

**SIÇANLARDA BOR ve VİTAMİN C TAKVİYESİNİN
SPERMA ve BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Bestami Kemal GÜMÜŞAY
Doktora Tezi
Danışman: Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ
Tez No: 2024-010
Afyonkarahisar

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

**SIÇANLARDA BOR ve VİTAMİN C TAKVİYESİNİN
SPERMA ve BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Hazırlayan

Bestami Kemal GÜMÜŞAY

Danışman

Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Tez No: 2024-010

AFYONKARAHİSAR

Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir.

Proje No: 20.Sağ.Bil.38

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Bestami Kemal GÜMÜŞAY
	Numarası	173323012
	Anabilim Dalı	Fizyoloji Ana Bilim Dalı
	Programı	Veterinerlik Fizyolojisi Doktora Programı
	Program Düzeyi	<input type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora
Tezin Başlığı	Sıçanlarda Bor ve Vitamin C Takviyesinin Sperma ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkilerinin Karşılaştırılması	
Tez Savunma Sınav Tarihi	28.06.2024	
Tez Savunma Sınav Saati	10.00	

Yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

Bu tez, Enstitü Müdürlüğüne kontrol edilerek, elektronik imza kullanılarak onaylanmıştır.

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içindeki tüm bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

Bestami Kemal GÜMÜŞAY

ÖZET

Sıçanlarda Bor ve Vitamin C Takviyesinin Sperma ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkilerinin Karşılaştırılması

Bu çalışma, bor ve vitamin C'nin tek başlarına veya birlikte kullanıldığında sperm kalitesi ile kandaki hormon seviyeleri, çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki potansiyel yararlarını ve etkilerini ortaya koymayı hedeflemektedir. Bu doğrultuda, çalışmanın ana unsuru olarak 32 adet yetişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar, 250-300 gram ağırlığındaydı. Beslenme standart sıçan yemi ve taze içme suyu ile ad libitum şeklinde sağlandı. Deneme grupları Kontrol Grubu (sadece rat yemi ile beslendi), Vitamin C Grubu (200 mg/kg), Bor Grubu (5 mg/kg bor), ve Vitamin C + Bor Kombinasyon Grubu olarak belirlenmiştir. Vitamin C, izotonik sodyum klorür çözeltisi ile karıştırılarak gastrik gavaj yoluyla oral olarak verilirken, bor serum fizyolojik içerisinde çözülerek periton içi yolla uygulandı. Deneyin 35. gününde sıçanlar ksilazin ve ketamin anestezisi altında intrakardiyak olarak kan örnekleri alındı. Analizlerde, serumda trigliserit, HDL, LDL, kolesterol ve glikoz düzeyleri ölçüldü. Ayrıca hemogram parametreleri ile bazı serum mineral ve serum enzim seviyeleri tespit edildi. Spermatolojik tayin için testiküler sperm aspirasyonu (TESA) uygulandı ve hormon tayini için FSH ve testosteron seviyeleri ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü. Bulgular kapsamında, deneme grupları arasında yapılan karşılaştırmalar neticesinde belirgin farklılıklar gözlemlendi. Özellikle, lipid ve glikoz parametrelerinde kontrol grubuna kıyasla önemli değişiklikler tespit edildi. Hematolojik parametrelerde de deneme grupları arasında anlamlı farklılıklar saptandı. Hormon ve sperm parametreleri incelendiğinde ise, testosteron seviyelerinde vitamin C ve vitamin C ve borun beraber gruplarında belirgin artışlar gözlemlenmiştir. FSH seviyelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Anormal sperma oranlarında vitamin C ve bor takviyelerinin ardından anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. Ölü sperma oranında vitamin C grubunda artış, bor grubunda azalma ve vitamin C ve bor'un beraber kullanıldığı grupta ise dengeli bir seyir

kaydedilmiştir. Sperm motilitesinde ise, bor takviyesinin ardından belirgin bir artış gözlenirken, vitamin C ve vitamin C ve borun beraber kullanıldığı grupta düşüşler gözlenmiştir. Bu sonuçlar, bor ve vitamin C takviyelerinin farklı biyokimyasal parametreler ile hormonlar ve sperma üzerindeki etkilerini değerlendiren önemli bir bilimsel katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bor, HDL, Sperma, Trigliserit, Vitamin C

SUMMARY

Comparison of the Effects of Boron and Vitamin C Supplementation on Sperm and Some Biochemical Parameters in Rats

This study aims to reveal the potential benefits and effects of Boron and vitamin C, whether used alone or together, on sperm quality, blood hormone levels, and various hematological and biochemical parameters. Accordingly, 32 adult male Wistar Albino rats, weighing 250-300 grams, were used as the main subjects of the study. The rats were fed standard rat chow and fresh drinking water ad libitum. The experimental groups were determined as the Control Group (fed only with rat chow), Vitamin C Group (200 mg/kg), Boron (B) Group (5 mg/kg boron), and Vitamin C + Boron Combination Group. Vitamin C was administered orally via gastric gavage mixed with isotonic sodium chloride solution, while boron was dissolved in physiological serum and applied intraperitoneally. On the 35th day of the experiment, blood samples were collected intracardially under xylazine and ketamine anesthesia. In the analyses, serum triglyceride, HDL, LDL, cholesterol, and glucose levels were measured. Additionally, hemogram parameters and some serum mineral and serum enzyme levels were determined. For spermatological assessment, testicular sperm aspiration (TESA) was performed, and FSH and testosterone levels were measured using ELISA kits for hormone determination. The findings revealed significant differences between the experimental groups. Notably, significant changes were detected in lipid and glucose parameters compared to the control group. Hematological parameters also showed significant differences between the experimental groups. When examining hormone and sperm parameters, significant increases in testosterone levels were observed in the vitamin C and vitamin C + Boron groups. No significant differences were found between the groups in FSH levels. Significant decreases in abnormal sperm rates were detected following vitamin C and Boron supplementation. The dead-to-live sperm ratio showed an increase in the vitamin C group,

a decrease in the Boron group, and a balanced trend in the vitamin C and Boron combination group. In sperm motility, a significant increase was observed following Boron supplementation, while decreases were noted in the vitamin C and vitamin C + Boron combination groups. These results provide an important scientific contribution by evaluating the effects of boron and vitamin C supplementation on various biochemical parameters, hormones, and sperm.

Keywords: Boron, High-Density Lipoprotein, Sperm, Triglyceride, Vitamin C

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hayata geçirilme sürecinde beni cesaretlendiren, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, görüşleriyle yönlendiren danışman hocam Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ'a özel bir teşekkür borçluyum. Her adımda samimiyetini hissettiren, beni destekleyen ve birlikte çalışmaktan gurur duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Recep ASLAN'a da minnettarım. Ayrıca, bu çalışmanın gerçekleştirilmesine maddi destek sağlayan BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri) kurumuna da teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, moral veren ve desteklerini esirgemeyen aileme, özellikle sevgili annem ve babama sonsuz şükranlarımı sunarım. Hayatımın her alanında olduğu gibi, tez çalışmamı hazırlarken de her zaman yanımda olan kıymetli eşim Uzm.Dr. Meryem GÜMÜŞAY'a sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum. Yaşama sebebim güzel kızlarım Defne ve Deren'i de çok seviyorum.

Bestami Kemal GÜMÜŞAY

AFYONKARAHİSAR

2024

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
SUMMARY	iii
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER DİZİNİ	vviii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1 Genel Bilgiler.....	2
1.1.1 Vitamin C Gereksinimi.....	3
1.1.2 Vitamin C Taşınımı ve Emilimi.....	7
1.1.3 Vitamin C'nin Rolü.....	10
1.1.4 Vitamin C'nin Metabolizması.....	11
1.1.5 Vitamin C'nin Antioksidan Özellikleri.....	12
1.1.6 Biyokimyasal Etkiler.....	12
1.1.7 Fizyolojik Etkiler.....	13
1.1.8 Üreme Sistemi Hastalıklarında Vitamin C.....	13
1.2 Bor.....	14
1.2.1 Borun Rolü ve Etkileri.....	15
1.2.1.1 Kemik Gelişimi.....	15
1.2.1.2 Beyin Gelişimi.....	15
1.2.1.3 Mineral Metabolizması.....	16
1.2.1.4 İmmünolojik Fonksiyonlar.....	17
1.2.1.5 Steroid Hormon Metabolizması.....	17
1.2.1.6 Lipid Metabolizması.....	18
1.2.1.6.1 Trigliserit.....	18
1.2.1.6.2 LDL.....	20
1.2.1.6.3 HDL.....	20

1.3 FSH	21
1.4 Testosteron.....	22
1.5 Spermatoloji.....	22
1.6 Hematoloji	23
1.6.1 Tam Kan Sayımı (CBC).....	24
2. MATERYAL ve METOT.....	25
2.1 Materyal.....	25
2.1.1 Deney Hayvanlarının Hazırlanması	25
2.1.2 Deney Gruplarının Oluşturulması	26
2.1.2.1 Kontrol Grubu	27
2.1.2.2 Vitamin C Grubu.....	27
2.1.2.3 Bor Grubu	28
2.1.3 Analizlerde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler.....	29
2.1.4 Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	29
2.2 Metot.....	30
2.2.1 Kan Örneklerini Alınması ve Biyokimyasal Analiz	30
2.2.2 FSH ve Testosteron Analizi	31
2.2.3 Spermatolojik Analiz	31
2.2.4 Hematolojik Analizler.....	32
2.2.5 Enzim ve Mineral Analizleri	32
2.2.6 İstatistiksel Analiz.....	32
3. BULGULAR.....	34
4. TARTIŞMA	41
5. SONUÇ	50
6. KAYNAK.....	51

SİMGELER DİZİNİ

ALB: Serum Albumin

ALP: Alkalen Fosfataz

ALP2c: Alkalen Fosfataz, Kemik İzoenzimi

Amylas: Amylase (Amilaz)

ASTPLc: Aspartat Aminotransferaz, Plazma

Ca: Kalsiyum

CBC: Tam Kan Sayımı

CKL: Kreatin Kinaz, Total

CKMB2: Kreatin Kinaz-MB İzoenzimi

CL: Klor

Crea2: Kreatinin

DHA: Doymamış Yağ Asitleri

EMR: Elektromanyetik Radyasyon

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

GluO: Glikoz Oksidaz

GLUT: Glikoz Taşıyıcı Proteini

Hb: Hemoglobin

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

Hct: Hematokrit

Fe: Demir

IP: İnorganik Fosfat

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LH: Luteinizan Hormon

MCH: Ortalama Hücre Hacmi

MCHC: Ortalama Hücre Hemoglobini Konsantrasyonu

MCV: Ortalama Hücre Hacmi

Mg: Magnezyum

mmol: Milimol

MONO: Monosit

NA: Sodyum

NEFA: Nonesterifiye Yağ Asitleri

NEU: Nötrofil

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

Pb: Kurşun

RBC: Eritrosit (Kırmızı Kan Hücresi)

TOS: Toplam Oksidan Durumu

TP: Total Protein

TST: Testosteron

TG: Trigliseritler

UA: Ürik Asit

UIBC: Doğal Demir Bağlama Kapasitesi

UNc: Üre, Nitrojen, Kreatinin

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

WBC: Beyaz Kan Hücresi (Lökosit)

YA: Yağ Asitleri

μM : Mikromol

$^{\circ}\text{C}$: Derece Celsius

μmol : Mikromol

mg: Miligram

dl: Desilitre

kg: Kilogram

%: Yüzde

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.2 Dolaşımdaki hücrelerde hücre içi vitamin C miktarı.....	5
Çizelge 1.3 Kararlı durumda doza bağlı olarak idrarla atılan vitamin C miktarı.....	5
Çizelge 1.4 Plazma vitamin C miktarı.....	6
Çizelge 1.5 Sağlıklı bireylerde oral vitamin C uygulamasından sonra tahmini plazma vitamin C miktarı.....	6
Çizelge 1.6 Sağlıklı bireylerde intravenöz vitamin C uygulamasından sonra tahmini plazma vitamin C miktarı.....	7

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1 Vitamin C'nin L-Askorbik asit ve L-Dehidroaskorbik asit formu.....	3
Şekil 1.2 Vitamin C taşıyıcılarının insan dokularındaki dağılımı.....	8
Şekil 1.3 İnsan ile sıçanların doku ve sıvılarındaki vitamin C konsantrasyonları.....	9

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Araştırmada kullanılan standart sıçan yeminin besin madde değerleri.....	5
Tablo 2.2 Grublar, grublardaki hayvan sayıları ve uygulama yöntemleri.....	26
Tablo 2.3 Vitamin C içeriğine ait bilgiler.	27
Tablo 3.1 Sıçanlarda 200 mg/kg vitamin C ve 5 mg/kg bor takviyesinin hormon ve sperm parametrelerine etkisi (n=8, mean±SE).	35
Tablo 3.2 Erkek ratlarda 200 mg/kg vitamin c takviyesinin ve 5 mg/kg bor uygulamasının trigliserit, HDL, LDL, kolesterol ve glikoz parametrelerine etkisi	36
Tablo 3.3 Erkek sıçanlarda 200 mg.kg. ⁻¹ vitamin C takviyesinin ve 5 mg.kg. ⁻¹ bor uygulamasının hemogram parametrelerine etkisi (n=8, mean±SE)	35
Tablo 3.4 Sıçanlarda 200 mg/kg vitamin C ve 5 mg/kg bor takviyesinin serum mineral parametrelerine etkisi.....	38
Tablo 3.5 Sıçanlarda 200 mg/kg vitamin C ve 5 mg/kg bor takviyesinin serum enzim parametrelerine etkisi.....	39
Tablo 3.6 Sıçanlarda 200 mg/kg vitamin C ve 5 mg/kg bor takviyesinin serum azotlu madde parametrelerine etkisi.....	37

1. GİRİŞ

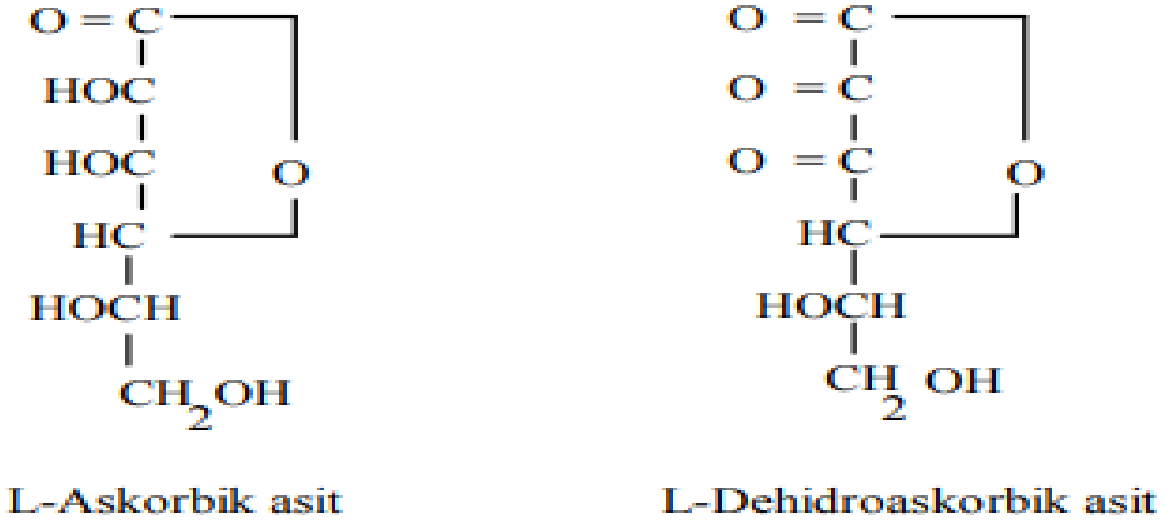
Üreme sağlığı, nüfus yapısını ve toplumsal sağlığı etkileyen önemli bir faktördür. Bu bağlamda, sperm kalitesi ve üreme fonksiyonları, sağlıklı bir neslin devamını sağlamak için kritik öneme sahiptir. Ancak çeşitli faktörler, sperm kalitesini ve üreme fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilmekte ve üreme sorunlarına neden olabilmektedir. Nitekim, Castellini (2008)'ye göre üreme toksisitesi; üreme sistemi üzerinde doğurganlık oranlarının azalması, sperm kalitesinin bozulması, hormon konsantrasyonunun azalması ve diğer zararlı etkiler gibi birçok olumsuz etkiyle ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, son yıllarda, sperm kalitesini artırmak ve üreme fonksiyonlarını desteklemek amacıyla beslenme stratejileri ve takviyeler üzerine yapılan araştırmalar gittikçe artmaktadır (Egba vd., 2014; Raji vd., 2023). Bu stratejiler arasında antioksidan etkili vitamin ve minerallerin takviye olarak kullanılmaları da bulunmaktadır. Nitekim, vitamin C uygulamasının; spermatogenez üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve hem insanlarda hem de hayvanlarda semen bütünlüğünü ve doğurganlığını korumak için gerekli olduğu, farklı ilaç ve maddelerin üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmada faydalı etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (Fernandes vd., 2011; Benabbou vd., 2017). Ayrıca, vitamin C'nin kan testosteron düzeylerini yükselttiği de gözlemlenmiştir (Fernandes vd., 2011; Sönmez vd., 2005). Fertilitede etkilerinin araştırıldığı antioksidan özelliklere sahip bir mineral olan borun (B) fizyolojik rolleri, üreme bileşenine ağırlıklı olarak odaklanılarak geniş çapta ilgi çekmektedir (Duydu vd., 2011, 2016). Borun insanlar için gerekli olduğu genel olarak kabul edilmemiş olmasına rağmen, insanlar için yararlı bir biyoaktif element olduğu kabul edilmektedir (Nielsen vd., 1987; Khaliq vd 2018). Bununla birlikte, borun fertiliteye müdahale etme olasılığının bulunduğu ileri sürülmektedir (Bolt vd., 2020). Bor takviyelerinin, biyokimyasal işlevi ve erkek üreme sağlığına katkıları hâlâ tatışmalı bir konu olmasına rağmen, artrit ve osteoporoz gibi bazı patolojik durumlarda Bor takviyelerinin besinsel önemi vurgulanmaktadır (Khaliq vd., 2018). Borun, vitaminlerle birlikte takviyelerinin üreme sağlığı üzerindeki fizyolojik etkileri bilinmemektedir. Bu çalışma, sıçanlar üzerinde

yapılan bir deneyde, bor ve vitamin C takviyelerinin sperm kalitesi ve bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Bu amaca yönelik olarak çalışmada, sıçan modeli kullanılarak, bor ve vitamin C'nin birlikte takviyelerinin; sperm kalitesi, sperm sayısı, motilite, morfoloji ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerinin bilimsel olarak değerlendirilmesi hedeflendi. Bu sayede, gelecekte Bor'un vitaminlerle birlikte kullanılmasını hedefleyen araştırmalara, borun besinsel öneminin belirlenmesi ve insan üreme sağlığına yönelik beslenme önerileri konusunda önemli katkı sağlanacaktır.

1.1 Genel Bilgiler

Vitamin C, Askorbik asit olarak da bilinen, suda çözünebilen bir esansiyel vitamindir (Lykkesfeldt, 2012). Bu vitaminin iki biyolojik aktif formu vardır: L-askorbik asit ve L-dehidroaskorbik asit (Travica vd., 2017; Pénicaud vd., 2010). L-askorbik asit, vitamin C'nin indirgenmiş formudur, L-dehidroaskorbik asit (DHA) ise yükseltgenmiş formudur. Bu formlar da vitamin C'nin biyolojik aktivitesini gösterir (Harrison ve May, 2009; Cisternas vd., 2014). L-askorbik asit, DHA'ya kolay bir şekilde oksitlenebilirken, DHA da tekrar askorbik aside indirgenebilir. Bu dönüşüm, vitamin C'nin başka moleküllere elektron verme yeteneği sayesinde gerçekleşir (Smirnoff, 2018; Yoshimura ve Ishikawa, 2017). Askorbik asit, kimyasal olarak tanınmadan önce, hastalıklarla ilişkisi bilinen bir maddeydi. Skorbüt hastalığı, askorbik asit yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkardığı belirtilerle Hipokrates tarafından M.Ö. 450 yıllarında tanımlanmıştır. Bu hastalık, diş kaybı, diş etlerinin kangreni ve askerlerde sıkça görülen şiddetli ayak ağrıları gibi semptomlar ile gözleniyordu. Ardından 1753 yılında İskoçyalı Doktor James Lind, skorbüte yakalanan gemide çalışanları limon suyuyla tedavi ettiklerine dair deney ve gözlemlerini yayınlamıştır (Baysal, 1984). Vitamin C hakkındaki ilk bilimsel çalışmalar 1907 yılında Holst ve Frolich tarafından yapılan deneylerle başlamıştır. Sonraki süreçte araştırmalarına devam eden Holst ve Frolich, özellikle yeşil sebzelerin ve askorbik asit içeren meyvelerin skorbüt hastalığını önleyici etkilerini keşfetmişlerdir (Yıldıoğan, 2006). 1912 yılında kimyacı C. Funk, Skorbüt hastalığının temelinde, besinlerde bulunan bir faktörün eksikliği olduğu düşüncesi, öncelikle Lind tarafından ortaya atılmıştır. Lind, bu

maddenin eksikliği sonucu ortaya çıkan hastalığa "antiskorbutik vitamin" adını vermiştir. Daha sonrasında, 1920'de Drummond, bu antiskorbutik vitamin için "Vitamin C" terimini kullanmıştır. Zilva ve çalışma arkadaşları (1918–1929), askorbik asidin limondan izole edilmesini gerçekleştirmiş ve bu madde üzerinde bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri belirlemişlerdir. Zilva'nın bu çalışmaları sırasında, C vitamini çözeltisi tarafından 2,6-diklorofenol-indofenolün (2,6-DCPIP) indirgendiği bulunmuştur (Othmer, 1955).

