



**DEĞİŞİK YAŞ VE CİNSİYETTEKİ
SIÇANLARDA VİTAMİN C TAKVİYESİNİN
KARACİĞER, KALP VE BÖBREK
VİTAMİN C DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Kübra AYAZ ŞAPCI

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Tez No: 2022-010

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DEĞİŞİK YAŞ VE CİNSİYETTEKİ SIÇANLARDA VİTAMİN C
TAKVİYESİNİN KARACİĞER, KALP VE BÖBREK VİTAMİN C
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Hazırlayan

Kübra AYAZ ŞAPCI

Danışman

Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Tez No: 2022-010

AFYONKARAHİSAR

Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları

Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir. Proje No:

“20.SAĞ.BİL.20”

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı'nda** Kübra AYAZ ŞAPCI tarafından hazırlanan **“Değişik Yaş Ve Cinsiyetteki Sıçanlarda Vitamin C Takviyesinin Karaciğer, Kalp ve Böbrek Vitamin C Düzeylerine Etkisi”** adlı tez çalışması Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca **09/06/2022** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği / oy çokluğu** ile **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Üye

Doç. Dr. İhsan KISADERE

Üye

Prof. Dr. Recep ASLAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / 2022 tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

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

- Tez içindeki bütün 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.

11/05/ 2022

Kübra AYAZ ŞAPCI

ÖZET

DEĞİŞİK YAŞ VE CİNSİYETTEKİ SIÇANLARDA VİTAMİN C TAKVİYESİNİN KARACİĞER, KALP VE BÖBREK VİTAMİN C DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Bu araştırmada, oral vitamin C takviyelerinin doku vitamin C düzeylerine etkilerinin yaşa ve cinsiyete göre değişip değişmediğinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmada genç (2-3 aylık), yetişkin (12-18 aylık) ve yaşlı (18 ay ve üzeri); erkek ve dişi olmak üzere her grupta 7 hayvan olacak şekilde toplam 84 sıçan kullanıldı. Sıçanlara, takviye gruplarındakine vitamin C 500mg/kg CA ve kontrol gruplarındakilere de fizyolojik su 30 gün boyunca gastrik gavajla oral olarak verildi. Sıçanlardan analizler için 12 saat açlık sonrası anestezi altında kalp, karaciğer, böbrek doku örnekleri alındı. Dokular hidrojenez edildikten sonra santrifüj işlemi uygulandı. Doku homojenizatlarına ELISA işlemi uygulanarak Vitamin C değerlerine ulaşıldı. İstatistik incelemede, SPSS paket programı kullanılarak normal dağılıma sahip verilerde de niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup arasındaki fark için bağımsız t testi, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Vitamin C takviyesinin yetişkin sıçanlarda böbrek dokusu vitamin C düzeylerini artırırken, yaşlılarda kalp dokusu vitamin C düzeylerini artırdığı ve böbrek doku vitamin C düzeylerini düşürdüğü bulundu. Çalışmada cinsiyetin karaciğer hariç, kalp ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine etkisinin olmadığı gözlemlendi. Yaşın çalışmada incelenen dokulardaki vitamin C düzeylerine önemli oranda etkisinin olduğu, en yüksek vitamin C düzeyinin yaşlı sıçanların dokularında olduğu tespit edildi. Sonuç olarak sıçanlara oral vitamin C takviyesi ve cinsiyetin kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerini etkilemezken, yaşın söz konusu dokuların vitamin C düzeylerini etkilediği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet, Doku, Sıçan, Vitamin C, Yaş

SUMMARY

EFFECT OF VITAMIN C SUPPLEMENTATION ON THE CONCENTRATION OF LIVER, HEART AND KIDNEY VITAMIN C IN DIFFERENT AGE AND GENDER RATS

In this study, it was aimed to reveal whether the effects of oral vitamin C supplements on tissue vitamin C levels vary according to age and gender. Young (2-3 months), adult (12-18 months) and elderly (18 months and over); A total of 84 rats were used, with 7 animals in each group, male and female. The rats were given orally by gastric gavage for 30 days with vitamin C 500mg/kg CA in the supplement groups and physiological water in the control groups for 30 days. Heart, liver and kidney tissue samples were taken from rats under anesthesia after 12 hours of fasting for analysis. After the tissues were hydrogenated, centrifugation was applied. Vitamin C values were obtained by applying ELISA to tissue homogenates. In statistical analysis, using SPSS package program, independent t-test was applied for the difference between two independent groups in the comparison of quantitative data in the data with normal distribution, and one-way analysis of variance was applied in the comparison of more than two independent groups. Vitamin C supplementation was found to increase renal tissue vitamin C levels in adult rats, increase heart tissue vitamin C levels and decrease renal tissue vitamin C levels in the elderly. In the study, it was observed that gender had no effect on vitamin C levels in heart and kidney tissue, excluding liver. It was determined that age had a significant effect on vitamin C levels in the tissues examined in the study, and the highest vitamin C level was in the tissues of aged rats. As a result, it can be said that while oral vitamin C supplementation in rats and gender did not affect vitamin C levels in heart, liver and kidney tissues, age affected vitamin C levels of these tissues.

Keywords: Gender, Tissue, Rat, Vitamin C, Age

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans Eğitimim süresince değerli bilgi ve birikimlerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasında her aşamada desteklerini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ' a

Tezime katkılarından dolayı Farmakoloji ve Toksikoloji A.D.' nda görevli Arş. Grv. Orkun ATİK' e, Fizyoloji A.D.' nda görevli Arş. Grv. Hülya Atik' e, ve Acıpayam Meslek Yüksekokulu Öğr. Gör. Mehmet BAŞEĞMEZ' e

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme ve desteğini her zaman hissettiğim eşim Mahmut Şapcı' ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Yapılan tez çalışması her türlü maddi destek sağlayan Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları Kooordinasyon Birimi (BAPK) tarafından “20.SAĞ.BİL.20” proje numarası ile desteklenmiştir.

Kübra AYZAZ ŞAPCI

Afyonkarahisar

2022

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	II
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ.....	III
ÖZET.....	IV
SUMMARY	V
ÖNSÖZ	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER.....	X
ÇİZELGELER.....	XI
1.GİRİŞ.....	XII
1.1. Vitamin C (Askorbik Asit).....	3
1.1.1. Vitamin C'nin İşlevleri.....	6
1.1.2. Vitamin C Kaynakları	9
1.1.3. Memelilerde Vitamin C Gereksinimi	11
1.1.4. Vitamin C Yetersizliği.....	13
1.1.5. Vitamin C Aşırılığı.....	14
1.1.6. Dokularda Vitamin C Düzeyleri.....	15
1.1.7. Kullanılabilir Formları.....	20
1.1.8. İlaç Etkileşimi	21
1.1.9. L-Askorbik Asidin Kullanım Alanları	22
2. MATERYAL VE METOT.....	23
2.1. Materyal	23
2.1.1. Analizlerde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	24
2.2. Metot	25
2.2.1 Laboratuvar analizleri	25
2.2.2. İstatistik Analiz	26
3. BULGULAR	27
4. TARTIŞMA	30
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	41
6. KAYNAKLAR	42
7. EKLER.....	56

ÖZGEÇMİŞ	57
----------------	----



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
AA	: Askorbik asit
ANOVA	: Analysis of Variance (ANOVA)
ALAT	: Alanin Aminotransferaz
ASA	: L- Askorbik asit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CA	: Canlı Ağırlık
cAMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
DHA	: Dehidroaskorbik asit
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELISA	: Enzim bağlantılı İmmünosorbent
EMR	: Erken Membran Ruptürü
Fe	: Demir
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
g	: Gram
GLUT	: Glikoz Taşıyıcıları
kg	: Kilogram
LDH	: Laktat dehidrogenaz
M	: Molar
mg	: Miligram
mM	: Milimolar
NO	: Nitrik oksid
p	: Anlamlılık (önemlilik) testine ilişkin olasılık değeri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SVCT1	: Sodium-ascorbate co-transporters-sodyum askorbat ko-taşıyıcısı
2-KLG	: 2-keto-L-gulonik asit
%	: Yüzde
VYA	: Vücut yüzey alanı

ŞEKİLLER

Şekil 1. 1: C vitamini kimyasal yapısı	3
Şekil 3. 1 : Vitamin C takviyesinin cinsiyet farkı olmaksızın aynı yaş grubundaki sıçanlarda kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine etkisi.....	37
Şekil 3. 2: Sıçanlarda vitamin C takviyesine bakılmaksızın yaşın kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine etkisi karşılaştırılması.....	45
Şekil 3. 3: Vitamin C takviyesinin Yaşın etkisine bakılmadan erkek ve dişi sıçanlarda kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine etkisi.....	46
Şekil 3. 4: Sıçanlarda vitamin C takviyesine bakılmaksızın kalp, karaciğer ve böbrek vitamin C düzeylerine cinsiyetin etkisi.....	47
Şekil 3. 5: Sıçanlarda vitamin C takviyesinin yaşın etkisine bakılarak kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine göre karşılaştırılması.....	49

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1: Çeşitli Gıdaların Vitamin C İçeriği.....	10
Çizelge 1.2: Günlük Önerilen vitamin C Miktarı.....	12
Çizelge 1.3: Vitamin C eksikliğinin sıklığı.....	14
Çizelge 1.4: İnsanlarda farklı yaşlarda farklı vücut organlarında bulunan askorbik asit miktarı analiz edilmiştir.....	17
Çizelge 1.5: C vitamini uygulamalı ve uygulamaz değişen sürelerde sınırlı diyet uygulamasının kan, beyin, karaciğer, böbrek ve kalp C vitamini düzeylerine etkisi	18
Çizelge 1.6: Memeli türlerinin çeşitli hücrelerinde askorbik asit düzeyleri (mg. /100 g.).....	20
Çizelge 1.7: Sıçan ve kobayda ölümden sonra çeşitli organlardaki C vitamini miktarındaki değişiklikler.....	20
Çizelge 2.1: Gruplar ve hayvan sayıları.....	23
Çizelge 2.2: Çalışmada kullanılan sıçanlara verilen yemin bileşimi.....	24
Çizelge 3. 1: Araştırmada kullanılan verilerin normallik analizi sonuçları.....	27
Çizelge 3. 2: Değişik yaş ve cinsiyetteki sıçanlara 500 mg/kg oral vitamin C takviyesinin kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine (nmol/g) etkisi (n=7, mean ± SS).....	28
Çizelge 3. 3: Sıçanlarda 500 mg/kg oral vitamin C takviyesinin kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine etkisi (n=42, mean ± SS).....	28
Çizelge 3. 4: Sıçanlarda kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine (nmol/g) cinsiyetin etkisi (n=41, mean ± SS).....	29
Çizelge 3. 5: Sıçanlarda kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeyleri (nmol/g) üzerine yaşın etkisi (n=28, mean±SS).....	29



1.GİRİŞ

Yaşlı nüfusun gün geçtikçe hem dünyada hem de ülkemizde artması nedeniyle 2019 yılı Türkiye’de yaşlı yılı olarak ilan edilmiştir. Yaşlılık dönemlerinde sağlık hizmetleri ile bakım önem kazanmakta, sağlıklı bir yaşlanma için yeni ve güncel politikalar geliştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, insan ve hayvanlarda yaşlanmaya bağlı fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlara biraz ışık tutmak, insan ve hayvanların sağlıklı yaşamı için pratik bir ihtiyaç haline gelmektedir (Lee vd., 2015).

Yaşlanma, kemirgenler dahil olmak üzere insan ve hayvanlarda fizyolojik ve patolojik durumları değiştirmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere yaşlı insan sayısındaki artış nedeniyle patolojik yaşlanmadan farklılaşan mekanizmaların anlaşılmasına yönelik ilgi son yıllarda artmış ve yaşlanmaya bağlı kronik hastalıklar ve/veya bunlarla ilişkili ilaçların bu beklentiye ne düzeyde karşılayacakları sorgulanmaktadır.

Vitamin C’nin, keşfedildiği günden günümüze kadar hastalık riskini azaltmada büyük katkısı olması nedeniyle sağlıklı yaşam ve hastalıklardaki rolüne yönelik pek çok çalışma yapılmıştır (Du vd., 2012; Pearson vd., 2017; Shivavedi vd., 2019). Bu çalışmalar neticesinde vitamin C’nin en önemli etkisinin, hücrel metabolizmanın normal bir parçası olarak oluşan ancak yaşlanma ile birlikte kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklarda yüksek seviyelerde gözlenen oksidatif strese karşı vücudu koruduğu tespit edilmiştir (Duarte ve Lunec, 2005; Shivavedi vd., 2019). Ayrıca vitamin C takviyelerinin şeker hastalığı, depresyon, endişe ve merkezi sinir sistemindeki nörotransmitter üretimi ve salınımında iyileşme sağladığına yönelik kanıtlar da bulunmaktadır (Fernandes vd., 2011; Jungert vd., 2015; Pearson vd., 2017; Shivavedi vd., 2019; Leite vd., 2019). Bu verilerden dolayı, vitamin C takviyelerinin

sağlıklı yaşlanmadaki rolünün ortaya konması, yaşlanmaya bağlı fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerde meydana gelen değişikliklerin giderilmesinde ya da geciktirilmesinde ne düzeyde katkısının olacağı bilgisini sağlayacaktır.

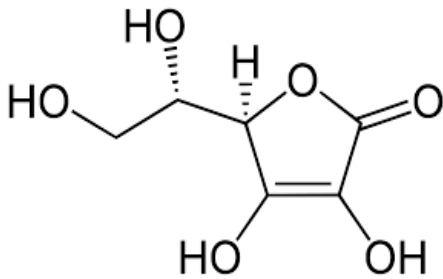
Altı karbon atomlu bir lakton olan vitamin C; birçok memeli türünün karaciğerindeki glikozdan sentezlenebilirken, ön maddesi olan 2-keto-L-gulonolakton sentezi için gerekli olan gulonolakton oksidaz enzimini evrimsel olarak kaybettiklerinden insanlarda sentezlenememekte ve bu nedenle günlük gereksinimlerinin mutlaka diyetle alınması gerekmektedir (Moore, 2013). Sonuç olarak, vitamin C, endojen sentezi olmayan hem hayvanlarda hem de insanlarda optimal sağlığı korumak için diyetle bulunması gereken temel bir besindir ve insanlarda yetersizliği ölümcül bir hastalık olan skorbut hastalığına yol açmaktadır (Naidu, 2003; Pearson vd., 2017). İlk kez 1928'de izole edildiğinden beri, biyokimyasal ve farmakokinetik özellikleri, fonksiyonları, eksikliği ve hatta son yıllarda bu molekülün nörofizyolojideki rolü üzerine sayısız araştırma yapıldı (Saubert, 1994; Moretti vd., 2017).

Eşit C vitamini alımında, kadınların erkeklerden daha yüksek plazma vitamin C düzeylerine sahip oldukları gözlenmiştir (Jungert vd., 2015). Bu nedenle, aynı yaş grubu erkeklerin kadınlardan daha fazla vitamin C eksikliğine sahip olma riski altında oldukları ifade edilmektedir (Pearson vd., 2017). Yaşlanmayla birlikte hem kan da hem de doku vitamin C düzeylerinde azalmalar meydana geldiği bildirilmektedir (Wartanowicz ve Ziemiński, 1984). Bu durum, ilerleyen yaşlarda doku oksidatif stresin kontrol altına alınmasında zorluklar oluşmasına ve organ yetmezliklerine yol açmaktadır. Bu bilgiler ışığında; farklı yaş ve cinsiyetteki sıçanlara günlük oral vitamin C takviye edilmesinin kalp, karaciğer, böbrek gibi farklı dokulardaki dağılımı nasıl etkilediği üzerine araştırmayı planladık.

