

**FARKLI YAŞ VE CİNSİYETTEKİ SIÇANLARDA
VİTAMİN C TAKVİYESİNİN IL-1 β , IL-6, TNF- α
İLE TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN
DURUMA ETKİSİ**

Mehmet BAŞEĞMEZ
Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Tez No: 2022-003

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**FARKLI YAŞ VE CİNSİYETTEKİ SIÇANLARDA VİTAMİN C
TAKVİYESİNİN IL-1 β , IL-6, TNF- α İLE TOTAL OKSİDAN VE
ANTIOKSİDAN DURUMA ETKİSİ**

**Hazırlayan
Mehmet BAŞEĞMEZ**

**Danışman
Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ**

**Tez No: 2022-003
AFYONKARAHİSAR**

**Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: "19.SAĞ.BİL.20"**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı'nda** Mehmet BAŞEĞMEZ tarafından hazırlanan “Farklı Yaş ve Cinsiyetteki Sıçanlarda Vitamin C Takviyesinin IL-1 β , IL-6, TNF- α ile Total Oksidan ve Antioksidan Duruma Etkisi” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 28/03/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Zafer DURGUN

Üye

Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Üye

Prof. Dr. Recep ASLAN

Üye

Prof. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Sinan KANDIR

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.

28/03/2022

Mehmet BAŞEĞMEZ

ÖZET

Farklı Yaş ve Cinsiyetteki Sıçanlarda Vitamin C Takviyesinin IL -1B, IL -6, Tnf- α İle Total Oksidan ve Antioksidan Duruma Etkisi

Son yıllarda özellikle hastalıklardan korunmak ve hastalıkların etkilerini hafifletmek amacıyla vitamin C takviyelerinin bireysel kullanımı artmıştır. Bu nedenle vitamin C takviyesinin etkileşim içinde olduğu tüm süreçlerde ve yol açtığı biyokimyasal ve fizyolojik işlevlerde ne gibi bir değişiklik yaptığının ve buna bağlı klinik yararlar oluşturduğunun bilinmesi önem arz etmektedir. Farklı yaş ve cinsiyetteki Sprague Dawley ırkı sıçanlarda yapılmış olan çalışmada sıçanlara günlük 500 mg/kg dozda uygulanan takviye oral vitamin C'nin serum vitamin C, IL-1 β , IL-6, TNF- α düzeyleri ile total oksidan/antioksidan denge ve hemogram parametreler üzerine olası etkilerin araştırılması amaçlanmıştır. Genç, yetişkin, yaşlı Sprague Dawley ırkı erkek ve dişi sıçanlar çalışmanın materyalini oluşturmaktadır. Her üç yaş grubundaki sıçanlar, erkek ve dişi ile fizyolojik su verilen ve 500 mg/kg canlı ağırlık dozda oral vitamin C uygulaması yapılan olmak üzere her biri 7 hayvan içeren rastgele 12 gruba ayrılmış toplam 84 sıçandan oluşmaktadır. Genç, yetişkin ve yaşlı kontrol gruplarında bulunan 42 adet sıçana 30 gün boyunca oral gastrik gavaj ile 1ml serum fizyolojik uygulanırken, genç, yetişkin ve yaşlı deney grubunda bulunan 42 adet sıçana gastrik gavaj ile günlük 500 mg/kg canlı ağırlık dozda oral vitamin C takviyesi uygulandı. Vakumlu K3 EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden bazı hemogram parametreleri belirlenirken, serum örneklerinden; vitamin C, TNF- α , IL-6, IL-1 β proinflamatuvar sitokin ölçümleri ile TAS ve TOS ölçümleri gerçekleştirildi. Bu çalışmada; serum vitamin C düzeylerine takviyenin etkisi yok iken, cinsiyet ve yaşın etkisinin olduğu belirlenmiştir. Takviye ve cinsiyetin proinflamatuvar sitokinler ile oksidan ve antioksidan göstergelere etkisi gözlenmezken, yaş hem proinflamatuvar sitokinleri hem de oksidan ve antioksidan göstergeleri etkilemiştir. Hemogram parametrelerinden takviyenin alyuvar sayısı ve hemoglobin düzeyini, yaşın akyuvar sayısını, cinsiyetin ise pek çok değeri etkilediği bulundu. Bu çalışmada; vitamin C'nin oral takviyesinin proinflamatuvar sitokinleri ve total oksidan / antioksidan dengeyi etkilemediği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sıçan, Vitamin C, Proinflamatuvar Sitokin, Total Antioksidan, Total Oksidan, Hemogram.

SUMMARY

The Effects of Vitamin C Supplementation on IL -1B, IL -6, Tnf- α , and Total Oxidant and Antioxidant Status in Rats of Different Age and Sex

In recent years, the individual use of vitamin C supplements has increased, especially in order to protect against diseases and mitigate the effects of diseases. Therefore, it is important to know what kind of changes vitamin C supplementation makes in all processes which it interacts and biochemical and physiological functions it causes, and creates which associated clinical benefits. In the study conducted with Sprague Dawley rats of different ages and sexes, it was aimed to investigate the possible effect of supplemental oral vitamin C administered to rats at a daily dose of 500 mg/kg on serum vitamin C, IL-1 β , IL-6, TNF- α levels, total oxidant/antioxidant balance and hemogram parameters. Young, adult, old Sprague Dawley male and female rats constitute the material of the study. The rats in all three age groups consisted of 84 rats randomly divided into 12 groups, each containing 7 animals, as male and female, given physiological water and administered oral vitamin C at a dose of 500 mg/kg body weight. While 42 rats in the control groups were administered 1 ml of saline via oral gastric gavage for 30 days, 42 rats in the experimental groups received oral vitamin C supplementation at a daily dose of 500 mg/kg body weight via gastric gavage for 30 days. While some hemogram parameters were determined using blood samples collected in vacuumed K3 EDTA tubes, vitamin C, TNF- α , IL-6, and IL-1 β proinflammatory cytokine measurements, as well as TAS and TOS measurements, were determined from serum samples. In this study, it was determined that gender and age had affected on serum vitamin C while supplementation had no effect. Age affected both proinflammatory cytokines and oxidant and antioxidant indicators, while the effect of supplementation and gender on proinflammatory cytokines and oxidant and antioxidant indicators was not observed, Among the hemogram parameters, it was found that supplementation affected the number of red blood cells and hemoglobin level, age affected the number of white blood cells, and gender affected many values. In this study; It was concluded that oral supplementation of vitamin C did not affect proinflammatory cytokines and total oxidant / antioxidant balance.

Keywords: Rat, Vitamin C, Proinflammatory Cytokine, Total Antioxidant, Total Oxidant, Hemogram.

ÖNSÖZ

Vitamin ve mineraller doğrudan enerji sağlamayan ancak organizmanın enerji üreten yaşamsal reaksiyonlarına katkıda bulunarak metabolik işlevlerin sürdürülmesi, büyüme ve genel sağlık için elzem olan organik yapıdaki mikro besin öğeleridir. Son yıllarda özellikle hastalıklardan korunmak ve hastalıkların etkilerini hafifletmek amacıyla vitamin ve mineral besin desteklerinin bireysel kullanımı artmıştır. Bununla birlikte bazı vitamin takviyelerinin, kronik hastalıklardan korunmada ve hastalıkların oluşum riskini azaltmada etkili oldukları gösterilmiş olsa da önerilmeleri konusunda hala soru işaretleri mevcuttur. Çünkü bu etkilerin daha net olarak saptanmasını etkileyen çok sayıda bireysel ve çevresel etmenler bulunmaktadır. Yaş ve cinsiyette bu etmenler arasında yer almakta ve vitamin C takviyelerinin hangi yaş ve cinsiyet grubunda kullanıldığı takdirde daha etkili olduğu sorusu hala cevap beklemektedir. Bu çalışmada; farklı yaş ve cinsiyetteki sıçanlarda vitamin C takviyesinin serum vitamin C, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α proinflatuar sitokin düzeyleri ile total oksidan/antioksidan denge ve hematolojik parametreler üzerindeki etkisi belirlenerek, yaşa ve cinsiyete bağlı oksidatif stres ve bu stresin sitokinlere olan etkisinin düzenlenmesindeki olası değişiklikler kaydedilmiştir. Doktora öğrenimim ve tez çalışmam boyunca çok fazla emeği bulunan, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösteren danışman hocam sayın Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ başta olmak üzere tecrübeleri ile bu süreçte bana yol gösteren tez izleme komitesindeki saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Recep ASLAN ve Prof. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT ve üzerimde emeği geçen diğer bütün hocalarıma ayrı ayrı teşekkür ederim. Ayrıca çalışmam sırasında sonsuz desteği için sevgili eşim Elif BAŞEĞMEZ, kızım Zeynep İlay BAŞEĞMEZ ve oğlum Ahmet Selim BAŞEĞMEZ' e hayat boyu destekleriyle bugünlere gelmemde en büyük emeği olan sevgili anne ve babama teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez çalışması Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları Koordinasyon Birimi (BAPK) tarafından “19.SAĞ.BİL.20” proje numarası ile desteklenmiştir.

Mehmet BAŞEĞMEZ

Afyonkarahisar

2022

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZET	i
SUMMARY	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER	ixx
ÇİZELGELER	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Vitamin C	1
1.1.1. Vitamin C Gereksinimi	2
1.1.2. Vitaminin C Sentezi, Taşınımı ve Emilimi	6
1.1.3. Vitamin C'nin Fizyolojik Etkileri	9
1.1.4. Vitamin C'nin Antioksidan Etkisi	11
1.2. Sitokinler	12
1.3. Hemogram	17
1.3.1. Alyuvarlar	17
1.3.2. Akyuvarlar	19
1.3.3. Hematokrit (HCT)	22
1.3.4. Ortalama Korpusküler Hacim (MCV)	22
1.3.5. Ortalama Korpusküler Hemoglobin (MCH)	23
1.3.6. Ortalama Korpusküler Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC)	23
1.3.7. Alyuvar Dağılım Genişliği (RDW)	23
1.3.8. Trombosit (PLT)	23
1.4. Amaç ve Hedefler	24
2. MATERYAL VE METOT	26
2.1. Materyal	26
2.1.1. Deney Hayvanlarının Temini	26
2.1.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması	26
2.1.3. Deney Gruplarının Oluşturulması	27
2.1.4. Vitamin C Solüsyonunun Hazırlanması	28

2.1.5. Analizlerde kullanılan cihaz ve malzemeler	29
2.1.6. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	29
2.2. Metot.....	30
2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması.....	30
2.2.2. Tümör Nekroz Faktör Alpha Tayini	30
2.2.3. İnterlökin-6 Tayini.....	30
2.2.4. İnterlökin-1 Beta Tayini	31
2.2.5. Vitamin C Tayini	31
2.2.6. Total Antioksidan Tayini	31
2.2.7. Total Oksidan Tayini	32
2.2.8. Hemogram Analizi	32
2.3. İstatistiksel Analiz	32
3. BULGULAR.....	33
4. TARTIŞMA.....	61
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	74
6. KAYNAKLAR	76
7. EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
AA	: Askorbik Asit
ANOVA	: Analysis of Variance (ANOVA)
BASO	: Bazofil
CA	: Canlı Ağırlık
Ca	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
DHA	: Dehidroaskorbik Asit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
Dox	: Doksorubisin
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELISA	: Enzim bağlantılı immünosorbent testi
EOS	: Eozinofil
EPO	: Eritropoietin
Fe	: Demir
fL	: Femtolitre
g	: Gram
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GLUT	: Glikoz Taşıyıcıları
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
HCl	: Hidroklorik Asit
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HPA	: Hipotalamik Hipofizer Adrenal
HPG	: Hipotalamik Hipofiz Gonad
ICAM	: Hücreler Arası Yapışma Molekülü

IgA	: İmmünoglobulin A
IgE	: İmmünoglobulin E
IgG	: İmmünoglobulin G
IgM	: İmmünoglobulin M
IL-1β	: İnterlökin-1 Beta
IL-6	: İnterlökin-6
IM	: İntramuskuler
IV	: İntravenöz
İFN	: İnterferon
L	: Litre
LYM	: Lenfosit
MCH	: Ortalama Korpusküler Hemoglobin
MCHC	: Ortalama Korpusküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCP-1	: Monosit Kemokin Protein 1
MCV	: Ortalama Korpusküler Hacim
MDA	: Malondialdehid
Mg	: Magnezyum
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar
mmol	: Milimol
MONO	: Monosit
MIP-2	: Makrofaj İnflamatuar Protein 2
mRNA	: Mesajcı Ribo Nükleik Asit
n	: Örneklem büyüklüğü
NEU	: Nötrofil
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
NKT	: Doğal Öldürücü T Hücre
nm	: Nanometre
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
p	: Anlamlılık (önemlilik) testine ilişkin olasılık değeri
PCV	: Paketlenmiş Hücre Hacmi

PLT	: Trombosit
RBC	: Eritrosit
RDW	: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dizmutaz
SVCT	: Sodyuma Bağlı Vitamin C Taşıyıcısı
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TBARS	: Tiyobarbitürik Asit
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- Alfa
TOS	: Total Oksidan Seviye
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
μM	: Micron
μmol	: Micromol
UV	: Ultraviyole
VİT C	: Vitamin C
WBC	: Akyuvar

ŞEKİLLER

Şekil 1. 1: Organizmada vitamin C formları.....	2
Şekil 1. 2: Dolaşımdaki hücrelerde hücre içi vitamin C miktarı.....	3
Şekil 1. 3: Kararlı durumda doza bağlı olarak idrarla atılan vitamin C miktarı.....	4
Şekil 1. 4: Plazma vitamin C miktarı	4
Şekil 1. 5: Sağlıklı kişilerde oral vitamin C uygulamasından sonra tahmini plazma vitamin C miktarı.....	5
Şekil 1. 6: Sağlıklı kişilerde intravenöz vitamin C uygulamasından sonra tahmini plazma vitamin C miktarı	5
Şekil 1. 7: Vitamin C taşıyıcılarının insan dokularındaki dağılımı.....	7
Şekil 1. 8: İnsan ile sıçanların doku ve sıvılarındaki vitamin C konsantrasyonları	8
Şekil 3. 1: a. Vitamin C takviyesinin serum vitamin C parametresine etkisi, b. Vitamin C takviyesinin Tnf- α parametresine etkisi, c. Vitamin C takviyesinin IL-6 parametresine etkisi, d. Vitamin C takviyesinin IL-1 β parametresine etkisi.	37
Şekil 3. 2: e. Vitamin C takviyesinin TAS parametresine etkisi, f. Vitamin C takviyesinin TOS parametresine etkisi, g. Vitamin C takviyesinin OSI parametresine etkisi	38
Şekil 3.3: a. Cinsiyetin vitamin C parametresine etkisi, b. Cinsiyetin TNF- α parametresine etkisi, c. Cinsiyetin IL-6 parametresine etkisi, d. Cinsiyetin IL-1 β parametresine etkisi.	40
Şekil 3.4: e. Cinsiyetin TAS parametresine etkisi, f. Cinsiyetin TOS parametresine etkisi, g. Cinsiyetin OSI parametresine etkisi.....	41
Şekil 3.5: a. Yaş'ın vitamin C parametresine etkisi, b. Yaş'ın TNF- α parametresine etkisi, c. Yaş'ın IL-6 parametresine etkisi, d. Yaş'ın IL-1 β parametresine etkisi.....	43
Şekil 3.6: e. Yaş'ın TAS parametresine etkisi, f. Yaş'ın TOS parametresine etkisi g. Yaş'ın OSI parametresine etkisi.	44
Şekil 3.7: a. Vitamin C takviyesinin WBC (K/uL) parametresine etkisi, b. Vitamin C takviyesinin NEU % parametresine etkisi	47
Şekil 3.8: e. Vitamin C takviyesinin EOS % parametresine etkisi, f. Vitamin C takviyesinin BASO % parametresine etkisi.....	48
Şekil 3.9: 1. Vitamin C takviyesinin HCT (%) parametresine etkisi, i. Vitamin C takviyesinin MCV (fL) parametresine etkisi	49
Şekil 3.10: l. Vitamin C takviyesinin RDW (%) parametresine etkisi, m. Vitamin C takviyesinin PLT (K/uL) parametresine etkisi.	50
Şekil 3.11: a. Cinsiyetin WBC (K/uL) parametresine etkisi, b. Cinsiyetin NEU % parametresine etkisi, c. Cinsiyetin LYM % parametresine etkisi, d. Cinsiyetin MONO % parametresine etkisi.	52
Şekil 3.12: e. Cinsiyetin EOS % parametresine etkisi, f. Cinsiyetin BASO % parametresine etkisi, g. Cinsiyetin RBC (M/uL) parametresine etkisi, h. Cinsiyetin HGB (g/dL) parametresine etkisi.	53
Şekil 3.13: 1. Cinsiyetin HCT (%) parametresine etkisi, i. Cinsiyetin MCV (fL) parametresine etkisi, j. Cinsiyetin MCH (pg) parametresine etkisi, k. Cinsiyetin MCHC(g/dL) parametresine etkisi.....	54
Şekil 3.14: l. Cinsiyetin RDW (%) parametresine etkisi, m. Cinsiyetin PLT (K/uL) parametresine etkisi.	55

Şekil 3.15: a. Yaş'ın WBC (K/uL) parametresine etkisi, b. Yaş'ın NEU % parametresine etkisi, c. Yaş'ın LYM % parametresine etkisi, d. Yaş'ın MONO % parametresine etkisi.....	57
Şekil 3.16: e. Yaş'ın EOS % parametresine etkisi, f. Yaş'ın BASO % parametresine etkisi, g. Yaş'ın RBC (M/uL) parametresine etkisi, h. Yaş'ın HGB (g/dL) parametresine etkisi.	58
Şekil 3.17: ı. Yaş'ın HCT (%) parametresine etkisi, i. Yaş'ın MCV (fL) parametresine etkisi, j. Yaş'ın MCH (pg) parametresine etkisi, k. Yaş'ın MCHC (g/dL) parametresine etkisi.	59
Şekil 3.18: l. Yaş'ın RDW (%) parametresine etkisi, m. Yaş'ın PLT (K/uL) parametresine etkisi.	60



ÇİZELGELER

Çizelge 2. 1:Deney ve kontrol grupları.	27
Çizelge 2. 2:Araştırmada kullanılan standart sıçan yeminin besin madde değerleri.	28
Çizelge 2. 3:Vitamin C içeriğine ait bilgiler.	28
Çizelge 3.1:Farklı yaş ve cinsiyetteki sıçanlarda 500 mg/kg vitamin C takviyesinin serum biyokimya parametrelerine etkisi.....	35
Çizelge 3. 2: Sıçanlarda 500 mg/kg vitamin C takviyesinin serum biyokimyasal parametreler üzerine etkisi.....	36
Çizelge 3. 3:Sıçanlarda biyokimyasal parametreler üzerine cinsiyetin etkisi.....	39
Çizelge 3. 4:Sıçanlarda biyokimyasal parametreler üzerine yaşın etkisi.....	42
Çizelge 3. 5:Sıçanlarda hemogram parametre değerleri	45
Çizelge 3. 6:Sıçanlarda vitamin C takviyesinin hemogram parametrelerine etkisi	46
Çizelge 3. 7: Sıçanlarda hemogram parametreler üzerine cinsiyetin etkisi	51
Çizelge 3. 8: Sıçanlarda yaşın hemogram parametre değerlerine etkisi.	56

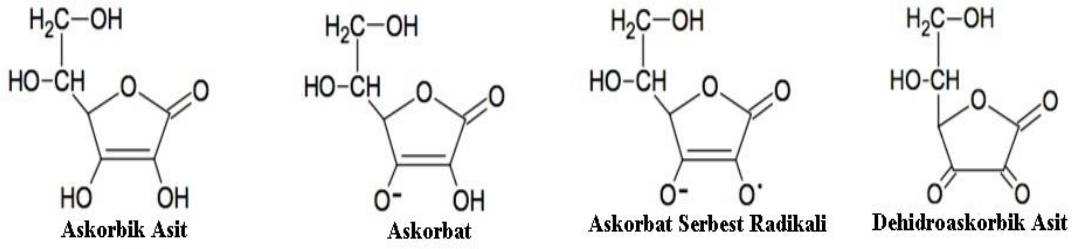
1. GİRİŞ

Türkiye dahil olmak üzere dünyadaki tüm ülkelerde, yaşlı nüfus sayısında artış yaşanmaktadır. Mart ayı 2021 Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK, 2021) verilerine göre yaşlı nüfusun son beş yılda %22,5 arttığı, yaşlı nüfusun 2020 yılı toplam nüfus içerisindeki payının ise %9,5'e yükseldiği bildirilmiştir. Aynı zamanda ülkemizdeki TÜİK nüfus tahminlerine göre yaşlı nüfusun 2025 yılında %11, 2030 yılında %12,9, 2040 yılında %16,3, 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında %25,6 olacağı bildirimler hızlı bir yaşlı nüfus artışını destekler niteliktedir (TÜİK, 2021). Artan yaşlı nüfusa bağlı olarak kronik hastalıkların tedavilerinde kullanılan ilaçların hem yan etkilerinin olması hem de pahalı olması sağlık giderlerinde büyük bir artışa yol açmıştır. Bu durum bilimsel araştırmayı teşvik ettiği gibi yaşlanmayla ilgili konularda ülkelerin sağlık hizmetlerinde yeni ilkeler belirlemelerine ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Yaşlanma, çeşitli fizyolojik fonksiyonları etkileyen karmaşık bir süreçtir. Yaşlanma sürecinin bağışıklık tepkisini zayıflattığı ve enfeksiyona karşı daha fazla yatkınlık oluşturduğu kabul edilmektedir (Gruver vd., 2007). Yaşlanma sürecinin, oksidatif hasarın artmasıyla tekrar tekrar ilişkilendirilmiş olması, oksidatif stresin antioksidan diyet faktörleri yoluyla azaltmanın yaşam süresini uzatabileceği hipotezine yol açmıştır (Pallau vd., 2013).

1.1. Vitamin C

Kimyasal adları askorbik asit (AA) ve askorbat olarak bilinen vitamin C birçok hayvan tarafından glikozdan sentezlenen altı karbonlu bir laktondur. Vitaminler, normal büyüme, üreme ve sağlıklı yaşam için eser miktarlarda ihtiyaç duyulan organik bileşiklerdir (Gasco vd., 2018). Birçok meyve ve sebzede bol miktarda bulunan güçlü bağışıklık fonksiyonları için gerekli olan vitamin C (Landete, 2013; Mieszcakowska-Fraç vd., 2021) indirgenmiş formda AA olarak bulunurken, oksitlenmiş formda Dehidroaskorbikasit (DHA) olarak bulunur (Linster ve Van Schaftingen, 2017; Cisternas vd., 2014).



Şekil 1. 1: Organizmada vitamin C formları (Kocot vd., 2017).

Vitamin C vücudun çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerinde antioksidan vitamin görevini üstlenirken, ilk olarak 1920 yılında iskorbüt hastalığının tedavisi ve önlenmesindeki rolünü ortaya çıkaran Macaristan'daki Szeged Üniversitesinde Nobel ödüllü aday Albert Szent-Györgyi tarafından tanımlandı (Sorice vd., 2014). Vitamin C'nin birçok biyolojik işlevinin yanı sıra, vücuttaki miktarına bağlı olarak hastalıkların önlenmesinde etkili olduğu ve daha sağlıklı bir yaşama olanak sağladığı belirtilmektedir (Ballaz ve Rebec, 2019; Halime vd., 2020; Shoabith 2021). Kronik eksikliğinde ise bağışıklığın zayıfladığı bildirilmiştir (Padayatty ve Levine 2016).

