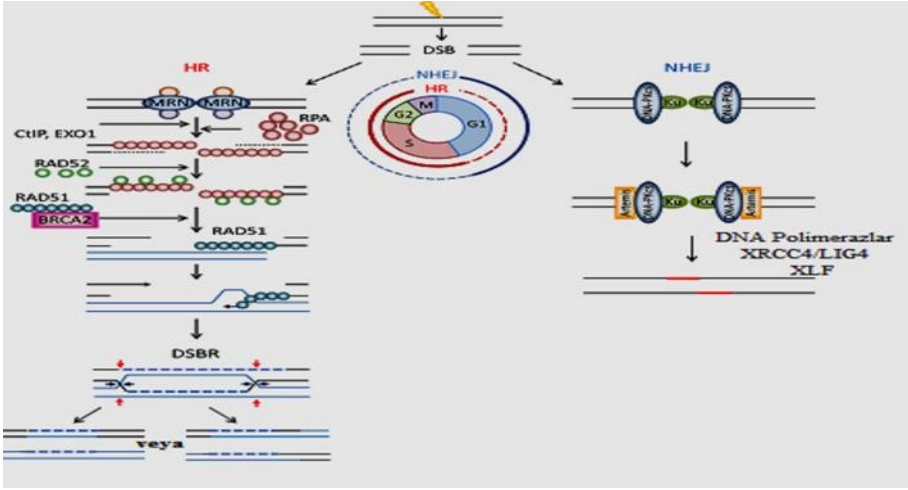
hastalıklar ve yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir. BER Mekanizmaları ve Hastalıklarla İlişkisi: BER, DNA'daki tekli baz hasarlarını onarır ve bu süreçte DNA glikozilaz, apuritik/apirimiditik (AP) endonükleaz, DNA polimeraz ve DNA ligaz gibi enzimler görev alır. Hasarın tipi, kullanılan alt yolun (kısa veya uzun yama) seçilmesinde belirleyicidir. Eksik BER mekanizmaları kansere, yaşlanmaya ve nörodejeneratif hastalıklara katkıda bulunabilir. Bu yolun detaylı incelenmesi, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde de önemlidir (Baiken ve ark., 2021; Gohil ve ark., 2023).

### **2.2.2 Nükleotid Kesip-Çıkarma Onarımı (Nucleotide Excision Repair) (NER)**

Nükleotid Kesip-Çıkarma Onarımı (NER), UV ışığı veya mutajenik kimyasalların DNA'da oluşturduğu pirimidin dimerleri ve diğer yapısal hasarları düzelten önemli bir mekanizmadır. Transkripsiyona bağlı tamir (TCR) ve genel genom tamiri (GGR) olmak üzere iki alt dalı bulunur ve yaklaşık 30 proteinin koordinasyonu ile çalışır. NER mekanizmasındaki bozukluklar, Xeroderma Pigmentosum (XP), Cockayne Sendromu (CS), ve Trikotiodistrofi (TTD) gibi genetik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Hoeijmakers, 2009; De Marni et al., 2021).

### **2.2.3 Rekombinasyonel onarım**

Çift Zincir Kırıklarının Önemi Çift zincir kırıkları, iki DNA zincirinin birden kopmasıyla oluşur ve özellikle tehlikelidir. Eğer bu hasarlar doğru bir şekilde tamir edilmezse, hücrede genetik materyal kaybı, kromozomal yeniden düzenlenmeler ve potansiyel olarak kanser gelişimine yol açabilecek mutasyonlar meydana gelebilir (Jeggo ve Löbrich, 2007). Çift zincir kırıkları aynı zamanda hücre döngüsünde duraklamaya yol açarak apoptozise, yani programlanmış hücre ölümüne neden olabilir. Çift Zincir Kırıklarının Tamir Yolları Çift zincir kırıklarının onarımı için iki temel mekanizma kullanılır: homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) (Jackson ve Bartek, 2009).