1.1. Vitamin C (Askorbik Asit)

C vitamini çeşitli izomerleri olan bir bileşik olup doğal formu, L-askorbik asittir (Yussif, 2018). İlk olarak 1928 yılında adrenal bezlerden izole edilen L-askorbik asit, daha sonra bitkilerde de saptanmıştır (del Rocío Gómez-García ve Ochoa-Alejo, 2016). 1920'lerin sonlarında Albert SzentGyorgyl 2-keto-L-gulofuronolaktonun enolik şekli olan aktif maddeyi askorbik asit (AA) veya C vitamini olarak adlandırmıştır (Cameron vd., 1979). Bu tarihten sonra, saf L-askorbik asit ihtiyacı ortaya çıkmış ve bu durum 1930 yılından itibaren L-askorbik asitin ticari olarak üretim süreçlerinin araştırılmasına yol açmış, Tadeus Reichstein ve Anton Grüssner tarafından 1933-1934 yılları arasında üretimi gerçekleştirilmiştir (Vandamme, 2016). L-askorbik asitin C vitamini olarak isimlendirilmesi, 1965 yılında IUPAC-IUB komisyonu tarafından önerilmiştir (Vandamme, 2016). L-askorbik asit hem asit hem de kuvvetli indirgen özelliktedir. Sudaki çözünürlüğü yüksektir. Bu özellikleri lakton halkasındaki karbonil grubu ile konjuge olan enediol yapıdan kaynaklanmaktadır (Tannebaum vd., 1985).

Genellikle beyaz veya hafif sarımsı kristal toz şeklinde bulunan askorbik asitin; molekül ağırlığı 176.13 g/mol, suda çözünürlüğü 30 g/100 mL ve erime noktasının ise 190-192°C olduğu ifade edilmektedir (Eitenmiller vd., 2016). Yapısal olarak D-Glukoz'a benzer olduğu belirtilmektedir (Baysal, 2018).



Şekil 1.1: C vitamini kimyasal yapısı (Baysal, 2018)

Vitamin C' nin taşınmasında sodyuma bağımlı ve bağımsız olarak gerçekleşen 2 yol bulunmaktadır (Tveden-Nyborg, 2021). Bunlardan sodyuma bağımlı olan (sodium-ascorbate co-transporters-sodyum askorbat ko-taşıyıcısı) taşımada, vitamin C taşıyıcı proteinleri olan SVCT1 ve SVCT2 aracılığı ile membranlardan doğrudan taşınmaktadır (Carr, 2020). Sodyumdan bağımsız olan diğer vitamin C taşıma mekanizmasında ise, askorbik asitin okside formu olan ve tekrar askorbik asite indirgenmesi esasına dayanan, dehidroaskorbik asitin (DHA) GLUT taşıyıcıları ile alınmasıdır (Eck vd., 2004). Vitamin C'nin gerek sistemik dolaşıma gerekse dokulara alınmasındaki baskın taşıyıcı mekanizması, sodyuma bağımlı olanıdır (Tveden-Nyborg, 2021). Askorbik asitin barsaklardan emilimi ve böbrekten geri emiliminden SVCT1, dokulardaki birikiminden ise SVCT2 taşıyıcıları sorumludur (Eck vd., 2004, Tveden-Nyborg, 2021). SVCT2' nin, vitamin C' nin beyin, akciğer, karaciğer, kalp ve iskelet kaslarına taşınmasından sorumlu olduğu bildirilmektedir (Tsukaguchi vd., 1999). Bununla birlikte, oral olarak yüksek vitamin C alınmasına bağlı dokulardaki SVCT2 ekspirasyon düzeylerinin nasıl etkilendiğine yönelik veri bulunmamaktadır. Vücut vitamin C'nin ayarlanmasında suda çözünen bir vitamin olması nedeniyle böbrekler büyük rol oynamakta ve glomeruler filtrasyonla süzülen askorbik asitin %98'i böbreklerde bulunan SVCT-1 ile geri emilerek dolaşıma verilmektedir. Bu durum, endojen vitamin C sentezi bulunmayan memelilerin günlük gereksinimlerinden daha az alımlarında bile canlıyı koruduğu ifade edilmektedir (Spector, 2009). Dehidroaskorbik asit; vitamin C'nin okside olmasıyla oluşmakta, tekrar askorbik asite indirgenmekte veya fizyolojik pH' da çok kararsız bir bileşik olmasından dolayı hızla hidrolize olabilmektedir (Eck vd., 2004).

Oral olarak alınan vitamin C, insan ve hayvanlarda gastrointesitinal kanaldan emilmekle (Baspınar, 1988) birlikte türe özgü farklılıklar da bulunmaktadır (Gadient ve Wegger, 1984). Diyetle alınan vitamin C'nin; primat ve kobaylarda aktif taşımayla (Hornig vd., 1973), sıçan ve hamsterler de ise difüzyon yoluyla ince bağırsaklardan emildiği bildirilmektedir (İmik ve Doğan Tuncer, 1997). Saf olarak oral alınan vitamin C'nin, besinlerle alınandakine göre daha düşük emildiği ve kandaki miktarının emilim esnasında geçici olarak yükseldiği bildirilmektedir (Yussif, 2018). Oral olarak alınan vitamin C düzeyinin de kan düzeyini etkilediği, 100 mg'a kadar olan takviye dozlarında emilimin %95 oranında gerçekleştiği, bu dozun üzerinde miktarlar arttıkça emilimin de

azaldığı ifade edilmektedir (Carr, 2020). Nitekim, 1000 mg vitamin C oral olarak alındığında, emilimin %70'lere kadar düştüğü, endojen senteze sahip sıçanlara farmakolojik doz düzeylerinde oral vitamin C takviyelerinin serum vitamin C düzeylerini etkilemediği (Başgeçmez ve Eryavuz, 2021) gözlenmiştir. Gastrointesitinal kanaldan emilen vitamin C, kan dolaşımı ile dokulara taşınmakta, suda çözünmesi ve vücutta depo edilmemesi nedeniyle fazlası ise idrar ile dışarı atılmaktadır (Yussif, 2018).

Vitamin C çeşitli sindirim etkenlerine son derece duyarlı olduğundan en dayanıksız vitaminlerden birisidir (Coultate, 1989). Meyve ve sebzelerin askorbik asit konsantrasyonu yetiştirme koşulları, olgunluk ve hasat uygulamalarına göre değişiklik göstermektedir. Nitekim hasat ve depolama periyodunda önemli kayıplar meydana gelmektedir. Aşırı olgun ve hasar görmüş meyve sebzelerde enzimler askorbik asitle oksidatif değişikliklere neden olmaktadır (Kırca ve Cemeroğlu, 2001).

Besin maddeleri hava ile temas ettiğinde, içerdiği vitamin C oksitlenmekte ve vitamin etkisini kaybetmektedir. Vitamin C'yi oksitleyen enzim, çiğ besin maddelerinde inaktif halde bulunurken, bu besinlerin kesilme ve soyulma işlemleri esnasında enzim aktive olarak vitamin C oksitlenebilmektedir. Ortamda bakır iyonu var ise enzimin aktivitesi de artmaktadır (Du vd., 2012).

Vitamin C, birçok doğal kaynakta, özellikle taze meyvelerde ve sebzelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu nedenle gıda numunelerinde ve ürünlerinde vitamin C'nin belirlenmesi araştırmacılar arasında büyük ilgi görmektedir. Vitamin C; turuncgiller ve meyve suları, brokoli, domates ürünleri, biber, yeşil yapraklı sebzeler, patates, papaya, kivi, çilek ve zenginleştirilmiş kahvaltılık tahıllar ile organ etlerinde (örneğin karaciğer ve böbrek) değişken miktarlarda bulunmaktadır (Dosedel vd., 2021). Bu nedenle, gıda numunelerinde, ürünlerde ve nutrasötiklerde vitamin C tespiti ve miktar tayini, araştırmacılar, tıp pratisyenleri ve ayrıca farmasötik ve gıda endüstrisinde büyük önem kazanmaktadır. Vitamin C için önerilen günlük alınması gereken düzey, yetişkin kadınlar için 75 mg/gün ve yetişkin erkekler için 90 mg/gün olarak belirlenmiştir (Uğur vd., 2020). Gıda işleme, depolama ve nakliye sırasında, özellikle

yüksek sıcaklıkları içeren aşamalarda C vitamini konsantrasyonunun kontrol edilmesi esastır (Dosedel vd., 2021). Bununla birlikte, C vitamininin karmaşık gıda matrislerindeki heterojenliği ve hızlı bozunmaya duyarlılığı nedeniyle, tespiti ve doğru ölçümü için tahribatsız tekniklerin kullanılması esastır (Devaki ve Raveendran, 2017). Ayrıca, diyetin etkisi yaşla birlikte daha önemli hale gelmekte ve bireyin genotipine, gen-diyet etkileşimlerine veya bağırsak mikrobiyotasının bileşimine ve işlevine bağlı olabilmektedir (Carr ve Lykkesfeldt, 2021). Bu nedenle vitamin C'nin biyoyararlanımı, gastrointestinal sistem emiliminin etkinliğinin bir ölçüsü olarak görülmektedir (Levine vd., 1996). Emilim etkinliğinin genellikle glukoz tarafından inhibe edildiği bildirilmektedir (Duarte vd., 2005).

1.1.1 Vitamin C'nin İşlevleri

Vitamin C; antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve immünomodülatör özellikleri nedeniyle çeşitli fizyolojik süreçleri etkilediği için yaşam için vazgeçilmez bir vitamindir (Carr ve Lykkesfeldt, 2021). Vitamin C (askorbik asit); suda çözünen ve kollajen, L-karnitin, hidroksiprolin, hidroksilisilisin, çeşitli hormonlar (örn., noradrenalin/adrenalin, peptid hormonları), gen transkripsiyonu, translasyonun düzenlenmesi ve tirozinin ortadan kaldırılmasının biyosentezi dahil birçok fizyolojik süreç için gerekli olan esansiyel bir vitamindir (Dosedel vd., 2021). Bu nedenle, vitamin C stres durumunda bazı hormonların salınımında etkili olmaktadır (Avcı vd., 2008). Ayrıca, vitamin C önemli bir antioksidan görevi görmesi nedeniyle oksidatif stres ile ilişkili hastalıkların önlenmesinde de kullanılabilir. Bu nedenle, bağışıklık tepkilerinde de önemli bir rol oynamaktadır (Dennehy ve Tsourounis, 2010). Kemik gelişimi bakımından da vitamin C'nin önemli işlevleri bulunmakta, sadece kollajen üretimi için değil aynı zamanda osteoblast sentezi ve farklılaşması için de temel bir kofaktör olarak görev yapmakta ve osteoklast farklılaşmasını baskılama yeteneğine sahip olmaktadır (Finck vd., 2014). C vitamini eksikliği, osteoliz, osteonekroz, kemik ağrısı, bozulmuş yara iyileşmesi ve patolojik kırıklarla kendini gösteren skorbutte yol açabilmektedir (Aghajanian vd., 2015). Skorbut, sonunda osteoporoz olarak ortaya çıkabilmektedir (Fain, 2005). Yeterli beslenme durumu iskelet sağlığı için çok önemlidir ve yaşlılarda kemik kaybı oranını azaltmada önemli bir faktördür. Kemik kalitesi üzerinde Ca ve D

vitamininin osteoporotik etkileri, diyetin kemik metabolizmasında yer alan P, Mg ile C ve K vitaminleri gibi diğer bileşenlerinden ayrı olarak değerlendirilememektedir. Bu nedenle, bu besinler osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için de umut verici görünmekte ancak, bu konuda daha fazla çalışma ve veri gerekmektedir. Nitekim, birkaç epidemiyolojik çalışma (Dennehy vd., 2010; Aghajanian vd., 2015), vitamin C takviyesi ile kırılabilirlik riski (özellikle femur boynu ve toplam kalça) arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişler ve bu da osteoporoz tedavisinde terapötik potansiyelini ortaya koymaktadır. C vitamini alımının, osteoblast aktivitesini uyaran ve kemik oluşumunu hızlandıran osteoblast farklılaşması için artan gen ekspresyonu ile tutarlı olduğu bilinmektedir (Aghajanian vd., 2015). Nitekim, yaşlı kadınlarda antioksidan vitamin C ve E'nin direnç egzersizi ile aynı ölçüde kemik kaybına karşı bir miktar koruma sağlayabileceği belirtilmektedir (Chuin vd., 2009).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve katarakt, yaşlılarda görme kaybının ana nedenlerinden ikisidir. İki çalışmadan elde edilen sonuçlar, 300 mg/gün'den fazla vitamin C alımının katarakt oluşum riskini %75 oranında azalttığını göstermektedir (Carr ve Frei, 1999; Jacob ve Sotoudeh, 2002; Rautiainen vd., 2010). Sepsis hastalarında değişmiş antioksidan/prooksidan dengesi ve güçlü plazma askorbat tükenmesi gözlenmiş ve vitamin C takviyesi yapılan hayvanlarda sepsis bulgularının iyileştiği ve sağkalım oranını % 50'ye kadar artırdığı gösterilmiştir (Kashiouris vd., 2020). Sepsise karşı vitamin C'nin korumasının, vitaminin doğrudan etkilerinden veya endojen antioksidanlar üzerindeki olası etkileri yoluyla dolaylı etkilerinden mi kaynaklandığını belirlemek için yapılan bir çalışmada (Cadenas vd., 1998); vitamin C takviyesinin kobay karaciğerindeki proteinlere endotoksin kaynaklı oksidatif hasara karşı koruma sağladığını göstermiş ve bu etkinin esas olarak vitamin C takviyeli hayvanlarda bulunan artan hepatik askorbat seviyelerinin doğrudan koruyucu etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür.

Bazı araştırmalar (Puty vd., 2014; Robea vd., 2020), suda yaşayan organizmaların diyetlerine vitamin C takviyesinin; toksik metaller, pestisitler veya farmasötik ürünler gibi çeşitli kirlenmelerin neden olduğu toksisiteyi azaltabileceğini ve iyileştirici/koruyucu bir ajan olarak hareket ettiğini göstermiştir. Nitekim, embriyogenez

sırasında zebra balıklarında vitamin C ile embriyonik tedavinin, hücre proliferasyonunu arttırdığı ve bunun da yavru evreye kadar devam eden larva evrelerinde artan somatik büyümeye yol açtığı gözlenmiştir (Francis vd., 2012). Vitamin C' nin; nitrik oksid (NO) üretiminin eksojen yolunda rol oynaması, asitlenmiş nitritin NO' e dönüşümünü katalize etmek için bir güçlendirici olarak çalışması sonucu NO havuzunda artışa yol açtığı bildirilmektedir (Lundberg vd., 2008). Bu sayede vitamin C hedefli müdahalelerin NO üretiminin arttırılmasına, oksidatif stresin azalmasına ve anti-aterosklerotik etkilerin gelişmesine yol açtığı ileri sürülmektedir (Sotomayor vd., 2021).

Sonuç olarak, vitamin C, vücudun gelişim süreci esnasında ve hastalıkların önlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Antioksidan aktivite, protein oluşumu, tendonlar, bağlar ve kan damarları dahil olmak üzere vitamin C'nin çeşitli işlevleri; yaraları iyileştirmek ve yara dokusu oluşturmak, kırık, kemik ve dişleri onarmak ve korumak ve demirin emilimine yardımcı olmak şeklinde sıralanabilir. Bu nedenle, insan ve hayvanları enfeksiyonlardan, zehirlenmelerden, otoimmün hastalıklardan ve kanser gelişiminden koruyabilecek en ucuz tedavi yöntemlerinden biri olarak görülmektedir (Yussif, 2018). Zararlı yan etkileri olmaksızın geniş bir konsantrasyon aralığında sağlıklı, etkili ve güvenli diyet uygulamalarıyla vitamin C' nin; insan ve hayvanlarda oksidatif strese karşı doku korumasını artırmak için ideal bir antioksidan olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Dosedel vd., 2021). Bununla birlikte, yüksek vitamin C tüketiminin doku sağlığı üzerindeki zararlı etkisi bilinmemektedir. Ayrıca, vitamin C takviyesinde dikkate alınması gereken bir nokta ise, kan şekeri ölçümlerinde yapay bir artışa neden olduğunun düşünülmesidir (Sartor vd., 2015). Bu nedenle, vitamin C takviyelerine yönelik bulguları değerlendirirken, insan ve hayvanlarda takviye düzeyi ve yoluna (oral ya da parenteral) bağlı olarak vitamin C'nin farmakokinetiği, fizyolojisi, klinik kanıtları ve endojen sentezinin bulunup bulunmadığı ile birlikte vitamin C takviyesinin risklerini ve yararlarını belirlemelidir.