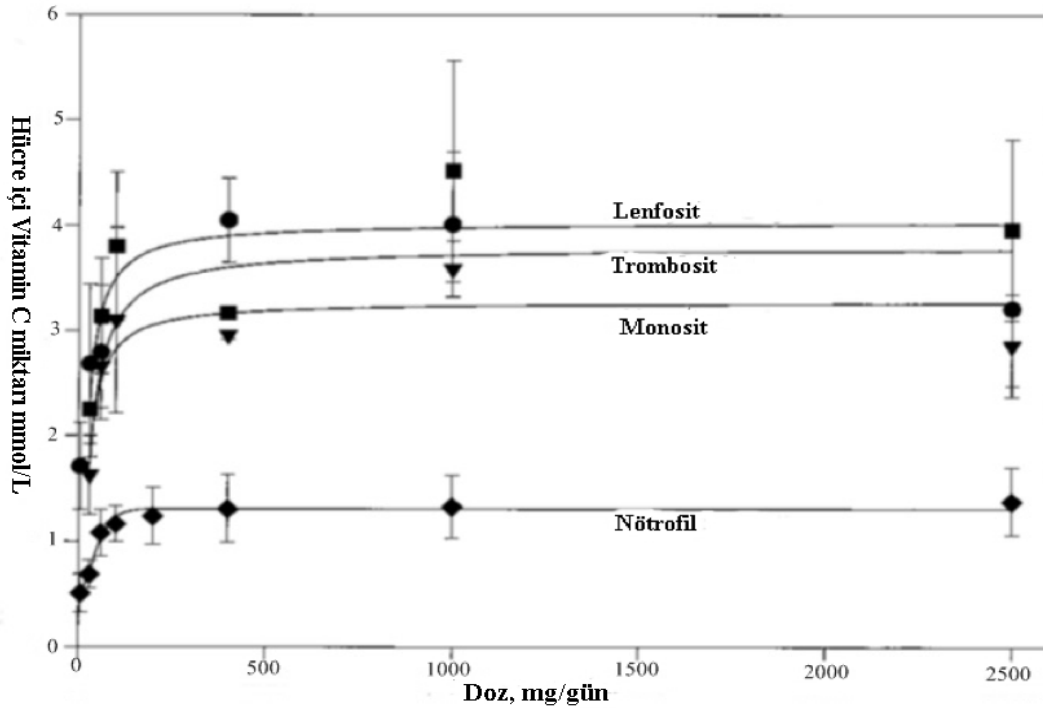
Tarihsel olarak önerilen mikro besin alımları, eksikliğe bağlı hastalığı önlemek için gereken günlük alımlara dayanmaktadır. Artan vitamin C alımının uzun vadeli sağlık sonuçları üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğuna dair artan kanıtlar nedeniyle birçok düzenleyici otoritenin kendi ülkelerinde önerilen vitamin C miktarı alımını artırıcı kararlar aldığı belirtilmiştir (Garcia –Diaz vd., 2010).

1.1.1. Vitamin C Gereksinimi

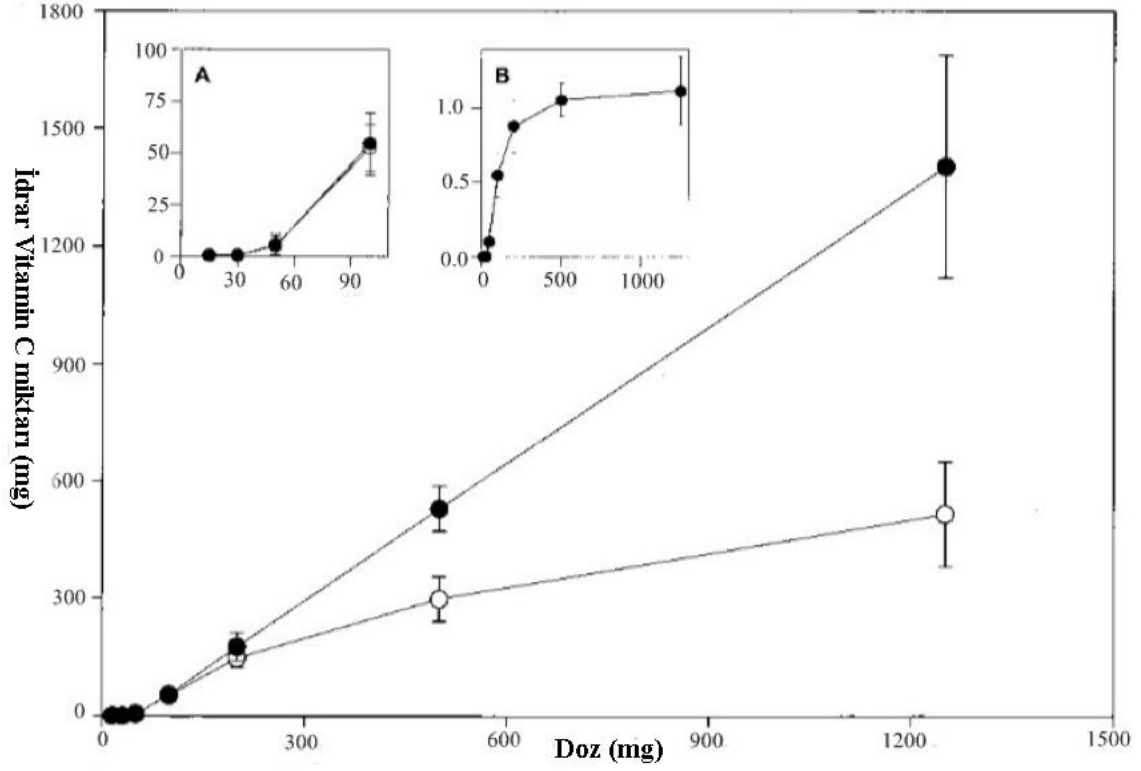
Vitamin C 'nin oral takviyeleri en popüler satılan vitaminler arasındadır. Vitamin C 'nin soğuk algınlığını önlemek, tedavi etmek, stresi yönetmek ve refahı artırmak için gram dozlarının önerildiği uzun yıllardır bilinmektedir (Padayatty vd., 2004). Vitamin C, belirgin bir askorbik asit bileşeni olan tüm ürünlerde bulunur. Sadece asidi değil, aynı zamanda değiştirilebilir oldukları için izomerlerini de içerir (Mousavi vd., 2019). Bitki ve hayvanların çoğu vitamin C'yi D-glikoz veya D-galaktozdan sentezlerken insanlar, diğer primatlar ve kobaylar vitamin C sentezinin son basamağını kodlayan L-gulono-g-laktonoksidaz enzimindeki mutasyonlar nedeniyle vitamin C sentezleme yeteneğini kaybetmiştir. Bu yüzden günlük diyetle almak zorundadırlar (Nishikimi vd.,1992; Kawade vd., 2018). Plazma askorbat konsantrasyonları, absorpsiyonun doygunluğu,

dokulara alım ve böbreklerin absorpsiyonun başarısızlığı nedeniyle yaklaşık 120 μM ile sınırlıdır. Önerilen günlük vitamin C miktarı erkekler için 90 mg iken kadınlar için 75 mg'dır. Plazmadaki askorbat konsantrasyonunu ve beyaz kan hücrelerinin içeriklerini doyumak için günlük 250 mg üzeri vitamin C alımının gerekli olduğu belirtilmiştir. Sağlıklı kişilerde günde iki kez 200-250 mg vitamin C tüketiminin, tam biyoyararlanımla ilişkili en yüksek dozu sağladığı, fazla alınan veya gastrointestinal kanaldan emilmeyen vitamin C'nin net bir faydasının olmadığı, plazma konsantrasyonlarının günde 400 mg doygunluğa yakın olduğu, 500 mg'ın üzerindeki vitamin C dozlarının vücut havuzu üzerinde neredeyse hiçbir etkisi olmadığı ve neredeyse tamamının idrarla atıldığı bildirilmiştir (Levine vd., 1996). Ayrıca dolaşımdaki Nötrofil (NEU), monosit (MONO) ve lenfosit (LYM) lökositlerin 0.5-4.0 mM vitamin C konsantrasyonları içermesi ve günde 200 ila 400 mg arasında takviye vitamin C ile doygunluğa ulaştığı bildirilmektedir (Levine vd., 2001).

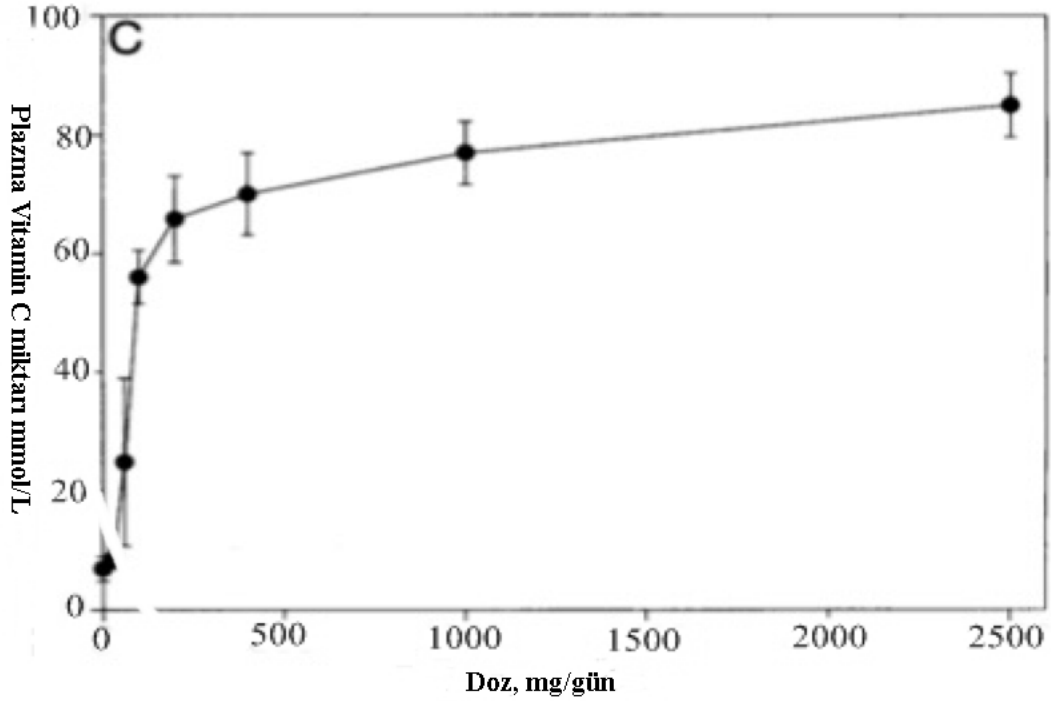
Kan konsantrasyonları hipovitaminoz C aralığına ($<23\mu\text{mol/L}$) düştüğünde, yorgunluk, uyuşukluk ve duygu durum değişiklikleri, örneğin sinirlilik ve depresyon gibi vitamin C yetersizliği semptomları ortaya çıkabilir. Hipovitaminoz C olan kişiler yüksek risk altında olup, vitamin C eksikliği ($<11\mu\text{mol/L}$) olarak tanımlanmakta ve tedavi edilmezse ölümcül olan klinik iskorbüt riski altına girmektedir (Carr vd., 2017).



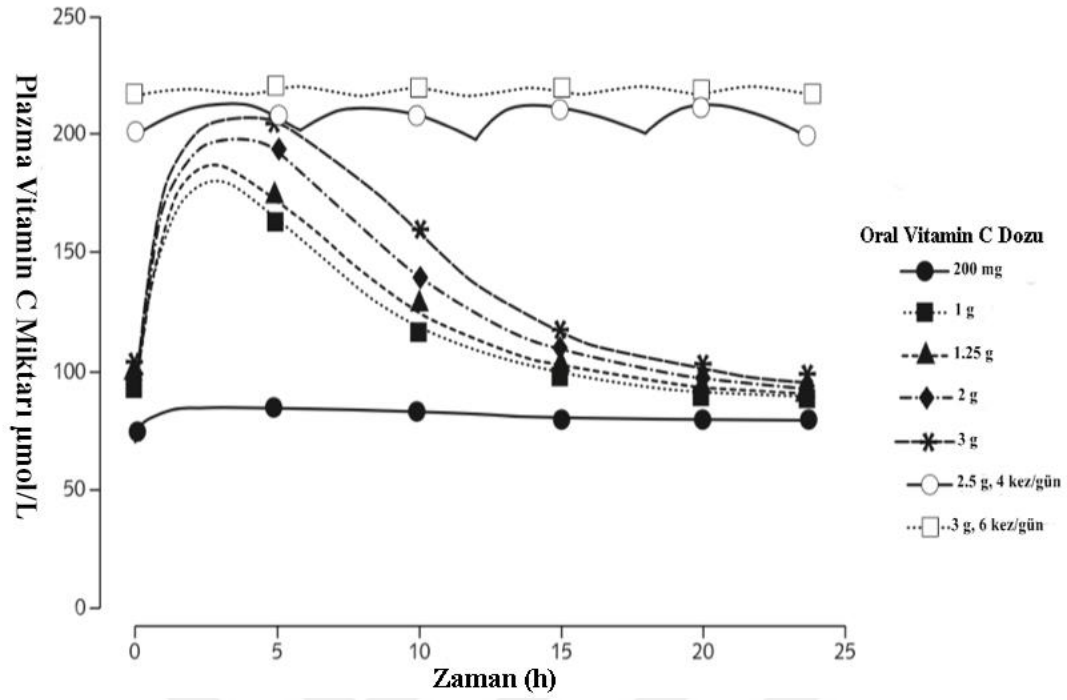
Şekil 1. 2: Dolaşımdaki hücrelerde hücre içi vitamin C miktarı (Levine vd., 2001).



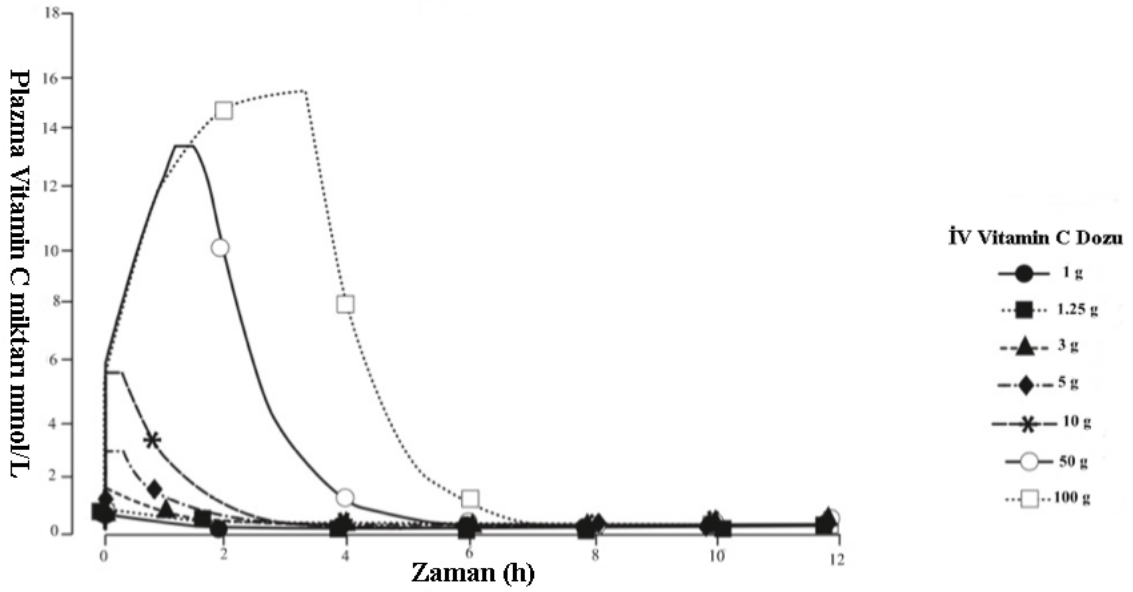
Şekil 1. 3: Kararlı durumda doza bağlı olarak idrarla atılan vitamin C miktarı (Levine vd., 2001).



Şekil 1. 4: Plazma vitamin C miktarı (Levine vd., 1996).



Şekil 1. 5: Sağlıklı kişilerde oral vitamin C uygulamasından sonra tahmini plazma vitamin C miktarı (Padayatty vd., 2004).



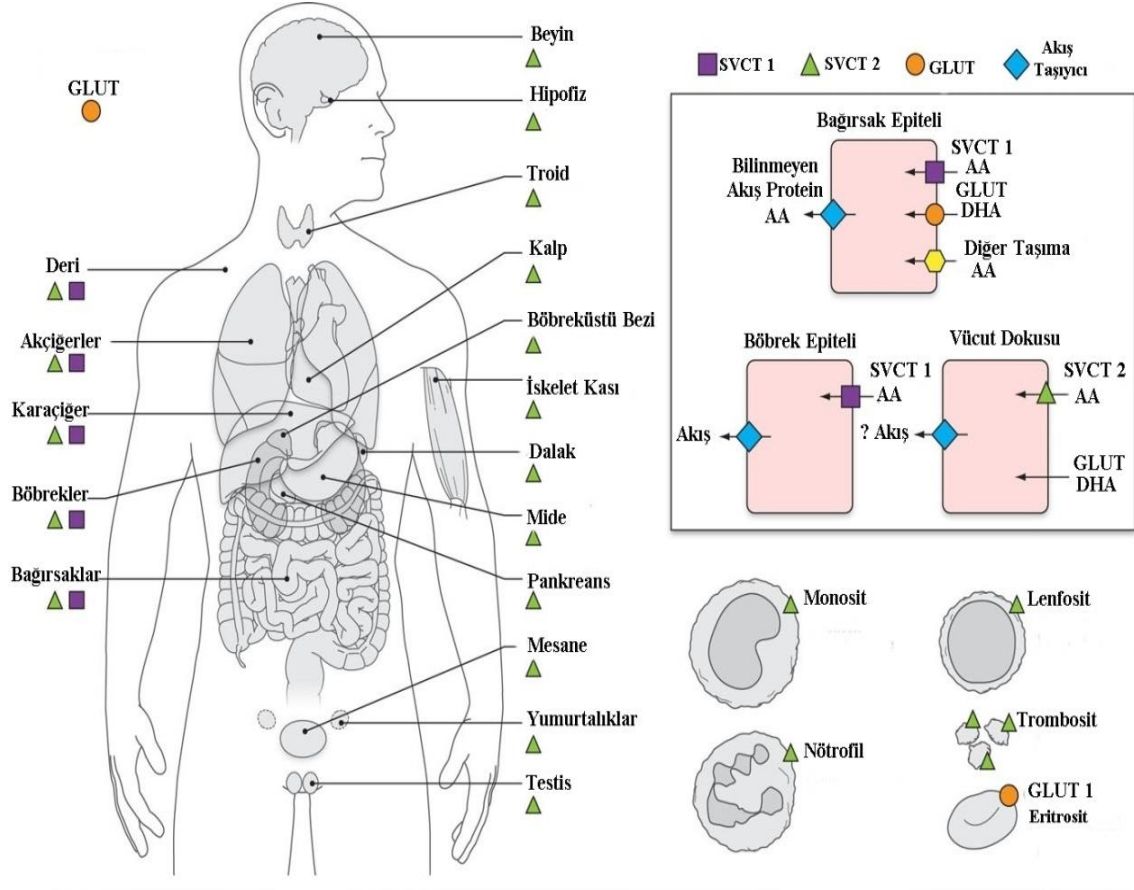
Şekil 1. 6: Sağlıklı kişilerde intravenöz vitamin C uygulamasından sonra tahmini plazma vitamin C miktarı (Padayatty vd., 2004).

Oral veya intravenöz vitamin C takviyelerinin önemli ölçüde farklı serum ve/veya plazma C vitamini konsantrasyonları üretebileceği bildirilmektedir (Padayatty ve Levine, 2001). İntravenöz dozların, tolere edilen maksimum oral dozlardan 30 ila 70 kat daha yüksek plazma konsantrasyonları üretebildiğinin bildirildiği (Padayatty vd., 2004) çalışma dikkate alındığında serum-plazma konsantrasyonundaki değişime oral alımlardan ziyade, genellikle intravenöz (IV) infüzyon gibi parenteral uygulama ile ulaşılabildiği açıktır. Bu bulgular yüksek doz oral vitamin C takviyelerinin fizyolojik etkilerin oluşmasına katkı sağlamayacağı gibi vitamin C'nin yüksek dozlarda oral kullanılmasının olumsuz etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir. Bu dozlarda, kararlı duruma ulaşma süresindeki bireyler arası farklılıklar, vitamin C'nin absorpsiyonu, dağılımı, katabolizması ile yeniden kullanımındaki farklılıklardan ya da vücut boyutundan kaynaklanmış olabilir (Rumsey vd., 1999).

1.1.2. Vitaminin C Sentezi, Taşınımı ve Emilimi

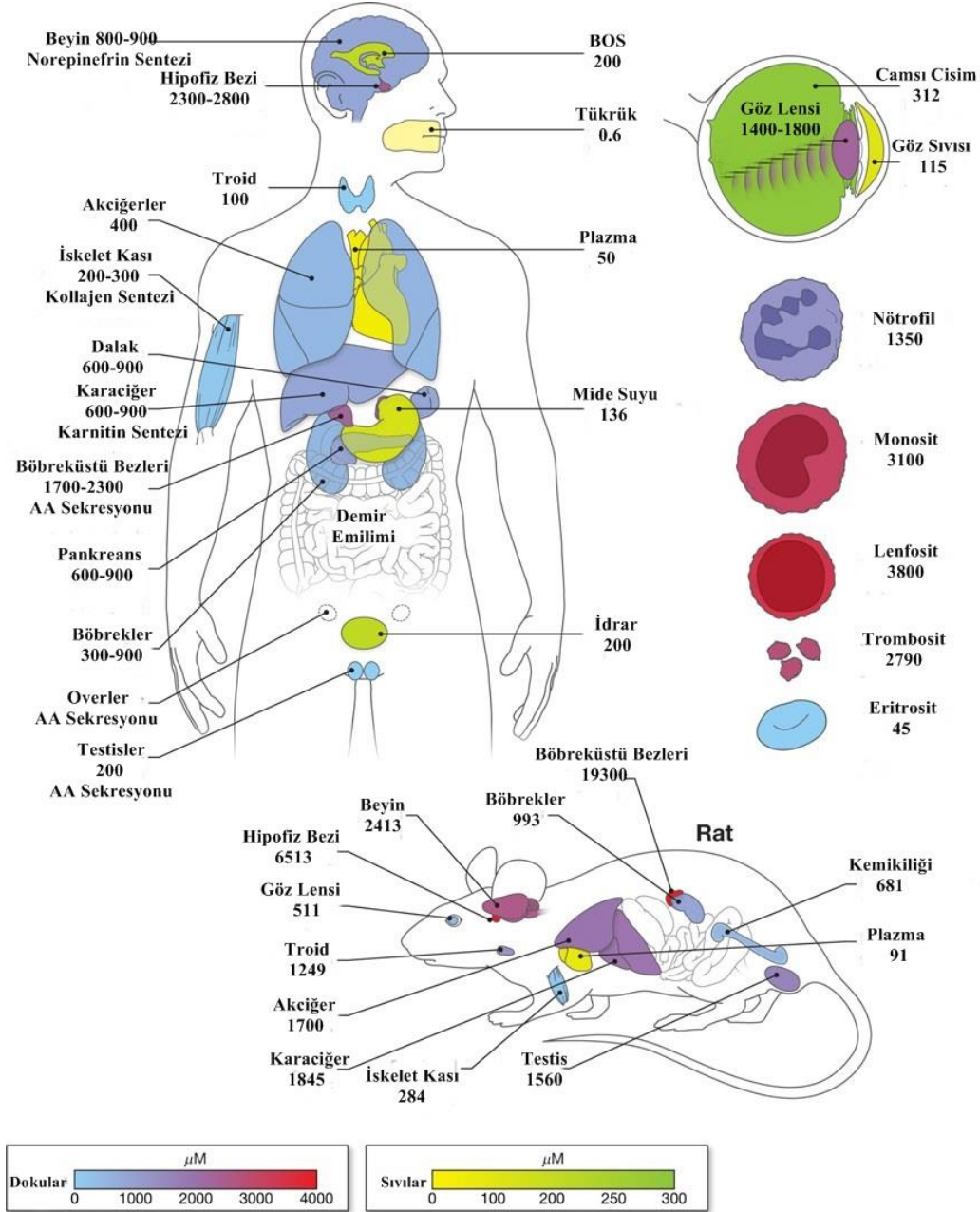
Vitamin C' nin vücut havuzunda sürdürülebilirliğini belirleyen en önemli değişken diyetle alımdır. Plazma vitamin C konsantrasyonu; gastrointestinal sistem tarafından vitamin C emilimine, vücut sıvılarında dağılımına, dokular tarafından alınımına, kullanımına ve böbrekler tarafından atılımına bağlıdır. Bu faktörlerin tümü hastalık esnasında değişebildiği gibi vücut kompozisyonu, genetik ve fiziksel aktivite gibi diğer faktörlere bağlı olarak da değişebildiği bildirilmiştir (Padayatty ve Levine, 2016). Fareler de dahil olmak üzere memelilerin çoğu, vitamin C'yi glukozdan sentezlemelerine karşın insanlar ve diğer primatlar vitamin C sentezinde yer alan hız sınırlayıcı bir enzim olan L-gulono-g-laktonoksidaz enziminden yoksun oldukları için günlük gereksinimlerini diyetle karşılarlar (Burns, 1957; Rumsey vd., 2000; Liang vd., 2001; Langlois vd., 2019; Hwang vd., 2021). C vitamini kolaylaştırıcı glikoz taşıyıcıları (GLUT) yoluyla oksitlenmiş formda DHA olarak (Vera vd., 1993; Rumsey vd., 2000; Corpe vd., 2013) ve sodyuma bağlı vitamin C taşıyıcıları yoluyla AA olarak hücrelere taşınır (Tsukaguchi vd., 1999). Özellikle SLC23 ailesi tarafından kodlanan sodyuma bağlı vitamin C taşıyıcıları (SVCT) iki sodyuma bağlı SVCT1 ve SVCT2' den oluşur (Castro vd., 2001; Berger vd., 2003; Bürzle ve Hediger, 2012). Hem SVCT1 hem de SVCT2 AA' i yüksek afinite ile sodyuma bağlı olarak taşır (Bürzle ve Hediger, 2012). SVCT1, enterositlerin apikal membranı boyunca diyetten vitamin C emilmesinden

sorumluyken (Wang vd., 1999) SVCT2 ise metal iyonuna bağlı enzimatik reaksiyonlar için hücrelere vitamin C sağlamak ve hücreleri oksidatif strese korumakla görevlidir (Rajan vd., 1999; Tsukaguchi vd., 1999). Godoy vd. (2007), sodyum mevcut olsa bile kalsiyum (Ca) ve magnezyum (Mg) minerali yokluğunda vitamin C taşınımının olmadığı ve SVCT2' nin aktif olmayan bir duruma dönüştürüldüğü bildirilmiştir.