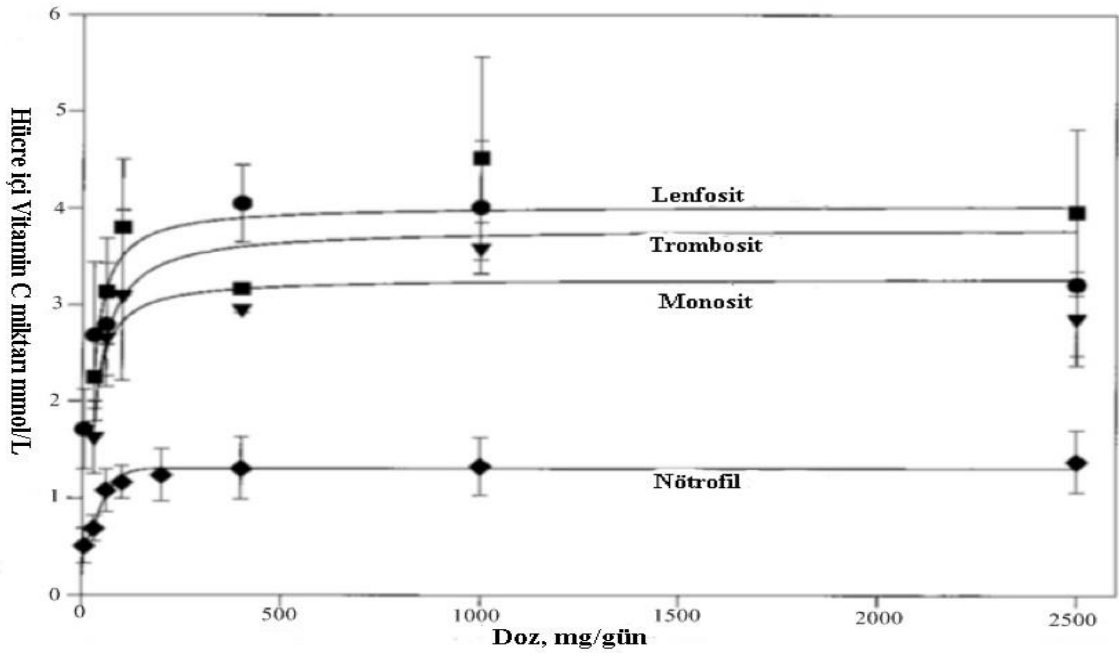


Şekil 2.1 Vitamin C'nin L-Askorbik asit ve L-Dehidroaskorbik asit formu.

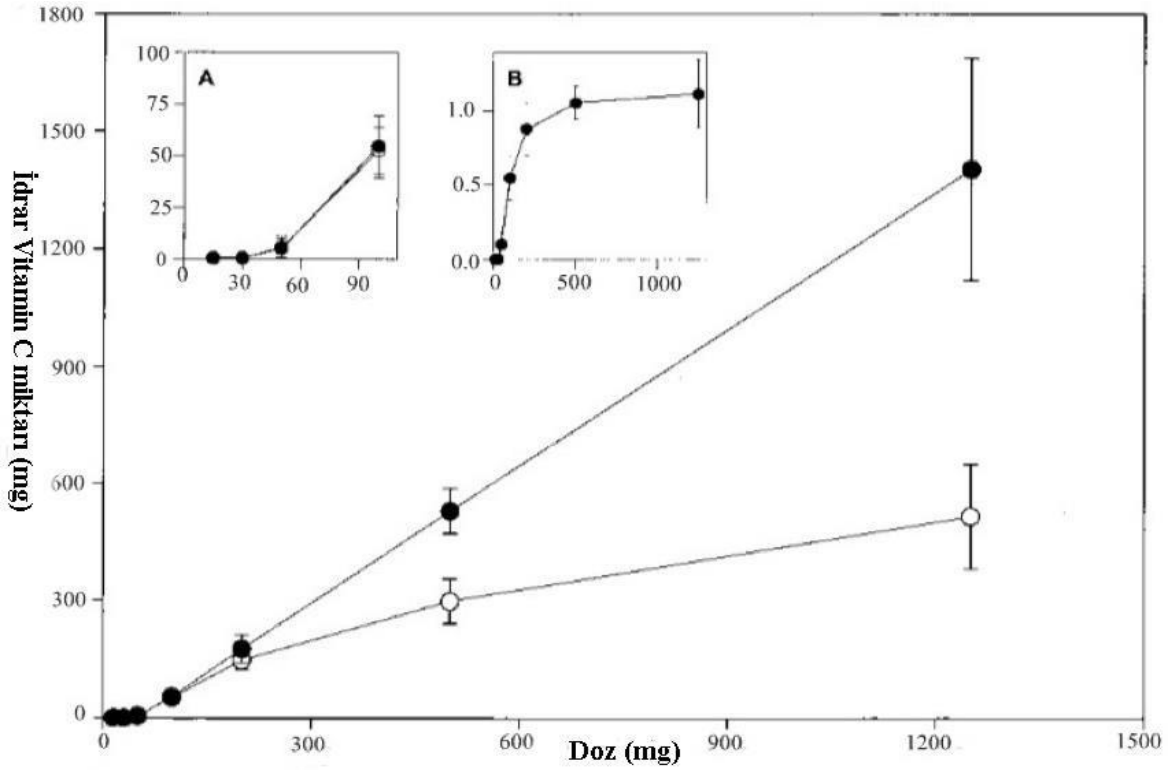
C vitamini, kimyasal yapısı Haworth ve meslektaşları tarafından 1933 yılında keşfedilmiştir. Aynı yıl içinde Haworth ve Richest Reichstein tarafından C vitamini sentezi gerçekleştirilerek bu maddeye "askorbik asit" olarak isimlendirilmiştir. Bu önemli keşifler ve başarılar sayesinde, C vitamini sentezi ve kortizonun bulunuşu nedeniyle 1950 yılında Nobel Tıp Ödülü, Haworth'a verilmiştir (Ersöz, 2002).

1.1.1 Vitamin C Gereksinimi

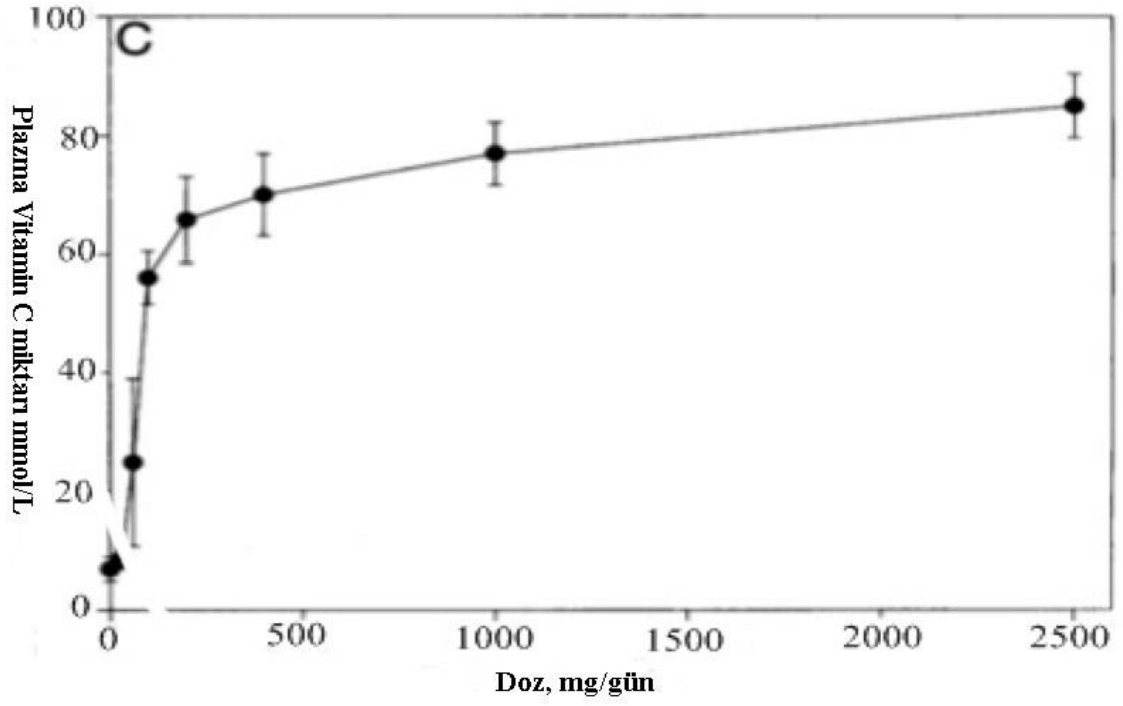
Vitamin C, en fazla oral takviyesi satılan vitaminler arasında yer almaktadır. Uzun yıllardır bilinen bir gerçek, bu takviyelerin soğuk algınlığını önlemeye, tedavi etmeye, stresi yönetmeye ve genel refahı artırmaya yardımcı olmak için gram dozlarının önerilmesidir (Padayatty vd., 2004). Vitamin C, sadece askorbik asit içermekle kalmaz, aynı zamanda çeşitli izomerleri de içerir (Mousavi vd., 2019). İnsanlar, diğer primatlar ve kobaylar gibi, L-gulono-galaktonoksidaz enzimidaki mutasyonların gerçekleşmesi sebebiyle vitamin C sentezleme yeteneğini kaybettikleri için bu vitamini günlük diyetleriyle almak zorundadırlar (Nishikimi vd., 1992; Kawade vd., 2018). Plazma askorbat konsantrasyonları, emilimin doygunluğu, dokulara alım ve böbreklerin emilimi ile sınırlıdır ve yaklaşık olarak 120 μ M'dir. Tavsiye edilen günlük vitamin C alımı, erkekler için 90 mg ve kadınlar için 75 mg'dir. Plazma askorbat konsantrasyonlarını ve beyaz kan hücrelerinin içeriğini doyumak için günlük 250 mg'nin üzerinde vitamin C alımının gerekliliği vurgulanmıştır. Sağlıklı bireyler için, gün içerisinde iki kez 200-250 mg vitamin C alımının tam biyoyararlanımla ilişkilendirildiği ve bu değerlerden fazla miktarda tüketilen veya bağırsaklardan emilimi gerçekleşmeyen vitamin C'nin net bir faydasının olmadığı bildirilmiştir. Plazma konsantrasyonlarının günde 400 mg'a yaklaştığı ve 500 mg'dan fazla vitamin C dozlarının vücut depoları üzerinde bir etkisi olmadığı ve çoğunun idrarla atıldığı belirtilmiştir (Levine vd., 1996). Ayrıca, dolaşımdaki nötrofil (NEU), monosit (MONO) ve lenfosit (LYM) lökositlerin 0.5-4.0 mM vitamin C konsantrasyonları içerdiği ve günde 200-400 mg takviye vitamin C ile doygunluğa ulaştığı rapor edilmiştir (Levine vd., 2001). Kan konsantrasyonları hipovitaminoz C aralığına (<23 μ mol/L) düştüğünde, yorgunluk, uyuşukluk ve duygu durumu değişiklikleri gibi vitamin C eksikliği semptomları ortaya çıkabilir, örneğin sinirlilik ve depresyon gibi. Hipovitaminoz C olan bireyler yüksek risk altındadır ve vitamin C eksikliği (<11 μ mol/L) olarak kabul edilir, bu da tedavi edilmezse klinik iskorbüt riskini taşıyabilir (Carr vd., 2017).



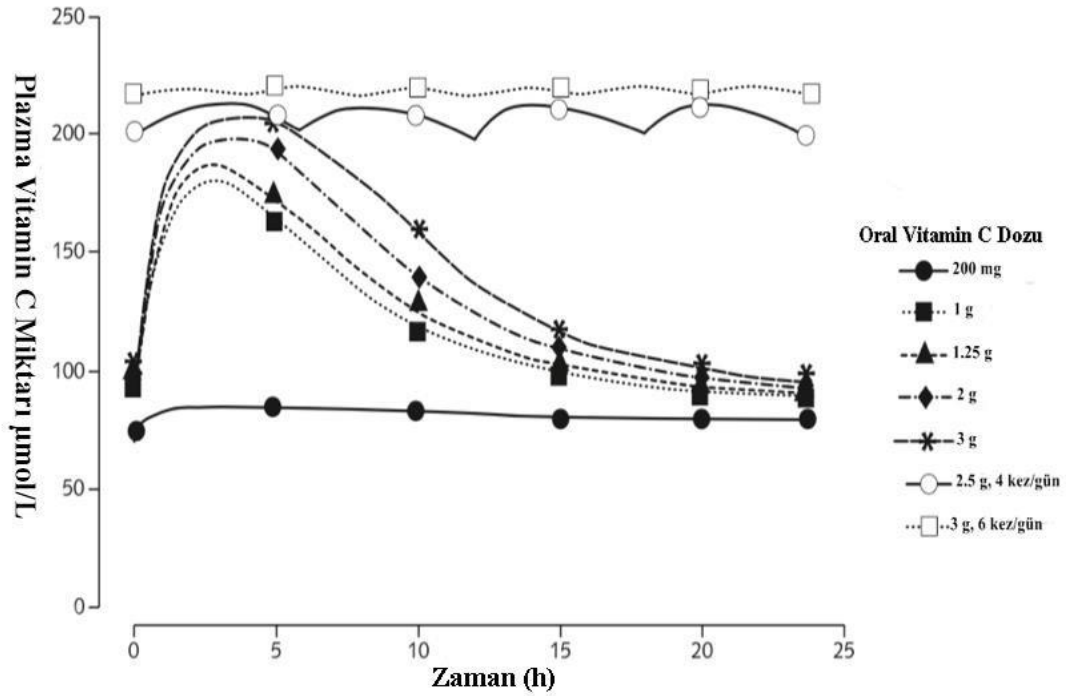
Çizelge 1.1 Dolaşımdaki hücrelerde hücre içi vitamin C miktarı.



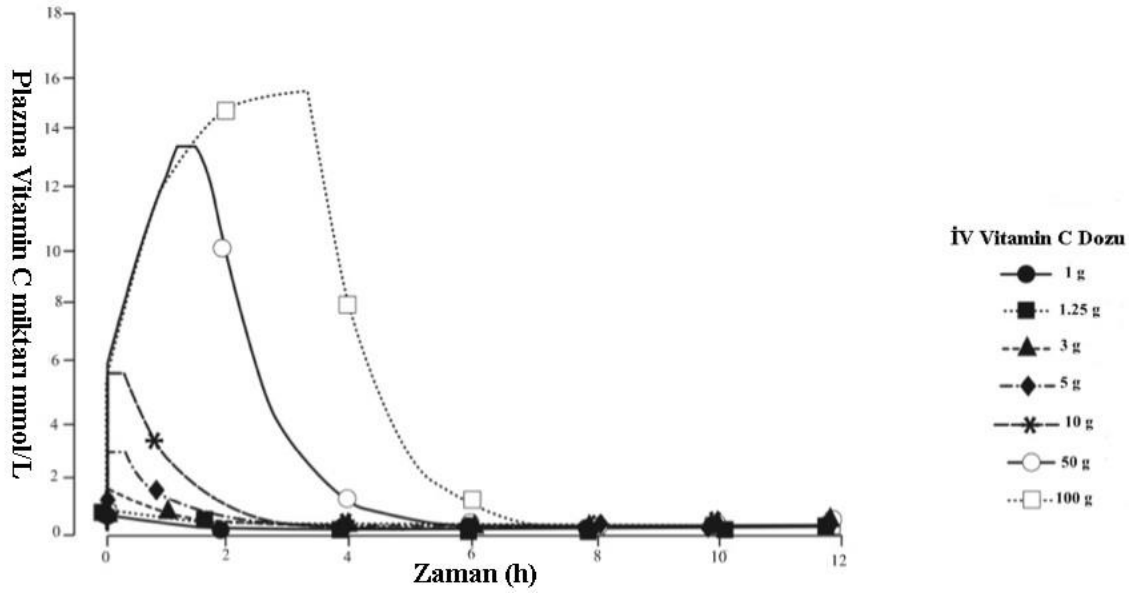
Çizelge 1.2 Kararlı durumda doza bağlı olarak idrarla atılan vitamin C miktarı.



Çizelge 1.3 Plazma vitamin C miktarı.



Çizelge 1.4 Sağlıklı bireylerde oral vitamin C uygulamasından sonra tahmini plazma vitamin C miktarı.

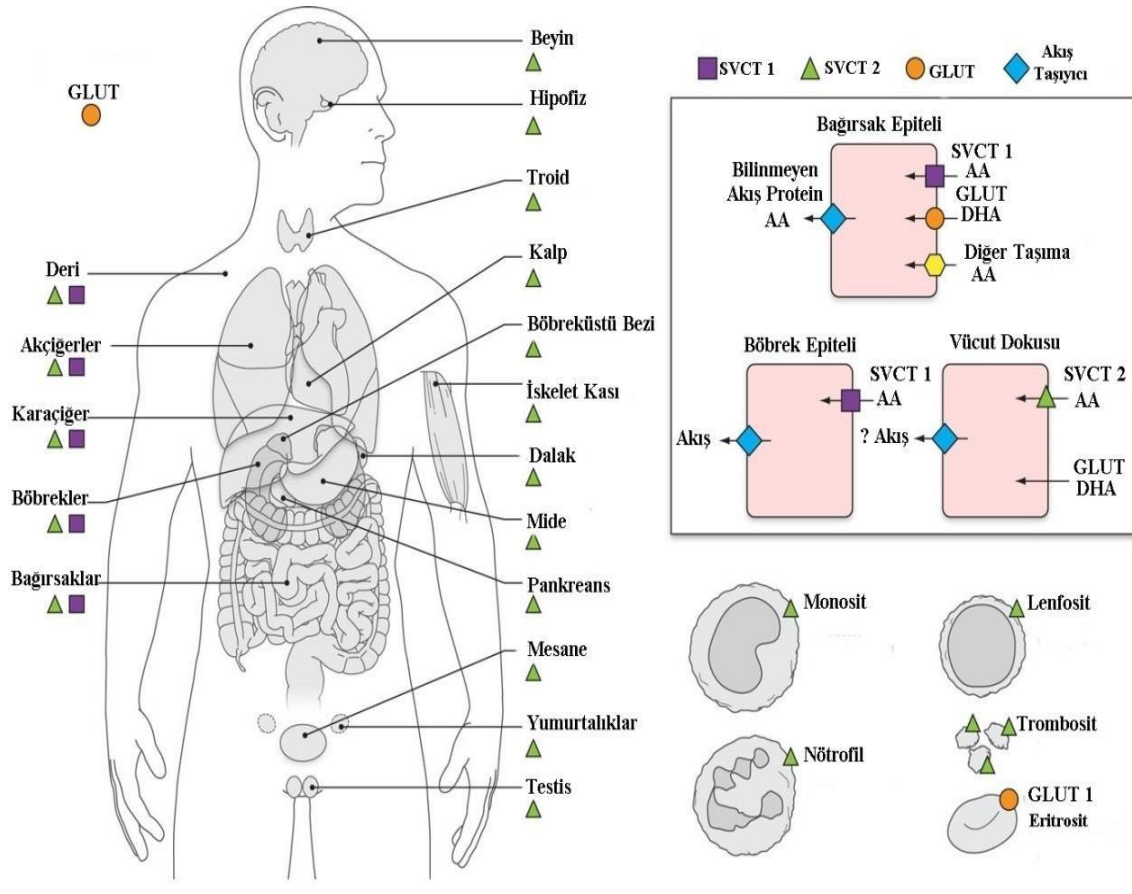


Çizelge 1.5 Sağlıklı bireylerde intravenöz vitamin C uygulamasından sonra tahmini plazma vitamin C miktarı.