Yüksek vitamin C tüketiminin genellikle idrarla atıldığı için ozmotik diyare ve ilgili gastrointestinal rahatsızlıklar gibi hafif semptomlara yol açtığı bildirilmektedir (Carr ve Lykkesfeldt, 2021). Bu bağlamda, vitamin C'nin doza bağımlı olarak idrardaki oksalat düzeylerini arttırdığına ve üriner taş oluşumuna yola açabileceğine yönelik endişeler

bulunmaktadır. Son alışmalar, vitamin C yüksek dozlarda alındıktan sonra bile üriner taş oluşumu riskinin çok düşük göründüğünü ortaya koymaktadır (Dosedel vd., 2021). Buna karşın, Taylor vd., (2004), 1 g'dan daha yüksek dozlarda günlük oral C vitamini alımının, taş oluşumu riskini %41 oranında artırdığını ve bu nedenle 1 gramın üzerindeki dozların rutin olarak kullanılmasının önerilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Sinir sisteminin fonksiyonlarında katekolamin sentez ve salınımı, nöroprotektif etki gibi katkılarından dolayı da vitamin C antioksidan etkisi dışında çok önemli etkilere sahiptir (Harrison ve May, 2009). Dopaminin noradrenaline çevrilmesinde etkili dopamin β -hidroksilaz enziminin kofaktörü olan vitamin C; glutamaterjik, dopaminerjik, kolinerjik, GABAminerjik iletide ve bu iletinin yol açtığı davranışlarda önemli roller üstlenmektedir (Hediger, 2012; Nagayama vd., 2004; Harrison ve May, 2009). Akut ağrıyı azalttığına yönelik bulgular, vitamin C takviyesini ağrı tedavisi için daha önemli kılmaktadır (Rosa vd., 2005; Chen vd., 2006; Kanazi vd., 2012). Nitekim, daha iyi performans sergilemek, yorucu bir egzersiz sonrasında daha çabuk ve tamamen toparlanmak, daha sert ve şiddetli (kaliteli) antrenman yapmak, egzersizin neden olduğu serbest radikal üretimini azaltmak, oksidatif stresi ve dolayısıyla kas hasarını azaltmak amacıyla vitamin C takviyeleri profesyonel sporcular tarafından kullanılmaktadır (akır ve zdemir, 2010). Evcil hayvanlarda da; hayvanların strese karşı yeteneklerini arttırmak, bağışıklık fonksiyonlarını geliştirmek, kemik gelişimini hızlandırmak ve üreme yeteneklerini arttırmak gibi amaçlarla yemlere vitamin C takviyesi yapılmaktadır (Zhou vd., 2012).

1.1.2. Vitamin C Kaynakları

Vitamin C, endojen senteze sahip olmayan insan ve hayvanlar tarafından mutlaka besinlerle birlikte alınması gereken bir vitamindir (akır ve zdemir, 2010). L-Askorbik asit (AA) veya vitamin C (izelge 1.1); tüm meyve ve sebzelerde bulunan,

ancak özellikle turunçgiller, yeşil biber, çilek, brokoli, yeşil yapraklar ve patatesten yoğunlaşan suda çözünen bir vitamindir (Baysal, 2018).

Çizelge 1. 1: Çeşitli Gıdaların Vitamin C İçeriği (Baysal, 2018)

Sebze-Meyve-Diğerleri	C vitamini(mg/100g)
Kuşburnu	450
Maydanoz	180
Sivri biber	100
Kara lahana	94
Kivi	90
Karnabahar	80
Çilek	70
İspanak	50
Portakal	50
Greyfurt	43
Lahana	43
Mandalina	30
Limon	30
Kavun	20-30
Şeftali	28
Domates	23
Taze fasulye	20
Karaciğer	12-15
Patates	10-20
Karpuz	6
İnsan sütü	4-5
Kurubaklagiller	0-2
İnek sütü	1-1,5
Yumurta-Etler	0

İlk olarak, 1927 ve 1930 yılları arasında Cambridge Üniversitesi ve Mayo Klinik'te Nobel ödüllü Albert Szent-Györgyi tarafından sığır böbreküstü bezlerinden izole edilen vitamin C; çoğu hayvan türünde, böbreklerde veya karaciğerde sentezlenmektedir. Ancak vitamin C sentezindeki son adımı katalize eden L-gulono- γ -lakton oksidaz (GLO) enzimi bulunmayan insanlar, bazı memeliler (goriller, maymunlar, yarasalar ve kobaylar gibi), kuşlar ve balıklar vitamin sentezleme yeteneklerini kaybetmişlerdir (Drouin vd., 2011). Bu nedenle, bu tür canlılar hayatta kalmak için diyetle günlük vitamin C alımına bağımlıdırlar. İnsan vücudu yaklaşık 1,5 g vitamin C depolamakta ve bu depolar, plazma konsantrasyonunun 11 uM'den az olması halinde, 0,3 g'ın altına düşmekte ve skorbüt hastalığına yol açmaktadır (Devaki ve Raveendran, 2017). İnsanlarda, normal plazma vitamin C düzeyleri 50 ila 80 uM arasında değişmekte, ancak doku düzeyleri genellikle milimolar seviyelere ulaşabilmektedir (Granger ve Eck, 2018).

1.1.3. Memelilerde Vitamin C Gerekсинimi

İnsanlarda günlük diyetle alınması gerekli vitamin C miktarı 60 mg/gün olarak tespit edilmiş olmasına rağmen (Çizelge 1.2), vitamin C gereksiniminin, genellikle yaşam tarzı farklılıkları ve bunun sonucu olarak kontrol edilemeyen birçok faktörlerin bolluğu ile karmaşık olduğu ifade edilmektedir (Lykkesfeldt ve Poulsen, 2010). İnsanlarda, genellikle vitamin C için önerilen günlük alım miktarının cinsiyete göre farklılık gösterdiği, bu düzeyin kadınlar için günde 75 mg iken, erkekler için ise 90 mg olduğu kaydedilmektedir (Uğur vd. 2020). Bununla birlikte, bu düzeylere hamile veya emziren kadınlarda 125 mg/ gün ve sigara içenlerde de 35 mg/gün ilave edilmesi tavsiye edilmektedir (Harrison, 2012). Vitamin C'nin kabul edilebilir üst alım seviyesinin yetişkin insanlarda 2 g/gün olduğu belirtilmektedir (Hemilä ve Louhiala, 2007).

İnsan organizmasında bulunan vitamin C havuzunun miktarı 300 mg'dan aşağı düştüğü takdirde klinik skorbüt tablosunun şekillenmeye başladığı, günlük 10 mg vitamin C alımının bu havuzu 300 mg üzerinde tutmakta yeterli olduğu belirtilmektedir (Levine,

1986). Patolojik olarak, vitamin C eksikliği skorbüt hastalığı olarak ortaya çıkmakta, ancak birçok hastalık durumu da vitamin C homeostazını değiştirmektedir. Miyokard enfarktüsü, akut pankreatit, sepsis ve genel olarak kritik hastalıklar gibi akut hastalıklarda vitamin C'nin kan düzeyleri genellikle düşmektedir (Granger ve Eck, 2018). Ayrıca, yaşlanmaya bağlı olarak insan ve hayvanlarda istenen plazma vitamin C düzeylerine ulaşmak için günlük diyetle alınan vitamin C gereksimi de artmaktadır (Lykkesfeldt ve Poulsen, 2010). Bu durum, yaşlanmayla birlikte azalan SVCT1 mRNA ekspresyonunun, bağırsak hücrelerinin vitamin C absorbe etme kapasitesinde bir düşüşe yol açtığını gösteren hayvan çalışmalarıyla doğrulanmıştır (Dosedel vd., 2021). İlacın sistemik dolaşıma ulaşan yüzdesi (%) olarak değerlendirilen biyoyararlanımının, vitamin C'nin 200 mg'lık tek oral dozu için %100 iken, 1250 mg'lık tek oral dozu ile %33'e düştüğü bildirilmektedir (Levine vd., 1996). Bunun nedeni olarak, bağırsak SVCT1 taşıyıcısının 500-1000 mg civarında maksimum doygunluğa ulaşması gösterilmektedir (Dosedel vd., 2021).

Organizmayı zorlayan fizyolojik stres şartlarında (kimyasal, duygusal, psikolojik, vb.) böbreklerden vitamin C atılmasının arttığı, böyle durumlarda vücudun vitamin C gereksiminin arttığı da bildirilmektedir (Gülenç ve Nebioğlu, 1986). Cerrahi işlemlerden sonra oksidatif streste artışı bağlı plazma vitamin C düzeylerinin azaldığı, dolayısı ile böyle hastaların günlük vitamin C gereksinimlerinin de arttığı ileri sürülmektedir (Fukushima ve Yamazaki, 2010). Bu nedenle, sağlıklı kişilerde günde 2-9 g vitamin C gerektiği ve stres ya da hastalık durumlarında düzeyin artırılması gerektiği belirtilmektedir (Harrison ve May, 2009).

Çizelge 1. 2: Günlük Önerilen vitamin C Miktarı (Baysal, 2018)

Grup	Miligram
<6 ay	30
6-12 ay	35
1-3 yaş	40
4-10 yaş	45
11-14 yaş	50
>15 yaş	60
Gebeler	70
Emzirenler	95

Karaciğerde vitamin C sentezleme yeteneği olan hayvanlarda (kanatlı, ruminantlar, at, köpek ve kedi gibi) kendi ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde vitamin C sentezleyebilmektedirler (Hemila ve Louhiala, 2007). Bununla birlikte, bu hayvanların yemlerine yapılacak takviyelerin, hayvan sağlığı ve veriminde olumlu etkiler doğurduğuna yönelik veriler de bulunmaktadır (Başpınar ve Serpek, 1993). Balıklarda yemde 70-100 mg/kg bulunması gerektiği, ancak yara iyileşmesi için günlük 500 mg/kg, hastalıklara direnç için ise 150 mg/kg vitamin C ilave gereksinim bildirilmiştir (Hemilä ve Louhiala, 2007).

1.1.4. Vitamin C Yetersizliği

Bitkiler ve hayvanlar L-Askorbik asit sentezi yapabilirler ama insanlarda L-Glunolaktonoksidaz enzimi olmadığı için sentez gerçekleştirilemez. L-Askorbik asit, suda çözündüğü için vücutta depolanamaz ve her gün alınması gerekir (Dursun Çapar).

Son yıllarda yapılan çalışmaların bir bölümünde askorbik asiti sentezleyebilen hayvanlarda da yetersizliğin oluşabileceği gösterilmiştir. Bu olguların genetik faktörlere bağlı olarak şekillenebileceği gibi vitamin ihtiyacını artıran nedenler sonucuda ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (İmİK ve Doğan Tuncer, 1997).

Suda çözünen vitaminlerden biri olan C vitaminin hem balıkların hem de karideslerin gelişmelerinde son derece önemli görevler aldığı, eksikliği durumunda ise yavaş büyüme, iskelet yapısında bozulma ve yüksek oranlarda ölümler görüldüğü yapılan son çalışmalarla özellikle vurgulanmaktadır (Ateş ve Çakıroğulları, 2010).

C vitamini eksikliğinde deri, kaslar ve eklemlerde peteşial ya da masif doku kanamaları ortaya çıkabileceği gibi kemiklerde osteoporoziteye yol açan rezorbsiyonlar meydana gelebilir. Enfeksiyonlara karşı vücut direnci belirgin şekilde azalır ve yara iyileşmesinde yavaşlama ve gecikme ortaya çıkar (Ağırbaş vd., 2015).

C vitamini eksikliğinin klasik sendromu skorbüttür. Skorbütün klasik semptomları dişeti kanamaları, yara iyileşmesinde gecikme, yaygın morluklardır. Buna ek olarak skorbütte, enfeksiyona yatkınlık, histeri ve depresyon görülür. Skorbüt eski Mısır, Yunan ve Roma’da birçok insanı etkilemiştir. Skorbüt şüphesiz, dünya tarihini şekillendirmiştir. Çünkü seferberlik sırasında ve uzun okyanus yolculuklarında nadiren yeterli C vitamini alınabiliyordu. Bazı zamanlarda skorbüt insanlara veba gibi tesir etmiştir. Mesela 1556 ile 1857 arasında taze meyve sebzelerin temin edilemediği kış aylarında 114 Skorbüt epidemisi rapor edilmiştir (İnt. Kyn.1).

Çizelge 1. 3: Vitamin C eksikliğinin sıklığı (İnt. Kyn.1)

Grup	Skorbüt Sıklığının Yüzdesi
Genç, sağlıklı	0
Yaşlı, sağlıklı	3
Yaşlı, ayaktan hasta	20
Genç, bakım evinde kalanlar	30
Kanserli hastalar	46
Yaşlı, bakım evinde kalanlar	50

1.1.5. Vitamin C Aşırılığı

C vitamini, fazla alındığı takdirde idrarla atılır. İhtiyaçtan çok fazla alımlarda böbreklerde taş oluşumuna, ishale, allerjik deri belirtilerine neden olabilir (Samur, 2008).

Vitamin C'nin hangi durumlarda ne ölçüde alınması gerektiği konusunda uluslararası bir standart belirtilmemekle birlikte uzun süre yüksek doz vitamin C alınının etkileri tam bilinmemektedir (Levine, 1986).

Özellikle yüksek dozlarda kullanılan, askorbik asit bir kısım laboratuvar testlerini interfere edebilir. Günlük 1 gramın üzerinde vitamin C alımı gaitada gizli kan testinin yanlış negatif sonuç vermesine neden olurken, idrarda askorbik asidin pozitif olması hemoglobin aranmasını interfere edeceği belirtilmektedir (Levine, 1986; Murata vd., 1989). İçinde 2mM'ün üstünde askorbik asit bulunan idrar örneklerinde bakır redüksiyonuna dayanan glukoz testinin yanlış pozitif yorumuna ve glukoz oksidaz yöntemiyle yanlış negatif yorumlanmasına yol açabilir. Bununla birlikte günde altı gramın üstünde askorbik asit kullananlarda idrarda bakır redüksiyon testinde değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Günde 3 gram askorbik asidin oto analizör ile yapılan ALAT, LDH ve ürik asit ölçümlerini az düzeyde etkileyebileceği söylenmektedir (Levine, 1986). Plazma katekolaminlerinin düzeylerinin ölçülmesinde antioksidan olarak vitamin C'nin kullanılabileceği belirtilmiştir (Hugh vd., 1987).

Kritik pozisyonda bulunan hastaların bazı kan parametrelerini takip ederken askorbik asidin interfere edici özelliğini göz önünde tutmak gerekmektedir (Özden ve Çelik, 1993).

1.1.6. Dokularda Vitamin C Düzeyleri

C vitamini pekçok hayvanda aşağıda belirtilen yolla glikozdan sentezlenir:

D-glikoz → D-glukuronikasit → L-gulonikasit → L-gulono-γ-lakton → L-C vitamini.
Bu olay memelilerde karaciğerde, sürüngenlerde ise böbrekte meydana gelir. C vitamini hemen hemen tüm memelilerin endokrin dokularında çok yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Normal beslenme şartlarında dokularda ölçülen nispi C vitamini düzeyleri yüksek değerden düşük değere doğru: beyin > karaciğer > kalp > böbrek

şeklinde bir sıralanma göstermektedir. C vitamini en yüksek düzeyde beyin, spinal kord ve adrenal bez gibi nöroendokrin dokularda bulunmaktadır (Kaplan ve Gönül, 2010).

Sinir hücrelerinin çok olduğu merkezi sinir sistemi alanlarında C vitamini önemli düzeylerde bulunmaktadır. Bu sebep ile C vitamini merkezi sinir sistemi için çok önemli bir moleküldür. (Kaplan ve Gönül, 2010).

Vitamin C homeostazının sıkı bir şekilde düzenlenmesi esas olarak dört düzenleyici sistem tarafından kontrol edilmektedir:

- (i) bağırsaklardan emilim düzeyi (biyoyararlanım);
- (ii) doku birikimi ve dağılımı;
- (iii) vücutta kullanım ve geri dönüşüm oranı;
- (iv) böbreklerden atılım ve yeniden emilim düzeyi ile esas olarak Sodyum-Bağımlı Vitamin C Taşıyıcıları (SVCT) adı verilen bir protein ailesi tarafından düzenlenmektedir (Levine ve Padayatty, 2011).