Şekil 2: Çift zincir kırıklarında tamir mekanizması (Iyama ve Wilson, 2013)

### Homolog rekombinasyon (HR)

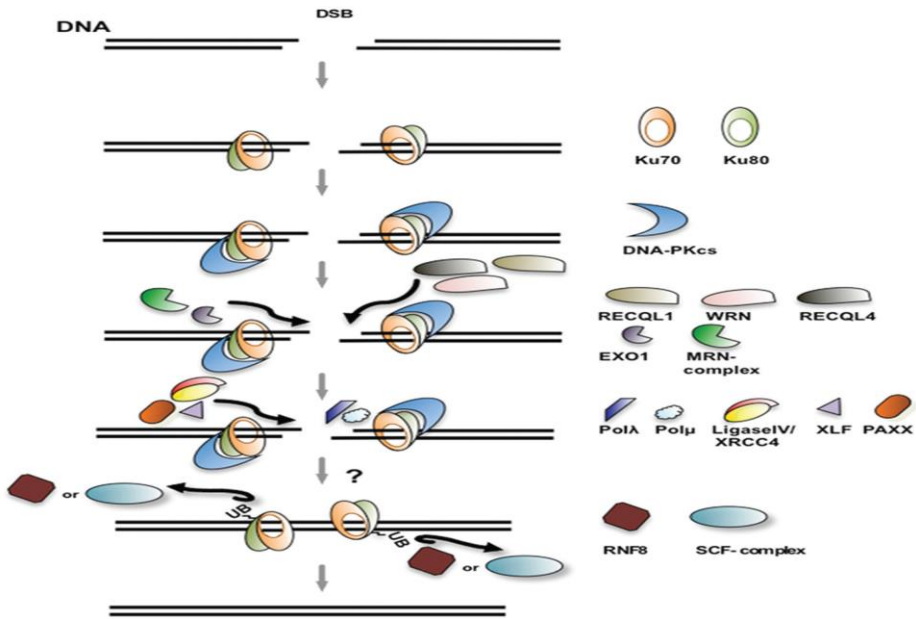
Homolog rekombinasyon, daha yüksek doğruluğa sahip bir tamir yoludur. Özellikle S ve G2 fazlarında aktif olan HR, kromozomun homolog bir bölgesini şablon olarak kullanarak hasarlı bölgenin eksiksiz bir şekilde onarılmasını sağlar. Bu mekanizma, hatasız bir tamir yolu olduğu için genomik stabilitenin korunmasına önemli katkı sağlar. HR'nin ana basamakları şunlardır: **DNA Uçlarının İşlenmesi:** Çift zincir kırığı oluştuğunda, spesifik nükleazlar tarafından DNA uçları 3' çıkıntılı tek zincir haline getirilir. **Rad51 ile Rekombinasyon:** Rad51 protein kompleksi, homolog DNA'yı bulur ve tek zincirli DNA'nın homolog bölgeye invazyonunu sağlar. Bu süreç sonucunda DNA yeniden sentezlenir. **Çözülme ve Tamir:** Oluşan çapraz yapı (Holliday junction) çözülür ve yeni sentezlenen DNA ile kırık uçlar birleştirilir (San Filippo ve ark., 2008; Symington ve Gautier, 2011).

### Non-Homolog katılım (NHEJ)

Homolog olmayan uç birleştirme, DNA çift zincir kırıklarının hızlı bir şekilde onarılmasını sağlayan ana mekanizmadır. Bu yol, DNA'nın uçlarını doğrudan birleştirerek hasarı onarır ve genellikle G1 fazında daha etkindir. NHEJ'de, DNA uçlarının herhangi bir homoloji gerektirmeden bir araya getirilmesi, bu yolun hızlı olmasına rağmen hatalara açık olmasına neden olur.

Uçların düzeltilmesi sırasında küçük indel (insertion veya deletion) mutasyonları meydana gelebilir. Bu yolun ana basamakları şunlardır: DNA-bağımlı protein kinaz katalitik alt birimi (DNA-PKcs) ve Ku70/80 Kompleksi: Çift zincir kırığının tanınmasıyla, Ku70/80 kompleksi kırık uçlarına bağlanır ve DNA-PKcs ile etkileşime girerek uçları stabilize eder(Lieber, 2010; Davis ve Chen, 2013). Uç İşleme: Ligasyon için uygun hale gelmeyen uçlar, çeşitli nükleaz ve polimerazlar tarafından işlenir. Ligasyon: Lig IV kompleksi, uçları birbirine bağlayarak DNA'nın onarılmasını sağlar (Symington ve Gautier, 2011).