1.1.2 Vitamin C Taşınımı ve Emilimi

Vitamin C'nin vücutta sürdürülebilirliği en çok alınan diyet miktarına bağlıdır. Plazmadaki vitamin C konsantrasyonu, gastrointestinal sistem tarafından emilimi, vücut sıvılarına dağılımı, dokular tarafından alınımı, kullanımı ve böbrekler tarafından atılımı gibi faktörlere bağlı olarak değişir (Padayatty ve Levine, 2016). Bu faktörler hastalık durumlarında değişiklik gösterebilir ve vücut bileşimi, genetik faktörler ve fiziksel aktivite gibi diğer değişkenlerden etkilenebilir. Çoğu memeli, fareler de dahil olmak üzere, glukozdan vitamin C sentezleyebilirken, insanlar ve diğer primatlar, L-gulono-galakton oksidaz enzimi eksikliği nedeniyle bu vitamini diyetle almak zorundadır (Burns, 1957; Rumsey vd., 2000; Liang vd., 2001; Langlois vd., 2019; Hwang vd., 2021). Vitamin C, hücrelere oksitlenmiş formu olan DHA aracılığıyla glukoz taşıyıcıları (GLUT) ve sodyuma bağımlı vitamin C taşıyıcıları (SVCT) ile taşınır (Vera vd., 1993; Rumsey vd., 2000; Corpe vd., 2013). SVCT ailesi tarafından kodlanan sodyuma bağımlı vitamin C

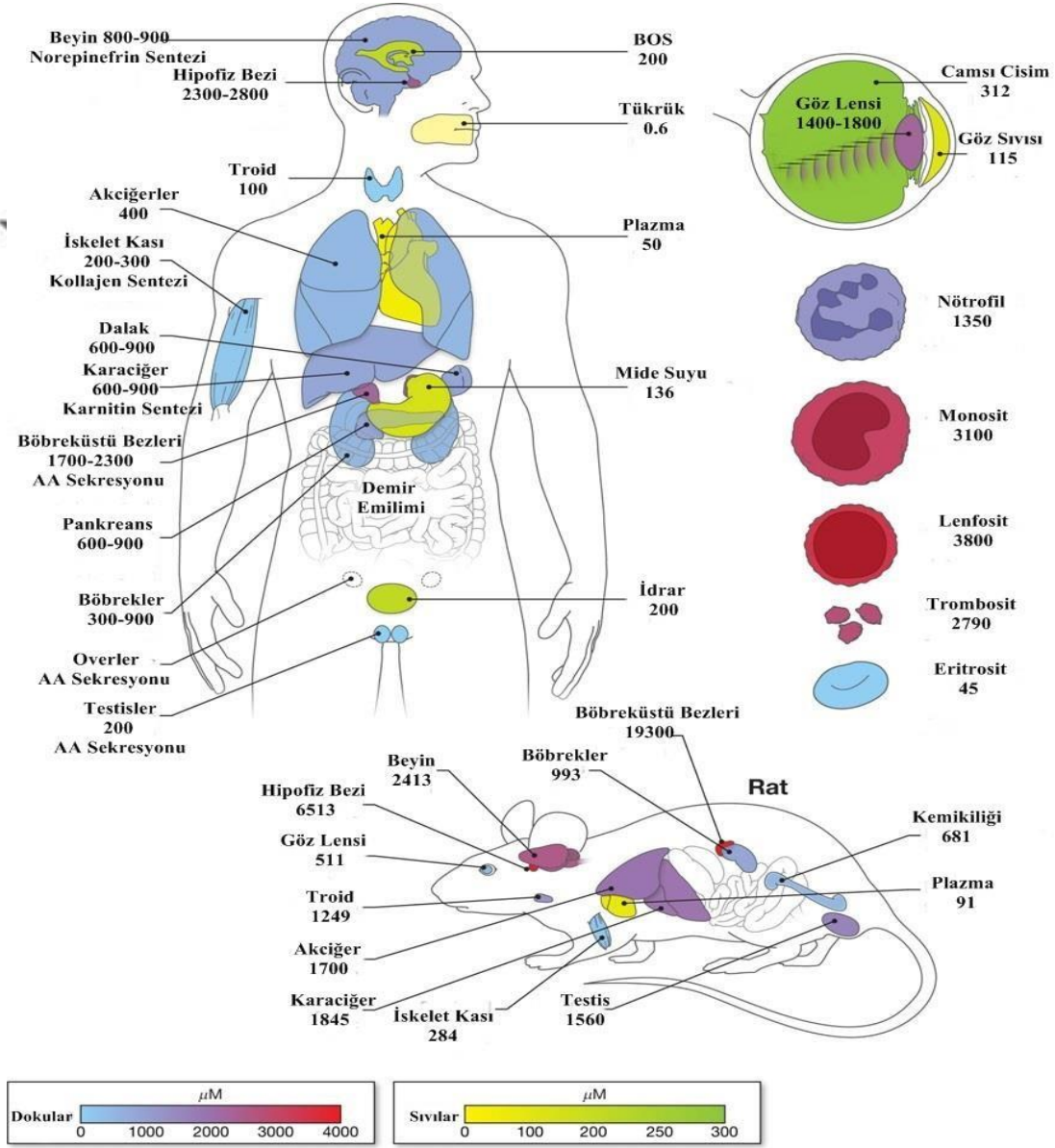
taşıyıcıları iki türden oluşur: SVCT1 ve SVCT2 (Castro vd., 2001; Berger vd., 2003; Bürzle ve Hediger, 2012). Bu taşıyıcılar, askorbik asidi yüksek bir afiniteyle sodyuma bağımlı olarak taşırlar (Bürzle ve Hediger, 2012). SVCT1, diyetten alınan vitamin C'nin enterositlerin apikal membranı boyunca emiliminden sorumluyken (Wang vd., 1999), SVCT2 hücrelere vitamin C sağlayarak oksidatif stresten koruma ve metal iyonlarına bağlı enzimatik reaksiyonlarda görev alır (Rajan vd., 1999; Tsukaguchi vd., 1999). Godoy ve arkadaşları (2007), sodyum yokluğunda, kalsiyum (Ca) ve magnezyum (Mg) eksikliği nedeniyle vitamin C taşınımının gerçekleşmediğini ve SVCT2'nin inaktif hale geçtiğini belirtmişlerdir.



Şekil 1.2 Vitamin C taşıyıcılarının insan dokularındaki dağılımı.

İnsanların ince bağırsaktan absorbe edilen vitamin C, tüketimden yaklaşık 2-3 saat sonra en üst düzey plazma vitamin C konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. Vitamin C'nin emiliminden sonra dolaşım sistemi aracılığıyla hücre dışı boşluklara yayıldığı dokularda,

SVCT2 vitamin C taşıyıcıları sayesinde bir konsantrasyon gradyanına karşı birikir. Bu durum, dokulardaki vitamin C yoğunluğunun plazmadaki yoğunluğa göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu anlamına gelir, çizelge 1.5'de gösterildiği gibi. (Padayatty ve Levine, 2016).



Şekil 1.3 İnsan ile sıçanların doku ve sıvılarındaki vitamin C konsantrasyonları (µM).

1.1.3 Vitamin C'nin Rolü

Vitamin C'nin farmakokinetik etkileri, bağırsaktan emilimi, plazma konsantrasyonu, hücresel dağılımı, kullanımı ve dışarı atılımı gibi süreçleri içerir. Vitamin C, genellikle peroksil radikalleriyle su içinde tepkimeye girerek antioksidan etkisini sergiler. Ascorbate'ın bir molekülü, düşük ascorbate yoğunluklarında 2'ye kadar olan peroksil radikallerini yakalayabilirken, yüksek ascorbate yoğunluklarında bu sayı sifıra kadar değişebilir. Bu değişiklik, yüksek ascorbate seviyelerinde radikal yakalamanın, kendi kendini sonlandıran reaksiyonlarla rekabet etmesinden kaynaklanmaktadır. (Padayatty vd., 2003). Vitamin C'nin dokularda doymuş düzeyde bulunması, çeşitli durumlar ve streslere karşı vücut için önemlidir. Vitamin C, özellikle gebelik, emzirme, zehirlenme, bakteri toksinleri veya enfeksiyonlar, soğuk algınlığı ve yaralanma gibi stresli durumlarda önemli bir bileşendir. Bu durumlarda vücudun vitamin C ihtiyacı artar ve eksikliği daha ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu yüzden, bu tür stresli dönemlerde yeterli miktarda vitamin C alımı büyük önem taşır. Benzer şekilde, yanıklar ve cerrahi müdahaleler gibi durumlarda da günlük vitamin C gereksinimi artabilir. Örneğin, ağızdan doğum kontrol hapları kullanımı, hamilelik ve sigara içme gibi durumlar da bu gereksinimi artırabilir (Dawson vd., 1999). Bazı araştırmacılar, vitamin C'nin kanser ve kalp hastalığının önlenmesinde, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde ve sıradan soğuk algınlığının önlenmesinde rol oynadığını belirtmektedir. (Padayatty vd., 2003; Droogmans vd., 2007; Hirano, 2007). Bu nedenle, yeterli düzeyde Vitamin C alımının sağlanması, vücudun stresle başa çıkma mekanizmalarını desteklemek ve çeşitli sağlık sorunlarını önlemek için önemlidir. Vitamin C, kan dolaşımı yoluyla dokulara taşındıktan sonra fazlası böbrekler aracılığıyla idrarla vücuttan atılır. Aşırı miktarda alınan vitamin C, bir kısmı monosakkaritlerde olduğu gibi karbondioksit ve suya okside olarak vücuttan uzaklaştırılır. Vitamin C'nin kandaki ve idrardaki düzeyleri, alınan miktarla doğru orantılıdır. Yani, alınan vitamin C miktarı arttıkça kanda ve idrarda da miktarı artar (Levine vd., 1992; Ekuni vd., 2009). Vitamin C yetersiz alındığında, kan ve idrardaki düzeyleri azalır. Bu durum, dokularda yeterli miktarda vitamin C'nin bulunmadığının bir göstergesi olarak kabul edilir (McCluskey, 1985). Bu nedenle, yeterli ve dengeli bir vitamin C alımı sağlamak, vücutta gerekli işlevleri yerine getirmesi ve sağlıklı bir durumda kalması için önemlidir. Son yıllarda yapılan araştırmalar (Levine, 1992; Peel

vd., 2006), vitamin C'nin bağ dokuda bulunan kollajenin sentezinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Kollajen, vücuttaki birçok dokunun yapı taşıdır ve cildin, kemiklerin, tendonların ve kan damarlarının dayanıklılığını sağlar. Bu nedenle, yeterli miktarda vitamin C alımı, sağlıklı kollajen üretimi ve dokuların güçlü kalması için önemlidir. Aynı şekilde, vitamin C'nin kan damarlarının gücünü artırmada da etkili olduğu düşünülmektedir. Vitamin C yetersizliğinde, kan damarları zayıflayabilir ve ufak darbelerle bile kanamalar görülebilir. Enfeksiyonlar, vücut doku ve sıvılarında bulunan vitamin C miktarını azaltabilir. Enfeksiyon durumlarında beyaz kan hücrelerinin içindeki vitamin C düzeyinin düştüğü bilinmektedir ve bu durum bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olabilir. Dolayısıyla, enfeksiyonlarla mücadelede güçlü bir bağışıklık sistemi için yeterli miktarda vitamin C alımı önemlidir. Vitamin C'nin vücut tarafından diğer bazı besin maddelerinden faydalanmasında ve steroid hormonlarının sentezinde rol oynadığı belirtilmiştir (Higdon, 2006). Ayrıca, epinefrin ve yara ile iltihaplanmaya karşı etkinlik gösteren steroidlerin sentezinde de vitamin C'nin katkısı olduğu ifade edilmiştir (Naziroğlu vd., 2004). Naziroğlu ve Butterworth (2005) tarafından yürütülen çalışmalarda, vitamin C'nin kan pulcuğu sayısını önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Vitamin C'nin aynı zamanda demir, kalsiyum, B vitaminleri (tiyamin, riboflavin, folik asit, pantotenik asit) ve A ve E vitaminlerinin vücutta daha etkili bir şekilde kullanılmasında önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. (Padayatty vd., 2003). Folik asidin aktif formu olan tetrahidrofolik asite dönüşümü, askorbik asidin yardımıyla gerçekleşir. Diğer B vitaminlerinin kullanılmasındaki etkinlik, bağırsak florasının olumlu yönde değişmesini sağlamasından ve bu sayede daha fazla B vitamini sentezlenmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, vitamin C, bazı zararlı maddelerin etkisini azaltmaktadır. Örneğin, vücuda alınan nitritlerin kanserojen nitrozoma dönüşümünü önlemektedir. Vitamin C'nin hücre çalışmasında görev alan birçok öge ile ilişkisi olmasına rağmen, bu ilişkilerin gerçek mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (McCluskey, 1985). Askorbik asit metabolizması, alım yolu, alınan miktar ve beslenme gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

1.1.4 Vitamin C'nin Metabolizması

İnsanlarda askorbik asit, gastrointestinal sistemde enerji gerektiren sodyum bağımlı aktif bir taşıma mekanizmasıyla absorbe edilir. Aktif taşıma sistemi, insanda ve kobaylarda doygunluğa ulaşabilir ve alınan miktar arttıkça absorpsiyon azalabilir. Ancak, hamster ve sıçanlarda askorbik asit, bağırsak duvarından pasif difüzyon yoluyla konsantrasyona bağımlı olarak geçebilir. İnsan ve kobay bağırsaklarında yaklaşık aynı Km değerine sahip olan vitamin C transportu, bu iki türde benzer transport mekanizmaları olduğunu gösterir. İnsanlarda bu transport sistemi en yüksek aktiviteye sahip olan kısım jejunum iken, kobaylarda ise ileumdur. Ayrıca kobaylarda ince bağırsak duodenal ve proksimal duvarı da absorpsiyon bölgesi olarak bildirilmiştir (Horio vd., 1986; Moser, 1990).

1.1.5 Vitamin C'nin Antioksidan Özellikleri

Vitamin C, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı vücutta önemli bir antioksidan olarak işlev görür. Bu etkisi, askorbik asidin kimyasal yapılarından kaynaklanmaktadır. Askorbik asit, hidrojen taşıyıcıları olarak adlandırılan elektronların aktarılmasıyla serbest radikalleri etkisiz hale getiren reaksiyonlara katılır. Başka bir deyişle, askorbik asit, serbest radikalleri nötralize ederek hücreleri oksidatif hasardan koruyan elektron bağışlayıcı olarak görev yapar (Halliwell vd, 1991). Ayrıca, askorbik asit, vücuttaki diğer antioksidanların, özellikle E vitamini gibi yağda çözünen antioksidanların yeniden düzenlenmesine yardımcı olur. Bu da antioksidan savunma mekanizmasının etkinliğini artırır ve serbest radikallere karşı daha etkili bir koruma sağlar (Cao vd, 1999).

1.1.6 Biyokimyasal Etkiler

Vitamin C'nin antioksidan özelliği, hücrelerde ve dokularda bir dizi biyokimyasal etkiye neden olur. Özellikle, askorbik asidin serbest radikalleri etkisiz hale getirerek hücre membranlarının, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasardan korunmasına yardımcı olur. Bu, hücrelerin normal fonksiyonlarını sürdürmelerini ve sağlıklı bir şekilde çoğalmalarını

sağlar (Baysal, 1984). Ayrıca, antioksidan özelliği, kollajen sentezi için gerekli olan prolin ve lizin amino asitlerinin hidroksilasyon reaksiyonlarını destekler. Kollajen, cilt, kemikler, kırıkdağlar ve diğler bağ dokularının yapı taşıdır ve sağlıklı dokuların oluşumu için önemlidir. Vitamin C eksikliği, kollajen sentezinin bozulmasına ve ciltte, dişlerde ve kemiklerde sorunlara yol açabilir (Ottaway, 1993).

1.1.7 Fizyolojik Etkiler

Vitamin C'nin antioksidan özelliği, sağlık üzerinde çeşitli fizyolojik etkilere yol açar. Özellikle, bağışıklık sistemini güçlendirerek enfeksiyonlarla mücadeleyi artırır ve hastalıklara karşı direnci artırır. Aynı zamanda, kronik inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak yaşlanma süreçlerini yavaşlatıcı etkileri de vardır (Yıldıoğan, 2006). Vitamin C'nin antioksidan özelliği aynı zamanda kardiyovasküler sağlık üzerinde de olumlu etkiler gösterir. LDL kolesterolün oksidasyonunu önler ve damarların iç yüzeyine zarar veren serbest radikallerin neden olduğu hasarı azaltır. Bu, damar tıkanıklıklarının ve kalp hastalıklarının riskini azaltabilir (Keskin vd, 1987).

1.1.8 Üreme Sistemi Hastalıklarında Vitamin C

Vitamin C'nin infertilite üzerinde potansiyel olarak önemli bir rol oynadığı uzun bir süredir ifade edilmektedir (Dawson vd., 1990). Jelodar ve ekibi (2013), testislerin vücuttaki askorbik asit düzeylerindeki azalmaya son derece duyarlı olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, erkeklerde diyet yoluyla alınan vitamin C miktarının artırılmasının sperm canlılığı, hareketliliği ve toplam olgun sperm sayısında artışa neden olduğu, sperm yapışkanlığı ve anormallik oranında ise azalmaya sebep olduğu belirtilmektedir (Millar, 1992; Dawson vd., 1990). Saygın ve arkadaşları (2018) tarafından yürütölen bir çalışmada elektromanyetik radyasyonun (EMR) dişi sıçanların yumurtalık, fallop tüpleri ve uterus dokularında fizyopatolojik veya morfolojik değişikliklere yol açabileceği araştırılmıştır. EMR alan grupta, yumurtalık dokularında Toplam Oksidan Durum (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Ancak elektromanyetik

radyasyonla ve vitamin C ile tedavi edilen grupta ise yumurtalık, fallop tüpleri ve uterus dokularının tümünde TOS ve OSI seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir.

1.2 Bor

Bor, kimyasal sembolü "B" ve atom numarası 5 olan bir elementtir. Tarih boyunca borun kullanımı ve bilgisi, insanlık tarihinden günümüze kadar uzanan köklü bir geçmişe sahiptir. Bor, dünyanın dış kabuğunda oldukça yaygın bir şekilde bulunur ve doğal olarak pek çok bileşik halinde bulunur (Moseman, 1994). Borun tarihçesi, yazılı tarihin başlangıcına kadar uzanmaktadır. Arkeolojik keşifler, borun 4 bin yıl öncesine kadar Tibet ve Güney Mezopotamya bölgesinde kullanıldığını göstermektedir. Daha sonra Babiller, altın çıkarma işlemlerinde boru kullanarak önemli bir teknolojik ilerleme sağlamışlardır (Greenwood vd, 1984). Antik dönemlerde, Mısırlılar mumyalama işlemlerinde bor kullanmışlardır. Bor bileşiklerinin antiseptik özellikleri sayesinde cesetlerin bozulmasını önlemek amacıyla mumyalamada kullanıldığı düşünülmektedir. Roma ve eski Yunan kayıtlarında, borun arenaları temizlemek için kullanıldığı bilinmektedir. Dövüş veya şov amaçlı düzenlenen etkinlikler sonrasında arenalarda temizlik yapmak için borun kullanımı oldukça yaygındı. Uzak doğu toplumlarında, özellikle Çinliler, bor içeren bileşikleri porselenlerin cilalanmasında ilk defa kullanan topluluklardan biri olmuştur. Bu kullanım, porselen üretim süreçlerinde kaliteli ve parlak yüzeylerin elde edilmesine katkı sağlamıştır (Moseman, 1994). Orta çağ döneminde, Arap toplulukları, bor bileşiklerini bazı hastalıkların tedavisinde kullanmaya başlamışlardır. Bu tıbbi kullanım, borun antiseptik ve anti-enflamatuar özelliklerinin fark edilmesiyle ilgili olabilir (Penland, 1998). Borun modern bilimi ve endüstriyel kullanımı ise 19. yüzyılın ortalarında gelişmiştir. 1808 yılında Sir Humphry Davy, borun element olduğunu ilk kez ispatlamıştır. Ardından, borun kimyasal özellikleri ve bileşikleri üzerine yapılan çalışmalar, borun birçok endüstriyel alanda önemli rol oynamasını sağlamıştır. Günümüzde bor, cam ve seramik üretiminden nükleer enerji endüstrisine kadar birçok alanda kullanılmaktadır ve çok çeşitli uygulamalara sahiptir (Bolanos vd. 2004).

1.2.1 Borun Rolü ve Etkileri

Bor, bitki ve hayvanların temel biyolojik süreçlerinde işlev gören bir eser elementtir. Hayvan beslemedeki önemi, özellikle kemik gelişimi, kalsiyum metabolizması, üreme sağlığı ve hormon düzenlemesi gibi temel hayati fonksiyonlarda ortaya çıkar. Bor eksikliği, hayvanların büyüme ve gelişmesini olumsuz etkileyebilir ve üreme verimliliğini düşürebilir.

1.2.1.1 Kemik Gelişimi

Kolekalsiferol eksikliği olan kanatlı rasyonlarında bor yetersizliği durumunda, hayvanlarda ciddi kemik anomalilerinin meydana geldiği gözlemlenmiştir (Hunt vd., 1981; Hunt vd., 1994). Bor eksikliği, kemik iliğinde bükülmelerin ve kırıldak dokunun kalsifikasyon başlangıcında gecikmelerin yaşandığı belirlenmiştir (Hunt, 1989). Kolekalsiferol eksikliği bulunan kanatlı rasyonlarında bor yetersizliği, kemiklerin büyüme bölgelerindeki kondrosit yoğunluğunun azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, borun uzun kemiklerin gelişim bölgelerinde olgunlaşmayı desteklediği değerlendirilmektedir (Hunt vd., 1994). Kemik yapısı üzerine etkilerinin incelendiği bir araştırmada, tibia bor düzeyinin rasyona eklenen bor konsantrasyonu ile orantılı olarak arttığı ancak tibia kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) konsantrasyonunun ise azaldığı tespit edilmiştir (Kurtoğlu vd., 2002).