Şekil 1. 7: Vitamin C taşıyıcılarının insan dokularındaki dağılımı (Padayatty ve Levine, 2016).

İnsanların ince bağırsaktan emilen vitamin C'nin en yüksek plazma vitamin C konsantrasyonlarına alımdan yaklaşık 120-180 dakika sonra ulaştığı bildirilmiştir. Vitamin C emildikten sonra kandan hücre dışı boşluğa dağıldığı dokularda SVCT2 vitamin C taşıyıcıları yoluyla bir konsantrasyon gradyanına karşı vitamin C birikimi gerçekleştiği ve vitamin C konsantrasyonlarının dokularda plazmaya göre çok daha yüksek olduğu şekil 1.8 de gösterilmiştir (Padayatty ve Levine, 2016).



1.1.3. Vitamin C'nin Fizyolojik Etkileri

Vitamin C veya AA, antioksidan olarak iyi bilinen rolüne ek olarak insanlarda ve diğer memelilerde fizyolojik sistemler üzerinde birçok farklı işleve sahiptir. Vitamin C'nin, adrenal steroidogenez(Patak vd., 2004), katekolamin (Patak vd., 2004; Harrison ve May, 2009), karnitin (Rebouche, 1991; Otsuka vd., 1999), kollajen sentezi (Shaw vd., 2017), amino asitler ve belirli peptit hormonlarının sentezi dahil olmak üzere (Wu vd., 2008) birçok önemli enzim reaksiyonunda kofaktör görevini üstlenmesi yanında, azalmış intravasküler hacim veya artmış plazma ozmolariteye yanıt olarak salınan vazopressin sentezinde de görevli olduğu bildirilmiştir (Russell, 2011). Son yapılan çalışmalarda da vitamin C'nin monooksijenazlar, dioksijenazlar ve karışık işlevli oksijenazlar tarafından katalize edilen biyokimyasal reaksiyonlarda kofaktör olduğu belirtilmiştir (Kashiouris vd., 2020; Mieszczaowska-Fraç 2021).

Vitamin C'nin, antikor konsantrasyonları dahil olmak üzere, makrofaj infiltrasyonu, hücre proliferasyonu, doğal öldürücü hücre (NK) aktivitesi, kompleman aktivitesi, lökositlerin fagositik aktivitesi ve sitokinlerin gelişimsel aşamalarında immunitayı uyardığı bir dizi çalışma ile gösterilmiştir (Tewary ve Patra 2008; Rahman vd., 2018; Ibrahim vd., 2020). Vitamin C'nin, sitokin üretimi ve immünoglobulin sentezinde artışa yol açan enfeksiyona yanıt olarak, T-lenfositlerin çoğalmasını arttırdığı ve bu şekilde bağışıklık sistemini uyardığı ifade edilmiştir (Naidu, 2003; Stephensen vd., 2006). Vitamin C'nin inflamatuvar süreçler ile bağlantılı bağışıklık sistemini içeren birçok stres koşullarında önemli olduğu (Jomova ve Valko 2011), TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını düzenlediği ifade edilmektedir (Sorice vd., 2014). Vitamin C'nin TNF- α ile indüklenen hücreler arası yapışma moleküllerinin (ICAM'ler) üretimini inhibe ettiği, bu da lökosit yapışkanlığını ve salgılamayı azaltarak mikro dolaşım akışını iyileştirdiği gösterilmiştir (Mo vd., 2003). Kronik strese maruz kalan sıçanlarda toplam lökosit, lenfosit ve serum immünoglobulin E (IgE), G (IgG) ve M (IgM) seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı ve vitamin C takviyesinin bu etkileri önemli ölçüde ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (Moazzam vd., 2012). Bağışıklık sisteminin hücresel bileşimini oluşturan lökositlerin vitamin C seviyelerinin, plazmadaki vitamin C seviyelerinden onlarca kat daha yüksek olduğu da bildirimler arasında yer almaktadır (Hemilä, 2017).

Vitamin C, beyindeki antioksidan sistem ve sinir sisteminin düzgün çalışması için büyük öneme sahiptir (Kocot vd., 2017). Vitamin C tedavisinin hafıza bozuklukları ve nörodejeneratif değişikliklerdeki tedavi edici etkisinin yansıması (Sil vd., 2016; Olajide vd., 2017) nöropatolojik değişikliklerde de önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Olajide vd., 2017). Tveden-Nyborg vd. (2012), erken doğan bebeklerde vitamin C taşınımının bozulmasının beyin hasarına katkıda bulunduğunu vurgulanmıştır. Pek çok araştırmacı tarafından yapılan çalışmalarda vitamin C nin glutamat (Covarrubias-Pinto vd., 2015) ve Gama Aminobütirik Asit (GABA) gibi reseptörlerin aktivitesini modüle ettiği gösterilmiştir (Calero vd., 2011; Covarrubias-Pinto vd., 2015). Sıçanların olgunlaşmamış beyindeki glutamatın neden olduğu olumsuz değişikliklerin vitamin C tedavisi ile azaltıldığı da bildirimler arasındadır (Shah vd., 2015).

Yüksek dozlarda vitamin C'nin diyabet, katarakt, glokom, makula dejenerasyonu, ateroskleroz, kalp hastalıkları ve kanser gibi çok sayıda rahatsızlığın tedavisinde ve önlenmesinde kullanıldığı bilinmektedir (Iqbal vd., 2004). Çeşitli enfeksiyonlar sırasında vitamin C düzeylerindeki düşüşlerin, vitamin C takviyesiyle giderilebileceğinin belirtilmesi (Hemilä, 2017), günümüzde hala vitamin C takviyelerinin önemini göstermektedir.

Yüksek doz vitamin C'nin, yan etkiler olmaksızın ciddi ve kritik hastalığı olan belirli alt gruplar ve daha yaşlı Covid-19 hastalarında inflamatuvar reaksiyonu azaltabildiği, oksijen desteği durumunu iyileştirebildiği ve mortaliteyi azaltabildiği bildirilmektedir. (Gao vd., 2021).

Antioksidan vitamin takviyelerin fizyolojik sistemler üzerinde güvenli olduğu, ancak yüksek seviyelerdeki antioksidan vitaminlerin fizyolojik dengeyi önemli derecede bozabileceği birçok yazar tarafından bildirilmiştir (Vivekananthan vd., 2003; Bjelakovic vd., 2004). Askorbatın pro-oksidan etkilerinin gıda bilimcileri tarafından iyi bilindiği vurgulanmıştır (Porter, 1993). Prooksidatif özelliklerinden dolayı vitamin C gibi antioksidan vitaminlerin, hafif oksidatif stresi tetikleyebildikleri de bildirimler arasında bulunmaktadır (Poljšak ve Raspor, 2008).

1.1.4. Vitamin C'nin Antioksidan Etkisi

Vitamin C elektron transferi, bağıışıklık tepkisi, hücre metabolizması, enzimatik reaksiyonlar (Ekeh vd., 2019) ve vücuttaki oksidasyon-redüksiyon dengesindeki üstün etkisi ile mükemmel bir antioksidan vitamindir (Samantaray ve Parida, 2020). Vitamin C, redoks sisteminin direncini ve koruyucu kabiliyetini arttırdığı için bağıışıklık sisteminin uyarılmasında gereklidir (Sorice vd., 2014). Vitamin C, plazma ve hücre zarlarında bulunan, güçlü bir serbest radikal temizleyicisi olarak hizmet edebilen ve oksidasyon savunması ve endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesi yoluyla mevcut nitrik oksit seviyelerini artırabilen önemli antioksidan bir vitamin olarak kabul edilmiştir (Huang vd., 2000; Padayatty vd., 2003). Günlük diyetle alınan vitamin C süperoksit ve peroksinitrit gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) doğrudan temizleyerek hücrel proteinlerin zarar görmesini önleyebilmektedir (Berger ve Oudemans-van Straaten, 2015). Vitamin C takviyesinin lipitler, proteinler ve Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) üzerindeki oksidatif hasarı iyileştirdiği rapor edilmiştir (Uchio vd.,2015). Vitamin C'nin beynin redoks dengesinin korunmasında önemli bir rol oynadığı, vitamin C eksikliğinin artmış ROS ve oksidatif stres içeren süreçler yoluyla nöronal hasara yol açtığı bildirilmiştir (Hansen vd., 2014). Hem diyet hem de gram vitamin C dozları kullanılarak, cilt hücrelerine vitamin C alımının arttığını (McArdle vd., 2002) ve cildin oksidan temizleme aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Lauer vd., 2013). Günlük 500 miligram(mg) vitamin C takviyesinin kandaki indirgenmiş glutatyon (GSH) konsantrasyonlarını koruduğu ve kanın genel antioksidan koruma kapasitesini geliştirdiği bildirilmiştir (Johnston vd., 1993). C vitamini takviyesini takiben cildin yüksek antioksidan durumu ve çevresel kirleticilerin neden olduğu oksidatif strese karşı vücudu koruma sağlayabileceği bildirilmiştir (Valacchi vd., 2015; Valacchi vd., 2016). Vitamin C'nin peroksil radikallerini ortadan kaldırarak lipid peroksidasyonunu önlediği, alfa-tokoferol (vitamin E) gibi diğer antioksidanların geri dönüşümünde önemli bir antioksidan vitamin olarak görev aldığı belirtilmiştir (Mock vd., 2017). Vitamin C takviyesinin süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini %20 oranında artırdığının bildirilmesi de C vitamininin antioksidan aktivite üzerindeki önemini göstermektedir (Aydemir vd., 2000).

1.2. Sitokinler

Memelilerin büyük çoğunluğu mikroorganizmalar ile sürekli mücadele ederek savunma mekanizmalarını yaşamları boyunca sürdürmektedirler. İlk savunma hattı mikroorganizmalar için geçilmez bir bariyer oluşturan deri ve gastrointestinal sisteminin mukozası tarafından salgılanır. Ancak bu bariyer zarar gördüğünde ve bazı mikroorganizmalar bu engelleri geçebildiğinde immünolojik savunma mekanizmalarıyla karşılaşp bir enflamatuvar reaksiyonun ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Curfs vd., 1997). Bu savunma mekanizmaları, geniş bir mikroorganizma yelpazesine (Nötrofil fagositozu) karşı yönlendirilebilirken, aynı zamanda spesifik olarak tek bir organizmaya yönelikte olabilir (örn; Organizmanın antikor aracılı inaktivasyonu). Bu immünolojik yanıtların oluşturulması ve sürdürülmesi çok sayıda immünolojik ve immünolojik olmayan biyolojik fonksiyonlara aracılık eden küçük, hücreler arası düzenleyici protein ağları tarafından kontrol edilen sitokinlerce sağlanmaktadır (Arai vd., 1990; Liles ve Van Voorhis, 1995). Sitokinler, fizyolojik şartlarda düşük seviyede bulunan, kısa ömürlü monomerleri ve düşük moleküler ağırlıkları olan, belirli bir sinyale yanıt olarak çok çeşitli hücreler tarafından sentezlenen ve hücreler arasındaki etkileşimleri koordine eden suda çözülebilen gliko proteinlerdir (Betancourt-Alonso vd., 2006). Sitokinler, immün hücrelerin aktivitesini, farklılaşmasını, proliferasyonunu ve hayatta kalmasını etkilediği gibi pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin üretim ve aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Oliveira vd., 2011). Pro-inflamatuvar sitokinler arasında; interlökinler (IL) 1, 2, 6, 7, 8 ve TNF- α , bulunurken, anti-inflamatuvar sitokinler arasında ise; IL-4, IL-10, IL-13 ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) bulunmaktadır (Curfs vd., 1997; Oliveira vd., 2011). Sitokin ailesinde 200'den fazla sitokin ligandı tanımlanmış olup, özellikle TNF- α , IL-6 ve IL-1 β yağ dokusu ile ilgili sitokin ailesine dahil edilmiştir (Pedersen vd., 2003).

Tümör nekroz faktör-alfa ve IL-6, immünolojik süreçlerde, yağ, protein, karbonhidrat ve kemik metabolizmasında ve prokoagülan değişikliklerin indüklenmesinde önemli düzenleyici fonksiyonlara sahip sitokinlerdir. Her iki proinflamatuvar sitokinde kanda MONO, LYM, periferik dokular, makrofajlar, endotelyal hücreler, yağ hücreleri ve fibroblastlar gibi vücuttaki birçok farklı hücre tipi tarafından üretilir (Pedersen vd., 2003; Velazquez-Salinas vd., 2019; Dhall vd., 2021). İnterlökin-1 ise konak

savunmasında, enflamasyonda ve yaralanma yanıtlarının çeşitli süreçlerinde sorumlu olan birbiriyle ilişkili agonistik etkilere sahip IL-1 α ve IL-1 β moleküllerinden oluşmaktadır (Arai vd., 1990; Dinarello, 1994). Dolaşımdaki IL-1 seviyeleri çok düşüktür, çünkü IL-1 α ve IL-1 β proinflatuar sitokinleri sinyal peptidlerinden yoksun olduklarından hücrelerden sistemik dolaşıma kolayca salgılanmazlar (Dinarello, 1996). IL-1'in, ateşin indüksiyonu, lenfosit yanıtlarının artması ve akut faz yanıtının uyarılmasında görev aldığı bildirilmiştir (Dinarello, 1994). Enfeksiyona yanıt olarak bir enflatuar reaksiyonun indüksiyonu, büyük ölçüde IL-1'in etkilerine atfedildiği bildirilse de (Curfs vd., 1997), IL-1 enfeksiyon bölgesinde diğer proinflatuar sitokinlerin ve kemotaktik sitokinlerin indüksiyonunun yanı sıra, hücre adezyon moleküllerini de düzenleyerek, etkili bir savunma mekanizmasının üretilmesinde görev almaktadır (van der Meer vd., 1993).

C vitamininin inflammatuar yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmektedir. Klinik öncesi çalışmalarda ortaya çıkan kanıtlar, vitamin C'nin proinflatuar sitokin üretimini inhibe ederek, immüno-regülasyona yardımcı olarak, ROS nötralize ederek ve konakçı hücreleri koruyarak inflamasyonun etkilerini iyileştirmede çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Carr vd., 2017). Vitamin C'nin, artan sitokin üretimine ve immüno-globulinlerin sentezine yol açan enfeksiyona yanıt olarak T-lenfosit proliferasyonunu artırarak bağışıklık sistemini uyardığı da bildirimler arasında bulunmaktadır (Jeng vd., 1996; Naidu, 2003).

Akut faz yanıtlarında önemli bir rol oynayan çok işlevli bir proinflatuar sitokin olan TNF- α , aktive MONO/makrofaj, NEU, T ve B lenfositleri, mast hücreleri, bazofiller (BASO), eozinofiller (EOS), NK hücreleri ve bazı tümör hücreleri tarafından üretilir (EI-Tauchy ve Saleh, 2006). Yüksek doz vitamin C uygulamasından sonra TNF- α ve IL-6 proinflatuar sitokin seviyelerinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Du vd., 2003). Taekwondoculara 4 hafta süreyle uygulanan oral 300 mg vitamin C takviyesinin serum TNF- α düzeylerini etkilemediği, ancak immün foksionlar üzerinde inhibe edici etkiye sahip olan IL-6 proinflatuar sitokin düzeylerindeki artışı engellediği gösterilmiştir (Patlar vd., 2018). Güçlü bir kemoterapi ilacı olan doksorubisin (Dox) tarafından oluşturulan yüksek TNF- α , IL-6 ve IL-1 β proinflatuar sitokin parametre düzeylerinin vitamin C uygulamasıyla baskılandığı bildirilmiştir (Akolkar vd., 2017). Vitamin C eksikliği olan yeni doğan farelerin beyin

dokusunda TNF- α ve IL-6 proinflatuar sitokin düzeylerinde artışların gerçekleştiği vurgulanmıştır (Kim vd., 2015).

Enfeksiyonlara ve doku hasarına yanıt olarak üretilen IL- 6 (Tanaka vd., 2014; Velazquez-Salinas vd., 2019) hem doğal hem de adaptif immün yanıtta rol oynayan çok işlevli bir sitokindir (Rose-John vd., 2017). Yüksek IL-6 seviyelerinin yaşlılarda (Harris vd., 1999) mortalite ile ilişkili olduğu ve IL-6 ile obezite, inflamasyon, stres ve koroner kalp hastalığı arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (Yudkin vd., 2000). Vitamin C takviyesinin IL-6 ve diğer sitokinlerin üretimini uyararak bağışıklık fonksiyonuna katkı sağladığı bildirilmektedir (Mándi vd., 2000). Ultraviyole (UV) ışınlama sonrası keratinositlerde IL-6 ve IL-1 α gibi proinflatuar sitokinlerin salınımı vitamin C takviyesi ile önlenebileceği bildirilmiştir (Tebbe vd., 1997). Akut pankreatitli hastalarda ortaya çıkan oksidatif strese ek olarak artan IL-6 proinflatuar sitokin düzeylerinin 5 gün boyunca 10 g IV vitamin C uygulamasıyla azaltıldığı vurgulanmıştır (Du vd., 2003). Sekiz gün boyunca 1000 mg/gün oral vitamin C takviyesinin IL-6 proinflatuar sitokin düzeylerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığının gösterilmesi (Nieman vd., 2000; Peters vd., 2001) ve 7 gün boyunca 500 ve 1500 mg/kg dozlarda vitamin C takviyesinin IL-6, IL-1 β ve TNF- α proinflatuar sitokin düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisinin yansımaması (Nieman vd., 2000) vitamin C takviyesinin proinflatuar sitokinler üzerindeki etkisini tartışma odağı haline getirmiştir.

İnterlökin 1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin glukokortikoid reseptörünün işlevini azaltarak hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin hiperaktivitesini indükleyebildiği bildirilmiştir (Pariante ve Miller, 2001).

Şiddetli Covid-19 enfeksiyonunda plazma proinflatuar sitokinlerden IL-1, IL-6, TNF- α ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği bildirilmektedir (Mehta vd., 2020). Özellikle, yüksek serum IL-6 proinflatuar sitokin seviyelerine sahip hastalar daha kötü sonuçlarla ve 14 günde yaklaşık %20' lik bir ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir (Aziz vd., 2020; Chen vd., 2020; Yang vd., 2020). Bu nedenle, hiper inflamatuvar durumları olan hastaları tedavi etmek için IL-6 proinflatuar sitokin bloke edici uygulamalar hızla denenmektedir (Della-Torre vd., 2020). Özellikle şiddetli Covid-19 tablosunda standart bakım tedavisine ek olarak yüksek dozda intravenöz vitamin C uygulamasının IL-6 proinflatuar sitokin

seviyelerinde azalma sağlayarak oksijenizasyona olumlu katkı sağladığı bildirilmiştir (Zhang vd., 2021).

Yağ dokusu içindeki sitokinlerin, adiposit, preadiposit ve diğer hücre tiplerinden kaynaklandığı, mRNA ekspresyon çalışmalarında adipositlerin hem TNF- α hem de interlökin, özellikle IL-1 β ve IL-6 proinflamatuvar sitokin sentezleyebildiği gösterilmiştir (Coppack, 2001; Adamczak ve Wiecek 2013). Yağ dokusunun TNF- α ürettiğini, bunun da insülin direncine yol açtığını ve karaciğerde insülinin parçalanmasını engelleyen serbest yağ asitlerinin üretimini artırdığını göstermiştir (Hotamisligil vd., 1993).

Deri altı ve iç organ depoları olmak üzere iki ana alt bölüme ayrılabilen yağ dokusu, beyaz ve kahverengi adipositler, ön adipositler, trigliseritler ile makrofajlar gibi hücrelerden oluşur (İbrahim, 2010; Altıntaş vd; 2011). Bir salgı organı olarak çeşitli özellikler gösteren yağ dokusunun salgı aktivesi, hümmoral ve hormonal mekanizmalar tarafından düzenlenir. Makrofajların, adipoz dokunun salgılama fonksiyonunun önemli bir parçası ve TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin ana kaynağı olduğu bildirilmiştir (Coelho vd., 2013). Temel bir endokrin organ olan yağ dokusu, tüm vücut metabolizmasının modülasyonu ve kendisinin işlevi için gerekli olan birkaç hormon ve sitokin salgılar. Adipoz doku; adipositler, preadipositler ve bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere birkaç farklı hücreden oluşur (Blüher, 2016). Preadipositlerin sayısında, işlevinde ve adipoz doku makrofaj infiltrasyonunda yaşlanmayla birlikte meydana gelen değişim adipoz doku fonksiyonunu önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Zamboni vd., 2014). Yaşa bağlı olarak yağ depolarında değişiklikler görülmekte, önce cilt altı yağ dokusu (subkutan) kaybedilmekte, sonra ise visceral yağlanma artarak metabolizma bozukluğuna ve buna bağlı sağlık problemlerine neden olabilmektedir. Yaşlanma ile yağ dokusunda meydana gelen bu değişiklikler yaşa bağlı metabolik hastalıkların gelişmesine ve ilerlemesine yol açabilir (Zamboni vd., 2014; Mermer ve Nilüfer, 2017). Nitekim, insanlarda yağ kütlelerinin orta ya da erken yaşlılık döneminde (40-70 yaş) en üst düzeye ulaştığı ve ileri yaşlılık döneminde (>70 yaş) ise önemli düşüş gösterdiği ifade edilirken (Mermer ve Nilüfer, 2017), ileri yaşlarda toplam vücut ağırlığı içerisindeki yağsız vücut kütlelerinin azalmasının ve vücut yağ yüzdesindeki değişimin çok az olduğu belirtilmiştir (Zamboni vd., 2014).