Ku70 (69 kDa) ve Ku80 (83 kDa), NHEJ yolunun temel bileşenleridir ve birlikte halka şeklinde bir heterodimer oluştururlar. Bu yapı, çift sarmallı DNA uçlarına uyum sağlayan merkezi bir kanal içerir ve çift zincir kırıklarına yüksek afiniteyle bağlanır. Hasar meydana geldiğinde, Ku70/80 heterodimeri hızla DNA uçlarına bağlanarak DNA-PKcs kinazını hasar bölgesine yönlendirir ve aktive eder. Ku70/80 ve DNA-PKcs'nin oluşturduğu kompleks, DNA-PK kompleksi olarak adlandırılır ve DNA uçlarını bozulmaya karşı korurken, uçları sinaptik bir yapıda bir araya getirir. DNA-PK kompleksi, DSB bölgesinde serin ve treonin kalıntıları üzerinde çok sayıda substratı fosforile eder; bu fosforilasyon Ku70/80 alt birimlerini ve DNA-PKcs'nin kendisini de içerir. Ayrıca, DNA-PKcs'nin otofosforilasyonu, sinaptik kompleksi düzenleyerek DNA uçlarının işlenmesine ve onarılmasına olanak tanır. Bu süreç, DNA'nın yeniden bütünlüğünü sağlamak için kritik bir adımdır (Kragelund ve ark., 2016).



Şekil 3. DNA çift zincir kırıklarında NHEJ onarım yolunun şematik görünümü (Kragelund ve ark., 2016).

## SONUÇ

DNA hasarı, hücrelerin genomik stabilitesini tehdit eden kritik bir biyolojik süreçtir. Bu hasarlar, genetik materyalin bütünlüğünü bozarak gen kaybı, kromozomal yeniden düzenlenmeler ve mutasyonlar gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Endojen faktörlerden (reaktif oksijen türleri gibi metabolik yan ürünler) eksojen etkilere (UV radyasyonu, kimyasallar ve iyonize radyasyon) kadar birçok farklı etken, DNA'nın yapısında hasar oluşturabilir. Bu hasarların zamanında ve doğru bir şekilde onarılması, hücre hayatta kalması ve organizmanın genel sağlığı açısından yaşamsal öneme sahiptir (Dede ve ark., 2019; Yılmaz ve ark., 2021; Oğuz ve ark., 2024).

DNA tamir mekanizmaları, hasarın türüne bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Tek zincir kırıkları gibi daha küçük ve lokal hasarlar baz eksizyon tamiri (BER), nükleotid eksizyon tamiri (NER) ve mismatch tamiri (MMR) gibi spesifik yollarla giderilir. Öte yandan, çift zincir kırıkları, hücre için en tehlikeli hasar türlerinden biridir. Eğer doğru bir şekilde tamir edilmezse, genetik materyalin kaybına veya kanser gibi ciddi hastalıklara neden olabilir. Çift zincir kırıklarının onarımı için hücreler, homolog



rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) gibi iki temel mekanizmayı kullanır.

Homolog rekombinasyon, yüksek doğruluk oranı ile genetik bilgiyi aslına uygun şekilde tamir eder. Bu mekanizma, hücre döngüsünün S ve G2 fazlarında aktiftir ve kırık bölgenin tamiri için homolog bir DNA şablonunu kullanır. DNA uçlarının işlenmesi, Rad51 proteininin homolog DNA'yı bulup eşleştirmesi ve Holliday junction adı verilen yapıların çözülmesi gibi süreçlerle tamamlanan HR, genomik stabiliteyi korumada hayati bir rol oynar.