1.2.1.2 Beyin Gelişimi

Erişkin ratlarda bor yetersizliği, beyin elektriksel aktivitesini etkilemektedir ve büyük olasılıkla beyindeki elektriksel dağılımı etkileyerek gerçekleşmektedir (Nielsen, 2004). Genel olarak, borun beyin aktivasyonunda önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir.

Beyin mineral kompozisyonu, bor yetersizliğinden etkilenmektedir. Kolekalsiferol eksikliği olan ratlarda, beyin genelinde ve korteks tabakasındaki kalsiyum düzeyi ile cerebellumdaki fosfor düzeyi, bor ilavesi yapılan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, borun beyin mineral dengesi üzerinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Nielsen vd., 1988). Ayrıca, bor yetersizliği durumunda beyindeki bakır konsantrasyonunun arttığı da tespit edilmiştir (Nielsen vd., 1988). Bu, bor eksikliğinin beyin mineral dengesini etkileyerek, beyindeki bakır düzeylerinin değişmesine neden olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, borun beyin fonksiyonları ve mineral dengesi üzerindeki önemini vurgulamaktadır. Borun beyindeki elektriksel aktivite ve mineral kompozisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Beyin sağlığı için uygun bor düzeylerinin sağlanmasının önemli olduğu sonucuna varılmaktadır.

1.2.1.3 Mineral Metabolizması

Bor noksanlığının etkileri üzerine yapılan çalışmalarda, kalsiyum, magnezyum ve fosfor minerallerinin dengesinde ve emiliminde azalma olduğu ve de plazma konsantrasyonlarında değişikliklerin meydana geldiği tespit edilmiştir. (Hegsted vd., 1991). Borun yetersiz olduğu durumlarda, bu minerallerin vücutta düzenlenmesi ve dolaşımı olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca, kolekalsiferol (D vitamini) noksanlığı olan düşük bor içeren tavuk diyetlerine bor ilavesi yapıldığında, 25-hidroksikolekalsiferol ile 1,25-dihidroksikolekalsiferol konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür (Bakken vd., 1995). Bu durum, borun D vitamini düzeylerini olumlu yönde etkileyerek D vitamini metabolizmasına katkı sağladığını göstermektedir. Broyler tavukların magnezyum eksikliği bulunan rasyonlarına bor ilavesi yapıldığında, plazma kalsiyum ve magnezyum seviyelerinin yükseldiği ve kemikteki alkali fosfataz (ALP) aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir. (Hunt, 1989). Borun, magnezyumun düzenlenmesinde ve kemik sağlığında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, borun Vitamin D3 bakımından yetersiz broyler rasyonlarına ilave edildiği bir çalışmada, serum fosfor konsantrasyonunu artırdığı ve alkali fosfataz enziminin düzeyini düşürdüğü görülmüştür (Kurtoğlu vd., 2001). Bu sonuçlar, borun D vitamini düzeylerini düzenleyerek kemik sağlığı üzerinde etkili olduğunu ve kemik gelişimini desteklediğini göstermektedir. Son olarak, rasyona bor

ilavesinin serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde artışlara neden olduğu bir başka çalışmada da gözlemlenmiştir (Kurtoğlu vd., 2002). Bu bulgular, borun kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli bir rol oynadığını ve bu minerallerin vücutta düzenlenmesinde katkı sağladığını göstermektedir.

1.2.1.4 İmmünolojik Fonksiyonlar

Yapılan çalışmalarda, borun immün sistem ve yangısal olaylar üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Bai ve Hunt tarafından yapılan bir çalışmada, bor eksikliğinin ratlarda bakteriyel antijenlere karşı oluşturulan immün cevabı baskıladığı gözlemlenmiştir (Bai ve Hunt, 1996). Bu durum, borun immün sistem üzerindeki önemini ve yetersizliğinin bağışıklık tepkilerini olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca, boraks olarak bilinen bir bor kaynağının anti-artritik etkisi olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bulut, (2023) yapmış olduğu çalışmada boraksın, artrit (eklem iltihabı) gibi yangısal durumlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da borun ratlarda serum antikor konsantrasyonunu artırarak immün sistemi etkilediği belirlenmiştir (Yisheng ve Curtiss, 1998). Bu sonuçlar, borun vücutta bağışıklık tepkilerini düzenlemede ve immün sistemin sağlıklı işleyişine katkı sağlamada önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bulgular, borun immün sistem üzerindeki etkilerini vurgulamakta ve borun doğru düzeylerde alınmasının olduğunu göstermektedir. Ancak, borun aşırı alımının da zararlı olabileceği unutulmamalıdır ve beslenme programları dikkatli bir şekilde oluşturulmalıdır. İmmün sistemin sağlıklı işleyişi için uygun bor düzeylerinin sağlanması önemlidir ve bu konudaki araştırmaların devam etmesi gerekmektedir.

1.2.1.5 Steroid Hormon Metabolizması

Yapılan çalışmada, borun steroid hormon metabolizması üzerinde etkin olduğu tespit edilmiştir (Samman vd., 1998). Ayrıca bu çalışmada, belirli steroid hormonlar, özellikle östrodiolün hidroksilasyon basamağında rol oynayan borun etkisi belirtilmiştir. Özellikle menopoz döneminde yapılan bir çalışmada, 7 hafta boyunca günde 3 mg/kg düzeyinde sodyum borat alımının testosteron ve 17- β östrodiol seviyelerinde önemli artışlara neden olduğu gösterilmiştir (Nielsen vd., 1987). Bu bulgu, borun hormon seviyelerini düzenleyerek hormon metabolizması üzerindeki etkinliğini ortaya koymaktadır. Hayvan çalışmalarında da benzer etkiler gözlemlenmiştir. Ratlarda günlük 2 mg/kg dozunda borik asit tüketiminin 4 haftalık bir dönem sonunda plasma testosteron düzeylerinde önemli artışlar olduğu belirtilmektedir. (Devirian ve Volpe, 2003).

1.2.1.6 Lipid Metabolizması

Eklenen borun diyetlere, plazma lipid düzeylerini azaltma rolü olduğu belirlenmiştir. Yapılan araştırmalar, bor içeren ilaçların serum LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), kolesterol ve trigliserid değerlerini azaltma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Eren ve ekibinin gerçekleştirdiği çalışmada, bıldırcın rasyonlarına borik asit ilavesinin, kan trigliserit ve toplam kolesterol seviyelerinde belirgin bir azalmaya neden olduğu ($p < 0.05$), ancak serum HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) düzeylerini etkilemediği rapor edilmiştir. (Eren vd., 2006). Bu sonuçlar, borun özellikle trigliserit ve total kolesterol düzeylerini düzenlemeye yardımcı olduğunu göstermektedir. Kurtoğlu vd. yaptığı çalışmada ise, broyler rasyonlarına ortoborik asit ilavesinin plazma total kolesterol düzeyini artırdığı tespit edilmiştir (Kurtoğlu vd., 2005). Bu durum, borun kolesterol metabolizması üzerinde farklı etkileri olabileceğini göstermektedir.

1.2.1.6.1 Trigliserit

Trigliseritler (TG'ler), bir gliserol molekülüne esterleştirilmiş üç yağ asidi (YA) içeren bileşiklerdir. YA'lar gliserol ile reaksiyona girdiğinde, önce monoaçilgliserol oluşur. Daha fazla YA ile reaksiyon sonucunda diaçilgliseroller ve sonuç olarak triaçilgliseritler yani TG'ler meydana gelir. TG'lerin sentezi, adipoz dokuda ve karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunun sitoplazmik yüzeyinde gerçekleşir ve YA'ların depolanmasına yardımcı olur (Çetinkalp, 2011). TG'ler, adipoz dokuda lipid damlaları şeklinde depolanır. Bu moleküller apolar ve son derece esneklerdir çünkü C-C tek bağlarının etrafında dönme yetenekleri vardır ve farklı konformasyonlar alabilirler. Üç apolar karbon zinciri, molekülü suya çözünmeyen lipofilik bir yapı haline getirir (Koolman ve Röhn, 2012). TG'lerin hidrolizi YA'ları serbest bırakır, bu YA'lar enerji kaynağı olarak kullanılabilir ve biyosentetik reaksiyonlar için karbon kaynağı sağlarlar. Özellikle asetil-CoA üretimine katkıda bulunurlar (Duell vd., 2001). TG'ler, bir protein tabakası ile kaplanarak suda çözünür hale gelir ve şilomikronları oluştururlar. Şilomikronlar lenf sistemi yoluyla dolaşıma katılır. Şilomikronların bileşimi %2 protein, %1 serbest kolesterol, %3 kolesterol esteri, %9 fosfolipit ve %85 TG içerir. Şilomikronlar, lipoprotein lipaz (LPL) enzimi tarafından etkilendiğinde TG içeriğinin büyük bir kısmını kaybeder ve daha küçük şilomikron kalıntılarına dönüşürler. Karaciğer hücrelerinde bulunan Apo E reseptörleri, şilomikron kalıntılarını tanır ve bunları endositoz yoluyla karaciğer hücresine alır, burada parçalanır. Karaciğer, dolaşımdaki YA'lar veya glukozdan TG sentezleyebilir. Dolaşımda exogen (dış kaynaklı) TG taşıyıcıları şilomikronlardır; endojen (iç kaynaklı) taşıyıcı ise çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak adlandırılır. Şilomikronlar karaciğere, VLDL ise adipoz doku ve kaslara ulaşır. LPL ve apoprotein C-II gibi kofaktörler, TG'leri YA ve monogliseridlere parçalar. Oluşan YA'lar yağ dokusunda depolanır veya kas hücreleri tarafından enerji olarak kullanılır. Kalıntı parçacıklar karaciğere geri döner ve hepatik lipaz, VLDL kalıntılarını LDL'ye dönüştürür (Malloy vd, 2007). LPL, şilomikronlardan ve VLDL'lerden salınan YA'ları metabolize etmek için önemli bir enzimdir. LPL, kalp, iskelet kasları, adipoz doku, meme bezleri ve diğer dokuların kapiller endotelyumunda bulunur. İnsülin ve heparin, LPL aktivitesini artırır. Beslenme alışkanlıkları yağ ve karbonhidrat tüketimi değiştirildiğinde, kan yağ düzeylerini etkileyebilir. Karbonhidrat açısından zengin bir diyet, kan TG düzeylerini artırabilir. Adipoz dokudan YA'ların serbest bırakılması gerektiğinde, hormon duyarlı lipaz adlı hücre içi bir enzim aktive olur. Dolaşımdaki YA'lar albümin ile bağlanarak diğer

dokulara taşınır. Bu serbest YA'lar NEFA (non-esterifiye YA) olarak adlandırılır. İnsülin hormonu, hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe eder (Berglund vd., 2012).

1.2.1.6.2 LDL

Düşük dansiteli lipoproteinler olarak bilinen Low-Density Lipoprotein (LDL), düşük trigliserid içeriğine sahip, serbest kolesterol ve kolesterol esterleri bakımından zengin lipoproteinlerdir. LDL'lerin temel apolipoproteinleri ApoB-100'dür. Bu lipoproteinler, karaciğerden dokulara kolesterol taşınmasında önemli bir rol oynarlar (Cromwell vd, 2007). Ekstrahepatik doku hücrelerinde bulunan özel yüzey reseptörleri, ApoB-100'ü tanıyarak LDL'lerin hücre içine alınmasını sağlar. Bu reseptörler, LDL'lerin hedef hücrelere ulaşmasını ve kolesterol taşınmasını kolaylaştırır. LDL'ler, hücrelerde yıkılarak kolesterol veya kolesterol türevleri oluşturmak için kullanılırlar. Bu kolesterol, hücrelerin membranları için önemlidir ve metabolik işlevlerin sürdürülmesinde kritik bir rol oynar (Cromwell ve Otvos, 2008). Kanda aşırı miktarda LDL bulunduğunda, LDL'ler çeşitli faktörlerin etkisi altında oksitlenirler. Oksitlenmiş LDL'ler, retiküloendotelial sistem makrofajları tarafından reseptör aracısız olarak yutulur. Bu olay, köpük hücrelerin oluşumuna yol açar. Köpük hücreler, damar duvarlarında plak oluşumuna katkıda bulunan hücrelerdir. LDL'nin bu oksidasyonu, ateroskleroz olarak bilinen damar sertliği hastalığının gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle LDL kolesterol düzeylerinin kontrol edilmesi ve oksidasyonunun önlenmesi önemlidir. Bu, kalp ve damar hastalıklarını azaltmaya yardımcı olabilir (Cromwell vd., 2007).

1.2.1.6.3 HDL

HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein), lipoproteinlerin bir türüdür ve vücutta önemli bir biyolojik rol oynar. HDL, kolesterolün taşınması, metabolizması ve dengelemesi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Aşağıda HDL'nin tanımı ve hayvanlarda ne işe yaradığına dair

bilimsel bir açıklama bulunmaktadır. HDL (High-Density Lipoprotein), kolesterol taşıyan ve metabolizma süreçlerinde önemli bir rol oynayan lipoproteinlerin bir alt sınıfını temsil eder. Lipoproteinler, yağları ve kolesterolü suda çözülebilen proteinlerle birleştiren kompleks moleküler yapıları ifade ederler. HDL, bu lipoproteinler ailesindeki en yoğun ve en küçük olanıdır. Genellikle "iyi kolesterol" olarak adlandırılır, çünkü yüksek düzeyde HDL kolesterol, kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltabilir (Murphy vd., 2008). Hayvanlarda HDL'nin İşlevi; Kolesterol Taşıma ve Geri Getirme: HDL, hücrelerden fazla kolesterolü toplar ve karaciğer gibi organlara taşır. Bu, hücrelerin düzgün çalışmasını sağlar ve aynı zamanda ateroskleroz gibi damar hastalıklarının oluşumunu önlemeye yardımcı olur. Antioksidan Etki: HDL, antioksidan enzimlerini içerir ve bu enzimler, hücrelerin oksidatif stresten kaynaklanan hasara karşı korunmasına yardımcı olur. Bu, hücresel sağlığı koruyarak kalp-damar hastalıkları riskini azaltabilir. Enflamasyonun Azaltılması: HDL, vücutta oluşan enflamasyonu azaltmaya yardımcı olabilir. Kronik enflamasyon, kalp hastalığı riskini artırabilir, bu nedenle HDL'nin anti-enflamatuar etkileri önemlidir. Endotel Fonksiyonu: HDL, damar iç yüzeyini (endotel) korur ve düzenler. Sağlıklı endotel fonksiyonu, damarların genişlemesi ve kan akışının düzenlenmesi açısından kritiktir. Metabolizma Düzenleme: HDL, yağ metabolizması üzerinde olumlu etkiler yapar ve trigliserit seviyelerini düşürebilir (Karataş vd., 2018).

1.3 FSH

FSH (Folikül Uyarıcı Hormon), bir hipofiz hormonu olup, üreme sistemi üzerinde önemli bir rol oynar. Bu hormon hem erkeklerde hem de dişilerde bulunur, ancak farklı işlevlere sahiptir. Dişilerde FSH, ovaryumların (yumurtalıkların) normal gelişimi ve fonksiyonu için kritik bir rol oynar. FSH, follikül adı verilen küçük sıvı dolu keselerin olgunlaşmasını ve büyümesini teşvik eder. Her bir follikül içinde bir yumurta hücresi bulunur ve FSH'nin bu foliküller üzerindeki etkisi, yumurta hücresinin büyümesi ve olgunlaşması sürecini düzenler. Ayrıca, FSH ayrıca östrojen hormonunun üretimini de teşvik eder, bu da dişilerde üreme döngüsünün düzenli çalışması için önemlidir (Evers, 2002). Erkeklerde FSH, testislerde sperm üretimini ve erkek üreme sisteminin normal fonksiyonunu düzenler. FSH, testislerdeki Sertoli hücreleri üzerinde etki gösterir ve bu

hücreler sperm hücrelerinin olgunlaşmasını ve desteklenmesini sağlar. Bu nedenle, FSH, erkeklerde fertilité (üreme yeteneği) için kritik bir faktördür. FSH'nin metabolizması, hipofiz bezi tarafından üretilen ve kan dolaşımına salınan bir hormon olarak başlar. FSH, hedef organları olan overlerde veya testislerdeki hücrelerde özel reseptörlere bağlanır. Bu reseptörler, hücre içi sinyal yollarını aktive ederek hücre içinde belirli biyokimyasal tepkimelere yol açar. Bu tepkimeler, hedef hücrelerin büyümesini, fonksiyonunu ve hormon üretimini düzenler (Gürgan vd., 1997).

1.4 Testosteron

Testosteron (TST), bir steroid hormonu olup, özellikle erkeklerde bulunan, ancak hem erkeklerde hem de dişilerde önemli işlevlere sahip olan bir hormondur. Erkeklerde, testosteron, erkek üreme sistemi ve ikincil cinsiyet karakteristiklerinin gelişimi ve sürdürülmesi için kritik bir rol oynar. Testosteron, testislerdeki Leydig hücreleri tarafından üretilir. Bu hormon, sperm üretimini teşvik eder ve erkeklerin cinsel işlevlerini düzenler. Ayrıca, testosteron vücut kılları, kas kütlesi, kemik yoğunluğu ve ses değışikliği gibi ikincil cinsiyet karakteristiklerinin gelişimini de etkiler (Kloner vd., 2015). Dişilerde ise testosteron daha düşük seviyelerde bulunur, ancak yine de önemli bir rol oynar. Dişilerde, testosteron, kemik sağlığı, cilt, saç ve libido gibi çeşitli işlevlere katkıda bulunur. Ayrıca, ovaryumların normal fonksiyonunu ve follikül (yumurta kesesi) gelişimini etkileyebilir. Testosteronun metabolizması, testislerdeki Leydig hücreleri tarafından kolesterol moleküllerinden sentezlenir. Daha sonra testosteron, kan dolaşımına salınır ve hedef dokulara taşınır. Hedef dokularda, testosteron özel reseptörlere bağlanır ve hücre içi sinyal yollarını aktive ederek biyokimyasal tepkimelere neden olur. Bu tepkimeler, hedef hücrelerin büyümesini, fonksiyonunu ve gen ekspresyonunu düzenler (Morgentaler, 2015).

1.5 Spermatoloji

Spermatoloji, spermin üretimi, gelişimi ve fonksiyonu ile ilgilenen bir bilim dalıdır. Bu disiplin, üreme biyolojisinin bir alt dalıdır ve özellikle erkek üreme sistemi ve sperm hücresinin biyolojisi üzerine odaklanır. İşte spermatoloji hakkında daha ayrıntılı bir bilimsel tanım ve açıklamalar. Spermatoloji, erkek üreme sistemi ve sperm hücresinin biyolojik ve fizyolojik özellikleri, üreme döngüsü, sperm üretimi (spermatogenezis), sperm matürasyonu, sperm hareketliliği, sperm morfolojisi ve diğer ilgili konuları inceleyen bilim dalıdır (Adebisi ve Ewuola, 2019). Sperm Üretimi (Spermatogenezis): Spermatoloji, sperm hücrelerinin üretilme sürecini inceler. Bu süreç, testislerin içinde bulunan seminifer tübüllerde gerçekleşir ve spermatogoniler adı verilen öncü hücrelerin bölünmesi ve farklılaşmasıyla başlar. Spermatogenezis, sperm hücrelerinin olgunlaşması ve genetik materyalinin hazırlanmasını içerir. Sperm Matürasyonu: Spermatoloji, olgunlaşmamış sperm hücrelerinin testislerden epididimise (spermin depolandığı bir yapı) geçişini ve burada olgunlaşmasını inceler. Sperm matürasyonu, sperm hücresinin hareketliliği ve yeteneği üzerinde önemli etkilere sahiptir. Sperm Hareketliliği: Spermatoloji, spermin hareketliliğini ve fertilizasyon (yumurtanın döllenişmesi) için rahim içine ulaşma yeteneğini inceleyerek, üreme başarısına katkı sağlar. Hareketli ve sağlıklı sperm hücreleri, doğal olarak fertilizasyon şansını artırır (Akçay vd., 2007). Sperm Morfolojisi: Spermatoloji, sperm hücrelerinin yapısal özelliklerini ve morfolojisini inceleyerek, anormal sperm hücreleri ve morfoloji bozuklukları hakkında bilgi sağlar. Bu, üreme sorunlarının teşhis edilmesinde önemli bir rol oynar. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Çalışmaları: Spermatoloji, erkek infertilitesi (kısırlık) sorunlarının nedenlerini araştırır ve tanımlar. Sperm üretiminde, hareketliliğinde veya morfolojisinde oluşan bozuklukları değerlendirir ve tedavi yöntemlerini geliştirme konusunda katkı sağlar (Askarianzadeh vd., 2018).