Yaşlanma, azalan iskelet kası kütlesi (sarkopeni), düşük kemik mineral yoğunluğu ve artmış toplam vücut yağ içeriği gibi vücut kompozisyonundaki değişikliklerle ve artmış

karın yağ dokusunun yansıttığı değişen yağ dağılımıyla ilişkilidir (Wang vd., 1994; Balagopal vd., 1997; Gallagher vd., 2000). Vücut kompozisyonundaki bu değişiklik, normal kilolu yaşlılarda olduğu kadar zayıf yaşlılarda da görülmektedir. Yaşlı bireylerde vücut yağındaki artışın proinflatuar sitokinlerin artışında önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (Pedersen vd., 2003). Bu nedenle, yapılan birçok çalışmada yağ dokusundan TNF- α 'nın yanı sıra (Dandona vd., 1998; Katsuki vd., 1998; Bertin vd., 2000; Garaulet vd., 2000; Kern vd., 2001) IL-6 proinflatuar sitokin salgılandığı (Fried vd., 1998; Kern vd., 2001) gösterilmiştir.

Stromal vasküler bölümünün yaşlanma ile ilişkili inflammatuar bir profile sahip olduğunu gösteren adipoz doku (Ghosh vd., 2016) sadece triaçil gliserol formundaki fazla enerji için bir depolama organı olarak değil, aynı zamanda sistemik insülin duyarlılığını ve enerji homeostazını düzenleyen monositkemokin protein 1 (MCP-1), makrofaj inflammatuar protein 2 (MIP-2), adiponektin, leptin, IL-6 ve TNF- α gibi birçok sitokin için de bir endokrin organ olarak hizmet ederek metabolik sağlıkta önemli bir rol oynamaktadır (Coelho vd., 2013; Blüher, 2016). Yağ dokusu, aşırı enerji depolaması için ana organ olmasının yanı sıra, inflammatuar faktörleri ve kemokinleri salgılayan bir endokrin organdır. Yağ dokusundaki lipid homeostazına lipogenez ve lipoliz aracılık eder. Enflatuar faktörler ve kemokinler, yağ dokusunda lipid metabolizmasını düzenleyebilir. TNF- α ve IL-6 proinflatuar sitokinler lipolizi indüklemekte ve lipogenezi baskılamakta iken; kemokinler, adipoz homeostazını bozmak için daha fazla inflammatuar faktör üretebilen makrofajları ve monositleri toplayarak adipoz dokuya aracılık etmektedir. Bu mekanizmalar sonucu şekillenen yağ dokusunun disfonksiyonu, özellikle yağ dokusu iltihabı, insülin direnci ve metabolik bozuklukların gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Kahn vd., 2019). Bu nedenle, yaşlanmaya bağlı olarak gelişen adipoz doku disfonksiyonunun inflamasyon, metabolik sendrom ve diğer hastalıklarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Ghosh vd., 2016). Makrofajlar, farklı proinflatuar mediatörlerin salgılanması yoluyla kronik adipoz doku inflamasyonunun ve insülin direncinin indüklenmesinde rol oynadıkları için önemli miktarda ilgi çekmektedir. Yağ dokusu iltihabı ve bozuk makrofaj-adiposit iletişimi, metabolik bozukluklarla pozitif olarak ilişkilidir. Ek olarak, adipoz doku iltihabı, adipoz dokusunda proinflatuar makrofaj sayısında bir artış ile karakterize olduğundan, makrofaj-adiposit ilişkisi oldukça önemlidir (Morris vd., 2011).

Vitamin C'nin potansiyel anti-inflamatuar ilaç olarak, pro-inflamatuar sitokin üretimi üzerindeki in vitro etkisine ilişkin bilgiler inflamasyon patolojisine yeni bir bakış açısı kazandırabilir ve vitamin C'nin klinik kullanımı için çeşitli çıkarımlar sağlayabilir.

1.3. Hemogram

Kan; alyuvar, akyuvar ve trombosit (PLT) içeren şekilli elemanlar (%45) ile su, glikoz, lipid, protein ve madensel tuzlar içeren plazma (%55) kısımlarından oluşan toplardamar, atardamar ve kılcal damar ağının içinde dolaşan kırmızı renkli sıvıdır (Yılmaz, 2000). Bu hücre tiplerinin her biri görünüşte oldukça farklıdır ve her birinin belirli bir biyolojik işlevi vardır (Greer vd., 2018).

Günümüzde otomatik sayım cihazlarıyla gerçekleştirilen tam kan sayımlarının doğru ve güvenilir yorumlanabilmesi için analiz aşamaları preanalitik, analitik ve post analitik evreden oluşmaktadır. Bu cihazlarda impedans, radyo dalgası ve optik saçılma yöntemleriyle ölçüm yapılarak tam kan sayımı ve lökosit parametrelerinin ölçümleri yapılmaktadır (Buttarelli, 2004; Zühre, 2013).

1.3.1. Alyuvarlar

Çekirdek, mitokondri ve ribozomlardan yoksun olan memeli alyuvarlarının, yeni protein sentezleyemediği ve mitokondri ile ilişkili oksidatif reaksiyonları gerçekleştiremediği bilinmektedir. Alyuvarların sitoplazmik proteinlerinin %95'inden fazlası hemoglobindir. Geri kalan kısım ise, enerji üretimi ve hemoglobinin indirgenmiş olarak korunması için gerekli olan enzimleri içerir. Alyuvarlar yassı, iki tarafı girintili bir küre gibidir. Bu şekil genellikle çift içbükey disk olarak adlandırılır. Kan yaymalarında alyuvarların sadece düzleşmiş yüzeyleri görülür. Bu nedenle, kan yaymalarında alyuvarlar yaklaşık 7 ila 8 mikron çapında ve merkezi soluk alanıyla dairesel görülmektedir (Greer vd., 2018).

Daha önce yapılan çalışmalarda Hart vd. (1964), insanlarda anemi ve hemolizin vitamin C eksikliğinin belirtileri arasında yer alabileceği belirtilmiştir. Oksidatif stresin alyuvarlar tarafından oksijen taşıma sisteminin kendisini etkileyerek oksijen dağılımını bozabileceği ileri sürülmektedir. Nitekim, oksidatif strese artışa yol açan diyabetin alyuvar yapısında ve işlevinde değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir (Buys vd.,

2013). Alyuvar deforme olabilirliği, alyuvar işlevi için hayati önem taşımakta ve mikrovasküler akışta önemli bir rol oynamaktadır (Parthasarathi ve Lipowsky, 1999). Alyuvarlarda askorbat düşüklüğüne bağlı alyuvar sertliğindeki artış, alyuvarların kılcal damarlardaki akışkanlığını yavaşlatarak mikrovasküler veya lokal hipoksiye neden olabilir ve böylece birim zaman başına oksijen iletimini azaltabilir. Ozmotik kırılabilirlik ve alyuvar askorbat düzeyleri ile alyuvarların deforme olabilirliği arasında ters bir ilişkinin olduğu, askorbat eksikliği olan farelerden elde edilen alyuvarların ozmotik olarak hassas olduğu ve bu anormalliklerin in vivo olarak askorbat replikasyonu ile tersine döndüğü gözlenmiştir (Tu vd., 2015). Bu bilgiler, alyuvarlar ve vitamin C arasında yeterince anlaşılmayan bağlantılar bulunduğuna ve diyabet gibi bazı kronik hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. İlginç olan, lokal eksikliğin oral AA veya DHA ya da her ikisi ile veya IV AA ile geri döndürülebilir olmasıdır (Lamas vd., 2013). Bununla birlikte, günlük vitamin C tüketiminin artmasının alyuvarlarda oluşturduğu etkilere yönelik yeterli veri bulunmamaktadır. Hemen hemen tüm dokular için, askorbat taşınımına sodyuma bağımlı vitamin C taşıyıcısı SVCT2 aracılık etmesine rağmen, alyuvarlarda SVCT2 bulunmaz (May vd., 2007). Alyuvarların askorbat içerdiğinde, başka bir taşıma mekanizması mevcuttur (Li vd., 2012). Askorbat oksidasyonunun ürünü olan DHA'nın, GLUT'lar üzerinde taşınması ve alyuvarlar içinde hemen askorbata indirgenmesi muhtemeldir. Nitekim vitamin C'nin alyuvarlara girişinin sadece DHA'nın oksitlenmiş formu aracılığıyla olduğu ve AA 'in kendisinin taşınmadığı bildirilmiştir (Tu vd., 2015).

1.3.1.1. Hemoglobin (HGB)

Hemoglobin, bir Fe ve protoporfirin kompleksi olan bir hem kompleksine, ferriprotoporfirin IX'a kovalent olarak bağlı iki çift benzer globin polipeptit zincirinden oluşan bir tetramerdir. Normal yetişkin hemoglobini (molekül ağırlığı, 64.500 Da), her biri bir hem grubuna bağlı iki α ve iki β polipeptit zincirinden oluşur (Hsia, 1998).

Vitamin C gibi mikrobelerin, eritropoeziste HGB sentezine doğrudan etki ederken, absorpsiyon veya mobilizasyonu etkileyerek dolaylı olarak HGB sentezini etkileyebilir (Fishman vd., 2000). Vitamin C, Fe metabolizmasının kinetiğinde ve kırmızı kan hücresi oluşumu için Fe kullanılmasında önemli bir rol oynar. Alyuvar hücrelerine eklenen vitamin C'nin, biyokimyasal işlemlerde kullanılabilecek biyoyararlı

Fe fraksiyonunu arttırdığı bildirilmektedir (Bridges ve Hoffman, 1986). Kobaylarda eritropoezde kullanım için yüksek oranda çözünmeyen hemosiderin formunda depolanmış demirin salınmasını destekleyen vitamin C'nin (Smith ve Bidlack, 1980) retikülo endotelial hücrelerdeki ferritin birikintilerinde depolanan demirin salınımını uyarak demirin eritropoez için kullanılmasını sağladığı belirtilmiştir (Boyer vd., 1988). Hemodiyaliz hastalarıyla yapılan birkaç denemede, IV vitamin C, eritropoietine (EPO) dirençli hastalarda vitamin C'nin HGB üretimini ve yeni kırmızı kan hücresi oluşumunu desteklediği bildirilmiştir (Lin vd., 2003). Bu durumun vitamin C'nin retikülo endotelial sistem içindeki ferritin birikintilerinden demir salınımını teşvik etme yeteneğinden (Boyer vd., 1988) veya karbonhidrat kompleksleri olarak verilen Fe mobilize etme yeteneğinden kaynaklana bileceği belirtilmiştir (Wang vd., 2008). İki ay boyunca 70 mg/gün AA verilen ergen erkeklerde HGB konsantrasyonunu artırmada başarısız olduğu vurgulanmıştır (Suboticanec-Buzina vd.,1984). Bununla birlikte, anemik ve anemik olmayan hamile bayanlar arasında, 16 hafta boyunca günlük demir takviyelerine, 100-300 mg/kg AA eklenmesinin HGB konsantrasyonunu, serum Fe veya transferrin doygunluğunu iyileştirmede bir etki göstermediği bildirilmiştir (Kuizon vd., 1979).

1.3.2. Akyuvarlar

Lökosit olarak da isimlendirilen akyuvarlar spesifik immün fonksiyonlara ve karakteristik morfolojik görünümlere sahip çeşitli hücre tiplerini içerir (Greer vd., 2018). Akyuvarlar çekirdeklidir ve “granülositler” ve “agranülositler” olmak üzere 2 ana gruba ayrılmıştır. Granülositleri; polimorfonükleer NEU (%62), polimorfonükleer EOS (%2,3) ve polimorfonükleer BASO (%0,4) lökositler oluştururken, agranülositleri ise MONO (%5,3) ve LYM (%30) oluşturmaktadır. Dolaşımdaki granülosit lökositlerin yaşam süreleri kemik iliğinden salındıktan sonra normalde 4-8 saat gibi kısa bir süre iken, ihtiyaç duyulan durumlarda ise 4-5 güne kadar uzaya bilmektedir. Ağır doku enfeksiyonlarında ise bu sürenin birkaç saate kadar düştüğü bildirilmektedir. Agranülosit lökositlerden MONO lökositlerin yaşam süresinin LYM lökositlere göre daha kısa olduğu bildirilmiştir (Hall ve Hall, 2021). Lökositler, alyuvarları parçalayan bir seyrelticide (genellikle asit veya deterjan) kanın seyreltilmesinden sonra

sayılmaktadır. Nötrofil, EOS ve BASO granülositlerin ise periferik kan yaymalarında kolayca tanımlandığı bildirilmektedir (Greer vd., 2018).

Akyuvarlardaki vitamin C seviyelerinin plazmadakinden onlarca kat daha yüksek olduğunun gösterilmesi (Hemilä, 2017) vitamin C'nin bağışıklık sistemi hücrelerindeki fonksiyonel rollerini gösterebilir. Yapılan çalışmalarda vitamin C'nin fagositlerin fonksiyonlarını (Goetzl vd., 1974), interferon (İFN) üretimini (Siegel, 1975), virüslerin çoğalmasını (Harakeh vd., 1990) ve T-lenfositlerin olgunlaşmasını (Hemilä ve Louhiala, 2007) etkilediği gösterilmiştir.

Nötrofil lökositler mikroorganizmaları fagosit ederek ve sindirerek konak savunmasında kritik bir rol oynar. Dinlenme halindeki enfekte olmamış konakçada, NEU lökositlerin üretimi ve eliminasyonu dengelidir, bu da periferik kanda oldukça sabit bir NEU konsantrasyonu ile sonuçlanır. Bir enfeksiyon meydana geldiğinde, NEU'lerin enfeksiyon bölgesine göçü ve NEU savunma fonksiyonlarının aktivasyonu ile sonuçlanan kemotaktik ajanlar üretilir. Bu etki genellikle kemik iliğinden NEU'lerin artan üretimi ve salınımı ile ilişkilidir (Greer vd., 2018). Nötrofil lökositler, SVCT2 yoluyla vitamin C biriktirir ve en az 1 mM hücre içi seviyelere ulaşır (Washko vd., 1989; vd., 2005). Oksidatif patlama sonrası nötrofil lökositlerin uyarılmasının ardından, hücre içi vitamin C konsantrasyonları daha da artabilir (Corpe vd., 2005). Özellikle oksidatif patlamaların aktivasyonunu takiben, NEU lökositlerde mmol konsantrasyonlarda vitamin C birikiminin bu hücreleri oksidatif hasardan koruduğu düşünülmektedir (Washko vd., 1993). İlginç bir şekilde, yüksek dozda vitamin C uygulamasının kanserli hastalarda sitokin düzeylerini modüle ettiği gösterilmiş olsada (Mikrova vd., 2016) vitamin C'nin bu hastalarda NEU lökosit fonksiyonunu modüle edebileceği başka bir mekanizmanın olabileceğide vurgulanmıştır (Carr ve Maggini 2017). Oral vitamin C uygulamasının nötrofilik fonksiyonları geliştirdiği ve yaşlanan hastalarda serum immünoglobulin düzeylerinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Jayachandran vd., 2000).

Monositler, akut ve kronik enflamasyonda NEU ve lenfoid hücrelerin toplanmasını güçlendirerek enflamatuar durumlara hızla yanıt verme konusunda belirgin bir yeteneğe sahiptir (Greer vd., 2018). Monositlerin, kısmen apoptotik hücrelerin uzaklaştırılması ve toksik bileşiğin temizlenmesi yoluyla homeostazda önemli bir rol oynamaktadır (Franc vd., 1996; Williams, 2007). Monositlerde ölçülen yüksek vitamin C konsantrasyonları

bu vitaminin monosit ve makrofaj fonksiyonlarındaki düzenleyici rolünün altını çizmektedir (Carr ve Maggini, 2017; Ang vd., 2018). Farmakolojik vitamin C konsantrasyonlarının hücre içi birikiminin insan monositlerinde apoptotik yolları önemli derecede engelleyebileceği bildirimler arasındadır (Perez-Cruz vd., 2003).

Kemik iliğindeki yaygın lenfoid kök hücrelerden farklılaşan lenfosit lökositler büyük oranda lenf düğümlerinde yer alan T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri ve doğal öldürücü T (NKT) hücreleri olmak üzere dört alt gruba ayrılmaktadır (Rich ve Chaplin, 2019). Lenfositler aktif olarak AA'ı SVCT ve GLUT yoluyla alırlar (Wilson, 2005). Lenfositlerin plazma düzeylerinden 10-100 kat daha yüksek hücre içi AA konsantrasyonlarına sahip olması AA'ın bu hücrelerde önemini göstermektedir (Evans vd., 1982; Omaye vd., 1987). Yüksek dozlarda vitamin C takviyesinin lenfosit proliferasyonunu destekleyerek T (Maeng vd., 2009) ve B lenfosit fonksiyonlarını aktiveettiği bildirilmiştir (Woo vd., 2010). Sıçanlarda (Manning vd., 2013; Van Gorkom vd., 2018) ve insanlarda (Huijskens vd., 2014) T lenfositlerinin gelişimi ve olgunlaşmasının vitamin C varlığında arttığı bildirilmiştir (Van Gorkom vd., 2018). Bir ay boyunca plaseboya karşı günlük 500 mg vitamin C alan yaşlı hastalarla yapılan klinik çalışmada, plasebo grubuna kıyasla deneme grubu serumda artmış bir T lenfosit proliferasyonu gözlenmiştir (Kennes vd., 1983). Yakın tarihli bir in vivo çalışmada, sepsis sırasında vitamin C uygulamasının, hücre çoğalmasını doğrudan artırarak ve düzenleyici T lenfositlerine yönelik farklı transkripsiyon faktörlerin, sitokinlerin ve antijenlerin ekspresyonunu inhibe ederek düzenleyici T lenfosit aktivitesini değiştirdiği bildirilmiştir (Gao vd., 2017). Ayrıca, T lenfosit aktivasyonunun, vitamin C'nin daha belirgin hücre alımı ile doğrudan ilişkili olan SCVT2'nin ekspresyonunu arttırdığı ve T lenfosit aktivasyonu sırasında vitamin C'nin önemli role sahip olduğu gösterildi (Hong vd., 2016; Carr ve Maggini, 2017). Bir ay boyunca yaşlılara intramusküler (IM) olarak uygulanan 500 mg vitamin C takviyesinin T lenfosit proliferasyonunda daha yüksek bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (Kennes vd., 1983). Reaktif oksijen türlerinin T lenfosit aktivasyonu sırasında oluştuğu ve ikinci bir haberci olarak hareket ettiği göz önüne alındığında (Williams ve Kwon, 2004; Murphy ve Siegel, 2013), vitamin C'nin bir antioksidan olarak T lenfosit aktivasyonunu etkilediği de bildirimler arasında bulunmaktadır (Hong vd., 2016).

T lenfositleri gibi, B lenfositleri de vitamin C biriktirme yeteneğine sahiptir, vitamin C yokluğunda, fare dalaklarından türetilen B lenfositlerinin canlılığının azalması vitamin C nin B lenfositlerindeki etkisini göstermektedir (Ichiyama vd., 2009). Destek olarak, sağlıklı erkek üniversite öğrencileriyle yapılan bir klinik deneyde, vitamin C takviyesinin serum IgA ve IgM konsantrasyonlarında önemli bir artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Prinz vd., 1977). Dolayısıyla bu bildirimler, vitamin C'nin B lenfosit proliferasyonunda ve fonksiyonundaki düzenleyici etkilerini ortaya koymaktadır.

1.3.3. Hematokrit (HCT)

Hematokrit (HCT) terimi, İngilizce "hemato" ve Yunanca "krites" sözcüklerinden türetilmiştir. Hematokrit, tam kana göre paketlenmiş kırmızı kan hücrelerinin hacmini ölçer. Bu nedenle, paketlenmiş hücre hacmi (PCV) olarak da bilinir ve rapor edilir. Hematokrit anemi veya polisitemi gibi durumları belirlemek ve ayrıca tedaviye yanıtı izlemek için yapılan basit bir testtir (Fred, 2007; Mondal ve Budh, 2021). Anemik ve anemik olmayan hamile bayanlar arasında, 16 hafta boyunca günlük Fe takviyelerine, 100-300 mg/kg vitamin C eklenmesinin HCT, serum Fe veya transferrin doygunluğunu iyileştirmede bir etki göstermediği bildirilmiştir (Kuizon vd., 1979). Ayrıca iki ay boyunca 70 mg vitamin C verilmesinin erkeklerde HCT üzerine etkisinin olmadığı da bildirimler arasında bulunmaktadır (Suboticane-Buzina vd., 1984).

1.3.4. Ortalama Korpüsküler Hacim (MCV)

Eritrositlerin ortalama hacmi olarak tanımlanan ve alyuvar bozukluklarının patofizyolojisine ilişkin bilgi sağlayan MCV, anemileri sınıflandırmak için kullanılan yararlı bir parametredir. Aneminin alyuvar boyutuna göre mikrositik, normositik veya makrositik olarak sınıflandırılmasını sağlar (Hermiston ve Mentzer, 2002). Ortalama korpüsküler hacim femtolitre (fL) cinsinden ölçülür ve genellikle doğrudan otomatik analizörlerde farklı alyuvar hacimlerinin toplamının alyuvar sayısına bölünmesiyle ölçülür, bununla birlikte aşağıdaki formül kullanılarakda alyuvar sayımı ve HCT' den yararlanılarak hesaplanabilir (Greer vd., 2018).

$$MCV = HCT (L/L) \times 1000 / \text{Alyuvar sayısı}(10^{12}/L)$$

1.3.5. Ortalama Korpusküler Hemoglobin (MCH)

Ortalama korpusküler hemoglobin, alyuvar başına ortalama HGB içeriğinin bir ölçüsüdür. Aşağıdaki formül kullanılarak manuel veya otomatik yöntemlerle hesaplanabilir (Greer vd., 2018).

$$\text{MCH} = \text{HGB (g/L)} / \text{Alyuvar sayısı}(10^{12}/\text{L})$$

1.3.6. Ortalama Korpusküler Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC)

Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu, paketlenmiş alyuvarların desilitresi başına hemoglobin gramı olarak ifade edilir. Belirli bir kırmızı hücre hacmindeki ortalama hemoglobin konsantrasyonu veya ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu aşağıdaki formülle hesaplanabilir (Greer vd., 2018).

$$\text{MCHC} = \text{HGB (g/L)} / \text{HCT (L/L)}$$

1.3.7. Alyuvar Dağılım Genişliği (RDW)

Alyuvar dağılım genişliği (RDW), alyuvar boyutundaki varyasyonun değişikliğini yansıtan bir ölçüdür (Greer vd., 2018). Alyuvar dağılım genişliğinin, demir eksikliği veya beslenme eksikliği anemisinde erken belirlenmesi nedeniyle yararlı olduğu bildirilmiştir (Roberts ve EL Badawi, 1985).

1.3.8. Trombosit (PLT)

Trombositler (PLT), hemostaz ve trombozla ilgili fizyolojik süreçlerin merkezinde yer almaktadır (Marcus ve Safier, 1993). Plazmadaki normal vitamin C konsantrasyonları 50-80 µmol/L iken, PLT 'lerin 4 mmol/L'ye kadar hücre içi vitamin C tutabildikleri bildirilmiştir (Padayatty ve Levine, 2016). Normal fizyolojik konsantrasyonlarda vitamin C, PLT işlevi için kritik olmakla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda vitamin C'nin PLT işlevi üzerinde neredeyse hiçbir etkisinin olmadığı vurgulanmaktadır (Mohammed vd., 2017). Yüksek doz intravenöz vitamin C kullanımının, hastalık durumlarında koagülopatileri modüle ettiği klinik öncesi çalışmalarda bildirilmiştir (Iuliano vd., 1997). Normal plazmada PLT' ler tipik olarak yaklaşık 4 mmol/L hücre içi vitamin C'ye sahipken, 3 mmol/L vitamin C'ye maruz kalma durumunda hücre içi

vitamin C düzeyleri >15mmol/L'nin üzerine yükselmiştir. Bu, durum kardiyovasküler patolojilerde önemlidir, çünkü PLT aktivasyonu ve agregasyonu reaktif oksijen türleri tarafından modüle edildiği bilinmektedir (Iuliano vd., 1997).