Doku konsantrasyonları tüm bu süreçlere bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle, birkaç çalışma, vücutta vitamin C homeostazının substrat aracılı düzenlemesini kontrol eden kesin mekanizmaların tam olarak açıklanmaya devam ettiğini, ancak farklı mekanizmaların dahil olduğu ve düzenleyici kontrolün belirli dokular içinde değişebileceği muhtemel görünmektedir. Diğer düzenleyici mekanizmaların da vitamin C düzenlemesine, yani geri besleme algılama ve hormonal düzenlemeye katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Vitamin C homeostazı, bazıları henüz belirlenmemiş olabilen, az ya da çok çeşitli taşıma mekanizmaları tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir (Lindblad vd., 2013). Nitekim, Vitamin C'nin vücutta dağılım ve taşıma özelliklerindeki değişiklikler GLUT'lar arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği ileri sürülmüş; bunlar arasında, GLUT1 vücuttaki çok çeşitli hücrelerde eksprese edilmekte; GLUT2, karaciğer, böbrek ve bağırsaklarda, GLUT3 özellikle beyinde ve nöronlarda (Rumsey vd., 1997; Zhao vd., 2007) ve GLUT4 ise yağ dokularında olduğu gibi iskelet ve kalp kası hücrelerinde bulunmaktadır (Rumsey vd., 2000; Zhao vd.,

2007). Bununla birlikte, doku kompartman konsantrasyonlarında ortaya çıkan değişikliklerin, bilinen vitamin C taşıyıcılarının bolluğundaki değişikliklerle açıklanamayacağına dair çelişkili kanıtlar da öne sürülmüştür (Lindblad vd., 2013).

Plazmadaki konsantrasyonların, vitamin C'nin doku birikimi üzerinde doğrudan bir etki oluşturduğu gösterilmiştir. L-gulono- γ -lakton genindeki (gulo-/-) bir mutasyon nedeniyle vitamin C sentezleyemeyen farelerin oral takviyesi, beyinde doygunluk elde etmek için gerekli seviyelerle karşılaştırıldığında, çeşitli dokularda (karaciğer, kalp ve böbrek) optimal konsantrasyona ulaşmak için artan plazma seviyelerinin gerekli olduğunu göstermiştir (Vissers vd., 2011). İnsanlarda yakın zamanda yapılan bir müdahale çalışmasında, diyet alımına göre iskelet kasında vitamin C'nin biyoyararlanımının plazma konsantrasyonlarına karşılık geldiği gösterilmiş, ancak aynı yakın korelasyon lökositlerde bulunamamıştır. Bu durumun, muhtemelen iki hücre tipi arasındaki SVCT2 ekspresyonundaki farklılıklara bağlı olarak, plazma konsantrasyonundaki değişikliklere karşı kasta artan bir duyarlılığı ve/veya lökosit hücrelerinde farklı bir alım olduğunu gösterebilir (Carr vd., 2013).

Çizelge 1 .4: İnsanlarda farklı yaşlarda farklı vücut organlarında bulunan askorbik asit miktarı analiz edilmiştir (Yavorsky vd.,1934).

	1-30 gün (g)	11-45 yaş (g)	46-77 yıl (g)
Böbrek üstü	0.581	0.393	0.230
Beyin	0.460	-	0.110
Karaciğer	0.149	0.135	0.064
Böbrek	0.153	0.098	0.047
Akciğer	0.126	0.065	0.045
Kalp	0.076	0.042	0.021

C vitamininin memelilerde ve insanlarda pek çok farklı fonksiyonlara sahip olduğu bilinmektedir (Bessey ve King, 1933). Anlaşıldığı üzere C vitamininin geniş spektrumlu bir fonksiyon yelpazesi bulunmaktadır. C vitamininin farklı şartlarda genişliği değişebilecek olan bu fonksiyon yelpazesini oluşturan fonksiyonlarına bağlı olarak doku düzeyleri de değişecektir (Kaplan ve Gönül, 2010).

C vitamini ile ilgili olan bir çalışmada değişen sürelerde sınırlı diyet uygulaması yapılarak sınırlı diyetle C vitamininin belirli bir dozda uygulanmasının insanlar gibi C vitamini sentezi yapamayan kobayların kan, beyin, karaciğer, kalp ve böbrek dokularının C vitamini düzeylerinde meydana getirebileceği değişikliği araştırıldığında tablodaki sonuçlar elde edilmiştir (Kaplan ve Gönül, 2010).

Çizelge 1.5: C vitamini uygulamalı ve uygulamasız değişen sürelerde sınırlı diyet uygulamasının kan, beyin, karaciğer, böbrek ve kalp C vitamini düzeylerine etkisi (Kaplan ve Gönül, 2010)

GRUPLAR								
C vitamini Düzeyleri	n	Normal beslenen	SD24	C vit + SD24	SD 48	C vit+ SD48	SD12 0	Cvit+ SD120
Kan (µmol/L)	6	56.25±14.70	38.07±31.20	76.69±14.76*, **,***,◇	24.42±10.20 *	46±34.10 **, ***,†	26.7±1.70*	38.63±12.49 †
Beyin (µmol/g)	6	12.67±0.48	4.88±0.35	15.17±0.69**	16.85±0.04* *	22.85±0.25*, ***,†, #	23.45±0.72**,	19.78±0.51
Karaciğer(µmol/g)	6	7.26±0.33	6.21±0.26	21.67±0.39*, *, **,***,◇, •, #	10.49±0.16	18.06±0.21*, **, ***,◇, #	9.73±0.72	10.89±0.56
Böbrek (µmol/g)	6	5.65±0.34	7.30±0.23	9.20±0.23	6.28±0.07	9.27±0.15	7.45±0.03	6.42±0.28
Kalp (µmol/g)	6	6.05±0.23	5.37±0.08	6.03±0.12	5.16±0.13	7.44±0.12	5.41±0.04	5.82±0.7

SD: 24 saat, 48 saat ve 120 saat süre ile sınırlı diyet alımını ifade etmektedir. C vit+ SD: 24 saat, 48 saat ve 120 saat süre ile sınırlı diyet alımını öncesinde tek doz, 500 mg kg⁻¹ I.P. C vitamini uygulanan grubu ifade etmektedir. Normal beslenen grup: kontrol grubudur. Sonuçlar aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

* P< 0.05 normal beslenen gruba kıyasla farklılık anlamlıdır, ** P< 0.05 SD 24 gruba kıyasla farklılık anlamlıdır, *** P< 0.05 SD 48 gruba kıyasla farklılık anlamlıdır, $\diamond$ P< 0.05 SD 120 gruba kıyasla farklılık anlamlıdır, $\dagger$ P<0.01 C vit+ SD24 gruba kıyasla farklılık anlamlıdır, $\bullet$ P< 0.01 C vit+ SD 48 gruba kıyasla farklılık anlamlıdır, # P< 0.05 C vit+ SD 120 gruba kıyasla farklılık anlamlıdır.

Askorbik asit sentezleyebilen hayvan türlerinin sentez kapasitelerinde çok farklılıklar gözlenmektedir (Gadient ve Wegger., 1984). Karaciğerde askorbik asit (AA) sentezleme yetenekleri keçide 68, serçede 61, sığırcıkta 27, tavşanda 23, köpekte 5 mg AA/ μ g protein/saat olup bu değer karnivorlarda en düşük düzeydedir (Pardeu ve Thaxton, 1986). Askorbik asit sentez miktarının nasıl ayarlandığı tam olarak bilinmemekle beraber, kullanımla sentez arasında güçlü bir denge ya da FeedBack mekanizmasının varlığından bahsedilmektedir. Askorbik asit sentezi büyük ölçüde yaşama şartlarının etkisi altındadır. Beslenme ve iklim gibi çevresel faktörler ile hayvanın beslenmesi, yaşı ve fizyolojik durumu gibi hayvana ait faktörler sentezi önemli ölçüde etkilemektedir (Gadient ve Wegger., 1984). Askorbik asit sığırların kolostrumunda 20-35 mg/dl, sütlerinde ise 10-25 mg/dl arasında değişmekte; buzağılarda plazma askorbik asit düzeylerinin yaşa bağımlı olarak farklılık gösterdiği bildirilmektedir (İmİK ve Doğan Tuncer, 1997).

Çizelge 1. 6: Memeli türlerinin çeşitli hücrelerinde askorbik asit düzeyleri (mg. /100 g.) (Yussif, 2018)

	Öküz	At	Köpek	Koyun	Sıçan	Kobay Lahana	Kobay 2mg/gün C vit.
Beyin	16.6	18.5	13.4	15.4	27	18.6	8.4
Hipofiz bezi	126	136	101	139.6	106	-	-
Testis	30	46	45	34	26.3	-	-
Tiroid	17	18	16.5	31.7	22	-	-
mide	6.3	8	4	6.5	16.6	11	1.7
İnce	18	17	18	20.2	22.6	20.4	4.2
Bağırsak							
Kalın	7.3	6.8	7	10.4	19	10.3	2.2
Bağırsak							
Akciğer	18.2	18	14.6	12.6	27	-	-
İskelet Kası	1.6	1.3	1.7	2.55	3.1	3.1	0.4
Kalp Kası	3.8	3.3	3.6	6.2	4.6	7.5	2.2
Düz Kas	6.3	5.3	4	10.8	18.7	-	-
Karaciğer	20-37	-	-	-	-	16.7	1.7
Dalak	27.5	29	24.4	34	32.6	43	9.3
Böbrek	-	-	-	-	-	8.5	1.3

Çizelge 1. 7: Sıçan ve kobayda ölümden sonra çeşitli organlardaki C vitamini miktarındaki değişiklikler (Yussif, 2018)

	İlk 24 Saat (mg./ 100g.)	48 saat (mg./ 100g.)
Sıçan		
Karaciğer	20.5	15.5
Böbrek	10.3	11.5
Kobay		
Karaciğer	30.0	6.0
Böbrek	15.7	6.0

1.1.7. Kullanılabilir Formları

C vitaminini kristal, toz, kapsül, tablet gibi çeşitli formlarda bulabiliriz. Bunlardaki C vitamini miktarı değişkendir. Tamponlanmış C vitamin sodyum, magnezyum, kalsiyum ve potasyum-askorbatla oluşturulur. Tamponlanmış C vitamini temel olarak tamponlanmamış askorbik asidin asit içeriğinin bazı insanlarda yaptığı midede

rahatsızlık hissi durumlarında kullanılır. Tamponlanmış C vitamini bileşikleri için tek ciddi sorun sodyuma duyarlı kişilerde sodyum askorbat alınmasında görülmektedir. Aynı şey mısır içermeyen C vitamini için de geçerlidir. Birçok ticari C vitamini formunda mısır bulunmaktadır. Mısıra duyarlı kişilerde sagu cevizinden yapılmış C vitamini bileşikleri tavsiye edilmektedir. Yakın zamanda, 'Ester C' ismi verilen C vitamininin yeni bir formu satışa çıkmıştır. Bu form, C vitamininin esterlerinden oluşmaktadır. Bu form vücut tarafından emilebilir ve kullanılabilir. Bu ester form diğerinden daha pahalıdır. C vitaminini bioflavonoidlerle birlikte almak emilimini artırır. Bioflavonoid miktarı C vitaminine eşit ya da fazla olmalıdır ki, C vitamini emilimini arttırabilsin. Genelde C vitaminin en ekonomik ve etkili formu askorbik asittir (İnt. Kyn.1).

1.1.8. İlaç Etkileşimi

C vitamini uygulamasının herhangi bir kontrendikasyonu yoktur. Şeker hastaları, tekrarlayan böbrek taşlarına yatkın olan hastalar, dışkıda gizli kan testleri uygulananlar, sodyum kısıtlı diyet uygulayan ve anti-koagülan tedavisi alan hastalar, uzun süre boyunca aşırı askorbik asit dozları almamalıdır.

Günde 500 mg'dan fazla askorbik asit alan şeker hastaları idrar glikoz testlerinin yanlış okunmalarını sağlayabilir (Yussif, 2018).

C vitamini en çok E vitamini, selenyum ve beta-karotenle etkileşir. Antioksidanları birlikte vermek, tek başına vermeye göre ek faydalar sağlar. Mesela, bir çalışmada hamsterlerde ağız kanserini önlemede, beta-karoten, E vitamini, glutatyon, C vitamini karışımını vermek, bunların herhangi birisini tek başına vermeye göre daha etkili bulunmuştur. Anti-kanser etkileri additif değil sinerjik olarak artıyor. C vitamini demir

emilimini arttırır, bakır emilimini azaltır. Kanda B 12 vitamini sonucunu etkiler, ilaçlarla etkileşmez (İnt. Kyn.1)

1.1.9. L-Askorbik Asidin Kullanım Alanları

L-askorbik asit çoğunlukla ilaç, gıda, içecek, yem ve kozmetik sanayilerinde kullanılmakta olup (Zhou vd., 2012; Pappenberger ve Hohmann, 2013; Bhand ve Patwardhan, 2015; Vandamme, 2016), dünyada yıllık üretim miktarı yaklaşık olarak 110.000 tondur (Bhand ve Patwardhan, 2015). Üretilen L-askorbik asidin önemli bir kısmı ilaç sanayinde değerlendirilmektedir. L-askorbik asit, iskorbit hastalığının yanı sıra çeşitli patolojik durumların önlenmesi ve tedavisi için kullanılmakta ve metabolik fonksiyonların sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesini sağlamaktadır. (Vandamme, 2016).

Bu çalışmanın temel hipotezi; oral olarak yapılan vitamin C takviyesinin, vitamin C taşıyıcılarının protein ekspresyonunda değişikliklere yol açtığı ve böylece vitamin C doku dağılımını düzenlediği varsayımdır. Gerek gastrointestinal kanaldan emilimi gerekse dokular tarafından alımının yapıldığı taşıyıcıların düzenlenmesinin takviye durumuna bağlı olarak değişebileceği ve böylece hedef dokulara vitamin C dağılımının modüle edilerek doku vitamin C düzeylerinde değişimlere yol açacağı düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmanın amacı; farklı cinsiyet ve yaştaki sıçanlara vitamin C oral takviyesinin, kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine etkisini tespit etmektir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

Bu araştırma Afyon Kocatepe Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı (HADYEK) tarafından 23.03.2020 tarih ve 642 sayılı kararı ile etik kurallara uygunluk bakımından onaylandı. Çalışmanın deneysel aşaması Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çalışmada; 3-6 aylık 14 erkek ve 14 dişi olmak üzere toplam 28 adet, 12-18 aylık 14 erkek ve 14 dişi olmak üzere toplam 28 adet ve 18 ay ve üzeri 14 erkek ve 14 dişi olmak üzere toplam 28 adet toplam 84 hayvan kullanıldı. Hayvanlar cinsiyet, yaş ve vitamin C takviyesi yapıp yapılmadığına göre her grupta 7 hayvan olmak üzere toplam 12 gruba ayrıldılar. Çalışmada kullanılan tüm hayvanlar Çizelge 2.1' de gösterildiği gibi gruplandı. Toplam 30 gün süren deneme aşamasında takviye gruplarındaki hayvanlara günde 500 mg/kg CA düzeyinde vitamin C oral olarak uygulanırken, kontrol grubundaki hayvanlara aynı miktarda fizyolojik su oral olarak verildi. Denemenin son gününün gecesi ratlar aç bırakılarak ve 12 saat açlık sonrası ketamin (65 mg/kg, i.p.) - ksilazin (7 mg/kg, i.p.) anestezisi altında hayvanlardan analizler için kalp, karaciğer, böbrek doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına taşınarak analiz işlemleri gerçekleştirildi.