1.6 Hematoloji

Hematoloji, kanı, hücresel bileşenlerini ve kan matrisini oluşturan karmaşık bileşenleri ayrıntılı bir şekilde inceleyen tıbbi bir bilim dalıdır. Bu, kanla ilgili olayların fizyolojik, patolojik ve klinik yönlerini anlamaya yönelik bir bilimsel araştırma alanının önemli bir parçasını oluşturur. Hematoloji, bireysel kan hücrelerinin tanımlanmasından başlayarak

karmaşık pıhtılaşma mekanizmalarını araştırmaya kadar geniş bir yelpazede çalışmaları içerir. Hematolojik araştırmanın temel amacı, kan sağlığını düzenleyen mekanizmaları aydınlatmak ve hematolojik bozuklukları etkili bir şekilde teşhis etmek ve yönetmektir (Küçük vd., 2011).

1.6.1 Tam Kan Sayımı (CBC)

Tam Kan Sayımı (CBC), periferik kanın hücresel bileşimini belirlemek için kullanılan temel bir hematolojik değerlendirme aracı olarak önem taşır. Bu, çeşitli kan hücresi tiplerinin, yani kırmızı kan hücreleri (eritrositler), beyaz kan hücreleri (lökositler) ve trombositlerin (trombositler) sayımını ve karakterizasyonunu içerir. CBC ayrıca hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit seviyeleri ve kan hücrelerinin boyut ve kalitesini yansıtan indisleri içeren kritik bilgiler sağlar. Bu kapsamlı profil, klinik uzmanların anemiler, lösemiler ve çeşitli trombosit bozuklukları dahil olmak üzere bir dizi hematolojik bozukluğu tespit etmelerine ve izlemelerine yardımcı olur. Bu nedenle CBC hem rutin sağlık değerlendirmelerinde hem de kanla ilgili patolojilerin teşhis ve yönetiminde, kanıt temelli tıbbi karar vermeyi kolaylaştırarak vazgeçilmez bir rol oynar (Çalışkan vd., 2014). Eritrosit Sayısı (RBC): Kırmızı kan hücrelerinin sayısını ifade eder. RBC, vücudun oksijen taşımaya yardımcı olur. Hemoglobin (Hb): Kandaki oksijen taşıyan pigmentin miktarını ölçer. Anemi tespitinde önemlidir. Hematokrit (Hct): Kandaki hücrelerin hacminin total kan hacmine oranını gösterir. Ayrıca anemi teşhisi için kullanılır. Lökosit Sayısı (WBC): Beyaz kan hücrelerinin sayısını ifade eder. Enfeksiyon ve inflamasyonun belirtilerini değerlendirmede önemlidir. Trombosit Sayısı (Platelet Count): Trombositlerin sayısını ölçer. Pıhtılaşma işlevinin değerlendirilmesinde kullanılır (Şaş vd., 2020).

2. MATERİYAL ve METOT

2.1 Materyal

Çalışmada kullanılan hayvan materyali, 250-300 gr ağırlığında 32 adet yetişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçan içermektedir. Sıçanlar, Kobay A.Ş.'den temin edilip, sağlık raporlarıyla birlikte hayvan refahı ve etik kurallar doğrultusunda Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne getirildi. Hayvanların bakımı ve müdahaleleri, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından belirlenen 2020/04.32 numaralı onay kararı ve 24.06.2020 tarihli toplantıda belirlenen kurallar doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

2.1.1 Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Kobay AŞ'den temin edilen tüm sıçanlar, deney süreci öncesinde hijyenik önlemler doğrultusunda bir haftalık (7 gün) karantina sürecine tabi tutulmuşlardır. Bu süre zarfında sıçanlar, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi ünitesindeki kafeslerde özenle bakılmıştır. Bakım koşulları, $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, %50-55 nem seviyesi, 12 saat ışık/12 saat karanlık döngüsü ve düzenli havalandırma ile sağlanmıştır. Sıçanların günlük beslenmesi, standart sıçan yemi ve taze içme suyu ile sağlanmıştır. Tüm işlemler hijyenik koşullarda gerçekleştirilmiştir. Adaptasyon süreci sona erdikten sonra, deney aşamasına başlanmış ve çalışmanın başlangıç gününden itibaren hayvanların vücut ağırlıkları Sswock TCS-B 30 Kg-05 G" lık terazi kullanılarak dekapitasyon anına kadar düzenli şekilde haftalık olarak ölçülmüş ve kayıt altına alınmıştır.

Tablo 2.1: Araştırmada kullanılan standart sıçan yeminin besin madde değerleri

Yem İçerik	Değer
Ham protein (%)	24,3
Ham selüloz (%)	5,1
Ham kül (%)	6,6
Ham yağ (%)	3,2
Metabolize olabilir enerji (kcal/kg)	2850
Nem/Rutubet (%)	11,1
Kalsiyum (En az, %)	%0,95
Fosfor (En az, %)	%0,98
Sodyum (En az, %)	%0.05
Lizin (%)	%1,32
Methionin (%)	%0,49

2.1.2 Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada materyal olarak 32 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçanlardan yararlanılmıştır. Hayvanlar 4 grup olacak şekilde rastgele seçilmiştir. Kontrol grubu ve 3 deneme grubu şeklinde hazırlanan deney sisteminde kontrol grubu sıçan yemi (Tablo 2.1) ile ad libitum beslenirken diğer gruplar vitamin C, bor ve vitamin C + bor olacak şekilde beslendi.

Tablo 2.2: Gruplar, gruptaki hayvan sayıları ve uygulama Yöntemleri.

Gruplar	Gruptaki Hayvan Sayısı	Uygulama Yöntemi
Grup I	8	Ad libitum beslenme yapıldı.
Grup II	8	Vitamin C (200mg/kg) oral beslenme
Grup III	8	Bor (5mg/kg) intraperitoneal (i.p.) Uygulama
Grup IV	8	Vitamin C (200mg/kg) oral beslenme + Bor (5mg/kg) intraperitoneal (i.p.) uygulama

2.1.2.1 Kontrol Grubu

Kontrol grubundaki 8 sıçan, 35 gün boyunca sıçan yemi (Tablo 2.2) ile ad libitum beslendi. Diğer gruplarla aynı stresi oluşturmak amacıyla deney hayvanlarına ip kullanarak ve oral yolla serum fizyolojik verildi.

2.1.2.2 Vitamin C Grubu

Bu çalışmada kullanılan vitamin C, Dasitgroup ve Carlo Erba Reagents firmaları tarafından tedarik edilen L (+) ascorbic acid (vitamin C) ticari formunda temin edilmiş ve uygulanmıştır. Vitamin C'nin sıçanlara uygulanma süreci aşağıdaki adımlarla titizlikle gerçekleştirilmiştir: Öncelikle, vitamin C'nin sıçanlara oral uygulaması için bir çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözelti, vitamin C'nin etkin bir şekilde verilebilmesi için 0,9'luk izotonik sodyum klorür solüsyonu ile karıştırılmıştır. Karışım aşamasında, vitamin C'nin tamamen çözüldüğünden ve içerisinde herhangi bir partikülün bulunmadığından emin olunmuştur. Bu, homojen bir çözeltinin elde edilmesi ve ilacın verimli bir şekilde

emilmesi için kritik bir adımdır. Hazırlanan vitamin C çözeltisi, sıçanlara gastrik gavaj yoluyla oral olarak verilmiştir. Bu yöntem, ilacın hızla mideye ulaşmasını sağlar ve etkin bir biçimde emilimini kolaylaştırır. Verilen vitamin C dozları, önceki benzer çalışmaların sonuçlarına ve bilimsel literatürdeki referanslara dayalı olarak dikkatle belirlenmiştir (Saticı vd, 2022).

Tablo 2.3: Vitamin C içeriğine ait bilgiler.

Üretici Firma	Dasitgroup
Ticari Ğsim	Carlo ErbaReagents
Doğrusal Formül	COCOH: COHCHCHOHCH2OH
Kurutma Kaybı	<=0.1%
Suda çözünmeyen madde	<=30 ppm
Ağır metaller (Pb)	<=10 ppm
Ateşleme kalıntısı	<=300 ppm
Parti No	V8B510039I
Son Kullanım Tarihi	2025/9

2.1.2.3 Bor Grubu

Bor İlaç Hazırlığı: İlk adımda, borik asidin ratlara uygulanabilmesi için özel bir ilaç hazırlanmıştır. Bu amaçla bor (Borik Asit 250 gr) serum fizyolojik içerisinde çözdürüldü. **Periton İçi (i.p.) Uygulama:** Hazırlanan bor çözeltisi, ratlara periton içi (i.p.) yolla uygulanmıştır. Bu yöntem, ilacın doğrudan karın boşluğuna verilmesini sağlar ve hızlı bir şekilde sistemik dolaşıma geçişini kolaylaştırır. **Doz Ayarlaması:** Bor ilavesinin her bir sıçan için kullanılan dozu, önceki benzer çalışmalardan elde edilen verilere ve bilimsel literatürdeki referanslara dayalı olarak (Bulut,2023; Yeşilbağ, 2009) titizlikle belirlenmiştir. Bor grubundaki hayvanlara 35 gün boyunca günlük hazırlanan bor solüsyonu 5 mg/kg ip uygulaması yapıldı.

2.1.3 Analizlerde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Mikroplaka okuyucu (Multiskan Go Thermo Scientific)

Hematoloji analiz cihazı (CELL-DYN Ruby)

Soğutmalı santrifüj (Hettich Universal 320 R)

Karıştırıcı (Velp Scientifica ZX3)

Mikro plaka çalkalayıcı (Kodak Amerlite ZLE 164)

+4 derece buzdolabı (Vestel)

-80 derece derin dondurucu (Panasonic MDF-U5386S-PE)

Çok kanallı otomatik pipet (Eppendorf 12 kanal 30-300 µL)

Ayarlanabilir otomatik pipetler 0,5-10µl, 10-100µl, 100-1000µl (Isolab)

Hassas tartı cihazı (Tekstar Kd-Tbc 300G 0.001 g hassasiyet)

Canlı ağırlık tartım terazisi (Sswock TCS-B 30 Kg-05 G)

SST II serum ayırıştırma tüpü 8.5 ml (BD Vacutainer)

K3 EDTA tüpü 3 ml (Hema Tube vakumlu)

Steril enjektörler (1-5-10 cc'lik)

Sıçan gastrik sondası

Cerrahi aletler (makas, pens, doku tutucular) (Isolab)

2.1.4 Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Rat TNF- α ELISA test kiti (Invitrogen Thermo Fisher Scientific, ABD, Kat. No: BMS622)

Rat IL-6 ELISA test kiti (Invitrogen Thermo Fisher Scientific, ABD, Kat. No: BMS625)

Rat IL-1 β ELISA test kiti (Invitrogen Thermo Fisher Scientific, ABD, Kat.No:BMS630)

Rat vitamin C ELISA test kiti (YL Biont, Şanghay, Çin, Kat. No: YLA0690RA)

Rat total antioksidan test kiti (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye)

Rat total oksidan test kiti (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye)

L (+) Ascorbic Acid (vitamin C) (Carlo Erba Reagents, Fransa, Katalog No: 402406)

%0,9' luk izotonik sodyum klorür solüsyonu (Polifleks, Tekirdağ, Türkiye)

2.2 Metot

2.2.1 Kan Örneklerini Alınması ve Biyokimyasal Analiz

Deneyin 35. günü sonunda hayvanlar ksilazin ketamin anestezisine alındı. Ketamin 75-100 mg/kg ve xylazine 5-10 mg/kg intraperitoneal olarak enjekte edildi. Anestezi uygulandıktan sonra sıçanlardan kalp kanı örnekleri alındı. Kan örnekleri, steril enjektör ve 23G-25G iğne kullanılarak sternumun hemen altından kalbe doğru ilerleyerek toplandı. Alınan kan örneklerinin bir kısmı kan sayımı için antikoagülanlı tüplere konarken diğer kısmı ise diğer analizler için serum ve plazma tüplerine alındı. Elde edilen kan örneklerinde kan hücreleri sayımı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan kan sayım cihazıyla (Mindray BC2800 VET, Çin) yapıldı. Kan örnekleri, soğutmalı santrifüjde (Hettich Universal 320 R) 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek kan serum ve plazmaları ayrıştırıldı. Ayrıştırılan serum ve plazmalar hemen -20°C'de saklandı. Elde edilen serum ve plazma örneklerinde ise biyokimyasal ölçümler (trigliserit, HDL, LDL, toplam kolesterol, Aspartat Aminotransferaz ve Alanin Aminotransferaz ile mineral düzeyleri) biyokimya cihazı (Gesam Chem 200) ile gerçekleştirildi.

2.2.2 FSH ve Testosteron Analizi

Alınan kan örneklerinden elde edilen plazma numunelerinde FSH ve testosteron seviyeleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri kullanılarak ölçüldü. ELISA kitleri, üretici talimatlarına uygun olarak hazırlanıp, mikrotitre plakalara standart çözeltiler ve örnekler eklendi. İnkübasyon süresinin ardından plaklar yıkanmış, substrat çözeltisi eklenmiş ve renk gelişimini durdurucu çözeltiden sonra mikrotitre plak okuyucu ile okuma gerçekleştirildi. Elde edilen veriler, standart eğriler kullanılarak hesaplanmış ve testosteron ile FSH seviyeleri belirlendi.

2.2.3 Spermatolojik Analiz

250-300 gr ağırlığında olan Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar üzerinde testiküler sperm aspirasyonu (TESA) işlemi gerçekleştirildi. Ketamin (75-100 mg/kg) ve Xylazine (5-10 mg/kg) intraperitoneal (karın içi) enjeksiyon şeklinde uygulanarak sıçanlar anestezi altına alındı. Anestezi sonrasında testis bölgesi sterilize edilip, cerrahi alanda tüyler temizlendi. Küçük bir insizyon yapılmasının ardından ince bir iğne kullanılarak testis dokusundan sperm aspirasyonu gerçekleştirildi ve elde edilen testiküler doku steril bir tüpe alındı. Aspirasyon ile elde edilen doku, PBS (Phosphate Buffered Saline) tampon çözeltisi ile homojenize edilerek 1000 rpm'de 5-10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üst faz (süpernatant) dikkatlice atıldı ve pelet (çökelti) uygun bir hacimde PBS ile yeniden süspansiyon edildi. Makler veya Neubauer sayım kamarası kullanılarak sperm sayımı yapıldı ve sonuçlar milyon/mL olarak ifade edildi. Mikroskop altında sperm hareketliliği incelenerek motil (hareketli) ve immotil (hareketsiz) sperm yüzdeleri belirlendi. Giemsa boya kullanılarak boyanan sperm preparatları mikroskop altında incelenip morfolojik olarak normal ve anormal sperm yüzdeleri belirlendi. Ek laboratuvar analizleri kapsamında Comet Assay testi ile sperm DNA hasarı değerlendirildi. Testis dokusundan alınan biyopsi örnekleri formaldehit ile fikse edilip, parafin bloklarına gömüldü ve ince kesitler alınarak histolojik boyalarla boyandı. Mikroskop altında histopatolojik değişiklikler değerlendirildi.

2.2.4 Hematolojik Analizler

Hematolojik ölçümler için tam kan sayım cihazı (Mindray BC2800 VET, Çin) kullanılmıştır. Bu cihaz, tam kan örneklerini değerlendirerek beyaz kan hücreleri (WBC), kırmızı kan hücreleri (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit (PLT) ve diğer hematolojik parametreleri ölçmüştür. Kan örnekleri, analizöre uygun şekilde yerleştirilmiş ve cihazın talimatlarına göre çalıştırılmıştır. Analiz sırasında, cihaz her bir parametre için ayrı ayrı sonuçlar üretmiş ve bu sonuçlar bilgisayar ortamına kaydedilmiştir. Hematolojik analiz sonuçları, sıçanların genel sağlık durumunu ve deneysel müdahalelerin hematolojik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır.

2.2.5 Enzim ve Mineral Analizleri

Elde edilen plazma örnekleri -20°C'de saklanmış ve analiz öncesi çözülmüştür. Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) ve mineral düzeyleri her parametre için uygun reaktiflerin temin edilmesi suretiyle biyokimya cihazında (Gesam, Chem200) ölçülmüştür. Bu cihaz kolorometrik çalışma esasına dayanmakla birlikte plazma, serum veya idrar gibi biyolojik numunelerde, örneklerin cihaz örnek tepsisine konulması, cihazın pipetleme işlemini yapması, reaktif eklenmesi ve karıştırılması, inkübasyon ve ölçüm yapılması gibi aşamaları içermektedir. Çalışmada AST, ALT ve mineral düzeyleri için uygun reaktifler cihazın reaktifler bölümüne alındıktan ve örnekler örnek tepsisine konulduktan sonra örneklerin ve reaktiflerin cihazın reaktif ve örnek bölmesinde konumları tanımlanmıştır. Ardından cihaz örnek işleme aşaması ve inkübasyon aşamalarından sonrası ölçümleri gerçekleştirmiştir

2.2.6 İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm parametreler için önemlilik testlerine geçilmeden önce parametrik test varsayımları uygulandı. Parametreler normallik yönünden Shapiro Wilk ile homojenlik

yönünden ise Levene testi ile incelendi. Daha sonra varsayımları sağlayan parametrelerin gruplar arası farklılığın istatistiksel açıdan kontrolü için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farklılığın anlamlı çıktığı parametreler için ise ileri aşama (post-hoc) testi olarak Tukey testinden yararlanıldı. Varsayımları sağlamayan parametrelerin gruplar arasındaki farklılıkları Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Bu durumda ileri aşama testi olarak çoklu Dunn testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 23.0 paket programı aracılığı ile gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

Çalışmada elde edilen değerlerin normallik analiz sonuçları, verilerin normal dağılıma sahip olduğunu göstermiştir. Vitamin C ve bor takviyesinin hormon, sperm ve çeşitli biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri incelenmiştir. FSH seviyelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, testosteron seviyelerinde C vitamini ve bor takviyesinin önemli artışlara yol açtığı tespit edilmiştir. Anormal sperma oranları, C vitamini ve bor takviyeleriyle azalmış, ölü-canlı sperma oranında ise C vitamini grubunda artış, bor grubunda azalma gözlenmiştir. Sperm motilitesinde bor grubunda anlamlı bir artış görülmüştür. Lipit parametrelerinde, trigliserit seviyelerinde hafif artışlar, HDL, LDL ve kolesterol seviyelerinde ise azalmalar kaydedilmiştir. Hemogram parametrelerinde, trombosit sayısının C vitamini ve bor kombinasyonu ile anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir. Lökosit seviyelerinde bazı gruplarda artış, eritrosit seviyelerinde ise değişiklikler gözlenmiştir. Serum mineral parametrelerinde, Na seviyelerinde C vitamini grubunda azalma tespit edilirken, diğer minerallerde önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Serum enzim parametrelerinde, alkalen fosfataz ve kreatin kinaz seviyelerinde bazı farklılıklar gözlenmiş, ancak amilaz ve aspartat aminotransferaz seviyelerinde belirgin bir değişiklik kaydedilmemiştir. Serum azotlu maddelerde ise, total protein seviyelerinde bazı gruplar arasında farklılıklar tespit edilmiştir.

Tablo 3.1: Sıçanlarda 200 mg.kg.⁻¹ vitamin C ve 5 mg.kg.⁻¹ bor takviyesinin hormon ve sperm parametrelerine etkisi (n=8, mean±SE).

Parametreler	Kontrol	Vit C	Bor	Vit C+Bor
FSH (mIU/ml)	1,18±0,24	1,12±0,20	1,19±0,20	1,17±0,26
Testosteron (ng/dl)	1,43±1,09 ^b	4,99±3,44 ^a	2,82±2,06 ^{ab}	5,52±5,04 ^a
Anormal Sperma (%)	12,13±3,52 ^a	9,81±2,40 ^{ab}	8,86±1,70 ^{ab}	6,38±2,39 ^b
Ölü Sperma Oranı (%)	19,25±10,52 ^b	29,25±5,83 ^a	11,07 ^c ±3,47	22,50±4,00 ^b
Motilite	61,88±8,21 ^{ab}	50,31±14,73 ^b	70,42±10,42 ^a	57,19±12,06 ^{ab}

a,b,c: Farklı büyük harfler gruplar arasındaki farklılıkları ifade eder (p<0,05)

FSH seviyelerinde kontrol, vitamin C, bor ve vitamin C ve borun beraber kullanıldığı grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Testosteron seviyeleri ise vitamin C ve borun beraber kullanıldığı gruplarında önemli derecede artış göstermiştir. Anormal sperma oranları açısından, vitamin C ve bor takviyeleri ile bu oranların azaldığı gözlemlenmiştir. Özellikle vitamin C ve borun beraber kullanıldığı kombinasyonda en düşük anormal sperma oranına sahip olmuştur. Ölü sperma oranı açısından, vitamin C grubunda bu oran en yüksek seviyede bulunmuş, bor grubunda ise en düşük seviyede tespit edilmiştir. Vitamin C ve borun beraber kullanıldığı kombinasyonda ise orta seviyede kalmıştır. Sperm motilitesinde, bor grubunda en yüksek değer gözlenirken, vitamin C grubunda bu oran en düşük seviyede kalmıştır. Kontrol grubunda sperm motilitesi orta seviyede, vitamin C ve borun beraber kullanıldığı grupta ise biraz daha düşük bir seviyede belirlenmiştir (Tablo 3.1).