Sekiz hafta boyunca 250 mg/gün vitamin C takviyesinin PLT işlevi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı, ancak PLT agregasyonunda azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Calzada vd., 1997). Vitamin C takviyesinde, PLT'lerin oksidatif durumunun değişebileceği ve protrombotik özelliklere sahip trans membran protein olan CD40L'nin ekspresyonunu inhibe edebileceği gösterilmiştir (Pignatelli vd., 2005). Ayrıca oral vitamin C uygulamasının arteriyel sertliği ve PLT agregasyonunu azalttığı da bildirimler arasında bulunmaktadır (Wilkinson vd., 1999).

1.4. Amaç ve Hedefler

Son yıllarda, bir enzim kof aktörü ve antioksidan olan vitamin C'nin iltihaplanma, oksidatif stres ve mikrovasküler disfonksiyon problemlerinin çözümünü hızlandırabileceği bildirilmektedir (Hemilä ve Louhiala, 2017; Kashiouris vd., 2020). Bununla birlikte, bazı vitamin takviyelerinin, kronik hastalıklardan korunmada etkinliğini belirlemek için yapılan çalışmalarda, hastalıkların oluşum riskini azaltmada ya da bazı hastalıkların ölüm oranlarını düşürmede etkili oldukları yapılan bildirimle (Tewary ve Patra, 2008) gösterilmiş olsa da önerilmeleri konusunda hala soru işaretleri mevcuttur. Çünkü bu etkilerin daha net olarak saptanmasını etkileyen yaş ve cinsiyet gibi pek çok sayıda bireysel ve çevresel etmenler bulunmaktadır.

Ülkemizde dahil tüm dünyada yaşlı nüfus oranı artmaktadır. Bu durum, yaşlanmaya bağlı kronik hastalıkların tedavilerinde kullanılan ilaçların hem yan etkilerinin olması hem de pahalı olması nedeniyle sağlık giderlerinde bir artışa yol açmakta ve ülkelerin sağlık hizmetlerinde yeni ilkeler belirlemelerine neden olmaktadır. Son yıllarda bilim adamları; kronik hastalıkların tedavilerinde yan etkisi yüksek, reçete ile satılan ve maliyeti pahalı farmakolojik ajanlar yerine, yan etkisi çok az, daha kolay ulaşılabilen ve ucuz ürünlerin bulunmasına yönelik çalışmalara hız vermiş durumdadırlar. Günümüze kadar yapılan insan ve hayvan çalışmalarında, vitamin C takviyelerinin organizmada oluşturduğu etkilere yönelik umut vaat eden bulgulara ulaşılması ve toksik olmaması, reçetesiz erişilebilir ve ucuz olması nedeniyle, vitamin C takviyelerinin önemi üzerinde durulmaktadır. Takviyeye bağlı dolaşımda vitamin C artışının yol açtığı biyokimyasal

ve fizyolojik tüm süreçlerde ve etkileşim içinde olduğu diğer mikro ve makro besin öğelerinin işlevlerinde ne gibi bir değişiklik yaptığının ve buna bağlı klinik yararlar oluşturduğunun bilinmesi önem arz etmektedir. Vitamin C takviyelerine bağlı olarak dolaşımdaki vitamin C düzeyinde hangi düzeyde bir artış olacağının ve olası bir artışın yaş ile ne derecede ilişkili olduğunun belirlenebilmesi ancak farklı yaş grubundaki hayvanlarda deneysel vitamin C takviyesinin oluşturduğu etkilerin belirlenmesi ile mümkün görülmektedir. Deneysel çalışmalarda vitamin C takviyesi modeli olarak sık kullanılan yöntemler arasında vitamin C'nin oral verilmesi ile oluşturulan model yer almaktadır. Bu tez çalışmasında;

1. Günlük alınan oral vitamin C takviyesinin oluşturduğu biyolojik etkilerde, yaşın ve cinsiyetin etkilerinin belirlenmesi,
2. Yüksek dozda oral vitamin C takviyesinin yaşlılarda tolere edilip edilemeyeceği ile biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerde meydana getirmesi muhtemel olumlu ya da olumsuz etkilerin tespit edilmesi,
3. Oral vitamin C takviyesinin serum vitamin C değerlerinde etkilerinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçlara yönelik olarak çalışmada; farklı yaş ve cinsiyetteki sıçanlarda vitamin C takviyesinin serum tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-1 Beta (IL-1 β), vitamin C, total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeyleri ile hemogram parametre düzeyleri belirlendi. Vitamin C takviyesinin yaşa ve cinsiyete bağlı oksidatif stres ve bu stresin sitokinlere olan etkisinin düzenlenmesinde olası değişiklikler tespit edildi. Çalışmada, vitamin C takviyesinin sıçanların fizyolojik metabolizmalarında göz ardı edilen yaş ve cinsiyetin rolünün etkisi belirlendi.

2. MATERİYAL VE METOT

2.1. Materyal

Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 84 adet Sprague Dawley ırkı sıçan kullanımı için ve çalışmanın yapılmasında etik açıdan sakınca olmadığına dair etik kurul onayı alındı (PAUHADYEK-2019/37). Araştırmamız etik kurul onayı alındıktan sonra Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Tüm çalışma boyunca deney hayvanları çalışma etiğine sadık kalındı.

2.1.1. Deney Hayvanlarının Temini

Çalışmada genç (2-3 aylık), yetişkin (12-18 aylık), yaşlı (18 ay üstü) 3 grup Sprague Dawley ırkı erkek ve dişi sıçanlar hayvan materyalini oluşturdular. Genç (2-3 aylık dişi ve erkek sıçanlar ile yetişkin (12-18 aylık) erkek sıçanlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden, yetişkin (12-18 aylık) dişi sıçanlar ile yaşlı (18 ay üstü) erkek ve dişi sıçanlar Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama biriminden temin edilerek hayvan refahı ve etik kurallar çerçevesinde sağlık raporları ile birlikte Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezine getirildi.

2.1.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden ve Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama biriminden temin edilen tüm sıçanlara bir hafta (7 gün) boyunca karantina süreci uygulandı. Tüm sıçanlar Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi ünitesindeki kafeslerde; 22 ± 1 °C derece sıcaklıkta, %50-55 nem ortamında 12 saat ışık/karanlık ve düzenli havalandırılan ortamda bulunduruldu. Sıçanların beslenmesinde standart sıçan yemi ve içme suyu her gün taze olarak verildi. Hayvanlara yapılan tüm işlemler hijyenik koşullarda gerçekleştirildi. Sıçanların bir haftalık adaptasyonundan sonra deneysel aşamaya başlandı. Çalışmanın başlangıç gününden itibaren tüm gruptaki hayvanlar

dekapite edilene kadar vücut ağırlıkları Sswock TCS-B 30 Kg-05 G'lık terazi ile tartıldı ve sonuçlar kayıt edildi.

2.1.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada materyal olarak toplam 84 adet Sprague Dawley ırkı sıçandan yararlanılmış olup hayvanlar önce yaşlarına göre 3 eşit gruba ayrılmışlar, her yaş grubunu oluşturan hayvanlar ise her grupta 7 erkek ve 7 dişi olacak şekilde kendi içlerinde kontrol ve deneme gruplarına (500 mg/kg CA Vit C) ayrılmışlardır.

Çizelge 2. 1:Deney ve kontrol grupları.

Deney ve kontrol grupları	Grup başına hayvan adeti		Kullanılan toplam hayvan sayısı/grup
	Erkek	Dişi	
Genç (2-3 aylık) Kontrol Grup	7	7	14
Genç (2-3 aylık) 500mg/kg CA Vitamin C grup	7	7	14
Yetişkin (12-18 aylık) Kontrol Grup	7	7	14
Yetişkin (12-18 aylık) 500mg/kg CA Vitamin C grup	7	7	14
Yaşlı (18 ay üstü) Kontrol Grup	7	7	14
Yaşlı (18 ay üstü) 500mg/kg CA Vitamin C grup	7	7	14
Toplam	42	42	84

2.1.3.1. Kontrol grubu

Genç, yetişkin ve yaşlı kontrol gruplarında bulunan 42 adet sıçana 30 gün boyunca her gün aynı saatte gastrik gavaj ile 1ml serum fizyolojik uygulandı.

2.1.3.2. Vitamin C grubu

Genç, yetişkin ve yaşlı deney grubunda bulunan 42 adet sıçana günlük 500 mg/kg CA da vitamin C solüsyonu her gün aynı saatte gastrik gavaj ile uygulandı.

2.1.4. Vitamin C Solüsyonunun Hazırlanması

Kontrol gruplarına deney süresi boyunca her gün gastrik gavajla 1ml serum fizyolojik uygulaması yapılırken, vitamin C gruplarına deney süresi boyunca her gün hassas terazi (Tekstar Kd-Tbc 300G 0.001G) ile tartılan L(+) Askorbik Asit (Carlo Erba Reagents, 402406 Fransa) % 0.9 luk izotonik serum fizyolojik (Polifleks) ile karıştırılıp, vorteks (Velp Scientifica ZX³) ile tamamen yüksek devirde içerisinde partikül kalmayacak şekilde çözdürüldükten sonra 500 mg/kg CA doza karşılık gelecek şekilde gruplara ml hesabı yapılarak vitamin C solüsyonu 30 gün boyunca gastrik gavajla uygulandı.

Çizelge 2. 2:Araştırmada kullanılan standart sıçan yeminin besin madde değerleri

Yem İçerik	Değer
Ham protein (%)	24,3
Ham selüloz (%)	5,1
Ham kül (%)	6,6
Ham yağ (%)	3,2
Metabolize olabilir enerji (kcal/kg)	2850
Nem/Rutubet (%)	11,1
Kalsiyum (En az, %)	%0,95
Fosfor (En az, %)	%0,98
Sodyum (En az, %)	%0,05
Lizin (%)	%1,32
Methionin (%)	%0,49

Çizelge 2. 3:Vitamin C içeriğine ait bilgiler.

Üretici Firma	Dasitgroup
Ticari İsim	Carlo ErbaReagents
Doğrusal Formül	COCOH: COHCHCHOHCH ₂ OH
Kurutma Kaybı	<=0,1%
Suda çözünmeyen madde	<=30 ppm
Ağır metaller (Pb)	<=10 ppm
Ateşleme kalıntısı	<=300 ppm
Parti No	V8B510039I
Son Kullanım Tarihi	2025/9

2.1.5. Analizlerde kullanılan cihaz ve malzemeler

Mikropleyt okuyucu (Multiskan Go Thermo Scientific)
CELL-DYN Ruby hematolojik analiz cihazı
Soğutmalı santrifüj (HettichUniversal 320 R)
Vorteks (Velp Scientifica ZX³)
Kodak Amerlite ZLE 164 micro plate shaker
Buzdolabı +4 C⁰ (Vestel)
Derin dondurucu -80 C⁰ (Panasonic MDF-U5386S-PE)
Multi kanallı otomatik pipet (Eppendorf 12 kanal 30-300 µL)
Ayarlanabilir otomatik pipetler 0,5-10µl, 10-100µl, 100-1000µl (Isolab)
Hassas terazi (Tekstar Kd-Tbc 300G 0.001 g' a duyarlı)
Canlı ağırlık tartım terazi (Sswock TCS-B 30 Kg-05 G)
BD Vacutainer SST II serum ayırıştırma tüpü 8.5 ml
Hema Tube vakumlu K3 Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA) tüp 3 ml
Steril polietilen enjektör (1-5-10 cc.'lik)
Sıçan gastrik gavaj
Cerrahi makas, pens, doku tutucular (Isolab)

2.1.6. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Rat TNF- α enzim bağlantılı immünosorbent test (ELISA) kiti (İnvitrogen Thermo Fisher Scientific, USA. Kat. No: BMS622).
Rat IL-6 ELISA kiti (İnvitrogen Thermo Fisher Scientific, USA. Kat. No: BMS625).
Rat IL-1 β ELISA kiti (İnvitrogen Thermo Fisher Scientific, USA. Kat.No: BMS630).
Rat vitamin C ELISA kiti (YL Biont, Shanghai China. Kat. No: YLA0690RA).
Rat total antioksidan kiti (Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi Gaziantep/Türkiye).
Rat total oksidan kiti (Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi Gaziantep/Türkiye).
L (+) Ascorbic Acid (vitamin C) Carlo Erba Reagents, 402406, Fransa.
%0,9'luk izotonik sodyum klorür solüsyonu, polifleks, Tekirdağ / Türkiye

2.2. Metot

2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması

Toplam bir ay süren besleme döneminden sonra hayvanlar denemede son uygulamaları takiben aç bırakılıp 12 saat sonrasında 13 mg/kg ksilazin ve 87 mg/kg ketamin Hidroklorik Asit (HCl) enjeksiyonu ile anestezi altına alındı. Daha sonra tekniğine uygun olarak anestezi altında göğüs kafesleri açıldı. Çalışır durumda iken kalpten 5ml'lik enjektörlerle K3 EDTA içeren tüplere 2 ml, serum biyokimya tüplerine ise ortalama 5 ml kan alındı ve soğuk zincir altında zaman kaybetmeden laboratuvara ulaştırıldı. Vakumlu K3 EDTA'lı tüplere alınan +4 C⁰ de bekleyen kan örneklerinden hemogram parametre ölçümleri CELL-DYN Ruby hematolojik analiz cihazı ile belirlendi. Serum ayrıştırma tüpüne alınan ortalama 5ml kan örneklerinin serumları 3000 rpm'de 10 dakika soğutmalı santrifüjde (Hettich Universal 320R) santrifüj edilerek ayrıştırıldı. Ayrıştırılan serumlar zaman kaybetmeden 1.5 ml'lik ependorf tüplerine alındı ve ELISA analizleri yapılmaya kadar -80⁰C'de saklandı. Serum örneklerinden; vitamin C, TNF- α , IL-6, IL-1 β proinflatuar sitokin ölçümleri ile TAS ve TOS ölçümleri gerçekleştirildi.

2.2.2. Tümör Nekroz Faktör Alpha Tayini

Serum TNF- α düzeyleri ELISA yöntemiyle İnvitrogen marka (Kat. No: BMS622) ticari rat TNF- α ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Kuyucuklarda renk değişimi oluştuktan sonra substratın enzimatik yıkımının derecesi 450 nm dalga boyundaki absorbans ölçümüyle tespit edildi. Ölçülen absorbans farkı serum TNF- α konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 2500, 1250, 625, 312.5, 156.3, 78.1, 39.1 pg/ml rat TNF- α standartları kullanılarak çizilen standart eğri grafiğinden örneklerin TNF- α konsantrasyonları ölçüldü.

2.2.3. İnterlökin-6 Tayini

Serum IL-6 düzeyleri ELISA yöntemiyle İnvitrogen marka (Kat. No: BMS625) ticari rat IL-6 ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Kuyucuklarda asitlenme oluştuktan sonra substratın enzimatik yıkımının derecesi 450 nm dalga boyundaki absorbans ölçümüyle

tespit edildi. Ölçülen absorbans farkı serum IL-6 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.3 pg/ml rat IL-6 standartları kullanılarak çizilen standart eğri grafiğinden, örneklerin IL-6 konsantrasyonları ölçüldü.

2.2.4. İnterlökin-1 Beta Tayini

Serum IL-1 β düzeyleri ELISA yöntemiyle İnvitrogen marka (Kat. No: BMS630) ticari rat IL-1 β ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Kuyucuklarda asitlenme oluştuktan sonra substratın enzimatik yıkımının derecesi 450 nm dalga boyundaki absorbans ölçümüyle tespit edildi. Ölçülen absorbans farkı serum IL-1 β konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.3 pg/ml rat IL-1 β standartları kullanılarak çizilen standart eğri grafiğinden, örneklerin IL-1 β konsantrasyonları ölçüldü.

2.2.5. Vitamin C Tayini

Serum vitamin C düzeyleri ELISA yöntemiyle YL Biont marka (Kat. No: YLA0690RA) ticari rat vitamin C ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Kuyucuklarda asitleşme oluştuktan sonra substratın enzimatik yıkımının derecesi 450 nm dalga boyundaki absorbans ölçümüyle tespit edildi. Ölçülen absorbans farkı serum vitamin C konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 480, 240, 120, 60, 30, 15 nmol/ml rat vitamin C standartları kullanılarak çizilen standart eğri grafiğinden, örneklerin vitamin C konsantrasyonları ölçüldü.

2.2.6. Total Antioksidan Tayini

Serum total antioksidan düzeyleri; ELISA yöntemiyle Rel Assay Diagnostics marka ticari rat TAS ELISA kiti kullanılarak renkli 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikalın, serumda bulunan antioksidanlar tarafından renksiz indirgenmiş form oluşumuna dayanmaktadır. Renkteki bu değişim 660 nm dalga boyundaki absorbans ölçümüyle tespit edildi. Analiz bir E vitamini analogu olan Trolox eşdeğeri olarak adlandırılan stabil bir antioksidan standart çözelti ile kalibre edildi ve veriler mmol Troloxequiv/L olarak belirtildi.

2.2.7. Total Oksidan Tayini

Serum total oksidan düzeyleri ELISA yöntemiyle Rel Assay Diagnostics marka ticari rat total oksidan ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerin toplam miktarı ile ilgili olup 530 nm dalga boyundaki absorbans ölçümüyle tespit edildi. Analiz hidrojen peroksit (H_2O_2) ile kalibre edildi ve sonuçlar $\mu\text{mol } H_2O_2\text{Equiv/L}$ cinsinden belirtildi.

2.2.8. Hemogram Analizi

Vakumlu K3 EDTA'lı tüplere alınan yaklaşık 2 ml kan örnekleri, zaman kaybedilmeden CELL-DYN Ruby hematolojik oto analizör cihazında ölçüldü. Ölçülen kan sonuçlarından; Akyuvar WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$), NEU (%), LYM (%), MONO (%), EOS (%), BASO (%), eritrosit RBC($\times 10^6/\mu\text{L}$), HGB (g/dL), hematokrit HCT (%), MCV (fL), MCH (pg), MCHC (g/dL), kırmızı kan hücresi dağılım genişliği RDW (%) ve PLT ($10^3/\mu\text{L}$) hemogram düzeyleri belirlendi.

2.3. İstatistiksel Analiz

Yapılan çalışma sonucundan elde edilen veriler SPSS 25.0 istatistiksel paket programı ve Graphpad Prism 7.0 yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile varyans homojenliği varsayımı ise Levene istatistiği ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi kullanıldı. Ayrıca bağımsız iki grubun ortalamaları arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi (Independent Samples t testi) kullanılmıştır. Tüm analizlerde ($p < 0,05$) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Sıçanlarda vitamin C takviyesinin biyolojik etkilerinin anlaşılmasına katkı sağlamak ve vitamin C takviyelerinin yaşa ve cinsiyete bağlı hematolojik parametreler, total oksidan ve antioksidan denge ile bağışıklığın düzenlenmesinde önemli aracı moleküllerden olan proinflatuar sitokin düzeylerindeki değişimleri incelemek için, aynı bakım ve besleme şartlarına sahip genç, yetişkin ve yaşlı olmak üzere farklı yaş grubu ve cinsiyetteki sıçanların kan örneklerinden; serum TNF- α , IL-6, IL-1 β proinflatuar sitokin düzeyleri ile vitamin C, total oksidan/antioksidan denge ve hematolojik parametre seviyeleri arasındaki ilişki incelendi. Çizelge 3.1 'de aynı yaş ve cinsiyet grubundaki sıçanlara 500 mg/kg dozda oral vitamin C takviyelerinin etkileri incelendiğinde; serum vitamin C, IL-6, IL-1 β ve TAS düzeylerine etkisi bulunmazken ($p>0,05$), genç ve yaşlı erkek sıçanlara vitamin C takviyesinin TNF- α düzeylerini artırdığı ($p<0,05$), yaşlı dişilerde ise TNF- α düzeylerini düşürdüğü ($p<0,05$) gözlemlendi. Yetişkin dişi sıçanlarda vitamin C takviyesinin kanda TOS düzeylerini önemli oranda ($p<0,05$) azalttığı gözlemlendi (Çizelge 3.1). Vitamin C takviyesinin yetişkin erkek ve genç dişilerde OSİ düzeylerini artırırken ($p<0,05$), yetişkin dişilerde ise düşürdüğü ($p<0,05$) bulundu (Çizelge 3.1). Çizelge 3.2 'de yaş ve cinsiyet ayırt etmeksizin sıçanlara 500 mg/kg dozda oral vitamin C takviyelerinin serum vitamin C, TNF- α , IL-6, IL-1 β düzeyleri ile TAS, TOS ve OSİ parametrelerine istatistiksel açıdan etki etmediği gözlemlendi ($p>0,05$). Çizelge 3.3'de biyokimyasal parametreler üzerine yaş ve takviyenin etkisine bakılmaksızın sadece cinsiyetin etkisi incelendiğinde ise serum vitamin C parametresinin dişilere kıyasla erkeklerde istatistiksel açıdan önemli derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Çizelge 3.4'de ise cinsiyet ve takviyenin etkisine bakılmaksızın sadece yaşın biyokimyasal parametre değerlerine olan etkisi incelendiğinde ise genç sıçanların yaşlı sıçanlara göre serum vitamin C, TOS ve OSİ parametrelerinin ($p<0,05$), yaşlı sıçanların genç ve yetişkin sıçanlara göre TNF- α , IL-6 proinflatuar sitokin parametreleri ile TAS düzeylerinin ve yetişkin sıçanların yaşlı sıçanlara göre TOS ve OSİ parametrelerinin istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

Çizelge 3.5'de aynı yaş ve cinsiyet grubundaki sıçanlara 500 mg/kg dozda oral vitamin C takviyelerinin hemogram parametrelerine etkileri incelendiğinde; vitamin C

takviyesinin yaşı erkeklerde NEU % ve BASO % düzeylerini artırdığı, genç dişilerde WBC sayısını düşürdüğü, yaşı dişilerde HGB düzeyini azalttığı, yetişkin erkeklerde RBC düzeyini artırdığı, genç erkek ve dişilerde RDW düzeyini düşürdüğü ($p<0,05$) gözlemlendi.

Çizelge 3.6 'da yaş ve cinsiyet ayırt etmeksizin sıçanlara 500 mg/kg dozda oral vitamin C takviyelerinin hemogram parametrelerinden alyuvar ve NEU % parametresini istatistiksel açıdan artırdığı ($p<0,05$), HGB parametresi ise istatistiksel açıdan düşürdüğü görüldü ($p<0,05$). Çizelge 3.7'de yaş ve takviyenin etkisine bakılmaksızın hemogram parametrelerinin cinsiyet üzerindeki etkileri incelendiğinde WBC, BASO %, RBC, HGB, RDW ve PLT ($p<0,001$) hemogram parametreleri dişilere kıyasla erkeklerde, LYM % ve MCV hemogram parametresinin ise erkeklere kıyasla dişilerde istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu ($p<0,001$) görüldü. Çizelge 3.8 de ise cinsiyet ve takviyenin etkisine bakılmaksızın sadece yaşın hemogram parametre değerlerine olan etkisi incelendiğinde ise, genç sıçanın yetişkin sıçana göre istatistiksel açıdan daha yüksek seviyede WBC, EOS %, ve MCHC hemogram seviyelerine, genç sıçanın yetişkin ve yaşı sıçana kıyasla daha yüksek RDW % parametresine, yaşı sıçanın genç ve yetişkin sıçana kıyasla istatistiksel açıdan daha yüksek NEU % parametresine ve yetişkin sıçanın yaşı sıçana göre istatistiksel açıdan daha yüksek MONO % hemogram parametresine sahip olduğu görüldü ($p<0,05$).

Çizelge 3. 1: Farklı yaş ve cinsiyetteki sıçanlarda 500 mg/kg vitamin C takviyesinin serum biyokimya parametrelerine etkisi (n=7, mean ± SE).