Çizelge 2. 1: Gruplar ve hayvan sayıları

Deneme grupları	Erkek	Dişi	Toplam
3-6 Aylık Kontrol	7	7	14
3-6 Aylık Deneme	7	7	14
12-18 Aylık Kontrol	7	7	14
12-18 Aylık Deneme	7	7	14
18 Ay Üzeri Kontrol	7	7	14
18 Ay Üzeri Deneme	7	7	14
Genel Toplam	42	42	84

Çizelge 2. 2: Çalışmada kullanılan sıçanlara verilen yemin bileşimi

Yem İçerik	Değer
Kuru madde (%)	88,9
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

2.1.5. Analizlerde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Mikropleyt okuyucu (Thermo Scientific Multiskan GO)

Hassas terazi (Tekstar KD-TBC 300 gram)

Vorteks (Velp scientifica ZX³)

Soğutmalı santrifüj (Thermo Scientific Megafuge 8R)

Kodak Amerlite ZLE 164 micro plate shaker

Buzdolabı +4 °C

Derin Dondurucu

Multi kanallı otomatik pipet (eppendorf 12 kanal 30-300 uL)

Ayarlanabilir otomatik pipetler 0.5 – 10 ul - 10-100 ul - 100-1000 ul (Isolab)

Hassa Terazi (Tekstar Kd- Tbc 300G 0.001 g'a duyarlı)

Canlı ağırlık tartım cihazı (Sswock TCS- B 30 Kg -0.5 G)

BD Vacutainer SST II serum ayırıştırma tüpü

Hema Tube vakumlu K3 Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA) Tüp

Steril polietilen enjektör (1- 5- 10 cc.'lik)

Sıçan gastrik gavaj

Cerrahi makas, pens, dodu tutucular (Isolab)

Homojenizatör (IKA T18 basic Ultra Turrax)

ELISA kit (YLBiont),

Vitamin C tozu (Carlo Erba, 500 g)

2.2. Metot

2.2.1. Laboratuvar analizleri

C vitamini düzeyi ölçülecek karaciğer, kalp ve böbrek dokuları, hassas terazide 0.5 gram olacak şekilde tartılarak, 0.05 M potasyum hidrojen fosfat (PBS) içerisinde hidrojenize edildiler. Homojenatlar soğutmalı santrifüjde 3000 devir/dk. da 5 dk santrifüj edilerek elde edilen doku örnekleri ependorf tüplerine 0.5 ml olacak şekilde pipetlendi. Daha sonra doku homojenatları -80 °C’de saklandı. ELISA işlemi öncesinde çıkarılarak çözündürüldü.

Analiz edilmek üzere dokular ELISA kiti içerisinde bildirilen yöntemlere göre aşağıdaki şekilde özütlendi:

İlk aşamada standart solüsyon hazırlandı. ELISA mikropate standart (a,b,c,d,e) kuyucuklara 50 mcl + 50 mcl streptavidin HRP ilave edildi. Kalan kuyucuklara örnekler 40 mcl + 10 mcl VC antibodies+ 50 mcl streptavidin HRP olacak şekilde ilave edildi. 37 °C’ de 1 saat bekletildi.

İkinci aşamada yıkama solüsyonu hazırlandı. 20 ml yıkama solüsyonu + 580 mL distile su içerisinde karıştırıldı. 1 saat sonunda mikropate’i devirerek içindekiler döküldü. Kağıda vurarak temizlendi. Standart olan kuyucuklar boş bırakılarak kalan her kuyucuğa 350 mcl yıkama solüsyonu koyularak 30 sn bekletildi ve hepsi döküldü. Bu işlem toplamda 5 kez yapıldı. Tüm kuyucuklara 50 mcl chromogen A eklendi. Daha sonra üzerine 50 mcl chromogen B eklendi. Hafif karıştırıldı ve 10 dk 37 °C’ inkubasyon için bekletildi. 10 dk bekledikten sonra tüm kuyucuklara 50 mcl stop

solüsyonu konuldu ve kuyucuklarda renk maviden sarıya döndü. Hızlı bir şekilde ELISA okuyucuya yerleştirildi ve 450 nm dalga boyunda ışık yoğunluğu değeri okutuldu.

2.2.2. İstatistik Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, min-maks değerleri, medyan, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan verilerin normalliği test edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Q-Q Plot çizimi ile incelenebilir. Ayrıca, kullanılan verilerin normal dağılım göstermesi çarpıklık ve basıklık değerlerinin ± 3 arasında olmasına bağlıdır. Normal dağılıma sahip verilerde de niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup arasındaki fark için bağımsız t testi, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Tek yönlü varyans analizi sonucunda fark elde edildiğinde farkın hangi iki gruptan kaynaklandığını test etmek için Post Hoc testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde ($p < 0,05$) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmada tüm gruplardan elde edilen değerlerin normallik analiz sonuçları Çizelge 3.1’ de gösterildi. Çizelge 3.1 değerlendirildiğinde, kullanılan verilerin çarpıklık ve basıklık değerlerinin ± 3 arasında olması, verilerin normal dağılıma sahip olduğunu göstermiştir. Çalışma sonunda hayvanlardan alınan doku örneklerinin vitamin C düzeyleri Çizelge 3.2’ de gösterildi. Vitamin C takviyesinin 12-18 aylık erkek ve dişi sıçanlarda böbrek ve 18 ay ve üzeri erkek sıçanlarda kalp dokusu vitamin C düzeyini arttırdığı ($p < 0.05$) gözlemlendi (Çizelge 3. 2). Çalışmada yaş ve cinsiyetin etkisine bakılmaksızın vitamin C takviyesinin kalp, karaciğer ve böbrek doku vitamin C düzeylerine etkisi Çizelge 3. 3’ te gösterildi. Vitamin C takviyesinin kalp, karaciğer ve böbrek doku vitamin C düzeylerine etkisinin olmadığı ($p > 0.05$) gözlemlendi (Çizelge 3. 3). Çalışmada takviye ve yaşın etkisine bakılmaksızın cinsiyetin doku vitamin C düzeylerine etkisi Çizelge 3. 4’ te gösterildi. Cinsiyetin kalp ve böbrek dokusu vitamin C düzeyinde etkisi gözlenmezken, karaciğer vitamin C düzeylerine etkisinin olduğu, dişilerin erkeklerden daha yüksek karaciğer vitamin C düzeylerine sahip olduğu bulundu (Çizelge 3. 4). Çalışmada takviye ve cinsiyetin etkisi gözardı edilerek yaşın kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine etkisi Çizelge 3. 5’ te verildi. Çizelge 3. 5 incelendiğinde; yaşlı sıçanlarda kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerini diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu ($p < 0.05$) gözlemlendi (Çizelge 3. 5).

Çizelge 3. 1: Araştırmada kullanılan verilerin normallik analizi sonuçları

Değişkenler	Çarpıklık		Basıklık		Durum
	İstatistik	Standart Hata	İstatistik	Standart Hata	
Kalp	-0.036	0.264	-0.969	0.523	Normal
Karaciğer	0.582	0.264	-0.823	0.523	Normal
Böbrek	0.034	0.264	-1.303	0.523	Normal

Çizelge 3. 2: Değişik yaş ve cinsiyetteki sıçanlara 500 mg/kg oral vitamin C takviyesinin kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine (nmol/g) etkisi (n=7, mean ± SS).

Deneme grupları	Kalp	Karaciğer	Böbrek
3-6 Aylık Erkek Kontrol	61,99±3,07 ^e	60,88±3,01 ^e	49,92±6,20 ^e
3-6 Aylık Erkek Deneme	73,00±4,37 ^e	62,59±2,53 ^e	65,96±3,76 ^e
3-6 Aylık Dişi Kontrol	68,52±4,92 ^e	63,81±5,46 ^e	77,70±7,68 ^e
3-6 Aylık Dişi Deneme	71,57±8,32 ^e	54,75±3,43 ^e	85,96±4,42 ^e
12-18 Aylık Erkek Kontrol	156,20±7,32 ^{cd}	131,88±17,09 ^{cd}	144,57±9,33 ^d
12-18 Aylık Erkek Deneme	132,08±5,91 ^d	161,26±14,21 ^{bc}	191,87±12,64 ^{bc}
12-18 Aylık Dişi Kontrol	156,90±8,29 ^{bcd}	143,73±16,10 ^{bc}	145,99±10,81 ^d
12-18 Aylık Dişi Deneme	154,02±8,01 ^{cd}	149,17±9,28 ^{bc}	201,90±7,93 ^{abc}
18 Ay Üzeri Erkek Kontrol	149,94±11,16 ^{cd}	87,98±5,83 ^{de}	219,11±4,14 ^{abc}
18 Ay Üzeri Erkek Deneme	224,80±10,29 ^a	83,06±9,62 ^{de}	179,46±8,45 ^{cd}
18 Ay Üzeri Dişi Kontrol	193,98±9,64 ^{ab}	186,32±17,66 ^{ab}	240,78±9,46 ^a
18 Ay Üzeri Dişi Deneme	185,07±9,03 ^{bc}	214,74±8,05 ^a	222,66±9,63 ^{ab}

a,b,c,d,e. Aynı sütunda farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Çizelge 3. 3: Sıçanlarda 500 mg/kg oral vitamin C takviyesinin kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine etkisi (n=42, mean ± SS)

Değişkenler	Kontrol	500 mg/kg Vitamin C
Kalp Vitamin C(nmol/ml)	131,26±8,20	138,03±9,16
Karaciğer Vitamin C(nmol/ml)	112,43±8,56	121,85±9,88
Böbrek Vitamin C(nmol/ml)	146,34±11,17	157,44±10,06

Aynı sütunda değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Çizelge 3. 4: Sıçanlarda kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine (nmol/g) cinsiyetin etkisi (n=41, mean $\pm$ SS)

Değişkenler	Erkek	Dişi
Kalp	130,77 $\pm$ 8,90	138,34 $\pm$ 8,46
Karaciğer	98,30 $\pm$ 7,07 ^b	135,42 $\pm$ 10,15 ^a
Böbrek	140,90 $\pm$ 10,55	162,50 $\pm$ 10,52

Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05)

Çizelge 3. 5: Sıçanlarda kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeyleri (nmol/g) üzerine yaşın etkisi (n=28, mean $\pm$ SS)

Dokular	3-6 Aylık Genç Sıçan	12-18 Aylık Yetişkin Sıçan	18 Ay Üstü Yaşlı Sıçan
Kalp	68,77 $\pm$ 2,73 ^c	149,80 $\pm$ 4,03 ^b	187,10 $\pm$ 6,99 ^a
Karaciğer	60,51 $\pm$ 1,90 ^b	146,51 $\pm$ 7,11 ^a	145,24 $\pm$ 12,62 ^a
Böbrek	69,89 $\pm$ 3,75 ^c	171,08 $\pm$ 6,99 ^b	216,83 $\pm$ 5,74 ^a

a,b,c: Aynı satırda farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0,05).

4. TARTIŞMA

Vitamin C takviyelerinin fizyolojik mekanizmalar üzerindeki rollerini ve vücut sağlığını korumadaki önemini ortaya çıkarmaya yönelik araştırmaların giderek artması (Uğur vd., 2020) ve çeşitli bağışıklık hücresi fonksiyonlarını güçlendirerek solunum ve sistemik enfeksiyonları hem önleyebildiği hem de tedavi edebildiğine yönelik bildirimler (Granger ve Eck, 2018) dikkate alınarak bu çalışmada, vitamin C takviyesinin farklı yaş ve cinsiyetteki sıçanlarda doku vitamin C düzeylerine etkileri araştırıldı. En yüksek güvenli vitamin C takviyesine yönelik yapılan araştırmalar neticesinde günde oral olarak 500 mg / kg'a kadar askorbik asit alınmasının, uzun vadede bile güvenle uygulanabileceği ve haftada 2 ila 3 kez 50-100 g IV arasında yüksek dozlar kullanan çeşitli klinik çalışmalarda bile vitamin C takviyesinin minimum toksisiteye sahip olduğu yönündeki bildirimler (Dosedel vd., 2021) dikkate alınarak, çalışmada, sıçanlara 500 mg/kg dozunda vitamin C oral olarak uygulandı. Bununla birlikte, vitamin C'nin dokular tarafından çok az tutulduğu ve vücuttan atılımının hızlı olduğu (Linster ve Van Schaftingen, 2007) ile , takviye yapılan sürenin de kan ve doku vitamin C düzeyi dağılımına etkisinin bulunduğu (Banhegyi vd., 1997) yönündeki bildirimler de dikkate alınarak, sıçanlara 30 gün süreyle vitamin C takviyesi oral olarak uygulandı.

Çalışmada incelenen kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine vitamin C takviyesinin etkisinin gözlenmemesi; oral alımından sonra, vitamin C'nin emilimi, kana geçişi ve kandan doku hücresine girmesini sağlayan taşıyıcılar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmesi sebebiyle (Uğur vd., 2020) kaynaklanabilir. Nitekim, sıçanlarda, yapılan takviyenin miktarının da kan ve doku vitamin C düzeylerine etkisinin olduğu, yüksek takviye dozunun aksine yalnızca düşük doz bir vitamin C takviyesi durumunda karaciğerde bir artışın gözlemlendiği ve bunun da yüksek dozun etkisi altında hepatik sentezinin aşağı regülasyonundan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Djurasevic vd., 2008). Son yapılan bir çalışmada (Başegmez ve Eryavuz, 2021), sıçanlara oral farmakolojik (2000 ila 3000 mg/kg) düzeylerde yapılan vitamin C takviyesinin kan

vitamin C düzeylerinde önemli bir değişime yol açmadığı gözlenmiştir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise günde 200 mg vitamin C uygulamasının 2500 mg'lık bir dozla elde edilen plazma askorbat doygunluğunun yaklaşık %80'ine yol açtığı sonucuna ulaşılmıştır (Levine vd., 1996). Bu çalışmada sıçanlara günde 500 mg/kg canlı ağırlık dozunda vitamin C oral olarak uygulanmıştır. Hayvan çalışmalarında vitamin C takviye dozu, hayvanın vücut yüzey alanı (VYA) dikkate alınarak hesaplanmaktadır. Bir ilacın metabolizma hızı veya yeniden dağılımı, genellikle yüzey alanıyla ilgili ısı kayıplarını yansıtan metabolik hız ile orantılı olması nedeniyle VYA, ilaç dozajının belirlenmesi için ana temel olarak önerilmektedir (Lack ve Stuart-Taylor, 1997). Bu çalışmada sıçanlara uygulanan 500 mg/kg vücut ağırlığı dozu, yaklaşık 0.24 mg/cm² VYA'na eşdeğer bir doz düzeyidir. Bu da çalışmada uygulanan doz düzeyinin, VYA değerlerine göre insanlarda kullanılan takviye doz düzeyinin yaklaşık 4 katına karşılık geldiği söylenebilir (Sastre vd., 1992). Ayrıca, endojen sentezi bulunan hayvanlara takviye yapılan sürenin de kan ve doku vitamin C düzeyi dağılımına etkisinin bulunduğu, vitamin C ile uzun süreli beslemenin dolaşımdaki konsantrasyonunu arttırdığı ve karaciğerdeki sentezini azalttığı belirtilmektedir (Tsao ve Young, 1989; 1990; Banhegyi vd., 1997). Hastanede yatan yaşlı insanlara oral takviye yapılan askorbik asit dozunun, genç sağlıklı deneklerde meydana gelen ölçüde plazma askorbik asit veya idrar askorbik asit çıkışını yükseltmediği gözlenmiştir (Davies vd., 1984). Bu çalışmada da sıçanlara vitamin C takviyesinin kalp, karaciğer ve böbrek doku vitamin C düzeyine, yetişkin erkek ve dişi ile yaşlı erkekler hariç, bir etkisi olmamıştır. Bu bulgu, sıçanlarda oral takviyenin kan düzeylerinde yol açtığı değişikliklere bakarak doku vitamin C düzeylerinin doğru bir tahmininin zor olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, insanlar gibi endojen senteze sahip olmayan kobaylarda, farklı seviyelerde vitamin C içeren diyetlerle beslemenin dokulardaki doygunluğa etkisi incelendiğinde, çoğu doku doygunluğunun 500 mg/kg vitamin C içeren diyetlerle sağlandığı ve karaciğer ve böbrek dokularının artan kan vitamin C düzeylerini yansıttığı gözlenmiştir (Tveden-Nyborg, 2021). Bu çalışmada kullanılan sıçanlar ile kobaylarda gözlenen (Tveden-Nyborg, 2021) bulgular arasındaki farklılığın, endojen senteze sahip olan ve olmayan hayvanların vitamin C'nin oral takviyelerine verdikleri cevapların değişik olduğuna ve doku doygunluk düzeylerinde son derece karmaşık ve farklı dağılımın bulunduğu işaret etmektedir. Ayrıca, çalışmada kullanılan sıçanlarda olduğu gibi endojen senteze

sahip çoğu hayvandan elde edilecek verilerin, vitamin C'nin oral takviyelerinin insanlardaki fizyolojik işlevlerini doğrudan öngörmeye uygun olmadığını göstermektedir.