NHEJ ise, hücre döngüsünün her aşamasında gerçekleşebilen daha hızlı bir tamir yoludur. DNA uçlarını doğrudan birleştirerek çift zincir kırıklarını onaran NHEJ, homolog şablon gerektirmediği için avantajlıdır. Ancak bu mekanizma, tamir sırasında küçük indel (insertion veya deletion) mutasyonlarına yol açma riski taşır. Bu yolun merkezinde yer alan Ku70/80 heterodimeri, çift zincir kırıklarının tanınması ve DNA uçlarının stabilize edilmesi için kritik bir rol üstlenir. Ku70/80 kompleksi, DNA-PKcs ile etkileşerek DNA uçlarını korur ve sinaptik bir yapı oluşturarak hasar bölgesinde DNA uçlarının yeniden birleştirilmesini sağlar. Ayrıca, DNA-PKcs'nin otoposforilasyonu, sinaptik kompleksin düzenlenmesini ve DNA uçlarının onarım için erişilebilir hale gelmesini sağlar.

DNA tamir mekanizmalarının doğru ve etkili çalışması, hücrelerin genetik bütünlüğünü koruması açısından temel bir gerekliliktir. Bununla birlikte, bu mekanizmalarda ortaya çıkan hatalar veya eksiklikler, genetik instabiliteye ve ciddi patolojilere yol açabilir. Örneğin, BER yolundaki aksaklıklar kansere, nörodejeneratif hastalıklara ve yaşlanmaya neden olabilirken; NER yolundaki bozukluklar Xeroderma Pigmentosum (XP) veya Cockayne Sendromu (CS) gibi genetik hastalıklara yol açabilir. Benzer şekilde, HR veya NHEJ mekanizmalarındaki hatalar kromozomal yeniden düzenlenmelere, genetik bilgi kaybına ve kanserojen süreçlerin başlamasına neden olabilir.

Sonuç olarak, DNA tamir mekanizmaları sadece genetik bilginin korunması ve hücresel bütünlüğün sağlanması için değil, aynı zamanda kanser ve genetik hastalıkların önlenmesi açısından da kritik bir öneme sahiptir. Bu süreçlerin daha derinlemesine anlaşılması, genetik bozuklukların tedavisine yönelik yeni ve hedefe yönelik terapötik stratejiler geliştirilmesinde temel

oluşturacaktır. DNA tamir yollarına yönelik yapılacak araştırmalar, sadece hücrenel biyoloji alanında değil, aynı zamanda kanser tedavisi, yaşlanma karşıtı stratejiler ve genetik hastalıkların yönetiminde de yeni ufuklar açma potansiyeline sahiptir.

**KAYNAKÇA**

- Baiken, Y., Kanayeva, D., Taipakova, S., Groisman, R., Ishchenko, A. A., Begimbetova, D., Matkarimov, B., & Saparbaev, M. (2021). Role of Base Excision Repair Pathway in the Processing of Complex DNA Damage Generated by Oxidative Stress and Anticancer Drugs. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 617884. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.617884>
- Branzei, D., & Foiani, M. (2010). Maintaining genome stability at the replication fork. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(3), 208-219.
- Cadet, J., & Davies, K. J. A. (2017). Oxidative DNA damage & repair: An introduction. *Free Radical Biology and Medicine*, 107, 2-12.
- Carell, T., Burgdorf, L. T., Kundu, L. M., & Cichon, M. (2001). The mechanism of DNA photolyases. *Current Opinion in Chemical Biology*, 5(5), 491-500.
- Chandrakesan, P., Houchen, C. W., & Bronze, M. (2020). DCLK1 and DNA Damage Response. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.92327>
- Ciccia, A., & Elledge, S. J. (2010). The DNA damage response: Making it safe to play with knives. *Molecular Cell*, 40(2), 179-204.
- Davis, A. J., & Chen, D. J. (2013). DNA double strand break repair via non-homologous end-joining. *Translational Cancer Research*, 2(3), 130-143.
- De Marni, E., Moon, J., Kraemer, K. H., DiGiovanna, J. J., & Khan, S. G. (2021). Xeroderma pigmentosum: General aspects and management. *Journal of Personalized Medicine*, 11(11), 1146. <https://doi.org/10.3390/jpm11111146>
- Dede, S., Yüksek, V., Yılmaz, O., Çetin, S., Usta, A., & Güney, M. (2019). İyonize radyasyondan kaynaklanan nekroz ve otofaji üzerine vitamin c'nin etkisinin in vitro olarak değerlendirilmesi. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(4), 169-172.
- Friedberg, E. C., Walker, G. C., & Siede, W. (2005). *DNA Repair and Mutagenesis*. ASM Press.
- Gohil, D., Sarker, A. H., & Roy, R. (2023). Base Excision Repair: Mechanisms and Impact in Biology, Disease, and Medicine.