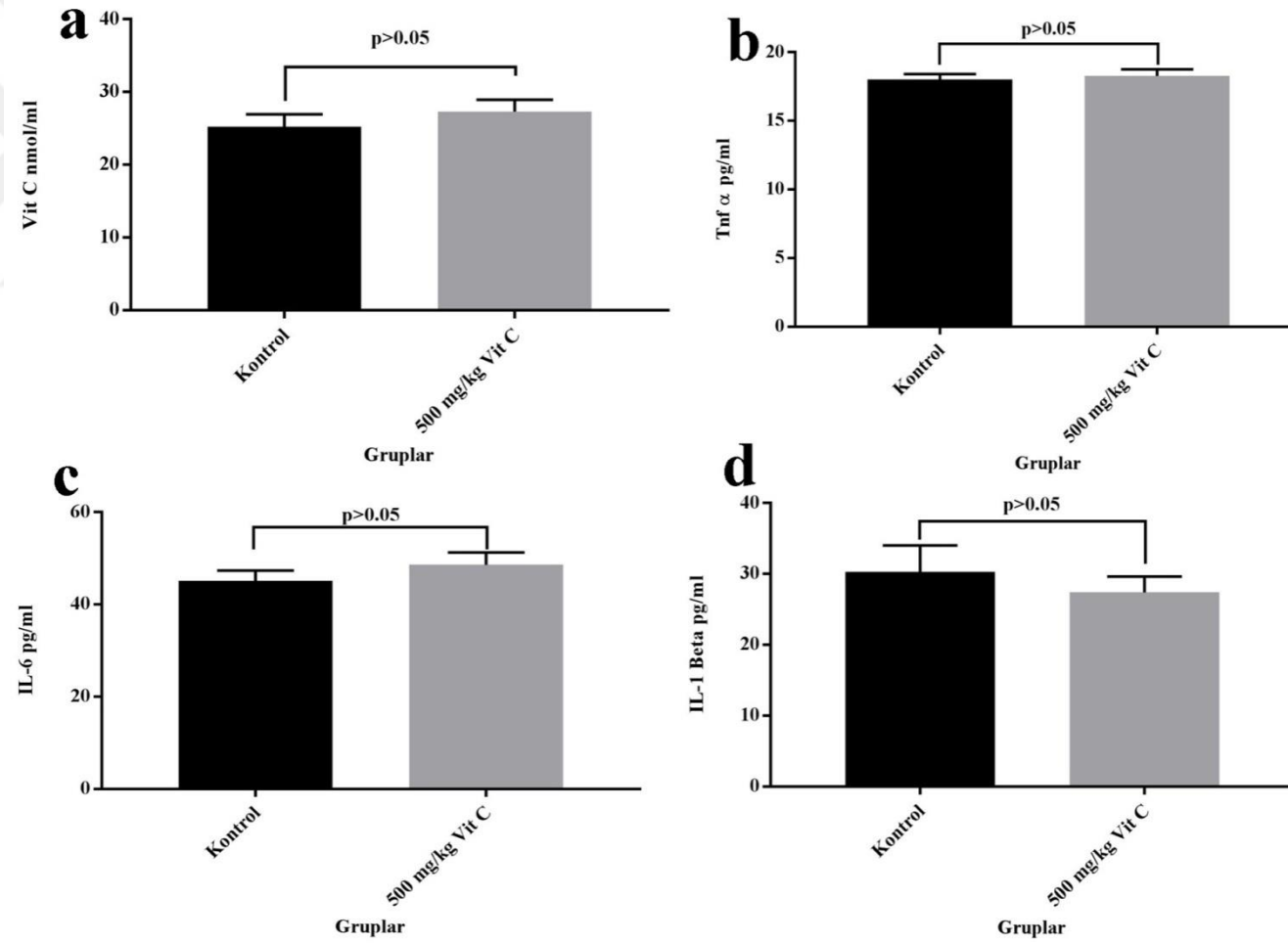
Serum Biyokimya Parametreleri	Genç Erkek Kontrol	Genç Erkek Vitamin C	Yetişkin Erkek Kontrol	Yetişkin Erkek Vitamin C	Yaşlı Erkek Kontrol	Yaşlı Erkek Vitamin C
Vit C (nmol/ml)	31,55±2,92 ^{ab}	35,61±3,04 ^a	29,30±2,22 ^{abc}	32,36±1,42 ^{ab}	28,06±1,99 ^{abc}	28,99±1,96 ^{abc}
TNF α (pg/ml)	17,60±0,50 ^{cde}	19,89±0,19 ^{ab}	16,70±0,37 ^{de}	17,75±0,33 ^{cde}	18,94±0,28 ^{bc}	20,73±0,26 ^a
IL-6 (pg/ml)	35,64±0,70 ^b	37,50±0,80 ^b	37,11±0,72 ^b	44,18±5,21 ^{ab}	60,25±7,87 ^a	64,67±7,86 ^a
IL-1β (pg/ml)	24,77±3,05	35,50±9,54	23,48±3,55	20,07±1,16	34,52±7,78	35,83±7,31
TAS (mmol/TroloxEquiv/L)	0,62±0,06	0,61±0,13	0,79±0,09	0,55±0,09	0,70±0,15	0,83±0,08
TOS (μmolH ₂ O ₂ Equiv/L)	13,78±1,73 ^{abc}	12,73±1,85 ^{abc}	13,70±1,35 ^{abc}	13,95±1,12 ^{abc}	5,46±0,97 ^d	10,42±1,68 ^{bcd}
OSİ (arbitraryunit)	2,51±0,09 ^{ab}	2,04±0,25 ^{bcd}	1,77±0,23 ^{bcd}	3,12±0,14 ^a	0,99±0,21 ^e	1,34±0,26 ^{cde}
	Genç Dişi Kontrol	Genç Dişi Vitamin C	Yetişkin Dişi Kontrol	Yetişkin Dişi Vitamin C	Yaşlı Dişi Kontrol	Yaşlı Dişi Vitamin C
Vit C (nmol/ml)	24,51±1,07 ^{bcd}	29,16±3,05 ^{abc}	19,94±0,87 ^{cde}	23,06±2,27 ^{bcd}	11,99±0,84 ^e	17,73±1,37 ^{de}
TNF α (pg/ml)	17,47±0,44 ^{cde}	16,18±0,26 ^e	17,56±0,12 ^{cde}	17,50±0,29 ^{cde}	19,83±0,44 ^{ab}	17,95±0,49 ^{cd}
IL-6 (pg/ml)	38,28±0,75 ^b	36,57±1,18 ^b	38,28±0,72 ^b	47,05±5,32 ^{ab}	61,03±4,71 ^a	63,82±7,41 ^a
IL-1β (pg/ml)	20,17±1,23	25,37±3,74	33,20±7,52	21,86±1,87	46,50±19,21	26,91±3,19
TAS (mmol/Trolox Equiv/L)	0,92±0,07 ^{ab}	0,53±0,10 ^b	0,65±0,09 ^b	0,68±0,14 ^b	1,21±0,16 ^a	0,95±0,05 ^{ab}
TOS (μmolH ₂ O ₂ Equiv/L)	12,58±1,23 ^{abcd}	16,43±1,81 ^{ab}	18,19±1,63 ^a	9,06±1,45 ^{cd}	7,02±1,95 ^{cd}	10,92±0,49 ^{bcd}
OSİ (arbitrary unit)	1,28±0,24 ^{de}	2,32±0,13 ^{abc}	3,24±0,22 ^a	1,32±0,17 ^{cde}	0,87±0,36 ^e	1,17±0,08 ^{de}

TNF α: Tümör nekroz faktörü alfa, IL-6: İnterlökin-6, IL-1β: İnterlökin- 1 Beta, VİT C: Vitamin C, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi. a, b, c, d, e. Aynı satırda farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

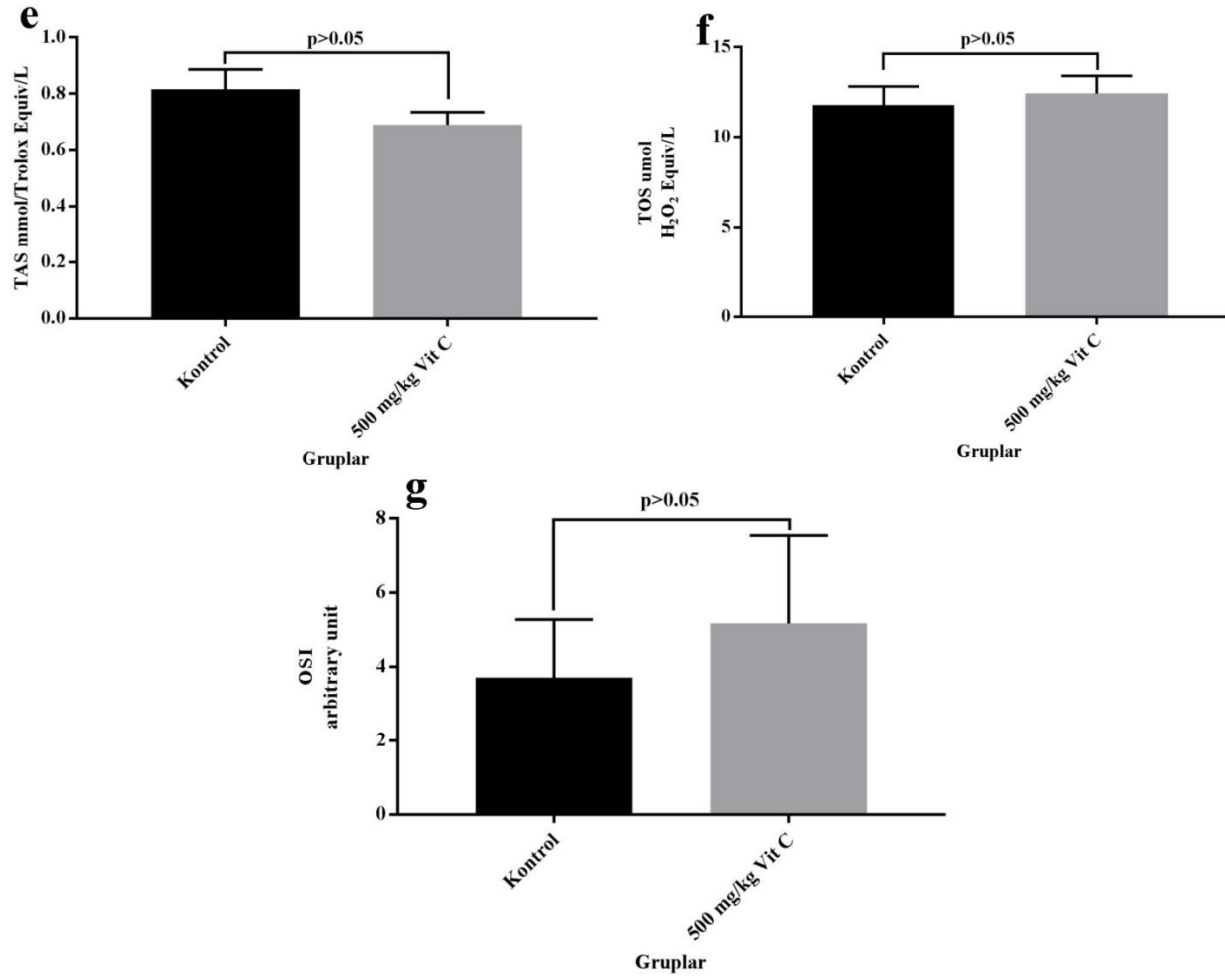
Çizelge 3. 2: Sıçanlarda 500 mg/kg vitamin C takviyesinin serum biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. (n=42, mean $\pm$ SE).

Değişkenler	Kontrol	500 mg/kg vitamin C	P Değeri
Vit C (nmol/ml)	25,22 $\pm$ 1,70	27,29 $\pm$ 1,63	p>0,05
TNF α (pg/ml)	18,01 $\pm$ 0,40	18,27 $\pm$ 0,48	p>0,05
IL-6 (pg/ml)	45,10 $\pm$ 2,25	48,58 $\pm$ 2,68	p>0,05
IL-1 β (pg/ml)	30,44 $\pm$ 3,79	27,39 $\pm$ 2,23	p>0,05
TAS (mmol/TroloxEquivalent/L)	0,82 $\pm$ 0,07	0,69 $\pm$ 0,05	p>0,05
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Equivalent/L)	11,79 $\pm$ 1,03	12,42 $\pm$ 0,99	p>0,05
OSİ (arbitraryunit)	3,70 $\pm$ 1,57	5,17 $\pm$ 2,37	p>0,05

TNF α : Tümör nekroz faktörü alfa, IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin -1 Beta, VİT C: Vitamin C, TAS: Total Antioksidan Durum, TOS: Total Oksidan Durum, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi. Data analizlerinde karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi (Independent Samples t testi) kullanılmıştır. Tüm analizlerde (p<0,05) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 3. 1: a. Vitamin C takviyesinin serum vitamin C parametresine etkisi, b. Vitamin C takviyesinin Tnf- α parametresine etkisi, c. Vitamin C takviyesinin IL-6 parametresine etkisi, d. Vitamin C takviyesinin IL-1 β parametresine etkisi.

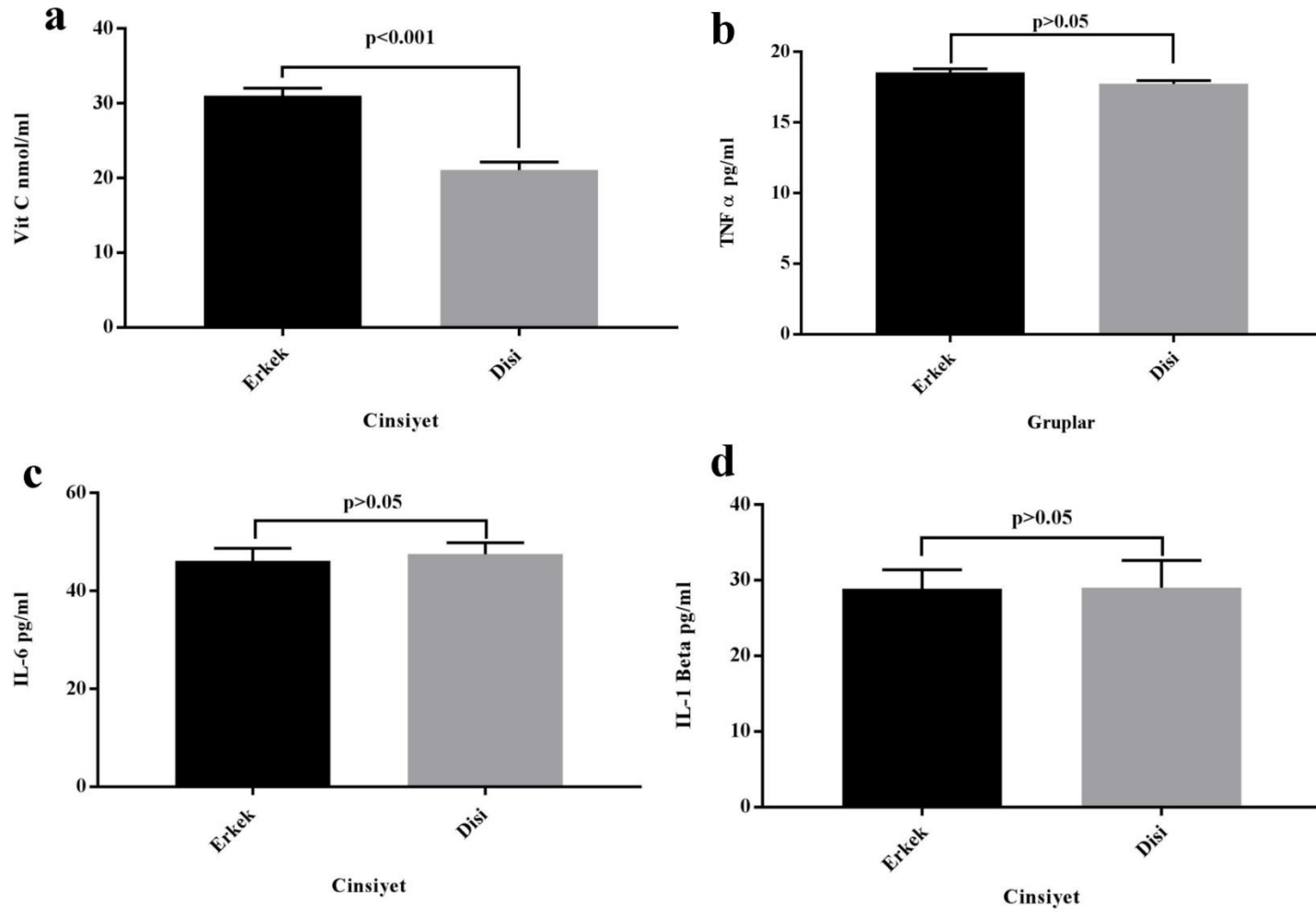


Şekil 3. 2: e. Vitamin C takviyesinin TAS parametresine etkisi, f. Vitamin C takviyesinin TOS parametresine etkisi, g. Vitamin C takviyesinin OSI parametresine etkisi

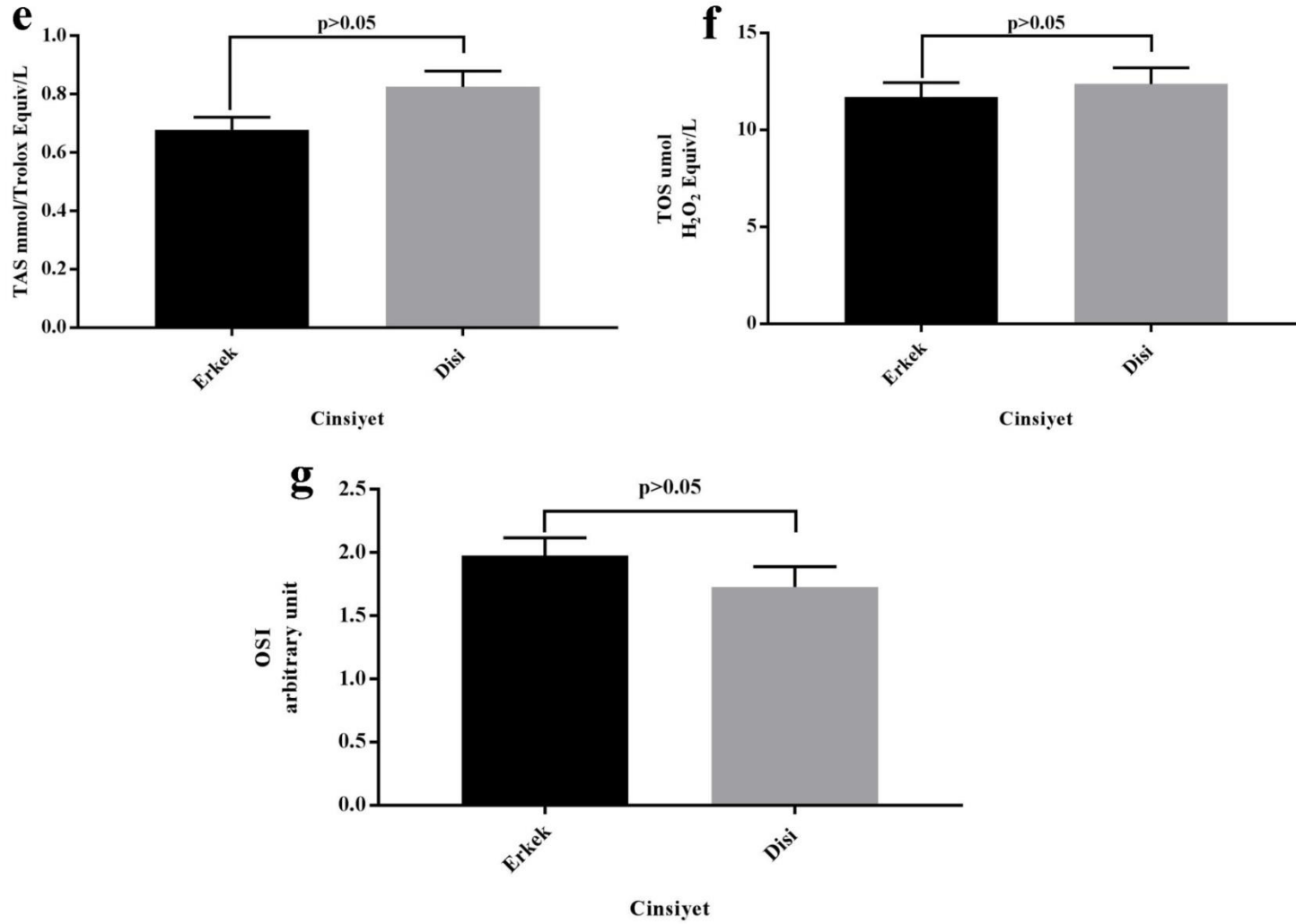
Çizelge 3. 3: Sıçanlarda biyokimyasal parametreler üzerine cinsiyetin etkisi (n=42, mean $\pm$ SE).

Değişkenler	Erkek	Dişi	P Değeri
Vit C (nmol/ml)	31,49 $\pm$ 1,40 ^a	21,11 $\pm$ 1,52 ^b	p<0,001
TNF α (pg/ml)	18,55 $\pm$ 0,49	17,75 $\pm$ 0,38	p>0,05
IL-6 (pg/ml)	46,12 $\pm$ 2,59	47,50 $\pm$ 2,37	p>0,05
IL-1 β (pg/ml)	29,00 $\pm$ 3,61	29,06 $\pm$ 3,69	p>0,05
TAS (mmol/TroloxEquivalent/L)	0,68 $\pm$ 0,05	0,83 $\pm$ 0,07	p>0,05
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Equivalent/L)	11,70 $\pm$ 0,81	12,48 $\pm$ 1,17	p>0,05
OSİ (arbitraryunit)	3,06 $\pm$ 0,79	5,76 $\pm$ 2,68	p>0,05

TNF α : Tümör nekroz faktörü alfa, IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin -1Beta, VİT C: Vitamin C, TAS: Total Antioksidan Durum, TOS: Total Oksidan Durum, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi. Data analizlerinde karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi (Independent Samples t testi) kullanılmıştır. a, b. Tüm analizlerde (p<0,05) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 3.3: a. Cinsiyetin vitamin C parametresine etkisi, b. Cinsiyetin TNF-α parametresine etkisi, c. Cinsiyetin IL-6 parametresine etkisi, d. Cinsiyetin IL-1β parametresine etkisi.

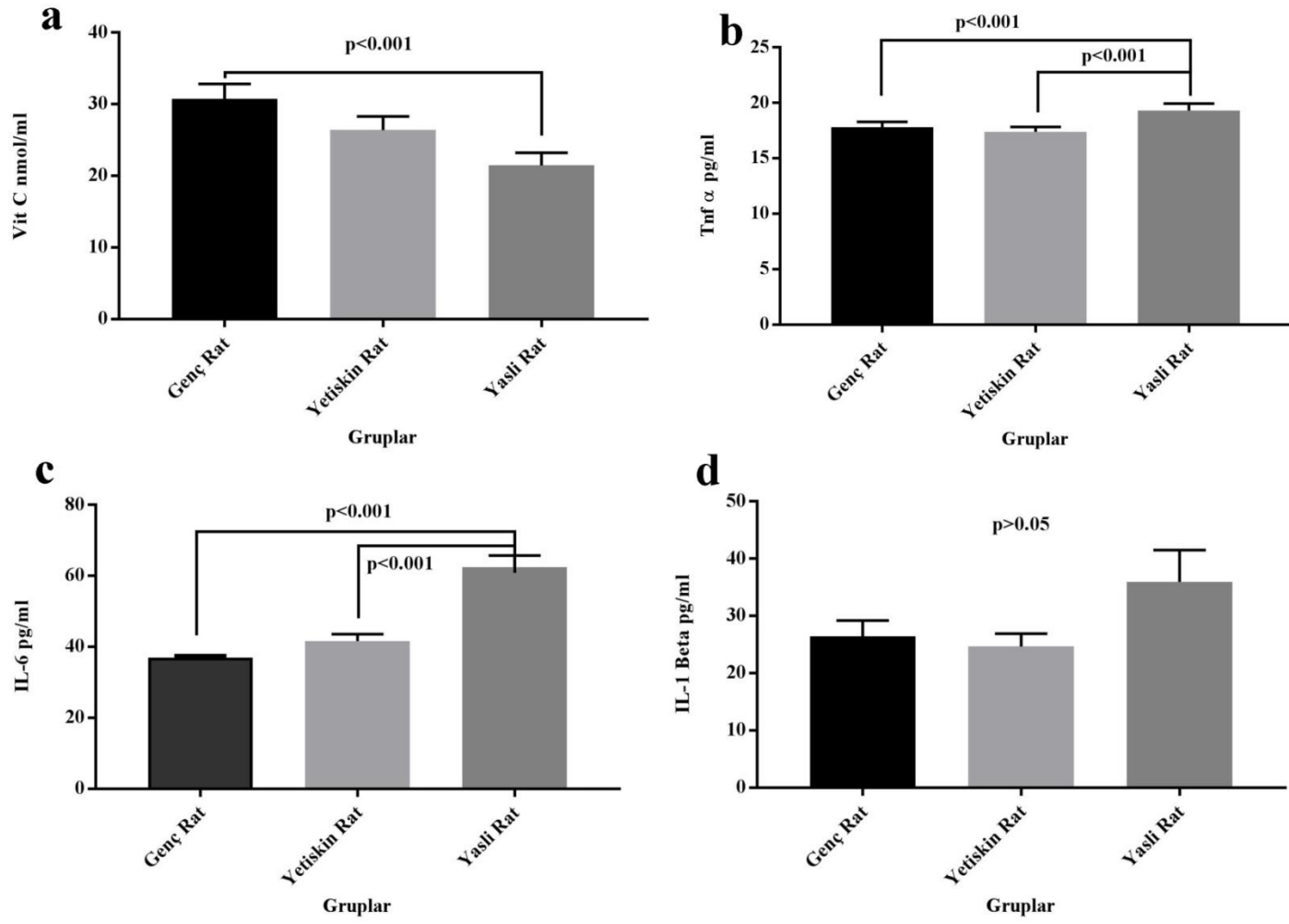


Şekil 3.4: e. Cinsiyetin TAS parametresine etkisi, f. Cinsiyetin TOS parametresine etkisi, g. Cinsiyetin OSI parametresine etkisi.