Tablo 3.2: Erkek ratlarda 200 mg.kg.⁻¹ vitamin C takviyesinin ve 5 mg.kg.⁻¹ bor uygulamasının trigliserit, HDL, LDL, kolesterol ve glikoz parametrelerine etkisi (n=8, mean±SE).

Parametreler	Kontrol	Vitamin C	Bor	Vitamin C + Bor
Trigliserit (mg/dL)	49,62±7,85	53,37±6,95	51,12±5,51	46,12±3,18
HDL (mg/dL)	27,40±2,34	24,11±1,56	25,78±1,69	24,37±1,01
LDL (mg/dL)	6,55±0,68	6,25±0,45	6,01±0,34	5,61±0,54
Kolesterol (mg/dL)	37,00±2,72	34,50±1,85	33,87±1,58	33,50±1,77
Glikoz (mg/dl)	271,12±60,92	297,25±61,66	285,00±96,05	232,50±45,38

Çalışmada, vitamin C ve bor takviyelerinin trigliserit seviyelerinde hafif artışlara yol açtığı, ancak her iki takviyenin birlikte uygulanması durumunda trigliserit seviyelerinin diğer gruplara göre azaldığı gözlemlenmiştir. HDL seviyeleri tüm takviye gruplarında azalma eğilimi göstermiştir. LDL seviyelerinde de benzer bir azalma trendi izlenmiştir. Kolesterol seviyelerinde ise vitamin C ve bor takviyeleriyle belirgin bir değişiklik olmamıştır. Glikoz seviyelerinde ise takviyelerin farklı etkileri gözlenmiştir. (Tablo 3.2).

Tablo 3.3: Erkek sıçanlarda 200 mg.kg.⁻¹ vitamin C takviyesinin ve 5 mg.kg.⁻¹ bor uygulamasının hemogram parametrelerine etkisi (n=8, mean±SE)

Parametreler	Kontrol	Vitamin C	Bor	Vit.C+Bor
Lökosit (x10 ³)	7,39±0,29 ^{ab}	6,93±0,52 ^b	8,59±0,48 ^a	6,87±0,69 ^b
Eritrosit (x10 ⁶)	7,37±0,09	7,47±0,02	6,44±0,88	7,74±0,14
Hemoglobin (g/dl)	13,96±0,13	13,92±0,21	13,58±0,23	11,83±1,53
Hematokrit (%)	42,15±0,54	43,18±0,87	36,38±4,99	42,25±2,25
MCV (fl)	55,24±0,34 ^a	56,45±0,68 ^a	56,03±0,64 ^a	52,48±0,58 ^b
				devam
MCH (pg)	18,34±0,29	18,87±0,25	20,65±1,98	17,79±0,12
MCHC (g/dl)	33,7±0,24	33,23±0,19	36,69±3,59	33,66±0,10
Trombosit (x10 ³)	794,25±24,07 ^b	712,75±27,12 ^b	704,62±10,87 ^b	959,13±23,09 ^a

a,b: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki farklılık istatistiksel anlamda önemlidir (p<0,05).

Lökosit seviyelerinde, bor grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Eritrosit seviyeleri açısından gruplar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır, ancak vitamin C ve bor kombinasyonu grubunda hafif bir artış görülmüştür. Hemoglobin seviyeleri incelendiğinde, gruplar arasında önemli bir farklılık tespit edilmemiştir. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerleri, kontrol, vitamin C ve bor gruplarında benzer seviyelerdeyken, vitamin C ve bor grubunda daha düşük bulunmuştur. Ortalama eritrosit hemoglobin (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerlerinde gruplar arasında büyük farklar gözlemlenmemiştir. Trombosit sayıları ise vitamin C ve bor kombinasyon grubunda anlamlı derecede artmıştır, diğer gruplarda ise daha düşük seviyelerde kalmıştır. Bu bulgular, vitamin C ve bor takviyelerinin bazı hematolojik parametreler üzerinde belirgin etkiler yapabileceğini göstermektedir (Tablo 3.3).

Tablo 3.4: Sıçanlarda 200 mg.kg⁻¹ vitamin C ve 5 mg.kg⁻¹ bor takviyesinin serum mineral parametrelerine etkisi (n=8, mean±SE).

Parametreler	Kontrol	Vitamin C	Bor	Vit.C+Bor
Cl (mg/dl)	102,88±1,73	101,30±1,86	101,88±1,73	103,13±1,46
K (mmol/L)	5,45±1,28	6,68±1,10	6,31±1,70	5,12±0,43
Na (mmol/L)	142,63 ±1,60 ^a	139,88 ±1,96 ^b	140,75 ±1,39 ^{ab}	142,63±1,41 ^a
Mg (mg/dl)	2,46±0,84	2,73±0,58	2,75±0,63	2,42±0,11
Ca (mg/dl)	9,96±0,89	10,08±0,66	10,15±0,86	9,56±0,22
IP (mg/dl)	8,55±2,28	8,94±1,02	8,95±1,69	8,36±0,82
Fe (µg/dl)	154,88±42,99	177,88±24,33	162,25±30,90	139,88±27,48
UIBC (µg/dl)	245,38±50,57	257,63±42,61	284,75±63,01	283,38±51,62

a, b: Farklı büyük harfler gruplar arasındaki farklılıkları ifade eder (p<0,05).

Klor seviyelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Potasyum seviyeleri, vitamin C grubunda artarken, Bor ve vitamin C ile borun beraber kullanıldığı gruplarda daha düşük seviyelerde kalmıştır. Sodyum seviyeleri, vitamin C grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur, ancak bor ve vitamin C ile borun beraber kullanıldığı gruplarda kontrol grubuna benzer seviyelerde seyretmiştir. Magnezyum ve kalsiyum seviyelerinde gruplar arasında önemli bir fark gözlenmemiştir. İnorganik fosfat ve demir seviyeleri açısından da gruplar arasında büyük farklılıklar tespit edilmemiştir. Demir bağlama kapasitesi değerleri ise gruplar arasında benzer seviyelerde bulunmuştur (Tablo 3.4).

Tablo 3.5: Sıçanlarda 200 mg.kg⁻¹ vitamin C ve 5 mg.kg⁻¹ bor takviyesinin serum enzim parametrelerine etkisi (n=8, mean±SE).

Parametreler	Kontrol	Vitamin C	Bor	Vit.C+Bor
Alkalin Fosfataz (U/L)	125,13±23,83	132,63±24,32	130,00±47,69	165,63±44,35
Amilaz (U/L)	1359,67±135,67	1355,00±194,58	1243,75±214,97	1277,00±99,99
Apartat Aminotransferaz (U/L)	137,50±24,02	151,50±40,19	144,50±26,25	149,50±27,80
Kreatin Kinaz (U/L)	799,17±197,94	835,60±382,38	850,20±265,49	971,25±257,02
Kreatin Kinaz-MB (U/L)	1002,00±212,16	1060,40±324,00	905,71±334,34	1010,00±370,99

Alkalin fosfataz seviyelerinde kontrol grubu ile takviye grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş, ancak vitamin C ve borun beraber kullanıldığı grupta hafif bir artış kaydedilmiştir. Amilaz seviyeleri gruplar arasında benzer düzeyde kalmıştır. Aspartat aminotransferaz seviyelerinde de gruplar arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Kreatin kinaz seviyeleri, takviye gruplarında kontrol grubuna göre hafif artışlar göstermiş, özellikle vitamin C ve borun beraber kullanıldığı grupta en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Kreatin kinaz-MB seviyeleri açısından ise gruplar arasında belirgin bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 3.5).

Çizelge 3.6: Sıçanlarda 200 mg.kg⁻¹ vitamin C ve 5 mg.kg⁻¹ bor takviyesinin serum azotlu madde parametrelerine etkisi (n=8, mean±SE).

Parametreler	Kontrol	Vitamin C	Bor	Vit.C+Bor
Albumin (g/dl)	3,31±0,21	3,41±0,17	3,41±0,15	3,41±0,25
Kreatin (mg/dl)	0,41±0,07	0,44±0,08	0,45±0,14	0,36±0,04
Ürik Asit(mg/dl)	1,61±2,58	2,09±1,74	1,95±2,86	1,00±0,26
Üre Nitrojen (mg/dl)	22,25±2,05	22,50±1,85	23,50±9,58	20,25±2,31
Total Protein(g/dl)	5,49±0,20 ^{ab}	5,21±0,36 ^b	5,73±0,30 ^a	5,48±0,27 ^{ab}

a, b: Farklı büyük harfler gruplar arasındaki farklılıkları ifade eder (p<0,05).

Albumin seviyeleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Kreatinin seviyelerinde hafif dalgalanmalar gözlenmiş, ancak gruplar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Ürik asit seviyeleri, takviye gruplarında kontrol grubuna göre hafif değişiklikler göstermiştir. Üre nitrojen seviyeleri de benzer şekilde gruplar arasında önemli bir farklılık göstermemiştir. Total protein seviyeleri açısından, bor grubunda diğer gruplara göre biraz daha yüksek bir değer kaydedilmiştir, ancak vitamin C grubunda kontrol grubuna göre hafif bir azalma gözlenmiştir (Çizelge 3.6).

4. TARTIŞMA

Üreme sağlığı üzerine etkilerine yönelik çalışmalar, hayvan ve insan üremesinde borun önemli bir eser element olacağına yönelik veriler sunmaktadır (Estevez-Fregoso vd., 2023). Diyetle alınan borun, vücut mineral metabolizmasını (Ca, P, Mg), enerji metabolizmasını (trigliseritler, glikoz) ve protein metabolizmasını (amino asitler) etkilemesi (Białek vd., 2019) nedeniyle erkek üreme sisteminde de değişikliklere yol açabilmesi beklenmektedir. Nitekim, insanlar da dahil olmak üzere memelilere ilişkin bazı toksikoloji raporları, bor takviyelerinin, takviye düzeyi ve süresine bağlı olarak aralarında erkek kısırlılığının tetiklenmesi üzerindeki olumsuz etkilerinin bulunduğu çeşitli sistemlerde bozulmalara yol açtığına ilişkin bildirimler de bulunmaktadır (Wang vd., 2021; Duan vd., 2023). Bu nedenle, bor takviyelerinin üreme üzerindeki potansiyel fizyolojik etkileri ve olası riskleri araştırmacıların büyük ilgisini çekmiştir. Bu çalışmada, fertilitte üzerine olumlu etkisi olduğu daha önce ortaya konmuş (Sönmez vd., 2005) vitamin C ile borun erkek üreme sistemine etkilerinin karşılaştırılması ve borun vitamin C ile birlikte takviyesinin erkek fertilitesi üzerine etkilerini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. Bor'un oksidan-antioksidan denge de dahil vücut metabolizmasındaki değişiklikleri ve üreme yeteneğindeki bozulmaya yol açan etki mekanizmalarını açıklayan çalışmalara gereksinim olduğuna yönelik verilerden hareketle bu çalışmada, vitamin C ve borun birlikte kullanılmasının sperma ve bazı biyokimyasal parametrelere etkileri araştırılmıştır. Çalışmada bor düzeyi, sıçanlarda doğurganlık etkileri için hiçbir yan etkinin gözlenmediği düzey olarak ifade edilen (Weir ve Fisher, 1972) düzeyin (17,5 mg B/kg-canlı ağırlık/gün) altında bir düzey olan 5 mg/kg-canlı ağırlık/gün seçilmiştir. Çalışmada vitamin C düzeyi sıçanlarda plazma testosteron düzeyini ve epididimal sperm konsantrosyanını artırdığı ifade edilen (Sonmez vd., 2005) 200 mg/kg doz düzeyi tercih edilmiştir.

ROS; sadece nükleik asitlere zarar vermekle ve DNA onarımını engellemekle ve/veya membran lipid peroksidasyonunu başlatmakla kalmaz, aynı zamanda sülfhidril antioksidanların üretimini de inhibe edebildiği ve testisler dahil olmak üzere birçok organda inflamatuvar süreçlere neden olabildiği ileri sürülmektedir (Ilieva ve Sainova, 2022). Hücre içi bir antioksidan olarak askorbik asidin, germinal hücreleri spermatogenez boyunca oksidatif stresten koruyarak germinal hücre hasarını ve kısırlığı önleyebileceği bildirilmektedir (Pal vd., 2022). Çalışmada, vitamin C verilen hayvanların kan FSH düzeyleri ile anormal sperma oranında önemli bir değişim gözlenmezken, kan testosteron düzeyleri ile ölü sperma oranında önemli bir artma ($p<0.05$) ve motilitede ise rakamsal bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Bu bulgular, vitamin C takviyelerinin plazma testosteron düzeylerini artırdığına yönelik daha önceki bildirimlerle (Fernandes vd 2011, Sönmez vd 2005) uyumluydu. Askorbik asit ve kolesterol konsantrasyonlarındaki değişikliklerin böbreküstü bezindeki steroid hormonların salgılanmasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Kitabchi, 1967). Çalışmada vitamin C verilen hayvanların kanında kolesterol düzeylerinde bir değişim olmamasına rağmen (Tablo 3.2), kan testosteron düzeylerinin arttığı gözlemlendi. Bu bulgu, adrenal bezin vücutta vitamin C düzeylerinin en yüksek olduğu organlardan biri olması ve adrenal steroidogeneizde gerekli bir kofaktör olması (Patak vd., 2004) nedeniyle böbreküstü bezi testosteron üretimi ve salgılanmasındaki bir artıştan kaynaklanmış olabilir. Çalışmada vitamin C verilen hayvanlarda kan FSH düzeyleri etkilenmeden testosteron düzeylerindeki artışın bu bulguda vitamin C'nin doku hücresine girmesini sağlayan SVCT2 taşıyıcılarının (Savini vd., 2008) testislerden daha çok androjen sentezi ve salınımı da yapan böbreküstü bezi korteks hücrelerine girişini artırmış olabileceğine işaret etmektedir. Nitekim, vitamin C'nin dokulara taşıyıcısı olan SVCT2'nin tercihen beyin, adrenal ve hipofiz bezleri, lenfoid doku, kas ve kemik gibi spesifik dokularda eksprese edildiği gösterilmiştir (Tsukaguchi vd., 1999). Bununla birlikte, çalışmada vitamin C takviyesinin ölü sperma oranını artırması, vitamin C takviyelerinin ölü sperma oranı ile motiliteye etkisinin olmadığı yönündeki bildirimle (Vijayprasad vd., 2014) uyumlu değildi. Bunun nedeni, çalışmada endojen vitamin C sentezine sahip sıçanlara (Durašević vd, 2008) takviye olarak kullanılan düzeydeki vitamin C'nin prooksidan olarak iş görmesi olabilir. Nitekim, vitamin C sentezine sahip olmayan sağlıklı insanlarda 500 ila 1000 mg/gün veya daha fazlasına eşdeğer olan yüksek doz vitamin C'nin, hidroksil radikalleri (OH^*) üreterek pro-oksidanlara dönüştüğünün,

dolayısıyla testislerdeki Leydig hücreleri ve Sertoli hücreleri gibi diğer hücrelerin ve sperm kalitesinin bozulmasına etki ettiğinin açık olduğunu göstermiştir (Podmore vd., 1998).

Çalışmada, bor alımının plazma-testosteron konsantrasyonu üzerinde belirgin bir etki yarattığı (Naghii ve Samman, 1996) ve plazma tetosteron düzeylerini yükselttiği (Naghii vd., 2011; Ghanizadeh vd., 2014) bildirimlerine uygun olarak bor verilen hayvanların plazma testosteron düzeyi artmış ancak istatistiksel öneme ulaşmamıştır. Bunun nedeni çalışmada uygulanan borun düzeyi olabilir. Nitekim, Naghii ve Samman (1996), Bor'un oral alımını 2 mg'dan 12.5 mg'a ve 25 mg'a çıkarmalarından ve 6 haftalık uygulamalarından sonra artan plazma-testosteron konsantrasyonlarının düşmesine yol açtığını bulmuşlardır. Borun steroid hormon sentezinde, farmakokinetikte ve farmakodinamikte bor takviyesi sonrasında gözlenen plazma konsantrasyonundaki değişikliklerle bağlantılı potansiyel etkileri bulunmaktadır. Steroid hormonlarının plazma seviyelerindeki değişiklikler ile bor alımı arasındaki ilişki bildirilmiş (Kabu ve Akosman, 2013) ve bu değişikliklerin genellikle hayvanlardan alınan plazmadaki testosteron konsantrasyonunun artışı içerdiği tespit edilmiş (Naghii vd., 2011; Ghanizadeh vd., 2014), ancak net bir mekanizma oluşturulmamıştır. Bor, steroid sentezini bozabilir ve kanda taşınması için globülin sentezini azaltabilir, ancak aynı zamanda steroidler ve globülinler arasındaki eşleşmeyi de bozabilir. Nitekim, bor takviyesinin; karaciğer, plasenta ve testisler tarafından üretilen ve salgılanan homodimerik bir glikoprotein olan ve kandaki androjen ve östrojenin ana taşıyıcısı (Hammond, 2016) steroid hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) miktarında bir azalma olduğu bildirilmektedir (Naghii vd., 2011). Bu da farklı deneysel çalışmalarda bor uygulamasına yanıtın SHBG'lerden uzaklaştırabileceğine ve steroid-hormon içermeyen SHBG'in plazma seviyesini arttırabileceğine işaret edebilir. Nitekim, Bor takviyelerinin östrojen ve testosteron etkileşimlerinin SHBG'den ayrılmasını indükleyebileceği de öne sürülmektedir (Bello vd., 2018). Bu nedenle, bor uygulanmasının hem östrojenlerin hem de androjenlerin plazma konsantrasyonunun bir modülatörü olduğu ve ikincisine ilişkin daha fazla kanıt olduğu bildirilmiştir (Estevez-Fregoso vd., 2023). Çalışmada elde edilen tetosteron düzeyine yönelik verilerin, plazmada bağlı ve bağlı olmayan tetosteron arasındaki dengedeki değişikliklerden de kaynaklanabileceği ve hedef organlar için farklı sonuçlara

yol açabileceği ile erkeklerde yaşa bağlı azalan testosteronda androjen hormonlarının plazma düzeyini artırmaya yönelik bir strateji olarak bor takviyesinin uygulanabileceği söylenebilir. Bu çalışmada bor uygulamasının; plazma FSH düzeyi ve anormal sperma oranına etki etmediği, sperma ölü oranını düşürdüğü ($p<0.05$) ve motiliteyi ise rakamsal olarak artırdığı gözlemlendi. Bu bulgular; erkek sıçanların bora maruz kalan bir ortama yerleştirdiklerinde, germinal aplazi ile folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormonun arttığı, testosteronun ise etkilenmediği yönündeki bildirimle (Lee vd., 1978) uyumlu değildi. Sıçan ve farelerde erkek fertilitesi üzerine yapılan daha önceki deneysel çalışmalarda (Ku vd., 1993; Bolt vd., 2020), borun spermiyasyon ve sperm kalitesi ve son olarak kısırlık üzerinde doza bağlı olumsuz etkilerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, sıçanlarda testis dokusunda, özellikle seminifer epitelde, borun dozu ve maruz kalma süresine bakılmaksızın herhangi bir doku hasarı kaydedilmemiş ve spermatogenezin rutin olarak sürdürüldüğü de gözlemlenmiştir (Dixon vd., 1976). Bu tür tartışmalı sonuçlar, inorganik bor bileşiklerinin doğurganlık toksinleri olarak sınıflandırılmasının haklı olup olamayacağı konusunda bir tartışmayı gündeme getirmektedir. Borun bu etkilerini tam olarak nasıl uyguladığına dair bir mekanizma henüz tam olarak açığa çıkartılmamıştır. Androjen ve östrojen hormonlarıyla ilgili bazı veriler insan metabolizmasıyla da bağlantılıdır. Örneğin, cinsiyet hormonlarındaki bir dengesizlik, tip 2 diyabette (T2D) olduğu gibi, esas olarak visseral yağ dokusunun katılımı yoluyla, metabolizma bozuklukları üzerinde de önemli bir etki yaratmaktadır (Azad vd., 2018). Androjen yetersizliği sıklıkla obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleriyle de ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, testosteronun kan lipit seviyeleri üzerindeki etkileri belirsizdir. Hipogonadizm, hipotalamik-hipofiz-testis eksenindeki bir veya daha fazla hormonal konsantrasyondaki patolojiye bağlı olarak testisin fizyolojik testosteron düzeyleri veya normal spermatozoa yüzdesi üretmediği klinik bir sendromdur. Erkek hipogonadizmi, düşük serum total ve serbest testosteron konsantrasyonlarının yanı sıra hipogonadizm semptomlarının varlığı ile karakterizedir (Bhasin vd., 2018).