Çalışmada doku vitamin C düzeylerine takviyenin etkisinin olmaması (çizelge 3.3), günümüze kadar yapılan çalışmaların çoğunda (Vissers ve Das, 2018) uygulandığı gibi takviyenin oral olarak uygulanmasından kaynaklanabilir. Nitekim, Başeğmez ve Eryavuz (2021) tarafından yapılan son araştırma, sıçanlarda oral takviyenin plazma vitamin C seviyelerinin restorasyonu için gerekli vitamin C seviyelerini sağlamadığını göstermiştir. Buna karşın, Vitamin C'nin parenteral yollarla uygulamasının hem endojen senteze sahip farelerde hem de insanlarda vitamin C konsantrasyonlarında kritik bakım durumlarında güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (Coker vd, 2022). Endojen vitamin C sentezi olan sağlıklı hayvanlarda, farklı takviye yolları kullanılarak yapılacak yeni çalışmalar ile doku vitamin C düzeylerine hangi takviye yolunun daha etkili olduğu ortaya konulabilir.

Kan dolaşımından hedef organlara vitamin C'nin dağılımı, hücre zarında bulunan ve in vivo vitamin C taşımasının baskın düzenleyicisi olarak kabul edilen (Tveden-Nyborg, 2021) sodyuma bağımlı vitamin C taşıyıcıları (SVCT'ler) tarafından aktif taşımasına dayanır. İnsanlarda SVCT'lerin dağılım ve kimyasal özelliklere (afinite ve kapasite) dayalı olarak; SVCT1'in, bağırsak alımı ve böbrek geri alımında rol oynayan ana taşıyıcı olduğu ve böylece sistemik vitamin C homeostazını düzenlediği, SVCT2'nin ise kandan ve hücre dışı sıvılardan dokulara vitamin C taşınmasını yönettiği bildirilmektedir (Coker vd., 2022). Bu çalışmada kullanılan hayvanların endojen senteze sahip olmaları nedeniyle vücut vitamin C homeostazında önemli fonksiyonlara sahip SVCT taşıyıcılarının dağılımı ve ekspresyonlarında, endojen sentezi olmayan insan ve hayvanlarınkilerden farklılıklar içermesi beklenebilir. Nitekim, bu taşıyıcıların dokular arasındaki farklı ekspresyonunun, fizyolojik koşullar altında, vitamin C'nin dokulara dağılımı ve doku birikimini belirlediği bildirilmektedir (Tveden-Nyborg, 2021).

İnsanlarda cinsiyete göre günlük vitamin C gereksinimleri farklı olmaktadır. Nitekim, Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi, vitamin C için önerilen yeterli günlük alım düzeyinin yetişkin erkekler için 110 mg, yetişkin kadınlar için ise 95 mg olarak kabul etmektedir (Uğur vd., 2020). İnsanlarda yapılan çalışmalarda, kadınlarla erkekler arasında vitamin C' nin değişen plazma düzeylerine karşı oluşan fizyolojik tepkilerin de farklı olduğu ileri sürülmektedir (Travica vd., 2020). Çalışmada; kalp ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine cinsiyetin etkisi gözlenmezken, karaciğer vitamin C düzeylerinin dişilerde erkeklerden daha yüksek olduğu gözlemlendi (Çizelge 3.4). Bu bulgu, sıçanlarda vitamin C sentezinin karaciğerde olması nedeniyle dişilerde sentezin erkeklerden daha yüksek olduğuna işaret edebilir. İnsanlarda, yeterli vitamin C düzeyine sahip dişilerin; hatırlama, tanıma, dikkat ve odaklanmayı içeren görevlerde erkeklerden daha yüksek performans sergiledikleri bildirilmektedir (Travica vd., 2020). Bu da dişilerin erkeklerden daha fazla vitamin C kullanma yetenekleri olduğunu düşündürmektedir. Nitekim, kadınlarda erkeklere göre daha düşük vitamin C alım miktarlarında bile plazma askorbat konsantrasyon platosuna (70 $\mu\text{mol/L}$) ulaştığı tespit edilmesine rağmen, insanlarda vitamin C farmakokinetiğinde cinsiyete bağlı hiçbir kesin mekanik farklılık gözlenmediği bildirilmektedir (Travica vd., 2020). Çalışmada; cinsiyetin etkisine rağmen, her iki cinsiyette de karaciğer vitamin C düzeylerine vitamin C takviyesinin etkisinin olmaması, sağlıklı sıçanların endojen sentezle günlük gereksinimlerini karşıladıkları söylenebilir. Buna karşın 12-18 aylık erkek ve dişi her iki cinsiyetteki sıçanlara vitamin C takviyesinin böbrek doku vitamin C düzeylerini artırması (Çizelge 3. 2), muhtemelen vitamin C' nin suda çözünen bir vitamin olması nedeniyle vücuttan atılım yolunun böbrekler kanalıyla yapılmasından kaynaklanabilir. Çalışmada gözlenen diğer bir bulgu ise, sağlıklı yaşlı erkeklerin kalp vitamin C düzeyinin de takviyeyle yükselmiş olmasıdır (Çizelge 3. 2). Erkeklerde daha yüksek mutlak yağsız kütle (kas kütlesi) ve dolayısıyla daha yüksek C vitamini dağılım hacminin cinsiyete bağlı farklılıklara katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (Judgert vd., 2015). Daha önce yapılan çalışmalarda; serbest radikaller (Ferris vd., 1995), proinflamatuvar sitokinler ve kortikosteroidler (Nathani ve Nath, 1972) ile östrojen ve progesteron (Kume-Kick vd., 1996) gibi bir dizi faktörün doku vitamin C düzeylerini etkilediği belirtilmektedir. Dişilerle karşılaştırıldığında, erkeklerin daha düşük seviyelerde antioksidanlar içerdiği ve bunun sonucu olarak ta daha yüksek oranda

oksidatif hasara maruz kaldıkları bildirilmektedir (Borrás vd, 2003). Nitekim, dişilerde gözlenen antioksidan enzimlerin genetik aşırı ekspresyonunun östrojen reseptörlerinin aktivasyonu ile ilişkili olabileceği ve testosteronun oksidatif strese karşı savunma sisteminin etkinliğini azaltabileceği ileri sürülmektedir (Bokov vd., 2009). Çalışmada, dişi sıçanlarda daha yüksek karaciğer vitamin C düzeyi ve buna bağlı olarak daha yüksek sentez hacmi; erkeklere kıyasla dişilerde, östrojen ve progesteron (Kume-Kick vd., 1996) gibi bir dizi faktörün etkisi altında daha yüksek vitamin C kullanılmasına katkıda bulunabilir ve dokuların antioksidan düzeylerinin artmasına yol açabilir. Bununla birlikte, çalışmada, yaşlı erkeklerin yaşlı dişilerden daha düşük karaciğer vitamin C düzeylerine sahip olması (Çizelge 3.2), erkek yaşlı hayvanların hala androjen üretebilmelerinden kaynaklanabilir. Nitekim, insanlarda zamanla hormon üretimini azaltan kadınların aksine, erkeklerin yaşamları boyunca androjen ürettikleri ifade edilmektedir (Kelsey vd., 2014). Östrojenin fizyolojik konsantrasyonu, oksidatif strese karşı koruyucu olan bir antioksidan görevi görmektedir (Bokov vd., 2009). Nitekim, androjenlerin, akciğer karsinogenezinde önceden düşünülen daha büyük bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Molina vd., 2008).

Takviye vitamin C alan sağlıklı insan ve hayvanlarda, doku vitamin C düzeylerine cinsiyetin etkisine yönelik bir bilgi olmaması nedeniyle çalışmada elde edilen bulgular ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu, sağlıklı sıçanlardaki doku vitamin C düzeylerine oral takviyenin yol açtığı cinsiyet farklılıklarını ortaya koyması bakımından önemlidir ve erkek ve dişi sıçanlarda gözlenen karaciğer vitamin C düzeyleri arasındaki farklılıkların altında yatan fizyolojik mekanizmaları ortaya koyacak ve bu mekanizmalara dişi sıçanlarda yüksek karaciğer vitamin C düzeylerinin yaptığı katkıyı ele alacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, çalışmada elde edilen bulgular, sağlıklı sıçanların doku vitamin C durumu ve vitamin C'nin bu hayvanların sağlık durumu üzerindeki etkisi analiz edilirken, karaciğer düzeylerinin de dikkate alınması gerektiğini ileri sürmektedir.

Vücutta en yüksek konsantrasyonlarda vitamin C düzeyine sahip beyin dokusunun farklı alanlarında SVCT2 ekspresyonunun değiştiği ve en fazla SVCT2 zenginliğinin olduğu bölgelerin serebral korteks, hipokampus ve serebellum olduğu yönündeki bildirim (Coker vd., 2022) dikkate alınırsa, bu çalışmanın bulguları, doku vitamin C düzeylerini kontrol eden homeostatik mekanizmalarda yaşa bağlı değişimlerin de olabileceğini ve bu değişimlerin vücuttaki dağılımında farklılıklara yol açabileceğini göstermektedir. Çalışmada kalp, karaciğer ve böbrek dokusu vitamin C düzeylerine yaşın etkisinin olduğu bulundu. Bu bulgu; insanlarda ölümden sonraki 24 saat içinde hastane otopsilerinden alınan doku örneklerinde; yaşla birlikte askorbik asit içeriğinde bir azalmanın olduğu bildiriyle (Patnaik ve Kanungo, 1966) uyumlu değildi. Benzer şekilde, endojen vitamin C sentezi bulunmayan genç ve yaşlı kobaylarda yapılan bir çalışmada; yaşlı kobayların gençlere göre doku vitamin C düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Grimble ve Hughes, 1968). Çalışmada elde edilen bulgular ile daha önceki çalışmaların bulguları arasındaki farklılıkların, çalışmalarda kullanılan hayvan türlerinin, tüketilen yem ve yemin bileşiminin farklı olmasından kaynaklanabilir. Nitekim, Kaplan ve Gönül (2010), sınırlı diyet uygulayarak stres oluşturdıkları kobaylara vitamin C takviyesinin beyin ve karaciğer vitamin C düzeylerini artırırken, kalp ve böbrek vitamin C düzeylerini etkilemediğini bulmuşlardır. Yaşla birlikte dokularda meydana gelen metabolik faaliyetlerde ve serbest radikal maruziyetindeki artış, dokuların vitamin C gereksinimlerini de artırabilir. Nitekim strese maruz kalmanın dokuların vitamin C gereksinimlerini artırdığı bildirilmektedir (Kaplan ve Gönül, 2010).

Dokularda vitamin C düzeylerinin belirlenmesi; vitamin C yetersizliklerinin tespiti ve vitamin C yetersizlikleriyle ilgili fizyolojik problemlerin araştırılmasına yeni bir yaklaşım sağlanmasına imkan sunabilmektir. Çalışmada; yaşlı hayvanların doku vitamin C düzeylerinin gençlere göre yüksek olması, yaşla birlikte vitamin C'nin dokulara dağılımında bir artışın olabileceğine yönelik daha önceki bildiri (Covenas vd., 2015) desteklemektedir. Bu bulgu, vitamin C'nin vücudun serbest radikal hasarını azaltarak çoğu hastalığa karşı koruyucu etki göstermesi (Uğur vd., 2020) ve yaşla birlikte serbest radikal üretiminin artması neticesinde oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine

kayması (Luo vd., 2020) nedeniyle yaşla birlikte dokuların vitamin C biriktirme mekanizmalarında bir artışın olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, çalışmada takviyeye yönelik bulgular; sıçanlarda yaşlandıkça doku vitamin C düzeylerinde kademeli bir artış olduğunu, ancak bu artışa oral takviyesinden fayda görebilecek dokuların yetişkin erkek ve dişilerin böbrek dokusu ile yaşlı erkeklerin kalp dokusu dışında bir etkisinin olmayacağını ileri sürmektedir. Doku vitamin C birikimi üzerindeki SVCT'lerin etkisi (Rose, 1988) dikkate alınırsa, yaşla birlikte bu taşıyıcıların ekspirasyon düzeylerinin dokularda artması beklenebilir. Bununla birlikte, çalışmada, genç hayvanların böbrek dokusu ile yaşlı erkeklerin kalp dokusu vitamin C düzeyleri hariç, takviye vitaminin dokularda ek bir artışa yol açmamış olması, doku SVCT taşıyıcılarının ekspirasyonunda takviyenin etkisinin daha düşük olacağına işaret etmektedir. Nitekim, oral yolla yüksek düzeyde vitamin C alınımının, bağırsak epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde SVCT1 taşıyıcı reseptör ekspirasyon düzeyinde bir azalmaya yol açtığı gözlenmiş ve bunun da vitamin C'nin bağırsaklardan emiliminin düşük olmasına yol açtığı belirtilmiştir (MacDonald vd., 2002). Çalışmada gözlenen yaşla birlikte doku vitamin C düzeylerindeki artışın, yaşlıların dokularında antioksidan savunma sistemlerinin iyileşmesine yol açacağı söylenebilir. Bununla birlikte, vitamin C takviyesinin dokuların vitamin C düzeylerinde önemli bir etkiye yol açmaması; bu antioksidan savunma sistemindeki iyileşmenin sıçanlarda, oral takviyeden daha ziyade endojen sentez düzeyine bağımlı olacağını ileri sürmektedir. Yaşlılarda vitamin C'nin doku birikimini yöneten mekanizmaların oynadığı fizyolojik rolün yanı sıra beslenme ve endojen mevcudiyetinin dengesinin de öneminin ortaya konmasına yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın bulguları, endojen vitamin C sentezine sahip sağlıklı sıçanlarda dokuların, yaşam boyunca vitamin C'yi tutma yeteneklerini koruduğunu ve hatta arttırdığını ancak, vitamin C takviyesinin, bölgesel dağılım modelinin önemini yansıtan ilgili dokuya bağlı olduğunu göstermektedir. Bu önemlidir, çünkü vitamin C'nin dokulara farklı dağılımının, yalnızca bu vitaminin sağlıklı sıçanların dokularında farklı dağılım modellerinden kaynaklandığı anlamına gelir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, vitamin C'nin sağlıklı memeli dokularındaki birikimine yaş ve cinsiyetin

etkisi hakkında daha az bilgi bulunması nedeniyle, bu çalışmada sağlıklı yaşlı sıçanların kalp, böbrek ve karaciğerlerinde gözlenen vitamin C düzeylerindeki artışın, spesifik ve fizyolojik fonksiyonel rolleri bilinmemektedir. Bununla birlikte, bu bulgunun muhtemel bir izahı, yaşlanmaya bağlı olarak vücutta artan serbest radikallerin saldırısından korunmak için dokuların nonenzimatik bir antioksidan olan vitamin C'ye gereksinimlerinin artmasından kaynaklanmış olabilir. Nitekim, yaşlanmaya bağlı vücutta serbest radikal üretiminin arttığı bildirilmektedir (Luo vd., 2020). Antioksidan özelliklerinden dolayı vitamin C, çeşitli bozuklukların önlenmesi ile ilişkilendirilmiş ve ROS ve nitrik oksit ile etkileşimleri nedeniyle multipl skleroz tedavisinde test edilen ilaç adayının (GENES) bir bileşeni olarak kullanılmıştır (Mangas vd., 2009). Toksik maddelere maruz kalma ile çeşitli stres şartları (nakil, yer değişiklikleri, ısı vb.), organların ağırlığında ve vitamin dağılımında değişken bir yanıtı neden olabilir. Nitekim, vücudun stres şartları altında (Avcı vd., 2008) ve bakır toksikasyonuna bağlı olarak (Svirbely, 1939) vitamin C gereksiniminin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilen verilerin, organların metabolizmasına ilişkin bilgilerimizin genişletilebilmesi ve vitamin C'nin doku gereksinimleri hakkında bilgi verebilir.