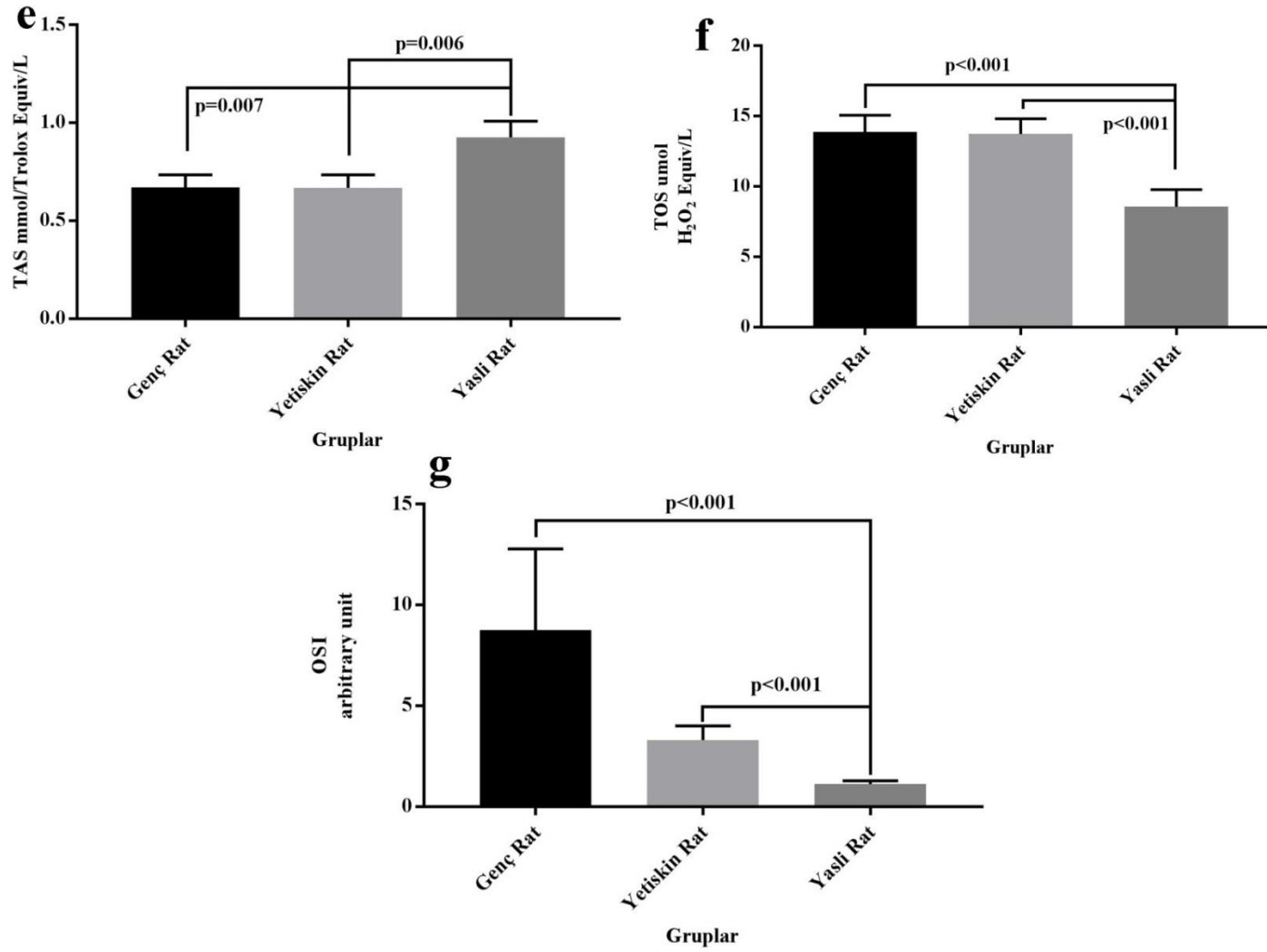
Çizelge 3. 4: Sıçanlarda biyokimyasal parametreler üzerine yaşın etkisi (n=28, mean $\pm$ SE).

Parametreler	Genç Sıçan	Yetişkin Sıçan	Yaşlı Sıçan
Vit C (nmol/ml)	30,21 $\pm$ 1,47 ^a	26,16 $\pm$ 1,27 ^{ab}	21,46 $\pm$ 1,59 ^b
TNF α (pg/ml)	17,78 $\pm$ 0,31 ^b	17,38 $\pm$ 0,16 ^b	19,31 $\pm$ 0,27 ^a
IL-6 (pg/ml)	36,99 $\pm$ 0,46 ^b	41,65 $\pm$ 1,94 ^b	62,36 $\pm$ 3,33 ^a
IL-1 β (pg/ml)	26,45 $\pm$ 2,76	24,65 $\pm$ 2,25	35,94 $\pm$ 5,53
TAS (mmol/TroloxEquiv/L)	0,67 $\pm$ 0,05 ^b	0,67 $\pm$ 0,05 ^b	0,93 $\pm$ 0,07 ^a
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Equiv/L)	13,88 $\pm$ 0,84 ^a	13,72 $\pm$ 0,91 ^a	8,38 $\pm$ 0,79 ^b
OSİ (arbitraryunit)	2,09 $\pm$ 0,12 ^a	2,42 $\pm$ 0,19 ^a	1,08 $\pm$ 0,12 ^b

TNF α : Tümör nekroz faktörü alfa, IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin-1Beta, VİT C: Vitamin C, TAS: Total Antioksidan Durum, TOS: Total Oksidan Durum, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi. a, b. Aynı satırda farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0,05).



Şekil 3.5: a. Yaş'ın vitamin C parametresine etkisi, b. Yaş'ın TNF- α parametresine etkisi, c. Yaş'ın IL-6 parametresine etkisi, d. Yaş'ın IL-1 β parametresine etkisi.



Şekil 3.6: e. Yaş'ın TAS parametresine etkisi, f. Yaş'ın TOS parametresine etkisi, g. Yaş'ın OSI parametresine etkisi.

Çizelge 3. 5:Sıçanlarda hemogram parametre değerleri (n=7, mean ± SE).

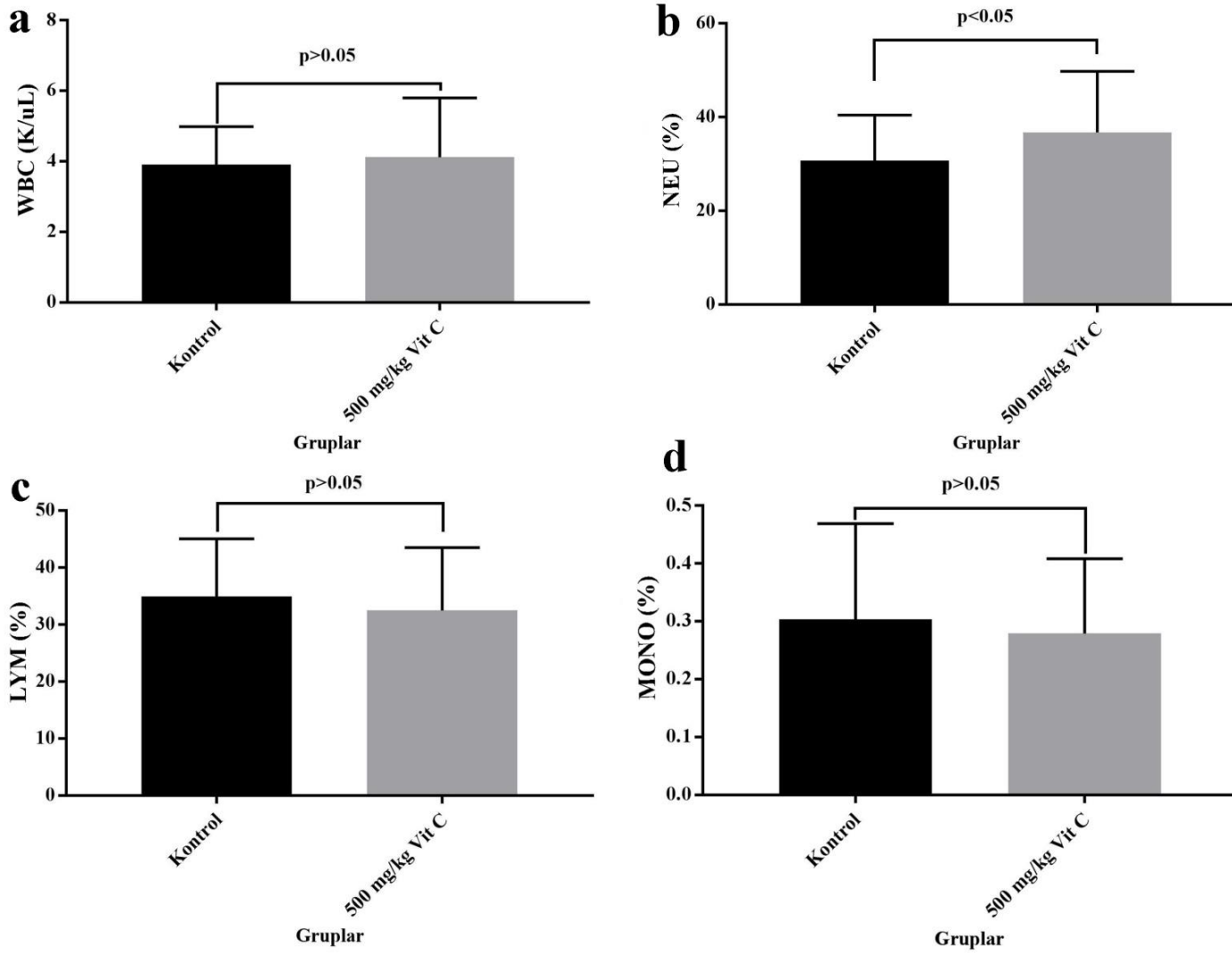
Hemogram Parametreleri	Genç Erkek Kontrol Grup	Genç Erkek Vit C Grup	Yetişkin Erkek Kontrol Grup	Yetişkin Erkek Vit C Grup	Yaşlı Erkek Kontrol Grup	Yaşlı Erkek Vit C Grup
WBC (x10 ³ /μL)	6,06±0,35 ^{ab}	6,77±0,32 ^a	3,81±0,26 ^{cde}	4,72±0,25 ^{bc}	4,28±0,15 ^c	4,43±0,28 ^c
NEU (%)	27,83±5,28 ^{bc}	27,13±3,69 ^{bc}	27,40±3,21 ^{bc}	40,28±3,09 ^b	34,77±3,28 ^{bc}	54,01±5,98 ^a
LYM (%)	24,00±3,18 ^d	24,12±3,25 ^d	36,30±3,70 ^{abcd}	32,21±3,54 ^{abcd}	30,27±2,69 ^{bcd}	25,26±1,58 ^d
MONO (%)	0,17±0,03	0,26±0,04	0,32±0,02	0,32±0,04	0,27±0,06	0,31±0,06
EOS (%)	0,53±0,16	0,66±0,11	0,37±0,09	0,54±0,10	0,84±0,09	0,38±0,13
BASO (%)	0,38±0,02 ^a	0,17±0,02 ^{def}	0,31±0,01 ^{ab}	0,32±0,02 ^{ab}	0,13±0,01 ^{efg}	0,29±0,05 ^{abc}
HGB (g/dL)	15,63±0,66	15,42±0,24	15,46±0,22	15,10±0,26	15,69±0,19	15,43±0,32
RBC (x10 ⁶ /μL)	6,86±0,12 ^{def}	7,13±0,09 ^{bcd}	7,05±0,03 ^{bcd}	7,44±0,29 ^a	7,15±0,04 ^{abc}	7,34±0,02 ^a
HCT (%)	36,40±0,32 ^c	38,63±0,49 ^{bc}	39,49±0,54 ^{ab}	39,80±0,58 ^{ab}	39,73±0,30 ^{ab}	40,92±0,28 ^a
MCH (pg)	19,37±0,27 ^b	19,93±0,17 ^{ab}	20,36±0,13 ^{ab}	19,81±0,19 ^{ab}	19,81±0,09 ^{ab}	20,45±0,19 ^a
MCV (fL)	55,93±0,89 ^{abc}	54,70±0,35 ^c	54,69±0,36 ^c	54,80±0,34 ^{bc}	54,70±0,549 ^c	55,48±0,43 ^{bc}
MCHC (g/dL)	37,10±0,15	36,55±0,16	36,36±0,34	36,10±0,20	35,76±0,24	36,35±0,47
RDW (%)	11,40±0,15 ^a	10,38±0,05 ^{bc}	9,92±0,09 ^{bcd}	9,93±0,18 ^{bcd}	9,85±0,22 ^{bcd}	9,73±0,11 ^{bcd}
PLT (10e ³ /uL)	547,00±30,24	621,00±35,25	613,71±36,33	549,86±46,45	659,71±21,58	686,00±30,18
	Genç Dişi Kontrol Grup	Genç Dişi Vit C Grup	Yetişkin Dişi Kontrol Grup	Yetişkin Dişi Vit C Grup	Yaşlı Dişi Kontrol Grup	Yaşlı Dişi Vit C Grup
WBC (x10 ³ /μL)	4,15±0,29 ^c	2,39±0,14 ^f	2,47±0,12 ^{ef}	2,54±0,48 ^{def}	3,92±0,34 ^{cd}	3,99±0,43 ^c
NEU (%)	25,68±4,59 ^c	25,06±1,99 ^c	31,54±2,60 ^{bc}	36,8±2,23 ^{bc}	34,97±5,44 ^{bc}	39,12±5,35 ^b
LYM (%)	32,57±4,12 ^{abcd}	43±3,85 ^a	40,87±2,63 ^{ab}	39,13±4,27 ^{abc}	39,80±3,92 ^{abc}	27,87±5,07 ^{abc}
MONO (%)	0,41±0,08	0,27±0,04	0,41±0,07	0,32±0,08	0,16±0,04	0,16±0,03
EOS (%)	1,24±0,08 ^a	0,53±0,05 ^b	0,56±0,08 ^b	0,57±0,20 ^b	0,40±0,08 ^b	0,75±0,05 ^{ab}
BASO (%)	0,24±0,02 ^{bcd}	0,19±0,01 ^{cde}	0,08±0,02 ^{fg}	0,05±0,06 ^g	0,14±0,04 ^{defg}	0,09±0,02 ^{efg}
HGB (g/dL)	14,58±0,17 ^{ab}	14,20±0,26 ^{ab}	14,26±0,33 ^{ab}	13,52±0,17 ^b	15,45±0,68 ^a	13,63±0,09 ^b
RBC (X10 ⁶ /μL)	7,08±0,08 ^{bcd}	7,09±0,03 ^{bcd}	6,94±0,03 ^{cdef}	6,77±0,10 ^{ef}	6,72±0,08 ^f	6,76±0,02 ^{ef}
HCT (%)	39,92±0,54	39,63±0,47 ^b	39,40±0,51	39,00±0,34	39,23±0,14	38,75±0,27
MCH (pg)	20,60±0,18 ^a	20,16±0,19 ^{ab}	20,13±0,17 ^{ab}	19,88±0,19 ^{ab}	19,40±0,16 ^b	19,83±0,58 ^{ab}
MCV (fL)	56,20±0,53 ^{abc}	56,27±0,47 ^{abc}	56,71±0,39 ^{abc}	56,90±0,30 ^{ab}	57,67±0,17 ^a	56,65±0,64 ^{abc}
MCHC (g/dL)	36,60±0,23 ^a	35,81±0,37 ^{ab}	35,49±0,21 ^{ab}	34,82±0,16 ^b	36,75±0,20 ^a	36,33±1,10 ^{ab}
RDW (%)	10,46±0,04 ^b	9,69±0,10 ^{cdf}	9,25±0,19 ^{df}	9,22±0,18 ^{df}	9,52±0,13 ^{df}	8,98±0,19 ^f
PLT (10e ³ /uL)	544,67±31,67	525,57±14,78	560,71±29,73	489,43±40,53	531,33±36,57	538,00±40,60

WBC: Lökosit, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MONO: Monosit, EOS: Eozinofil, BASO: Basofil, RBC: Eritrosit, HGB: Hemogloblin, HCT: Hemotokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Her Bir Kırmızı Kan Hücresindeki Ortalama Hemogloblin, MCHC: Belli Bir Miktar Kırmızı Kan Hücresindeki Hemogloblin Yoğunluğu, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PLT: Trombosit. a,b,c,d,e,f,g. Aynı satırda farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0,05).

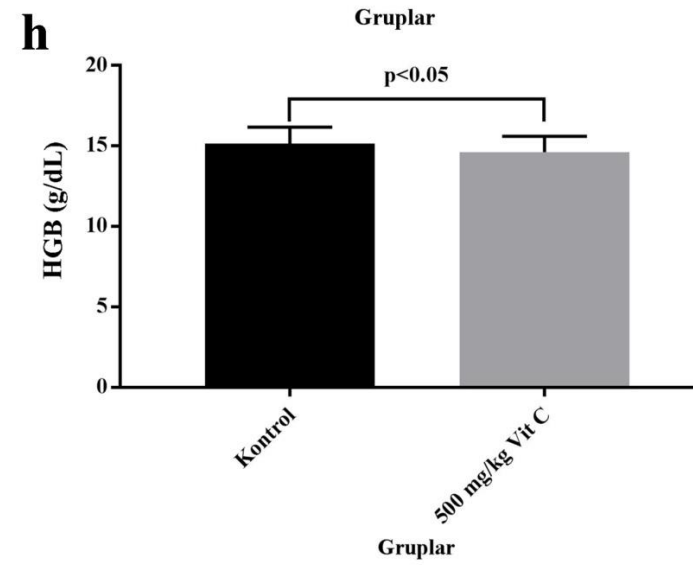
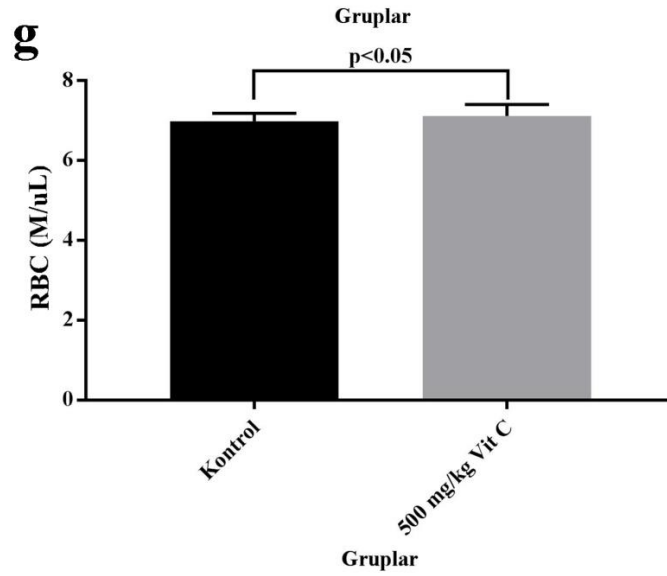
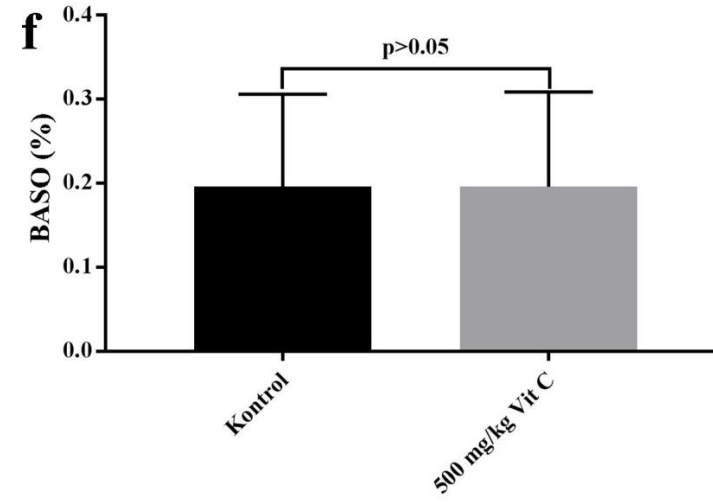
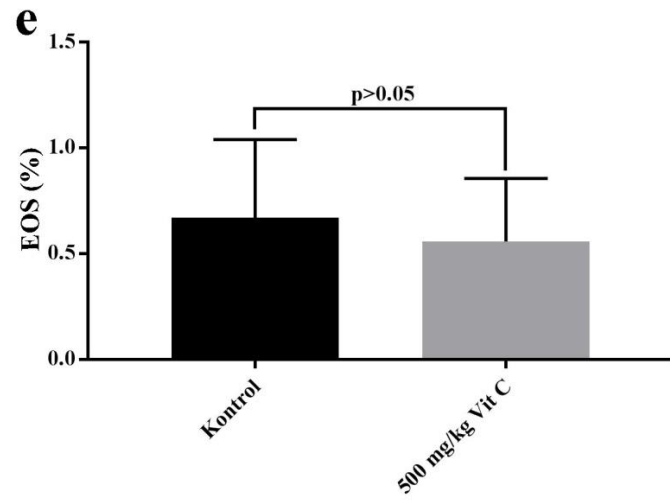
Çizelge 3.6: Sıçanlarda vitamin C takviyesinin hemogram parametrelerine etkisi (n=42, mean $\pm$ SE).