Çalışmada kan FSH ve testosteron düzeyleri ile sperm kalite parametreleri üzerine borun olumsuz etkilerinin gözlenmemesinin nedeni kullanılan bor düzeyiyle ilgili olduğu söylenebilir. Nitekim borun arzu edilen biyolojik etkisini sağlamak için gerekli olan

dozlardan daha yüksek dozların, seminifer tübüllerdeki atrofi, germ hücrelerinin kaybı, sperm motilitesinde bozulma, folikül uyarıcı hormon ve testosterondaki değişiklikler ve/veya yumurtlama süreçlerinin azalması nedeniyle erkek ve dişi üreme sistemleri üzerinde olumsuz etkiler gösterdiği belirtilmektedir (Khaliq vd., 2018). Çalışmada; bor ve vitamin C aynı anda uygulandığında FSH düzeylerine etkisi gözlenmezken, testosteron düzeylerini artırdığı ve anormal sperma oranını düşürürken, ölü sperma oranı ile motiliteye etki etmediği gözlemlendi (Tablo 3.1). Bu bulgu, borun vitamin C'nin sperma hücresi üzerine olan prooksidan özelliğini (Podmore vd., 1998) hafifletebileceğine işaret etmektedir. Bor, muhtemelen lipid peroksidasyonunu inhibe ederek ve antioksidan enzimleri aktive ederek spermayı oksidatif strese karşı koruyucu bir etki göstermiş olabilir. Nitekim, bor takviyelerinin; siklofosfamidin neden olduğu testis hasarına karşı koruduğu (Cengiz vd., 2020) ve testis dokusunda spermatojenik yoğunlukta azalmaya ve Sertoli hücrelerinde dejeneratif değişikliklere neden olan Bisfenol-A'nın bu etkilerini orta derecede iyileştirdiği (Acaroz vd., 2019) bildirilmektedir. Çalışmada elde edilen bulgular; bor ve vitamin C'nin eş zamanlı uygulanmasının, iki antioksidan etkiye sahip maddenin ayrı ayrı kullanılmalara göre daha etkili serbest radikal temizleyici olarak hareket etmesine neden olabileceğine ve böylece spermayı etkileyen oksidatif stresin etkilerini daha fazla zayıflatabileceğine işaret etmektedir. Bu; beslenme alışkanlıklarındaki değişimler, çevresel kirleticilerin artışı, stres, obezite ve hareketsizlik gibi faktörlere (Durairajanayagam vd., 2014) yol açan modern yaşam tarzının getirdiği üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini giderecek (Showell vd., 2014) katkı maddelerini belirlemeye yönelik yapılacak çalışmalar açısından önemlidir. Yapılacak yeni çalışmalarla, bor ile vitamin C birlikte kullanımlarının testis ve adrenal beze vitamin C girişini sağlayan vitamin C taşıyıcılarının fizyolojik rolünün anlaşılmasına ve infertilitenin önlenmesinde dokuya spesifik vitamin C dağıtımını teşvik etmek için yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine yol açabilir.

Hücrelerde antioksidan etkisi iyi bilinen vitamin C'nin, memelilerin fizyolojik sistemleri üzerinde etkin bir rolünün olduğu, özellikle adrenal steroidogenez ve katekolamin sentezi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Patak vd., 2004; Harrison ve May, 2009). Bu çalışmada, vitamin C takviyelerinin plazma trigliserit, kolesterol, HDL ve LDL düzeylerine etkisinin olmaması (Tablo 3.2), lipid profili üzerinde anlamlı bir etkisi

olmadığını gösterirken, dislipidemi veya düşük vitamin C seviyelerine sahip alt popülasyonlarda takviye sonrasında kan lipitlerinde önemli düşüşler olduğu yönündeki bildirim (Ammar W Ashor vd., 2016) ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmada; sıçanlara yapılan bor takviyesinin plazma trigliserit, kolesterol, HDL ve LDL düzeylerine etkisinin olmaması (Tablo 3.2), daha önce değişik hayvanlar kullanılarak yürütülen bazı çalışmalarla (Armstrong ve Spears'ın 2001, Mızrak ve Ceylan 2009, Şimşek, 2011) uyumluyken, bazıları ile de (Armstrong vd 2000, Kurtoğlu vd, 2005) farklılık göstermektedir. Naghii ve Samman'ın (1993, 1997) sıçan içme sularına ve yemlerine yapılan bor takviyelerinin serum total kolesterol düzeyini etkilemediği ve trigliserit düzeyini azalttığını bildirmektedir. Buna karşın, Armstrong ve Spears'ın (2001), Mızrak ve Ceylan'ın (2009) domuzlar ile Şimşek'in (2011) etlik piliçlerde gerçekleştirdiği çalışmalarda, bor takviyesinin kan lipid düzeylerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını ifade etmektedirler. Domuz (Armstrong vd 2000) ve etlik piliçlerde (Kurtoğlu vd., 2005) yapılan çalışmalarda, değişik düzeylerde bor takviyesinin serum total kolesterol ile trigliserit düzeylerini artırdığı belirlenmiştir. Olgun'un (2011) yumurtacı tavuklar üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada ise tam tersi bir durum gözlemlenmiş, bor takviyesinin serum lipid düzeylerini azalttığı saptanmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular ile diğer çalışmaların bulguları arasındaki farklılıkların nedeni; kullanılan hayvan türü, borun kaynağı, düzeyi ve uygulama süresi gibi faktörlere bağlı olabilir (Başoğlu vd. 2000, Eren vd 2007, Ince vd., 2010; Kaya ve Macit 2018). Noyan'ın (1989) kolesterolün vücuttaki steroid yapıdaki hormonların temel kaynağı olduğunu belirten bildirisi ile birlikte, bu çalışmada kullanılan borun, plazma testosteron konsantrasyonlarını artırma eğiliminde olan plazma estradiol düzeylerini artırabileceği veya cinsiyet steroidlerinin konsantrasyonunu değiştirerek doğurganlığı etkileyebileceği yönündeki bildirimi (Bello vd., 2018) göz önüne alındığında, bu düzeydeki borun kan lipid profilinde bir değişikliğe yol açmayacağı ve vitamin D₃, testosteron, östrojen gibi birçok steroid hormonun üretimini etkilemeyeceği görülmüştür (Bita vd., 2022). Bu durum, çeşitli kolesterol kaynaklı hormonal etkiler üzerindeki etkileşimlerin, bor ve östrojen kombinasyonunun minerallerin emilimini artırabilme kapasitesi açısından önemli olabileceği bildirimi (Sheng vd., 2001) ile de desteklenmektedir.

Çalışmada, bor ve vitamin C'nin birlikte verilmesi ile toplam kolesterol, trigliseritler, LDL ve HDL seviyeleri gibi düşük lipit paneli değişkenleri seviyeleri arasında bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 3.2). Bu bulgular, farklı vitaminlerle birlikte bor verilmesinin, uygun dozlarda alındığında canlılar üzerinde farklı faydalı etkilere sahip olabileceğine işaret etmektedir. Düzensiz ve dengesiz beslenmeye bağlı dislipidemi sorunlarındaki artışın sağlık sorunlarına yol açtığı (O'Malley vd., 2020) göz önüne alındığında, günlük beslenmeye yapılabilecek gıda takviyeleri içinde borun da yer alabilmesi önemlidir. Ancak, bu çalışmanın bulguları, bor ve vitamin C'nin kullanılan düzeyleri ve uygulama süreleri ile tek başlarına veya birlikte alındığında lipit parametrelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir. Lipit parametrelerindeki değişimlere bakarak, gıda takviyesi ya da ilaç çalışmalarının sağlık açısından risk tahmini ve klinik yararlarının değerlendirilebileceği belirtilmiştir (Cortes vd., 2014). Çalışmada vitamin C ile borun birlikte takviyesinin incelenen lipit parametrelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmaması, vücut lipit metabolizmasına olumsuz bir etkisinin olmadığını ve dislipidemi problemlerine yol açmadığına işaret etmektedir.

Kan, plazma sıvısı ve içinde bulunan eritrosit, lökosit ve trombosit hücreleriyle vücuttaki tüm dokular ve organlarla etkileşimde bulunarak, meydana gelen değişimleri yansıtmaktadır (Etim vd., 2014). Bu nedenle, hematolojik değerler, insan ve hayvanlardaki besin eksikliği, toksisite ve sağlık durumlarının incelenmesinde karşılaştırma için bir standart olarak hizmet etmektedir (Oyawoye ve Ogunkunle, 2004). Kan hücreleri kısa yaşam sürelerine sahip olduklarından, hematopoetik organlarda sürekli olarak üretilmeleri gerekmektedir (Yılmaz, 2000). Bu nedenle, takviye gıda olarak kullanılan maddelerin, hematopoetik organlarda kan hücrelerinin üretimini olumsuz etkilememesi önemlidir. Bor'un hematopoez ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini gösteren bazı deneysel kanıtlar bulunmaktadır (Newkirk vd., 2014; Jin vd., 2017). Çalışmada elde edilen bulgulara göre hem vitamin C hem de bor uygulamalarının eritrosit sayısı, hematokrit değeri ve hemoglobin düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Ancak, vitamin C'nin bor ile birlikte kullanılmasının lökosit sayısını düşürdüğü ve trombosit sayısını artırdığı tespit edilmiştir (Tablo 3.3). Bu durum; özellikle kritik hastalarda lökosit sayısını düşürme ve trombosit sayısını artırma potansiyeli

nedeniyle dikkatli kullanılmaları ile takviye kullanımının bireysel sağlık durumlarına ve ihtiyaçlarına bağlı olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bu nedenle, bu takviyelerin özellikle kritik hastalarda kullanımında dikkatli olunması önemlidir. Çalışmada, eritrositlerin boyutları hakkında bilgi verilerek aneminin ayırıcı tanısında kullanılan MCV düzeylerinin, vitamin C ve borun tek başlarına takviyelerine göre birlikte kullanıldığında azaldığı belirlenmiştir (Tablo 3.3). Ancak, tüm uygulamalarda elde edilen MCV değerlerinin, sıçanlar için normal kabul edilen referans değerler (46-65 fl) arasında olduğu gözlemlenmiştir (Kaya ve Çenesiz, 2010).

Sıçanlara farklı bor düzeylerinin uygulanmasına bağlı olarak, borun doz miktarı arttıkça lökosit sayısında bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur (Durmuş vd., 2018). Bu azalma, sıçan gelişiminde borik asidin yan etkisi olmadığını ifade edilen düzeyin (17,5 mg/kg/gün) üzerindeki bir ilave düzeyde (20 mg/kg) anlamlı olduğu şeklinde gözlemlendi (Durmuş vd., 2018). Çalışmada kullanılan bor düzeyinin (5 mg/kg gün) ise lökosit sayısını etkileyecek düzeyin (20 mg/kg gün) altında olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 3.3). Öte yandan, sıçanlara 5-10 mg/kg gün doz düzeyinde Bor verildiğinde veya 15 mg/kg gün doz düzeyinde Bor oral olarak uygulandığında lökosit sayısında bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir (Yıldırım vd., 2017). Çalışma ayrıca, vitamin C ile bor takviyesinin lökosit sayısını düşürdüğünü (Tablo 3.3), bu iki antioksidan takviyenin savunma hücreleri üzerinde bir etkisi olabileceğini göstermiştir. Hematolojik parametreler arasında eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit değeri, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin düzeyi (MCHC) ve trombosit sayısı, sıçanlarda normaller olarak kabul edilen referans değerlere yakın veya bu değerler arasında bulunmuştur (Kaya ve Çenesiz, 2010).

Vitamin C takviyelerinin böbrek fonksiyonları üzerinde bir etkiye sahip olabileceği (Hodges vd., 1991) ve bu etkisini, elektrolitlerin reabsorpsiyonunda veya idrarla atılımındaki bir artışla gösterebileceği ileri sürülmektedir (Tinelli vd., 2013). Çalışmada, vitamin C takviyesinin kan Na düzeyini düşürürken; Fe, Ca, P, K ve Cl düzeylerine etkisinin olmaması (Tablo 3.4); vitamin C takviyelerinin kan K seviyelerinde artışa yol açacağı yönündeki bildirimle (Naidu ve Kumari, 2016) uyumlu değilken, Na

seviyelerinde azalmaya yol açabileceği yönündeki bildirimle (Baines vd., 1983) uyumlu olduğu gözlemlendi. Çalışmalar arasındaki farklılıkların nedeni, denemede kullanılan hayvanların tükettikleri yem ve suyun içerdiği mineral düzeyleri ile hayvan tür ve yaşındaki değişimlerden kaynaklanabilir (Vargas vd., 1990). Bu çalışmada elde edilen bulgular, vitamin C takviyelerinin böbreklerde mineral reabsorpsiyonu üzerine Na hariç etkisinin olmayacağına işaret etmektedir. Bor takviyelerinin, vücut mineral metabolizmasını (Ca, P, Mg), enerji metabolizmasını (trigliseritler, glikoz) ve protein metabolizmasını (amino asitler) etkilediği yönündeki bildirim (Białek vd., 2019) dikkate alınır, çalışmada uygulanan bor takviye düzeyinin kan mineral, glikoz ve toplam protein düzeylerine etkisinin olmayacağı söylenebilir. Çalışmada karaciğer enzimleri olan ALP ve AST enzimlerinin kan düzeylerinde uygulamaların bir etkisinin olmaması (Tablo 3.5), karaciğer metabolizmasının uygulamalardan etkilenmediğini göstermektedir. Çalışmada incelenen kan biyokimyasal parametrelerine bor ve vitamin C'nin birlikte takviye olarak kullanılmasının belirgin bir etkisinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 3.3,3.4,3.5,3.6). Bu bulgu, çalışmada uygulanan takviye dozlarında borun vitamin C'yle birlikte güvenli bir şekilde kullanılabileceğine işaret etmektedir.

5. SONUÇ

Vitamin C ve borun birlikte takviyelerinin erkek üreme sistemi sağlığı ve belirli biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yürütölen bu çalışmada, bu takviyelerin birlikte kullanılmasının serum lipit düzeyleri ve sperm kalitesi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını, ancak lökosit ve trombosit sayılarında değişikliklere neden olabileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular; vitamin C ve borun birlikte kullanılabilirliği ve sağlık alanındaki potansiyel kullanımları ile borun farklı vitaminlerle birlikte takviye olarak kullanılmasının biyolojik etkilerinin ortaya konmasına da ışık tutacak veriler sağlamaktadır. Ayrıca, bu takviyelerin insan ve hayvan sağlığına etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirmek için farklı doz ve uygulama yollarının incelenmesine ve daha fazla veriye ulaşmayı gerektiren ileri araştırmaların tasarlanmasına da olanak sağlayabilir. Özellikle borun düşük düzeylerinin bile biyolojik süreçlere müdahale edebilmesi, bu mineralin diğer vitaminlerle birlikte tedavi seçenekleri açısından da değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

6. KAYNAK

- Acharya, U. R., Mishra, M., Patro, J., & Panda, M. K. (2008). Effect of vitamins C and E on spermatogenesis in mice exposed to cadmium. *Reproductive Toxicology*, 25(1), 84-88.
- Adebisi, A.K., Ewuola, E.O. (2019). Fertility response of indigenous turkey hens to semen dosage and oviductal spermatozoa storage. *Journal of Veterinary Andrology*, 4(2), 33-39.
- Akçay, E., Varışlı, Ö., Bucak, M.N., Yavaş, İ., Tekin, N. (2007). Hindi spermasının dondurulmasında farklı sulandırıcıların spermatozoa motilitesi üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 54, 35-38.
- Askarianzadeh, Z., Sharafi, M., Karimi Torshizi, M.A. (2018). Sperm quality characteristics and fertilization capacity after cryopreservation of rooster semen in extender exposed to a magnetic field. *Animal Reproduction Science*, 198, 37-46.
- Bai, Y., Hunt, C.D. (1996). Dietary Boron (B) Increases Serum Antibody Concentrations in Rats Immunized With Heat-Killed Mycobacterium Tuberculosis (MT). *FASEB Journal*, 10, A819.
- Baines, A. D., et al. (1983). Intracellular sodium deficit in the magnesium-deficient rat heart. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 61(5), 401-405.
- Bakken, N.A., Hunt, C.D. (1995). Dietary Boron Affects Plasma 1, 25 Dihydroxyvitamin D Concentrations and Peak Pancreatic Insulin Secretion in the Chick. New Approaches, Endpoints, and Paradigm for RDA's of Mineral Elements Abstracts, p.30.
- Barranco WT, Eckhert CD (2004). Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation. *Cancer Letters*, 216(1), 21–29.
- Başaran, N.; Duydu, Y.; Bolt, H.M. (2012). Reproductive toxicity in boron exposed workers in Bandırma, Turkey. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26, 165–167.
- Başpınar N, Kurtuğlu F (2003). Vitaminler. Süleyman Demirel Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi, Konya.

- Baysal, A. (1984). Beslenme. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, A/13, Ankara.
- Bello, M., Guadarrama-García, C., Velasco-Silveyra, L.M., Farfán-García, E.D., Soriano-Ursúa, M.A. (2018). Several effects of boron are induced by uncoupling steroid hormones from their transporters in blood. *Medical Hypotheses*, 118, 78–83.
- Benabbou, A., Meghit, B. K., Ali, S. A. (2017). Evaluation of the efficiency of combined and separated antioxidant supplementation of Vitamin C and E on semen parameters in streptozotocin-induced diabetic male Wistar rats. *South Asian Journal of Experimental Biology*, 7(4), 166-172.
- Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. (2012). Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97, 2969–89.
- Bolanos L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. (2004). Why boron? *Plant Physiology and Biochemistry*, 42(11), 907-12.
- Bolt, H. M., Başaran, N., Duydu, Y. (2020). Effects of boron compounds on human reproduction. *Archives of Toxicology*, 94(3), 717–724.
- Bulut, M. (2023). Bor ve Hayvan Sağlığındaki Kullanımı. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 16(2), 78-88.
- Cabus U et al (2021). Boric acid as a promising agent in the treatment of ovarian cancer: molecular mechanisms. *Gene*, 796–797, 145799.
- Cakir S, Eren M, Senturk M, Sarica ZS. (2017). The Effect of boron on some biochemical parameters in experimental diabetic rats. *Journal of Biological Trace Element Research*. DOI: 10.1007/s12011-017-1182-0.
- Cao, G., Prior, R.L. (1999). In vivo antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radical Biology & Medicine*, 27, 1173-1181.
- Carr, A. C., & Frei, B. (1999). Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69(6), 1086-1107.
- Castellini, C. (2008). Semen production and management of rabbit bucks. In: Reproduction, 9th World Rabbit Congress, 265-278.
- Cebeci E, Yüksel B, Şahin F (2022). Anti-cancer effect of boron derivatives on small-cell lung cancer. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 70, 126923.