Vitamin C'nin enfeksiyon durumlarında vücut gereksinim düzeyinin artması ve diğer nonenzimatik antioksidanların inaktivasyonunun önlenmesi gibi fonksiyonları göz önüne alınırsa (Han vd., 2018), çalışmada yaşlı hayvanların dokularında vitamin C düzeylerinde gözlenen artış; vitamin C'nin yaşla birlikte artan doku kullanımına işaret etmektedir. Bu bulgunun, yaşla birlikte dokuların metabolik faaliyetlerindeki ve serbest radikallerin yol açtığı oksidatif hasardaki artışa (Luo vd., 2020) karşı dokuların etkili bir şekilde korunmasında ve doku metabolik bozukluklarında vitamin C'nin fizyolojik rolüne yönelik yeni bakış açıları kazandırabileceği söylenebilir. Bu anlamda, yaşlılarda vitamin C'nin yokluğu veya eksikliği ile dokularda metabolik bozuklukların gelişimi arasında bir ilişki olduğu öne sürülebilir. Nitekim, psikolojik bozuklukların, davranışsal anormalliklerin ve hormonal dengesizliklerin yaşın ilerlemesiyle birlikte artmasında, vitamin C yetersizliklerine bağlı nöroendokrin-bağışıklık dengesindeki bir bozulmanın da rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Carr vd., 2017). Bununla birlikte, çalışmada, yaşlı hayvanlara vitamin C takviyesinin doku vitamin C düzeylerinde ilave bir artışa yol

açmaması, bu çalışmada kullanılan sıçanların endojen senteze sahip olmaları ve doku gereksinimlerini yeterli sentezle karşılayabilmelerinden kaynaklanabilir. Bu durum, endojen senteze sahip olmayan insan ve kobaylara vitamin C takviyesinin, yaşla birlikte dokularda meydana gelen metabolik faaliyetlerdeki artışa bağlı olarak dokuların vitamin C gereksinimlerinde, yaşlılarda gözlenen hastalıkların seyrini değiştirmede ve potansiyel terapötik etki göstermede nasıl bir etkiye yol açacağına yönelik sorunun oluşmasına yol açmaktadır. Nitekim, kobaylarda yapılan bir çalışmada (Sogaard vd., 2014); 21 gün boyunca vitamin C içermeyen bir diyetle beslenen hayvanların karaciğer vitamin C seviyelerinin yeterli vitamin C içeren diyetle beslenenlerinkinden 60-100 kat daha düşük olarak yaklaşık 26 nmol/g ve böbrek seviyelerinde ise 50 kattan daha fazla düşürerek yaklaşık 13 nmol/g civarına düştüğü gözlenmiştir. Benzer şekilde, Kaplan ve Gönül (2010), sınırlı diyet uygulayarak stres oluşturdıkları kobaylara vitamin C takviyesinin beyin ve karaciğer vitamin C düzeylerini artırırken, kalp ve böbrek vitamin C düzeylerini etkilemediğini bulmuşlardır.

Çalışmada, sağlıklı sıçanların yaşa bağlı olarak doku vitamin C düzeylerinde değişimlerin olması, vitamin C'nin doku homeostatik regülasyonunda olası bir rolünün olduğunu düşündürmektedir. Belirli dokularda vitamin C düzeyindeki tercihli artışın, hücrelerdeki vitamin C taşıyıcılarına ve bunların ekspirasyon düzeylerine bağlı olduğu bildirimi (Carr, 2020) dikkate alınırsa, çalışmada yaşa bağlı olarak incelenen dokuların hepsinde vitamin C düzeyindeki artışın, yaşla birlikte tüm dokularda dolaşımdan dokulara vitamin C girişini sağlayan taşıyıcıların miktarında bir artış olduğunu göstermektedir. Nitekim, insanlarda SVCT'lerin dağılım ve kimyasal özelliklerine (afinite ve kapasite) dayalı olarak; SVCT1' in, besin kaynaklarından absorpsiyonunda önemli bağırsak alımında ve süzüntüden yeniden absorpsiyonunu sağlayan böbrek geri alımında rol oynayan ana taşıyıcı olduğu, böylece sistemik vitamin C homeostazını düzenlediği, SVCT2'nin ise kandan ve hücre dışı sıvılardan dokulara vitamin C taşınmasını yönettiği bildirilmektedir (Tveden-Nyborg, 2021). Bu çalışmada kullanılan hayvanların endojen senteze sahip olmaları nedeniyle vücut vitamin C homeostazında önemli fonksiyonlara sahip SVCT taşıyıcılarının dağılımı ve ekspirasyonlarında farklılıklar içermesi beklenebilir. Çalışmanın bulguları, sıçanlarda; insanlardaki sistemik

vitamin C homeostazını düzenlenmesinde bağırsak ve böbrekte bulunan SVCT1 yerine, dokulara vitamin C girişini sağlayan SVCT2'lerin daha yüksek ekspirese oldukları ve bu ekspirasyon düzeylerinin yaşla birlikte dokularda yükseldiğine işaret edebilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmada elde edilen sonuçlar; her ne kadar bu çalışmada kan vitamin C düzeylerine bakılmamış olmasına rağmen, sadece kan düzeyinin vitamin C' nin doku düzeyi veya içeriğinin bir belirteci olarak kullanılamayacağına, dokuların doygunluk derecelerinin farklı olduğuna ve oral takviye ile sağlıklı sıçanlarda doku vitamin C düzeylerinin artırılmayacağına işaret etmektedir. Bu da, vitamin C yetersizliklerinin tespiti ve vitamin C yetersizlikleriyle ilgili fizyolojik problemlerin araştırılmasında dokularda vitamin C düzeylerinin belirlenmesinin de önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmada yaşla birlikte doku vitamin C düzeylerinde gözlenen artışın, dokuların vitamin C kullanım düzeylerinin yaşın ilerlemesiyle birlikte arttığına ve günlük gereksinim düzeylerinin de yükseldiğine işaret etmektedir. Bu da yaşlanmanın dokuların vitamin C' ye olan ihtiyacını etkilediğine ve endojen sentezi olmayan insanlarda yaşın ilerlemesiyle birlikte vitamin C için yeterli günlük alım düzeyinin önerilenden daha yüksek olabileceğine işaret edebilir. Bu çalışmada, sıçanlara oral vitamin C takviyesine yönelik elde edilen verilerin; vitamin C' nin farklı yaşlardaki dokuların metabolizmasına etkileri ve kronik hastalıklarla ilişkileri üzerine bilgilerimizin genişletilebilmesi, yetişkin ve yaşlıların günlük vitamin C gereksinimlerindeki farklılıkların belirlenmesi ile yaşlılarda vitamin C' nin doku gereksinimleri ve dokuların dejeneratif değişikliklerindeki rolü hakkında bilgi verebileceği kanaatine varıldı.

6. KAYNAKLAR

Aghajanian, P., Hall, S., Wongworawat, M.D., Mohan, S. (2015). The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments. J. Bone Miner. Res. 2015, 30, 1945–1955.

Agus, D.B., Gambhir, S.S., Pardridge, W.M., Spielholz, C., Baselga, J., Vera, J.C., Golde, D.W. (1997). Vitamin C crosses the blood-brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters. J Clin Invest, 100:2842-2848.

Ağırbaş, Ö., Kishalı, N.F., Kıyıcı, F. (2015). Yoğun Egzersizle Oluşan Oksidatif Stres Ve DNA Hasarı Üzerine Askorbik Asidin Etkisi. Ankara Üniv Spor Bil Fak, 13 (1), 65-72.

Ateş, M., Çakıroğulları G. (2010). Akuakültürde Vitamin-C Askorbik Asit Kullanımı ve Önemi. Ziraat Mühendisliği, (355), 22-27.

Avcı G., Küçükkurt İ., Fidan A.F., Eryavuz A., Aslan R., Dünder Y. (2008). Nakil işlemine tabi tutulan koyunlarda vitamin C ve ksilazin uygulamasının kortizol ve lipid peroksidasyon ile bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 22(3), 147-152

Bánhegyi, G., Braun, L., Csala, M., Puskás, F., Mandi, J. (1997). Ascorbate metabolism and its regulation in animals. Free Radic Biol Med, 23:793-803.

Başpınar, N. (1988). Askorbik Asit ve Metabolizması, S. Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Semineri, KONYA.

Başpınar, N., Serpek, B. (1993). İneklerde oestrus siklusu boyunca vitamin C ve kolesterol değerlerindeki değişimler. Hayvancılık Araştırma Dergisi, 3,1,39-42.

Başğmez M., Eryavuz A., (2021). The Effect of Orally High Dose Vitamin C Supplementation on Serum Vitamin C, Leptin and Cortisol Parameters in Rats. Kocatepe Vet J., 14(3):339-345.

Baysal, A., (2018) Beslenme. Hatipoğlu Yayınları, Ankara.

Belin, S., Kaya, F., Burtey, S., Fontes, M. (2010). Ascorbic acid and gene expression: another example of regulation of gene expression by small molecules. *Curr Genomic*, 11:52-57.

Bessey, O.A., King C.G. (1933). The Distribution Of Vitamin C In Plant And Animal Tissues, and Its Determination. *J. Biol. Chem.*, 103:687-698.

Bhand, D.V., Patwardhan, A.V. (2015). Statistical optimization of L-ascorbic acid production by *Xanthomonas campestris* MTCC 2286 using sucrose as a cheap carbon source. *J Biochem Technol*, 6(1): 922-928.

Bokov, A.F., Ko, D., Richardson A. (2009). The effect of gonadectomy and estradiol on sensitivity to oxidative stress. *Endocr Res.*, 34: 43-58.

Borrás, C., Sastre, J., Garcia-Sala, D., Lloret, A., Pallardó, F.V., Viña, J. (2003). Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Radic Biol Med.*, 34: 546-552.

Cadenas, S., Rojas, C., Barja, G. (1998). Endotoxin Increases Oxidative Injury to Proteins

Carr, A.C., Frei, B. (1999). Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 69:1086-1107.

Carr, A.C., Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/nu9111211>

Carr, A. C. (2020). A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Critical Care*, 24(1), 1-2.

Carr, A.C., Lykkesfeldt, J. (2021). Discrepancies in Global Vitamin C Recommendations: A Review of RDA Criteria and Underlying Health Perspectives. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 61, 742–755

Carr, A.C., Bozonet, S.M., Pullar, J.M., Simcock, J.W., Vissers, M.C. (2013). Human skeletal muscle ascorbate is highly responsive to changes in vitamin C intake and plasma concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.*, 97, 800–807.

Camarena, V., Wang, G. (2016). The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci*, 73(8): 1645-1658.

Cameron E., Pauling L., Leibovitz B. (1979). Ascorbic acid and cancer. *Cancer research*, 39: 663-681

Chen, J.Y., Chu, C.C., So, E.C., Hsing, C.H., Hu, M.L. (2006). Treatment of postherpetic neuralgia with intravenous administration of vitamin C. *Anesth Analg*, 103: 1616-7.

Chuin, A., Labonté, M., Tessier, D., Khalil, A., Bobeuf, F., Doyon, C.Y., Rieth, N., Dionne, I.J. (2009). Effect of Antioxidants Combined to Resistance Training on BMD in Elderly Women: A Pilot Study. *Osteoporos. Int.*, 20, 1253–1258.

Coker S.J., Smith-Díaz C.C., Dyson R.M., Vissers, M.C.M., Berry M.J. (2022). The Epigenetic Role of Vitamin C in Neurodevelopment. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 1208. <https://doi.org/10.3390/ijms23031208>

Coulter, T.O. (1989). *Food The Chemistry of Its Components*. The Royal Society of Chemistry. 325p. LONDON.

Çakır Atabek, H., Özdemir, H. (2010). C Vitamini İlavesinin Egzersiz Performansına ve Kas Hasarına Etkisi. *BESBD*, 5(2).

Covenas R., Gonzalez-Fuentes J., Rivas- Infante E. (2015). Developmental study of vitamin C distribution in children's brainstems by immunohistochemistry. *Ann Anat.*, 201:65-78.

Davies H.E., Davies J.E., Hughes R.E., Jones E. (1984). Studies on the absorption of L-xyloascorbic acid (vitamin C) in young and elderly subjects. *Human nutrition. Clinical Nutrition*, 38(6):469-471. PMID: 6542908

Dennehy, C., Tsourounis, C.A. (2010). Review of Select Vitamins and Minerals Used by Postmenopausal Women. *Maturitas*, 66, 370–380.

del Rocío Gómez-García, M., Ochoa-Alejo, N. (2016). Predominant role of the L-galactose pathway in L-ascorbic acid biosynthesis in fruits and leaves of the *Capsicum annuum* L. chili pepper. *Braz J Bot*, 39(1): 157-168.

Devaki, S.J., Raveendran, R.L. (2017). *Vitamin C: Sources, Functions, Sensing and Analysis*; IntechOpen: London, UK, ISBN 978-953-51-3422-0.

Diliberto, E.J., Menniti, F.S., Knoth, J., Daniels, A.J., Kizer, J.S. (1987). Viveros OH. Adrenomedullary chromaffin cells as a model to study the neurobiology of ascorbic acid:from monooxygenation to neuromodulation. *Ann N Y Acad Sci.*, 498:28-53.

Dosedel, M., Jirkovský, E., Macáková, K., Krčmová, L.K., Javorská, L., Pourová, J., Mercolini, L., Remião, F., Nováková, L., Mladěnka, P. (2021). Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*, 13, 615.

Du, J., Cullen, J.J., Buettner, G.R. (2012). Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 443–457.

Duarte, T.L., Lunec, J. (2005). When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novelactionsand reactions of vitamin C. *FreeRadicRes*, 39;671-686.

Dursun Çapar, T. Gıdalarda Askorbik Asit Tayini, Gıda Analiz ve Teknolojisi Laboratuvar Föyü. Erciyes Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü.

Djurasevic G., Vince I., Atanackovic O. (2008) *AJ*, 136, 767

Drouin, G., Godin, J.R., Pagé, B. (2011). The genetics of vitamin C loss in vertebrates. *Curr. Genom*, 12, 371–378.

Eck, P., Erichsen, H.C., Taylor, J.G., Yeager, M., Hughes, A.L., Levine, M., Chanock E. (2004). Comparison of the genomic structure and variation in the two human sodium-dependent vitamin C transporters, SLC23A1 and SLC23A2. *Hum Genet*, 115:285-294.

Eitenmiller, R.R., Landen Jr, W., Ye, L. (2016). *Vitamin analysis for the health and food sciences*. CRC Press (second edition), 664 pp.

Fain, O. (2005). Musculoskeletal Manifestations of Scurvy. *Jt. Bone Spine*, 72, 124–128.

Ferris D.C. (1995). Gender differences in cerebral ascorbate levels and ascorbate loss in ischemia. *Neuroreport*. [PubMed: 7579130]

Fernandes, G. S. A., Fernandez, C. D. B., Campos, K. E., Damasceno, D. C., Anselmo-Franci, J. A., & Kempinas, W. D. G. (2011). Vitamin C partially attenuates male reproductive deficits in hyperglycemic rats. *Reprod. Biol. Endocrin*, 100;1–9.

Finck, H., Hart, A.R., Jennings, A., Welch, A.A. (2014). Is There a Role for Vitamin C in Preventing Osteoporosis and Fractures? A Review of the Potential Underlying Mechanisms and Current Epidemiological Evidence. *Nutr. Res. Rev.*, 27, 268–283.

Francis, S., Delgoda, R., Young, R. (2012). Effects of embryonic exposure to α -lipoic acid or ascorbic acid on hatching rate and development of zebrafish (*Danio rerio*). *Aquac. Res.*, 43, 777–788.

Fukushima, R., Yamazaki, E. (2010). Vitamin C requirement in surgical patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13: 669-76.

Gadient, M., Wegger, I. (1984). Ascorbic Acid in Intensive Animal husbandry Annual Report of the Sterility Research Institute, Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, 27: 1-44.

Gülenç, S., Nebioğlu, S. (1986) Oral Askorbik Asidin Sigara Kullanımına Bağlı Olarak Lökosit ve Plazmadaki Dağılımı, Ankara Ecz. Fak. Der., 16,31.

Granger, M., Eck, P. (2018). Dietary vitamin C in human health. Adv. Food Nutr. Res., 83, 281–310, doi:10.1016/bs.afnr.2017.11.006.