- International journal of molecular sciences, 24(18), 14186.  
<https://doi.org/10.3390/ijms241814186>
- Goodman, M. F. (2002). Error-prone repair DNA polymerases in prokaryotes and eukaryotes. *Annual Review of Biochemistry*, 71(1), 17-50.
- Hoeijmakers J. H. (2009). DNA damage, aging, and cancer. *The New England journal of medicine*, 361(15), 1475–1485.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra0804615>
- Iyama, T., & Wilson, D. M. (2013). DNA repair mechanisms in dividing and non-dividing cells. *DNA Repair*, 12(8), 620-636.  
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2013.05.001>
- Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267), 1071-1078.
- Jeggo, P. A., & Löbrich, M. (2007). DNA double-strand breaks: Their cellular and clinical impact? *Oncogene*, 26(56), 7717-7729.
- Kaina, B., Christmann, M., Naumann, S., & Roos, W. P. (2007). MGMT: key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents. *DNA Repair*, 6(8), 1079-1099.
- Kragelund, B. B., Weterings, E., Hartmann-Petersen, R., & Keijzers, G. (2016). The Ku70/80 ring in Non-Homologous End-Joining: easy to slip on, hard to remove. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 21(3), 514–527. <https://doi.org/10.2741/4406>
- Lieber, M. R. (2010). The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end joining pathway. *Annual Review of Biochemistry*, 79, 181-211.
- Lindahl, T., & Wood, R. D. (1999). Quality control by DNA repair. *Science*, 286(5446), 1897-1905.
- Oğuz, F. E., Babaoğlu, A. R., Türkan, F., Oğuz, E., Demirel, A. F., & Paçal, N. (2024). Investigation of Interleukins and Oxidative Stress Parameters in Cows Naturally Infected with Bovine Viral Diarrhea Virus. *Pakistan Veterinary Journal*, 44(3).
- Pegg, A. E. (2011). Multifaceted roles of alkyltransferase and related proteins in DNA repair, DNA damage, and cell death. *Chem Res Toxicol*, 24(5),

618-639.

- Pfeiffer, P., Goedecke, W., & Obe, G. (2000). Mechanisms of DNA double-strand break repair and their potential to induce chromosomal aberrations. *Mutagenesis*, 15(4), 289-302.
- Rastogi, R. P., Richa, Kumar, A., Tyagi, M. B., & Sinha, R. P. (2010). Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced DNA damage and repair. *Journal of Nucleic Acids*, 2010, 1-32.
- San Filippo, J., Sung, P., & Klein, H. (2008). Mechanism of eukaryotic homologous recombination. *Annual Review of Biochemistry*, 77, 229-257.
- Sancar, A. (2003). Structure and function of DNA photolyase and cryptochrome blue-light photoreceptors. *Chemical Reviews*, 103(6), 2203-2237.
- Symington, L. S., & Gautier, J. (2011). Double-strand break end resection and repair pathway choice. *Annual Review of Genetics*, 45, 247-271.
- Symington, L. S., & Gautier, J. (2011). Double-strand break end resection and repair pathway choice. *Annual Review of Genetics*, 45, 247-271.
- Yılmaz, O., Soygüder, Z., Keleş, Ö. F., Yaman, T., Yener, Z., Uyar, A., & Çakır, T. (2020). An immunohistochemical study on the presence of nitric oxide synthase isoforms (nNOS, iNOS, eNOS) in the spinal cord and nodose ganglion of rats receiving ionising gamma radiation to their liver. *Journal of Veterinary Research*, 64(3), 445-453.
- Yılmaz, O., Yüksek, V., Çetin, S., Dede, S., & Tuğrul, T. (2021). The effects of thymoquinone on DNA damage, apoptosis and oxidative stress in an osteoblast cell line exposed to ionizing radiation. *Radiation Effects and Defects in Solids*, 176(5-6), 575-589.



**ISBN: 978-625-378-108-8**