- Chapin, R.E. and W.W. Ku (1994). The reproductive toxicity of boric acid. *Environmental Health Perspectives*, 102(7), 87-91.
- Chen, J., Wollman, Y., Chernichovsky, T., Iaina, A., Sofer, M., & Matzkin, H. (2003). Effect of oral administration of high-dose nitric oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU International*, 83(3), 269-273.
- Cheraghi, M., Mirzaei, A., Gholami, M., Khosravizadeh, Z. (2022). The impact of Boron on male reproductive system: A systematic review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 69, 126796. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126796
- Chiang, E. C., Shen, S., Kengeri, S. S., Xu, H., Combs Jr, G. F., & Morris Jr, J. S. (2011). Defining the Optimal Selenium Dose for Prostate Cancer Risk Reduction: Insights from the U-Shaped Relationship between Selenium Status, DNA Damage, and Apoptosis. *Dose-Response*, 9(3), 308-331.
- Cisternas, P., Silva-Alvarez, C., Martínez, F., Fernandez, E., Ferrada, L., Oyarce, K., et al. (2014). The oxidized form of vitamin C, dehydroascorbic acid, regulates neuronal energy metabolism. *Journal of Neurochemistry*, 129(4), 663-671.
- Coban, F.K., Ince, S., Kucukkurt, I., Demirel, H.H., Hazman, O. (2015). Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholine esterase inhibition in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 38, 391–399.
- Cromwell WC, Otvos JD. (2006). Heterogeneity of low-density lipoprotein particle number in patients with type 2 diabetes mellitus and low density lipoprotein cholesterol <100 mg/dl. *American Journal of Cardiology*, 98, 1599-602.
- Çalışkan, A., Karahan, O., Demirtaş, S., Yavuz, C., Güçlü, O., Tezcan, O., & Mavitaş, B. (2014). Derin ven trombozunda tam kan sayımı parametrelerinin araştırılması. *Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi*, 41(1).
- Çetinkalp Ş. (2011). Dislipidemiler. In: Çetinkalp S (Ed.), *Endokrinoloji*, Ege Üniversitesi Basımevi, 425–44.
- Dawson, E. B., Harris, W. A., Teter, M. C., Powell, L. C. (1990). Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertility and Sterility*, 53(1), 102-105. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)53676-6

- Devirian, T.A., Volpe, S.L. (2003). The Physiological effects of Dietary Boron. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43(2), 219–231.
- Dixon, R.L., I.P. Lee and R.J. Sherins (1976). Methods to assess reproductive effects of environmental chemicals: Studies of cadmium and boron administered orally. *Environmental Health Perspectives*, 13, 59-67. DOI: 10.1289/ehp.761359
- Donoiu I, Militaru C, Obleagă O, Hunter JM, Neamțu J, Bițăe A, et al. (2018). Effects of boron-containing compounds on cardiovascular disease risk factors – A review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 50, 47-56. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.06.003.
- Droogmans, S., Franken, P.R., Garbar, C., Weytjens, C., Cosyns, B., Lahoutte, T., Caveliers, V., Pipeleers-Marichal, M., Bossuyt, A., Schoors, D. (2007). In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. *European Heart Journal*, 28, 2156-2162.
- Duell B, Illingworth R, Connor W. (2001). Disorders of lipid metabolism. In: Felig P, Frohman LA (Eds.), *Endocrinology & Metabolism*, Mc Graw Hill, 993–1075.
- Durairajanayagam, D., Agarwal, A., Ong, C., & Prashast, P. (2014). Lycopene and male infertility. *Asian Journal of Andrology*, 16(3), 420–425.
- Durašević SF, Đorđević J, Drenca T, Jasnić N, Cvijić G. (2008). Influence of vitamin C supplementation on the oxidative status of rat liver. *Archives of Biological Sciences*, 60(2), 169-173.
- Duydu, Y., Aydın, S., Undeger, U., Yavuz Ataman, O., Aydos, K., Düker, Y., Ickstadt, K., Schulze Waltrup, B., Golka, K., Maximilian Bolt, H. (2016). Is boric acid toxic to reproduction in humans? Assessment of the animal reproductive toxicity data and epidemiological study results. *Current Drug Delivery*, 13(3), 324–329.
- Duydu, Y., N. Basaran, A. Ustundag, S. Aydın, U. Undeger, O.Y. Ataman, K. Aydos, Y. Duker, K. Ickstadt, B.S. Waltrup, K. Golka and H.M. Bolt (2011). Reproductive toxicity parameters and biological monitoring in occupationally and environmentally boron-exposed persons in Bandırma-Turkiye. *Archives of Toxicology*, 85, 589-600. DOI: 10.1007/s00204-011-0692-3

- Elkomy, A. E., Abd El-hady, A. M., & Elghalid, O. A. (2015). Dietary boron supplementation and its impact on semen characteristics and physiological status of adult male rabbits. *Asian Journal of Poultry Science*, 9(2), 85-96.
- Eren, M., Kocaoğlu, B., Uyanık, F., Karabulut, N. (2006). The Effects of Boron Supplementation on Performance, Carcass Composition and Serum Lipids in Japanese Quails. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 5(12), 1105-1108.
- Ersöz, N. (2002). Askorbik Asidin Metal İyonu Katalizli ve Çeşitli Ortamlarda Oksidasyon Kinetiğinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Evers, J.L. (2002). Female subfertility. *Lancet*, 360(9327), 151-9.
- Fernandes, G. S., Fernandez, C. D., Campos, K. E., Damasceno, D. C., Anselmo-Franci, J. A., Kempinas, W. D. (2011). Vitamin C partially attenuates male reproductive deficits in hyperglycemic rats. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9, 100.
- Fort, D. J., Rogers, R. L., McLaughlin, D. W., Sellers, C. M., & Schlekot, C. L. (2002). Impact of boron deficiency on *Xenopus laevis*: a summary of biological effects and potential biochemical roles. *Biological Trace Element Research*, 90, 117-142.
- Ghanizadeh, G., Babaei, M., Naghii, M.R., Mofid, M., Torkaman, G., Hedayati, M. (2014). The effect of supplementation of calcium, vitamin D, boron, and increased fluoride intake on bone mechanical properties and metabolic hormones in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 30, 211–217.
- Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, Hennelly B, Gordon AC. (2001). A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility*, 75, 324-31.
- Green, N.R., Ferrando, A.A. (1994). Plasma boron and the effects of boron supplementation in males. *Environmental Health Perspectives*, 102, 73–77.
- Greenwood, N.N., Earnshaw, A. (1984). Chemistry of the Elements. Pergamon Press.
- Grimble, R. F. (1999). Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research*, 69(3), 269-272.
- Gruver, A.L., Hudson, L.L., Sempowski, G. (2007). Immunosenescence of aging. *The Journal of Pathology*, 211(2), 144-156.

- Günaydın, A., Özdemir, M., & Kaya, M. (2019). Effects of Vitamin C on Testicular Apoptosis and Spermatogenesis in Male Rats Exposed to Sodium Arsenite. *Biological Trace Element Research*, 192(1), 51–59.
- Gürkan, T., Urman, B., Yarali, H., & Duran, H. E. (1997). Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using a flare-up protocol. *Fertility and Sterility*, 68(3), 483-487.
- Halliwell, B., Aruoma, O. I. (1991). DNA damage by oxygen-derived species: its mechanisms and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters*, 281, 9-19.
- Hammond, G.L. (2016). Plasma steroid-binding proteins: Primary gatekeepers of steroid hormone action. *Journal of Endocrinology*, 230, R13–R25.
- Harrison, F. E., & May, J. M. (2009). Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radical Biology and Medicine*, 46(6), 719-730.
- Hegsted, M., Keenan, M.J., Siver, F., Wozniak, P. (1991). Effect of Boron on Vitamin D Deficient Rats. *Biological Trace Element Research*, 28, 243–255.
- Higdon, J. (2006). Vitamin C. Oregon State University Micronutrient Information Center. [<http://pi.oregonstate.edu/Infocenter/vitamins/vitamin C>].
- Hirano, A., Ueoka, H. (2007). Successful treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura by Chinese herbal medicine EK-49 and ascorbic acid in an elderly patient developing chronic subdural hematoma. *Geriatrics and Gerontology International*, 7(1), 83-88.
- Hodges, R. E., Baker, E. M., Hood, J., Sauberlich, H. E., & March, S. C. (1991). Experimental scurvy in man. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 34(2), 290-296.
- Horio F, Ozaki K, Kohmura M, Yoshida A, Makino S, Hayashi Y (1986). Ascorbic acid requirement for the induction of microsomal drug-metabolizing enzymes in a rat mutant unable to synthesize ascorbic acid. *Journal of Nutrition*, 116, 11, 2278-2289.
- Hunt, C. D., Nielsen, F. H., Mullen, L. M., Hunt, J. R. (1994). Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB Journal*, 8(1), 113-113.
- Hunt, C.D., Herbel, J.L., Nielsen, F.H., 1994. Dietary Boron Modifies The Effects of Vitamin D3 Nutrition on Indices of Energy Substrate Utilisation and Mineral Metabolism in the Chick. *J.Bone Min. Res.* 9, 171–182.

- Hunt, C.D., Nielsen, F.H. (1981). Interaction Between Boron and Chholecalciferol in the Chicks. *Australian Academy of Science*, 97, 600.
- Ilieva, I., & Sainova, I. (2022). Free radicals and oxidative stress as the main mechanism of heavy metal toxicity in the male reproductive system. *Acta morphologica anthropologica*, 29(1-2), 69-79.
- Ince S, Keleş H, Erdogan M, et al. (2012). Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Drug and Chemical Toxicology*, 35, 285–292.
- Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, et al. (2014). Protective effects of boron on cyclophosphamide induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats. *Chemosphere*, 108, 197–204.
- Jabbar AAJ, Alamri ZZ, Abdulla MA, Salehen NA, Ibrahim IAA, Hassan RR, Almainani G, Bamagous GA, Almainani RA, Almasmoum HA, Ghaith MM, Farrash WF, Almutawif YA (2023). Boric acid (boron) attenuates AOM-induced colorectal cancer in rats by augmentation of apoptotic and antioxidant mechanisms. *Biological Trace Element Research*. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03864-0>.
- Jacob, R. A., Sotoudeh, G., & Russell, R. M. (1992). Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutrition in Clinical Care*, 5(2), 66-74.
- Jelodar, G., Nazifi, S., & Akbari, A. (2013). The prophylactic effect of vitamin C on induced oxidative stress in rat testis following exposure to 900 MHz radio frequency wave generated by a BTS antenna model. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 32(3), 409-416.
- Karant, S., Yu, W. H., Walczewska, A., Mastronardi, C. A., & McCann, S. M. (2001). Ascorbic acid stimulates gonadotropin release by autocrine action by means of NO. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(20), 11783-11788.
- Karatas A, Turkmen E, Erdem E, Dugeroglu H, Kaya Y. (2018). Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Biomarkers in Medicine*, 12(9), 953-959.
- Keskdn, H., Erkmn G. (1987). Besin Kimyası. Guryay Matbaacılık.
- Khaliq, H., Juming, Z., Ke-Mei, P. (2018). The Physiological Role of Boron on Health. *Biological Trace Element Research*, 186, 31–51.

- Kilic, M., Baltaci, A. K., Gunay, M., Gökbel, H., & Okudan, N. (2004). The effect of exhaustion exercise on thyroid hormones and testosterone levels of elite athletes receiving oral zinc. *Neuroendocrinology Letters*, 25(1-2), 212-216.
- Kitabchi, A.E. (1967). Ascorbic acid in steroidogenesis. *Nature*, 215, 1385-1386.
- Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER 3rd. (2016). Testosterone and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 67, 545–57. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.005.
- Kocaturk P.A., Yaman O., Sabuncuoglu B.T., Kavas G.O., Tekelioglu M. (2005). Effects of subacute boric acid administration on rat testis tissue. *Trace Elements and Electrolytes*, 22(4), 263-267. <https://doi.org/10.5414/TEP22263>.
- Korkmaz M., Yenigin M., Bakirdere S., Ataman O.Y., Keskin S., Muezzinoglu T., Lekil M. (2011). Effects of chronic boron exposure on semen profile. *Biological Trace Element Research*, 143, 738–750.
- Ku, W.W., Chapin, R.E., Wine, R.N., & Gladen, B.C. (1993). Testicular toxicity of boric acid (BA): relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat. *Reproductive Toxicology*, 7, 305-319. doi: 10.1016/0890-6238(93)90020-8.
- Kurtoğlu, F., Kurtoğlu, V., Çelik, D., Keçeci, T., & Nizamlioğlu, M. (2005). Effects of Dietary Boron Supplementation on Some Biochemical Parameters, Peripheral Blood Lymphocyte, Splenic Plasma.
- Lee, I.P., Sherins, R.J., & Dixon, R.L. (1978). Evidence for induction of germinal aplasia in male rats by environmental exposure to boron. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45, 577–590.
- Leifke, E., Gorennoi, V., Wichers, C., Von Zur Mühlen, A., Von Büren, E., & Brabant, G. (2000). Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: Cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clinical Endocrinology*, 53, 689–695.
- Levine, M., Dhariwal, K.R., Washko, P., Welch, R., Wang Y.H., Cantilena, C.C., Yu R. (1992). Ascorbic acid and reaction kinetics in situ: a new approach to vitamin requirements. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, 169–172.
- Levine, M., Conry-Cantilena, C., Wang, Y., Welch, R.W., Washko, P.W., Dhariwal, K.R., Cantilena, L.R. (1996). Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for

- a recommended dietary allowance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(8), 3704-3709.
- Levine, M., Wang, Y., Padayatty, S.J., Morrow, J. (2001). A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(17), 9842-9846.
- Lin SY et al (2013) Therapeutic efficacy for hepatocellular carcinoma by boric acid-mediated boron neutron capture therapy in a rat model. *Anticancer Research*, 33(11), 4799–4809.
- Linder, R.E., Strader, L.F., & Rehnberg, G.L. (1990). Effect of acute exposure to boric acid on the male reproductive system of the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 31, 133-146.
- Liu, J., Zheng, S., Guo, S., Zhang, C., Zhong, Q., Zhang, Q., Ma, P., Skripnikova, E.V., Bratton, M.R., Wiese, T.E. (2017). Rational design of a boron-modified triphenylethylene (GLL398) as an oral selective estrogen receptor downregulator. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 8, 102–106.
- Lykkesfeldt, J. (2012). Ascorbate and dehydroascorbic acid as biomarkers of oxidative stress: validity of clinical data depends on vacutainer system used. *Nutrition Research*, 32(1), 66-69.
- M. Cengiz, V. Sahinturk, S.C. Yildiz, I.K. Sahin, N. Bilici, S.O. Yaman, Y. Altuner, S. Appak-Baskoy, A. Ayhanci. (2020). Cyclophosphamide induced oxidative stress, lipid peroxidation, apoptosis and histopathological changes in rats: protective role of boron. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 62, 126574.
- Mccluskey, E.S. (1985). Which vertebrates make vitamin C. *Origins*, 12(2), 96-100.
- Millar, J. (1992). Vitamin C—the primate fertility factor? *Medical Hypotheses*, 38(4), 292-295.
- Morgentaler, A. (2016). Controversies and Advances with Testosterone Therapy: A 40-Year Perspective. *Urology*, 89, 27–32. doi: 10.1016/j.urology.2015.11.034
- Moseman, R.F. (1994). Chemical disposition of boron in animals and humans. *Environmental Health Perspectives*, 102(7), 113-117.
- Moser, S.C., et al. (2009). Vitamin C and its derivatives as potential therapeutic agents for the treatment of bone disease. *Current Osteoporosis Reports*, 7(2), 62-66.

- Moser, U.K. (1990). Physiology and metabolism of ascorbic acid. Pages 3–16 in Proc. 2nd Symp. Ascorbic Acid in Domestic Animals. C. Wenk, R. Fenster, and L. Völker (Eds.), Kartause Ittingen, Switzerland.
- Murphy, A.J., Woollard, K.J., Hoang, A., et al. (2008). High density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28, 2071–2077.
- Naghii, M.R., & Samman, S. (1996). The effect of boron supplementation on the distribution of boron in selected tissues and on testosterone synthesis in rats. *Journal of Nutrition and Biochemistry*, 7, 507–512.
- Naghii, M.R., et al. (2011). Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 25(1), 54-58.
- Naziroğlu, M., & Butterworth, P.J. (2005). Protective effects of moderate exercise with dietary vitamin C and E on blood antioxidative defense mechanism in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 30(2), 172-185.
- Nielsen, F.H. (2004). Dietary Fat Composition Modifies the Effect of Boron on Bone Characteristics and Plasma Lipids in Rats. *Biofactors*, 20, 161–171.
- Nielsen, F.H., Hunt, C.D., Mullen, L.M., & Hunt, J.R. (1987). Effect of Dietary Boron on Mineral, Estrogen and Testosterone Metabolism in Postmenopausal Women. *FASEB Journal*, 87, 394-397.
- Nielsen, F.H., Hunt, C.D., Mullen, L.M., & Hunt, J.R. (1994). Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB Journal*, 8(1), 113-113.
- Nielsen, F.H., Shuler, T.R., Zimmerman, T.J., & Uthus, E.O. (1988). Dietary Magnesium, Manganese and Boron Affect the Response of Rats to High Dietary Aluminum. *Magnesium*, 7, 133-147.
- Othmer, K.D.F. (1955). Encyclopedia of Chemical Technology. Edited by Raymond, E., Ing. New York, Vol.2, 151.
- Ottoway, P.B. (1993). The Technology of Vitamins in Food. Hardnolls Ltd., Glasgow.

- Padayatty, S.J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., Lee, J.H., Levine, M. (2003). Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(1), 18-35.
- Padayatty, S.J., Levine, M. (2016). Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Diseases*, 22(6), 463-493.
- Padayatty, S.J., Sun, H., Wang, Y., Riordan, H.D., Hewitt, S.M., Katz, A., Levine, M. (2004). Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Annals of Internal Medicine*, 140(7), 533-537.
- Pal, P., De, A., Roychowdhury, T., Mukhopadhyay, P.K. (2022). Vitamin C and E supplementation can ameliorate NaF mediated testicular and spermatozoal DNA damages in adult Wistar rats. *Biomarkers*, 27, 361–374.
<https://doi.org/10.1080/1354750X.2022.2048891>.
- Pallauf, K., Bendall, J.K., Scheiermann, C., Watschinger, K., Hoffmann, J., Roeder, T., Rimbach, G. (2013). Vitamin C and lifespan in model organisms. *Food and Chemical Toxicology*, 58, 255-263.
- Patak, P., Willenberg, H.S., Bornstein, S.R. (2004). Vitamin C Is an Important Cofactor for Both Adrenal Cortex and Adrenal Medulla. *Endocrine Research*, 30(4), 871-875. DOI: 10.1081/ERC-200044126.
- Peel, T., Alegre, L., Congeni, R., El-Zorkon, M.M., Fiorani M. (2006). Vitamin C: New Research, First Ed., Nova Publishers, New York.
- Pénicaud, C., Peyron, S., Bohuon, P., Gontard, N., & Guillard, V. (2010). Ascorbic acid in food: Development of a rapid analysis technique and application to diffusivity determination. *Food Research International*, 43, 838-847.
- Penland, J.G. (1998). The Importance of Boron Nutrition for Brain and Psychological Function. *Biological Trace Element Research*, 66, 299–317.
- Raji, L.O., Uko, I.B., Obialigwe, T.F. (2023). Protective effects of vitamin C on hormonal level and testicular histopathology of rabbit bucks with metronidazole-induced toxicity. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences*, 7(3), 112-117.
- Roudebush, W.E., Kivens, W.J., Mattke, J.M. (2008). Biomarkers of Ovarian Reserve. *Biomarkers Insight*, 3, 259-268.

- Röhrl, C., Stangl, H. (2018). Cholesterol metabolism—Physiological regulation and pathophysiological deregulation by the endoplasmic reticulum. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 168, 280.
- Samman, S., Naghii, M.R., Lyons Wall, P.M. Verus, A.P. (1998). The Nutritional and Metabolic Effects of Boron in Humans and Animals. *Biological Trace Element Research*, 66, 227-235.
- Satici, G. B., Dirican, E. K., & Kalender, Y. (2022). Ratlarda Bendiocarb'ın Sebep Olduğu Testikular Toksikite Üzerine Vitamin C ve E'nin Koruyucu Rolü. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(4), 1985-1994.
- Savini, I., Rossi, A., Pierro, C., Avigliano, L., Catani, M.V. (2008). SVCT1 and SVCT2: key proteins for vitamin C uptake. *Amino Acids*, 34, 347–355.
<https://doi.org/10.1007/s00726-007-0555-7>
- Saygin, M., Ozmen, O., Erol, O., Ellidag, H.Y., Ilhan, I., Aslankoc, R. (2018). The impact of electromagnetic radiation (2.45 GHz, Wi-Fi) on the female reproductive system: The role of vitamin C. *Toxicology and Industrial Health*, 34(9), 620-630.
- Sen Gupta, R., Sen Gupta, E., Dhakal, B.K., Thakur, A.R., Ahnn, J. (2004). Vitamin C and vitamin E protect the rat testes from cadmium-induced reactive oxygen species. *Molecular Cells*, 17(1), 132-139.
- Showell, M.G., Mackenzie-Proctor, R., Jordan, V., Hart, R.J. (2014). Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD007411.
- Smirnoff, N. (2018). Ascorbic acid metabolism and functions: A comparison of plants and mammals. *Free Radical Biology and Medicine*, 122, 116-129.
- Smith, J.K., Smith, P.K. (2021). The role of nutrition in male fertility. *Journal of Dietary Supplements*, 18(3), 309-321.
- Şaş, S., Koçak, F.A., Acar, E.M. (2020). Behçet Hastalarında Tam Kan Sayımı ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*, 23(1).
- Tinelli, C., Di Pino, A., Ficulle, E., Marcelli, S., Feligioni, M. (2013). Hyperoxaluria: a new case of a rare disease. *Urologia Internationalis*, 91(1), 120-122.
- Travica, N., Ried, K., Sali, A., Scholey, A., Hudson, I., Pipingas, A. (2017). Vitamin C status and cognitive function: A systematic review. *Nutrients*, 9, 960.

- Tsukaguchi, H., Tokui, T., Mackenzie, B., Berger, U.V., Chen, X.Z., Wang, Y., Brubaker, R.F., Hediger, M.A. (1999). A family of mammalian Na⁺-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature*, 399, 70–75. 10.1038/19986.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). İnt. Kay.1,
<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2020-37227>, 18.03.2021.
- U. Acaroz, S. Ince, D. Arslan-Acaroz, Z. Gurler, H.H. Demirel, I. Kucukkurt, A. Eryavuz, R. Kara, N. Varol, K. Zhu (2019) Bisphenol-A induced oxidative stress, inflammatory gene expression, and metabolic and histopathological changes in male Wistar albino rats: protective role of boron. *Toxicology Research*, 8(2), 262–269.
- Valko, M., Morris, H., Cronin, M.T. (2007). Metals, Toxicity and Oxidative Stress. *Current Medicinal Chemistry*, 12(10), 1161-1208. [DOI: 10.2174/092986707780363951]
- Vargas, J.R., et al. (1990). Vitamin C: influence on absorption and effect on the pharmacokinetics of theophylline. *Annals of Pharmacotherapy*, 24(6), 526-528.
- Wong, R.H., Howe, P.R., Coates, A.M. (2003). The acute effects of different dietary fatty acids on human skeletal muscle fatty acid composition. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 12(4), 490-498.
- Yan, M., & Dai, Q. (2005). Boron intervention may ameliorate the immunocompromised status in rats. *Biological Trace Element Research*, 103(1), 103-113. [DOI: 10.1385/BTER:103:1:103]
- Yaşılbağ, D. (2008). Hayvan beslemede bor elementinin kullanımı, *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med.*, 27, 61-68.
- Yıldıoğan, B. (2006). Aspartam içeren havalandırılmış çözeltilerde l-askorbik asidin bakır (II) ve demir (III) katalizli oksidasyon kinetiğinin incelenmesi.
- Yisheng, B., Curtiss, H. (1998). Dietary Boron Enhances Huoral Immun Responses. *Tektran, United States Department of Agriculture