Grimble, It, F., Hughes, R. E. (1967). Experientia, 23, 362.

Grunewald, R.A. (1993). Ascorbic acid in the brain. Brain Res Rev.,18:123-133.

Han, S. N., Wu, D., Ha, W. K., Beharka, A., Smith, D. E., Bender, B. S., & Meydani, S. N. (2000). Vitamin E supplementation increases T helper 1 cytokine production in old mice infected with influenza virus. Immunology, 100(4), 487-493. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00070.x>

Harrison, F.E., May, J.M. (2009). Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. Free Radic Biol Med.,46:719-730.

Harrison, F. E. (2012). A Critical Review of Vitamin C for the Prevention of Age-Related Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. doi: 10.3233 / JAD-2012-111853.

Hediger, M.A. (2002). New view at vitamin C. Nat Med., 8:445-446.

Hemilä, H., Louhiala, P. (2007). Vitamin C may affect lung infections.100(11):495-8. DOI:10.1177/014107680710001109.

Hornig, D., WEBER, F., WISS, O. (1973). Site of İntestinal Absorption of Ascorbic Acid in Guinea Pigs and rats. Biochemical and Biophysical Research Communications. 52 (1), 168-172.

Hugh, D., Grennan, A., Abugila, M.A., Weinkoue, C. (1987). Ascorbic acid as an antioxidant in measurements of catecholamines in plasma. Clin Chem., 33(4):569-71.

in Guinea Pig Liver: Protection by Dietary Vitamin C. *Pharmaco.Toxicol.*, 82; 11-18.
Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr. Clin. Care.* 2002;5:66-74.

İnt.Kyn.1,https://www.synlab.com.tr/fileadmin/standortseiten/synlab_tr/pdf/SYNLAB_VITAMIN_C__ASKORBIK_ASIT_.pdf. 04.01.2020.

İmik, H., Doğan Tuncer, Ş. (1997). Hayvan Beslemede Askorbik Asidin Önemi. *Lalahan Hay. Arast. Enst. Derg.* 37 (1) 109-129.

Jungert, A., Neuhauser-Berthold, M. (2015). The lower vitamin C plasma concentrations in elderly men compared with elderly women can partly be attributed to a volumetric dilution effect due to differences in fat-free mass. *Br. J. Nutr.*, 113, 859–864.

Kashiouris, M.G., L'Heureux, M., Cable, C.A., Fisher, B.J., Leichtle, S.W., Fowler, A.A. (2020). The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients.* 12(2).

Kanazi, G.E., El-Khatib, M.F., Yazbeck-Karam, V.G., Hanna, J.E., Masri, B., Aouad, M.T. (2012). Effect of vitamin C on morphine use after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth*, 59: 538-43.

Kaplan, B., Gönül, B. (2010). C vitamini Uygulamalı Kısıtlı Gıda Alımının Bazı Dokuların C vitamini Düzeylerine Etkisi. *Maltepe Tıp Dergisi.* Cilt:2 Sayı:2.

Kelsey, T.W., Li, L.Q., Mitchell, R.T., Whelan, A., Anderson, R.A. (2014). A Validated Age-Related Normative Model for Male Total Testosterone Shows Increasing Variance but No Decline after Age 40 Years. *PLoS ONE* 9(10): e109346. doi:10.1371/journal.pone.0109346

Kırca, A., Cemeroğlu, B. (2001). Askorbik Asit Degrasyon Mekanizması. *Ankara Üniversitesi. Ziraat Fakültesi, Gıda mühendisliği Bölümü.* 26(4): 233-242.

Kume-Kick, J., Ferris, D.C., Russo-Menna, I., Rice, M.E. (1996). Estrogen-dependent modulation of rat brain ascorbate levels and ischemia-induced ascorbate loss. *Brain Research.* 738, 8–14. 10.1016/0006-8993(96)00744-5

Lack, J.A., Stuart-Taylor, M.E. (1997). Calculation of drug dosage and body surface area of children. *Br J Anaesth* 78, 601-605

Lee, D., Hwang, W., Artan, M., Jeong, D., Lee, S. (2015). Effects of nutritional components on aging, Review. *Aginc cell*, 14;8-16.

Leite, G.A.A., Barros, J.W.F., Martins, A.C., Anselmo-Franci, J.A., Barbosa, F., Kempinas, W.G. (2019). Ascorbic acid supplementation ameliorates testicular hormonal signaling, sperm production and oxidative stress in male rats exposed to rosuvastatin during prepuberty. *J.Appl.Toxicol.*, 39; 305-321.

Levine, Mark. (1986). New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Eng J Med.*, 3:892-902.

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., Padayatty, S.J., Espey, M.G. (2011). Vitamin C: A concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Adv. Nutr.*, 2, 78–88.

Lindblad, M., Tveden-Nyborg, P., Lykkesfeldt, J. (2013). Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients*, 5, 2860–2879.

Lundberg, J.O., Weitzberg, E., Gladwin, M.T. (2008). The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 7, 156–167.

Luo M., Zeng L., Liang G. (2020). Can Dietary Intake of Vitamin C-Oriented Foods Reduce the Risk of Osteoporosis, Fracture, and BMD Loss? Systematic Review With Meta-Analyses of Recent Studies. *Feb 3;10:844*. doi: 10.3389/fendo.2019.00844

Lykkesfeldt, J., Poulsen, H.E. (2010). C vitamini takviyesi faydalı mı? Randomize kontrollü çalışmalardan öğrenilen dersler. Br J Nutr., 103 , 1251 - 1259.

MacDonald, L., Thumser, A.E., Sharp, P. (2002). Decreased expression of the vitamin C transporter SVCT1 by ascorbic acid in a human intestinal epithelial cell line. Br. J. Nutr. 87, 97-100.

Meredith, M.E., Harrison, F.E., May, J.M. (2011). Differential regulation of the ascorbic acid transporter SVCT2 during development and in response to ascorbic acid depletion. Biochem Biophys Res Commun, 414:737-742.

Linster, C.L., Van Schaftingen, E. (2007). Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. FEBS J., 274, 1–22, doi:10.1111/j.1742-4658.2006.05607.x.

Molina, J.R., Yang, P., Cassivi, S.D. (2008). Schild SE and Adjei AA. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc., 83: 584-594.

Moores, J. (2013). Vitamin C: A woundhealingperspective. Br. J. Community Nurs., 18; S6–S11.

Moretti, M., Fraga, D.B., Rodriques, A.L.S. (2017). Preventive and therapeutic potential of ascorbic acid in neurodegenerativediseases. CNS Neurosci. Ther., 23; 921-929.

Mostafa, Sei, D., Garner, D.D., Garret, L., Whaley, R.F., el-Sekate, M., Kiker, M. (1979). Beneficial effects of vitamin C on risk factors of cardiovascular disease. J Egypt Public Health Assoc, 64(1-2):123-33.

Murata, A., Gkuka, S., Kyouka, F., Teruya, K., Yoshifumu, H. (1989). Lower levels of vitamin C In plasma and urine of Japanese male smokers. Int J Vit Nutr Res., 59.184–9.

Murata, A. (1991). Smoking and vitamin C. World Rev Nutr Diet, 64:31-57

Nagayama, H., Hamamoto, M., Ueda, M., Nito, C., Yamaguchi, H., Katayama, Y. (2004). The effect of ascorbic acid on the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*, 27:270-273.

Naidu, K.A. (2003). Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr., J.*, 2, 7.

Nathani, M.G., Bhai, I., Nath N., Dagainawala, H.F., Nath, M.C. (1972). Effect of corticotropin on ascorbic acid metabolism in rats. *Metabolism*, 20,1036-1043. 10.1016/0026-0495(71)90027-8

Nathani, M.G., Nath, M. (1972). Sıçanlarda kortikosteroidlerin askorbik asit metabolizması üzerine etkisi. *Metabolizma*, 21, 779-786. 10.1016/0026-0495(72)90125-4

Özden, E., Çelik, C. (1993). Vitamin C'nin Metabolik Ve Klinik Önemi, Yeni Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 13(3):200-10

Patnaik, B.K., Kanungo, M.S. (1966). Ascorbic acid and aging in the rat. Uptake of ascorbic acid by teeth and concentration of various forms of ascorbic acid in different organs. *Biochem. J.*, 100, 59–62.

Pearson, J.F., Pullar, J.M., Wilson, R., Spittlehouse, J.K., Vissers, M.C.M., Skidmore, P.M.L., Willis, J., Cameron, V.A., Carr, A.C. (2017). Vitamin C Status Correlates with Markers of Metabolic and Cognitive Health in 50-Year-Olds: Findings of the CHALICE Cohort Study. *Nutrients*, 9, 831; doi:10.3390/nu9080831.

Puty, B., Maximino, C., Brasil, A., da Silva, W.L.L., Gouveia, Jr, A., Oliveira, K.R.M., Batista, E.D.J.O., Crespo-Lopez, M.E., Rocha, F.A.F., Herculano, A.M. (2014). Ascorbic acid protects against anxiogenic-like effect induced by methylmercury in zebrafish: Action on the serotonergic system. *Zebrafish*, 11, 365–370

Pappenberger, G., Hohmann, H.P. (2013). Industrial production of L-ascorbic acid (vitamin C) and D-isoascorbic acid. *Biotech Food and Feed Adv*, 143: 143-188.

Pardeu, S.L., Thaxton, J.P. (1986). Ascorbic Acid in poultry: A Review. *World's Poultry Science Journal*, 42: 107-123.

Rautiainen, S., Lindblad, B.E., Morgenstern, R., Wolk, A. (2010). Vitamin C supplements and the risk of age-related cataract: A population-based prospective cohort study in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 91(2):487-493.

Rebec, G.V., Pierce, R.C. (1992). A vitamin as neuromodulator ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission. *Prog Neurobiol*, 43:537-565.

Rice, M.E. (2000). Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends Neurosci*, 23:209-216.

Robea, M.A., Jijie, R., Nicoara, M., Plavan, G., Ciobica, A.S., Solcan, C., Audira, G., Hsiao, C.-D., Strungaru, S.A. (2020). Vitamin C Attenuates Oxidative Stress and Behavioral Abnormalities Triggered by Fipronil and Pyriproxyfen Insecticide Chronic Exposure on Zebrafish Juvenile. *Antioxidants*, 9, 944.

Rose, R.C. (1988). *Biochim. Biophys. Acta* 947, 335–366.

Rosa, K.A., Gadotti, V.M., Rosa, A.O., Calixto, J.B., Santos, A.R. (2005). Evidence for the involvement of glutamatergic system in the antinociceptive effect of ascorbic acid. *Neurosci Lett.*, Cilt 381, Sayılar 1-2

Rumsey, S.C., Kwon, O., Xu, G.W., Burant, C.F., Simpson, I., Levine, M. (1997). Glucose transporter isoforms GLUT1 and GLUT3 transport dehydroascorbic acid. *J. Biol. Chem.*, 272, 18982–18989.

Samur, G. (2008). *Vitaminler Mineraller ve Sağlığımız. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 1. Basım, Sayfa:19*

Sartor, Z., Kesey, J., Dissanaik, S. (2015). The effects of intravenous vitamin C on point-of-care glucose monitoring. *J. Burn Care Res.*, 36, 50–56.

Sastre, J., Aseni, M., Gasco, E., Pallardo, F.V., Ferrero, J.A., Frukawa, T., Vina, J. (1992). Exhaustive Physical Exercise Causes Oxidation of Glutathione Status in Blood, Prevention by Antioxidant Administration. *Amer. J. Physiol.* 1992; 263, R 992.

Sauberlich, H.E. (1994). Pharmacology of vitamin C. *AnnuRevNutr.*, 14:371–391.

Sevidge, L.A., Verlangieri, J. (1991). Inhibition of arylsulfatase B by ascorbic acid. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*; 73(2):253-6.

Shivavedi, N., Tej, G.N.V.C., Neogi, K., Nayak, P.K. (2019). Ascorbic acid therapy: A potential strategy against comorbid depression-like behavior in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacot.*, 109; 351-359.

Svirbely, J.L., (1939). Vitamin C studies in the rat. The effect of copper and various organic substances.

Spector, R. (2009). Nutrient transport systems in brain: 40 years of progress. *J Neurochem*, 111:315-320.

Sotomayor, C.G., Bustos, N.I., Yepes-Calderon, M., Arauna, D., de Borst, M.H., Berger, S.P., Rodrigo, R., Dullaart, R.P.F., Navis, G.J., Bakker, S.J.L. (2021). Plasma vitamin C and risk of late graft failure in kidney transplant recipients: Results of the transplantlines biobank and cohort study. *Antioxidants*, 10, 631. <https://doi.org/10.3390/antiox10050631>

Sogaard, D., Lindblad, M.M., Paidi, M.D., Hasselholt, S., Lykkesfeldt, J. (2014). In vivo vitamin C deficiency in guinea pigs increases ascorbate transporters in liver but not kidney and brain. *Jul;34(7):639-45*.doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.004.

Svirbely, J.L. (1939). Vitamin C studies in the rat. The effect of copper and various organic substances.

Tannebaum, S.R., Young, V.R., Archer, M.C. (1985). Vitamins and Minerals. In 'Food Chemistry'' O.R. Fennema (Edt.) pp. 478-543.

Taylor, E.N., Stampfer, M.J., Curhan, G.C. (2004). Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Men: New Insights after 14 Years of Follow-Up. *J. Am. Soc. Nephrol*, 15, 3225–3232.

Travica, N., Ried, K., Sali, A., Scholey, A., Hudson, I., Pipingas, A. (2020). Vitamin C status and cognitive function: A systematic review. *Nutrients*, 9, 960.

Tsao, C.S., Young, M. (1989). Effect of dietary ascorbic acid on levels of serum mineral nutrients in guinea pigs. *Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*, 59(1):72-76

Tsukaguchi, H., Tokui, T., Mackenzie, B., Berger, U.V., Chen, X.Z., Wang, Y.X. (1999). A family of mammalian Na⁺-dependent l-ascorbic acid transporters. *Nature*, 399:70-75

Tveden-Nyborg, P. (2021). Vitamin C Deficiency in the Young Brain—Findings from. *Nutrients*, 13, 1685. [https://doi.org/ 10.3390/nu13051685](https://doi.org/10.3390/nu13051685)

Uğur, H., Eker, S., Çatak, J., Yaman, M. (2020). Vitamin C ve Hastalıklar Üzerine Etkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (19), 746-756.

Vandamme, E.J., Revuelta, J.L. (2016). Industrial biotechnology of vitamins, biopigments, and antioxidants. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim, 578 pp.

Verrax, J., Calderon, B. (2008). The controversial place of vitamin C in cancer treatment. *Biochem Pharmacol*, 76:1644-1652.

Vissers, M.C.M., Das, A.B. (2018). Potential Mechanisms of Action for Vitamin C in Cancer: Reviewing the Evidence. doi: 10.3389/fphys.2018.00809.

Visser, M.C.M., Bozonet, S.M., Pearson, J.F., Braithwaite, L.J. (2011). Dietary ascorbate intake affects steady state tissue concentrations in vitamin C-deficient mice: Tissue deficiency after suboptimal intake and superior bioavailability from a food source (kiwifruit). *Am. J. Clin. Nutr.*, 93, 292–301.

Wartanowicz, M., Ziemiński, S. (1984). Effect of ageing process on the content of certain vitamins in rat serum and liver. *Acta Physiol. Pol.*, 35; 338-345.

Wenk, C., Fenster, R., Völker, L. (1992). Ascorbic acid in domestic animals. Proceedings of the 2nd Symposium Kartause Ittingen, Switzerland. 9th-12th October, 1990. Printed in Switzerland. 519 p.

Yavorsky, M., Almaden, P., King, C.G. (1934). The vitamin C content of human tissues. *Journal of Biological Chemistry*, 106:525

Yussif, M.N. (2018). Vitamin C, Periodontology Department, MSA University, Giza, Egypt
DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.81783>.

Zhou, J., Du, G., Chen, J. (2012). Metabolic engineering of microorganisms for vitamin C production. *Reprogramming Microbial Metabolic Pathways*, Springer, 241-259.

Zhao, F.Q., Keating, A.F. (2007). Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr. Genomics*, 8, 113–128.