Hemogram Parametreleri	Kontrol	500 mg/kg Vit C	P Değeri
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3,90 $\pm$ 0,18	4,12 $\pm$ 0,28	p>0,05
NEU (%)	30,65 $\pm$ 1,63 ^b	36,71 $\pm$ 2,17 ^a	p<0,05
LYM (%)	34,95 $\pm$ 1,69	32,48 $\pm$ 1,84	p>0,05
MONO (%)	0,30 $\pm$ 0,03	0,28 $\pm$ 0,02	p>0,05
EOS (%)	0,67 $\pm$ 0,06	0,56 $\pm$ 0,05	p>0,05
BASO (%)	0,20 $\pm$ 0,02	0,20 $\pm$ 0,02	p>0,05
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	6,98 $\pm$ 0,03 ^b	7,12 $\pm$ 0,05 ^a	p<0,05
HGB (g/dL)	15,14 $\pm$ 0,17 ^a	14,61 $\pm$ 0,16 ^b	p<0,05
HCT (%)	39,29 $\pm$ 0,23	39,51 $\pm$ 0,22	p>0,05
MCV (fL)	55,94 $\pm$ 0,26	55,74 $\pm$ 0,21	p>0,05
MCH (pg)	20,01 $\pm$ 0,10	20,02 $\pm$ 0,10	p>0,05
MCHC(g/dL)	36,24 $\pm$ 0,13	35,97 $\pm$ 0,18	p>0,05
RDW (%)	9,92 $\pm$ 0,12	9,70 $\pm$ 0,09	p>0,05
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	581,56 $\pm$ 14,58	568,29 $\pm$ 17,58	p>0,05

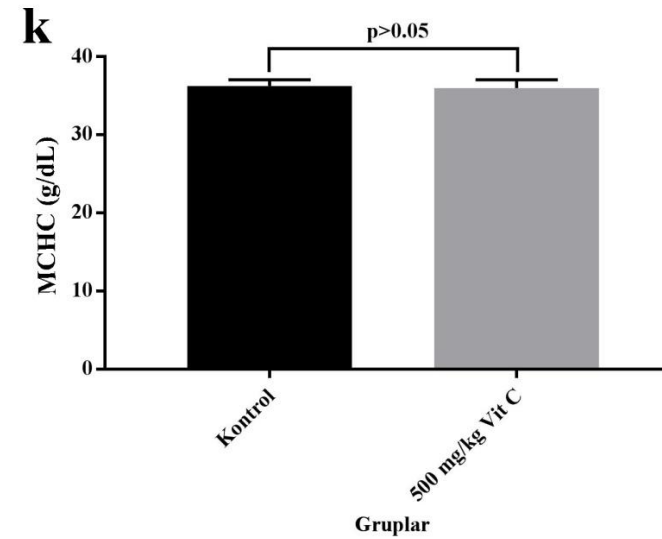
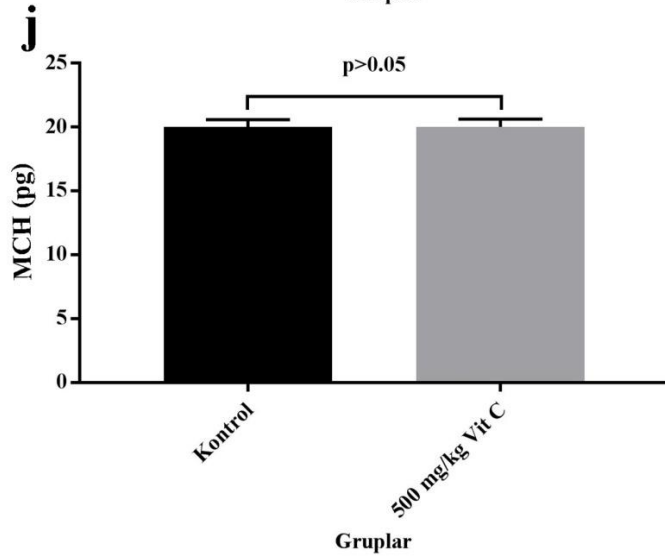
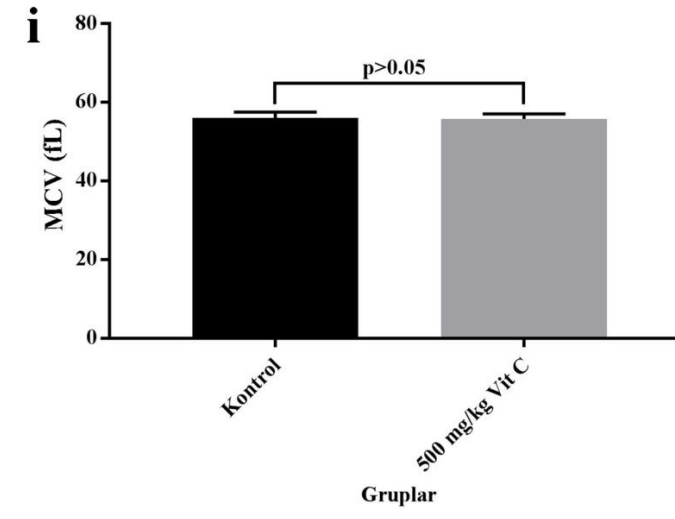
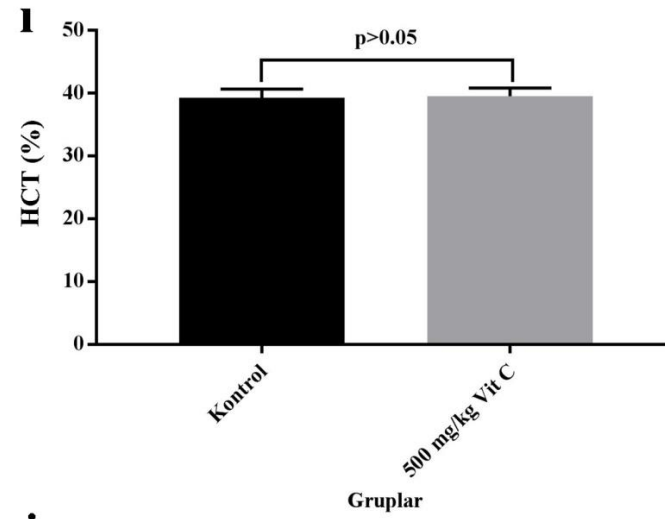
WBC: Lökosit, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MONO: Monosit, EOS: Eozinofil, BASO:Basofil, RBC:Eritrosit, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Her Bir Kırmızı Kan Hücresindeki Ortalama Hemoglobin, MCHC: Belli Bir Miktar Kırmızı Kan Hücresindeki Hemoglobin Yoğunluğu, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PLT: Trombosit.Data analizlerinde karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi (IndependentSamples t testi) kullanılmıştır.a,b. Tüm analizlerde (p<0,05) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



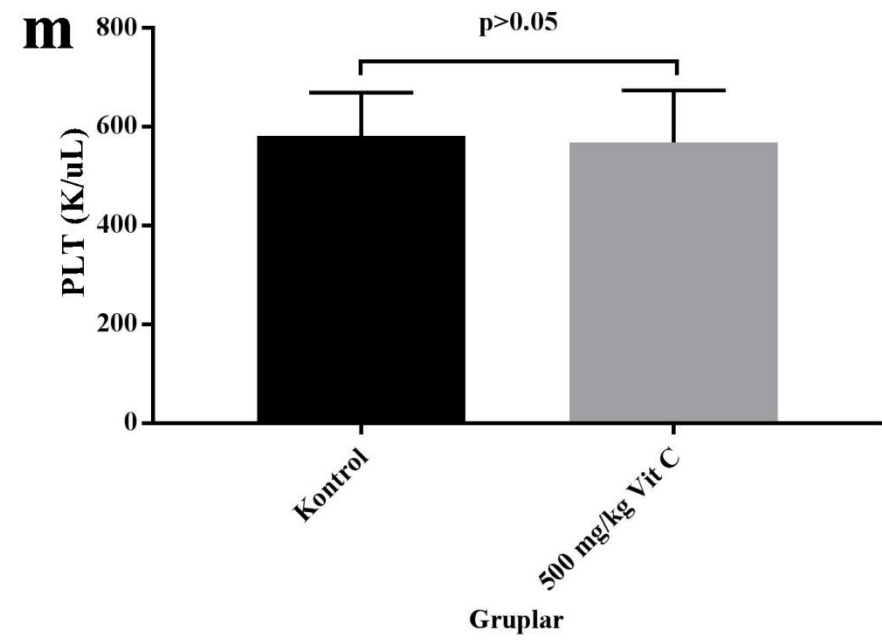
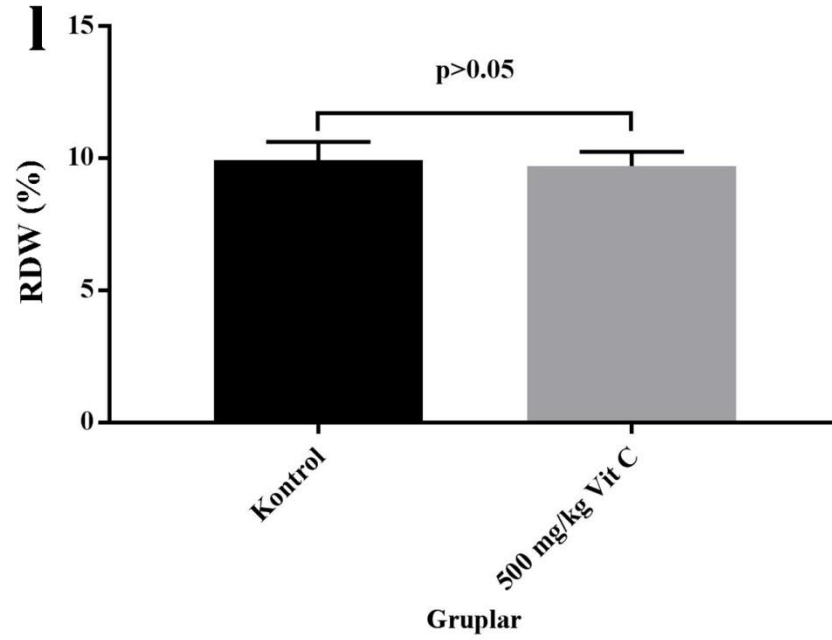
Şekil 3.7: a. Vitamin C takviyesinin WBC (K/uL) parametresine etkisi, b. Vitamin C takviyesinin NEU % parametresine etkisi c. Vitamin C takviyesinin LYM % parametresine etkisi, d. Vitamin C takviyesinin MONO % parametresine etkisi.



Şekil 3.8: e. Vitamin C takviyesinin EOS % parametresine etkisi, f. Vitamin C takviyesinin BASO % parametresine etkisi g. Vitamin C takviyesinin RBC (M/uL) parametresine etkisi, h. Vitamin C takviyesinin HGB (g/dL) parametresine etkisi.



Şekil 3.9: ı. Vitamin C takviyesinin HCT (%) parametresine etkisi, i. Vitamin C takviyesinin MCV (fL) parametresine etkisi j. Vitamin C takviyesinin MCH (pg) parametresine etkisi, k. Vitamin C takviyesinin MCHC (g/dL) parametresine etkisi.

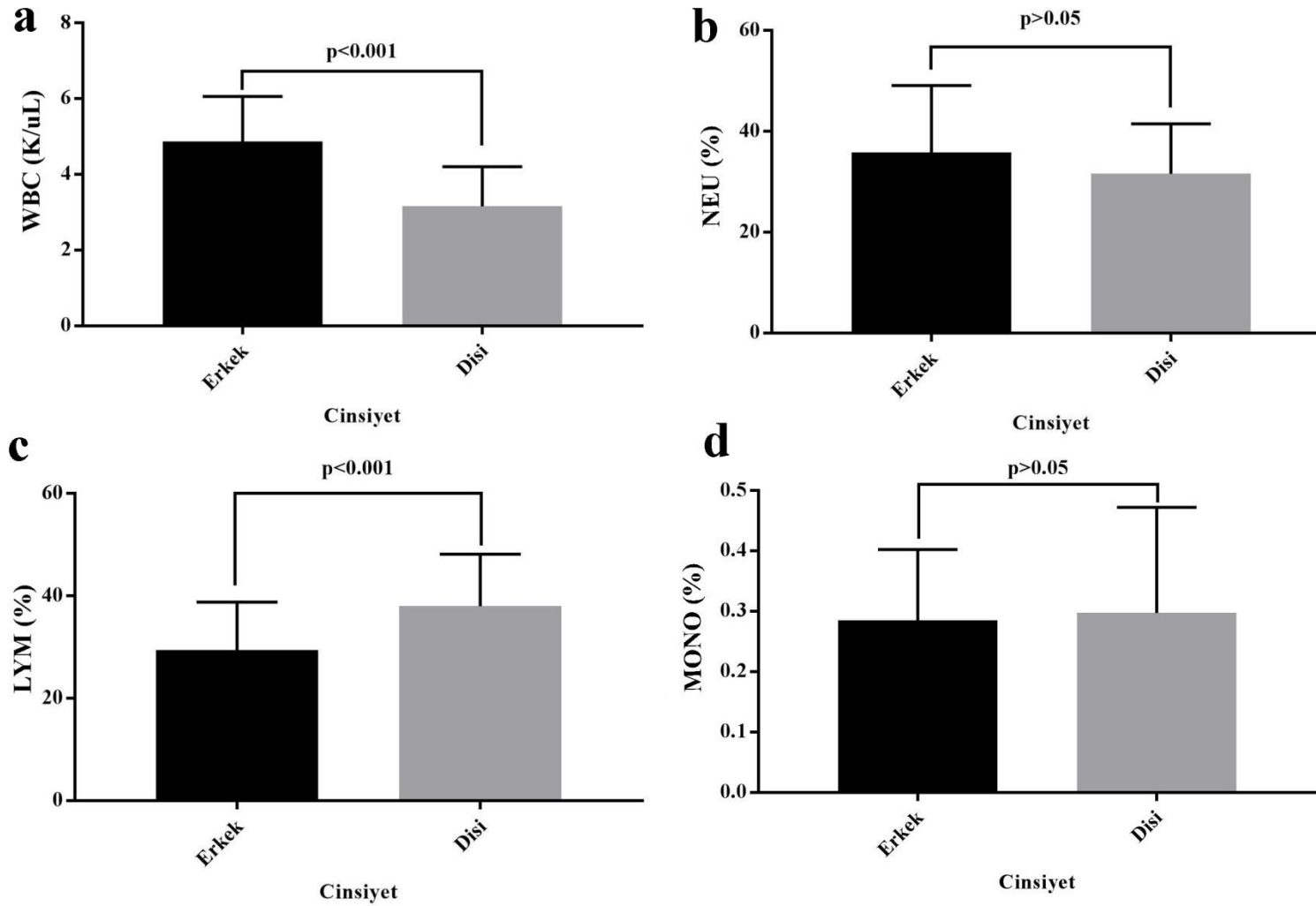


Şekil 3.10: I. Vitamin C takviyesinin RDW (%) parametresine etkisi, m. Vitamin C takviyesinin PLT (K/uL) parametresine etkisi.

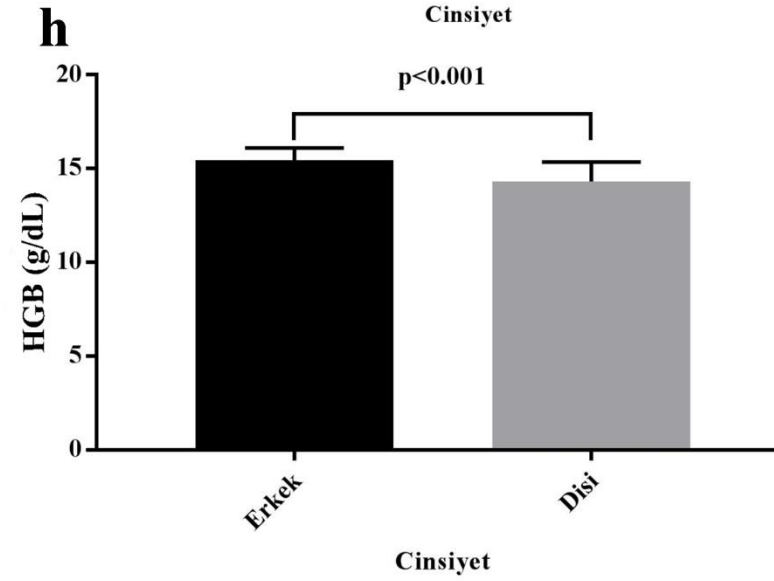
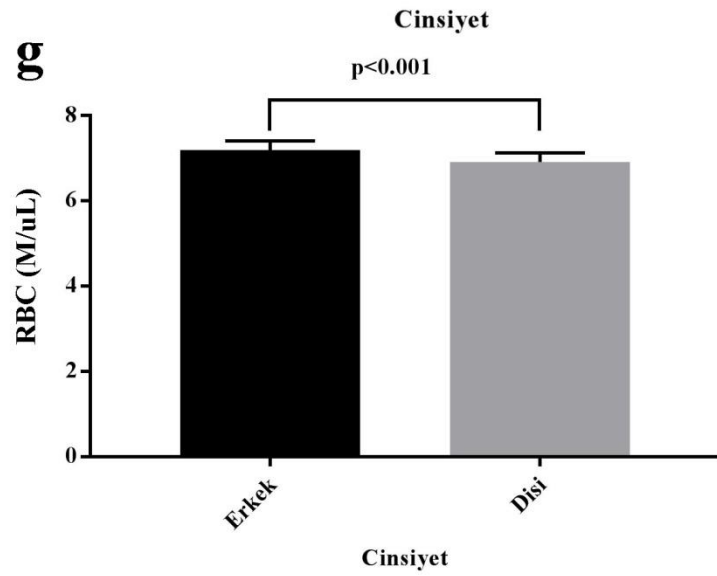
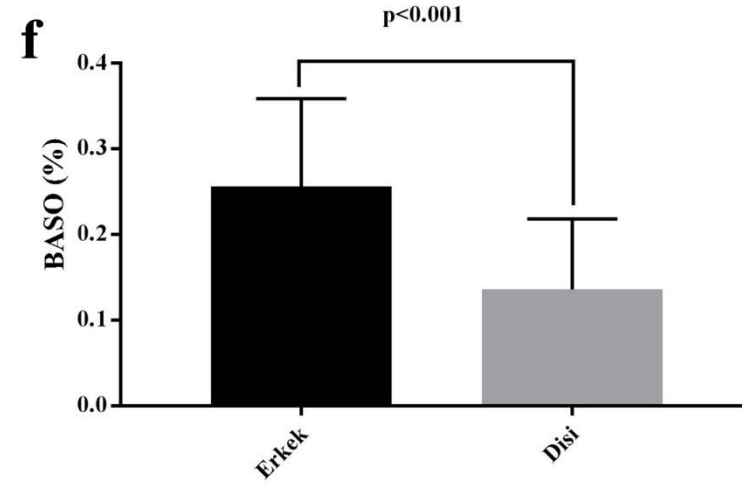
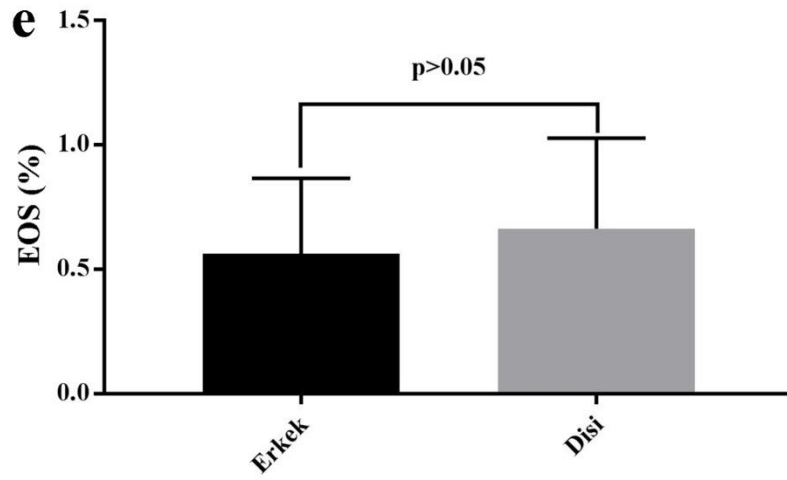
Çizelge 3. 7: Sıçanlarda hemogram parametreler üzerine cinsiyetin etkisi (n=42, mean $\pm$ SE).

Hemogram Parametreleri	Erkek	Dişi	P Değeri
WBC(x10³/µL)	4,86 $\pm$ 0,20 ^a	3,16 $\pm$ 0,17 ^b	p<0,001
NEU (%)	35,77 $\pm$ 2,22	31,59 $\pm$ 1,65	p>0,05
LYM (%)	29,44 $\pm$ 1,56 ^b	37,99 $\pm$ 1,69 ^a	p<0,001
MONO (%)	0,28 $\pm$ 0,02	0,30 $\pm$ 0,03	p>0,05
EOS (%)	0,56 $\pm$ 0,05	0,66 $\pm$ 0,06	p>0,05
BASO (%)	0,26 $\pm$ 0,02 ^a	0,13 $\pm$ 0,01 ^b	p<0,001
RBC(x10⁶/µL)	7,19 $\pm$ 0,03 ^a	6,91 $\pm$ 0,04 ^b	p<0,001
HGB(g/dL)	15,44 $\pm$ 0,11 ^a	14,31 $\pm$ 0,17 ^b	p<0,001
HCT (%)	39,43 $\pm$ 0,26	39,36 $\pm$ 0,18	p>0,05
MCV (fL)	54,95 $\pm$ 0,19 ^b	56,73 $\pm$ 0,18 ^a	p<0,001
MCH (pg)	20,01 $\pm$ 0,08	20,02 $\pm$ 0,11	p>0,05
MCHC(g/dL)	36,28 $\pm$ 0,13	35,93 $\pm$ 0,18	p>0,05
RDW (%)	10,08 $\pm$ 0,10 ^a	9,55 $\pm$ 0,10 ^b	p<0,001
PLT (10e³/uL)	617,94 $\pm$ 16,02 ^a	531,91 $\pm$ 12,71 ^b	p<0,001

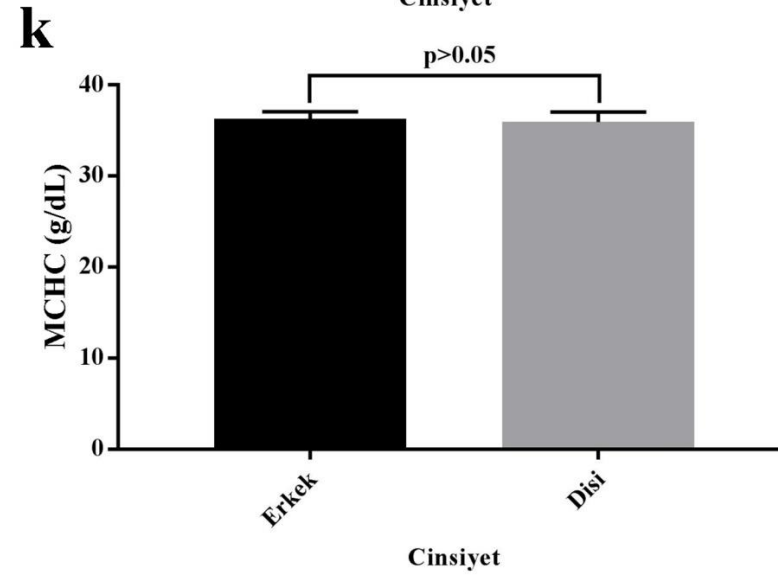
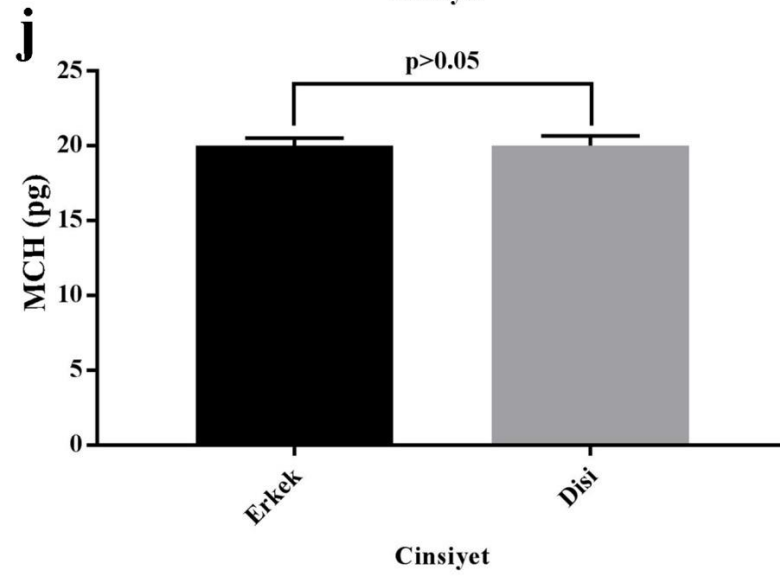
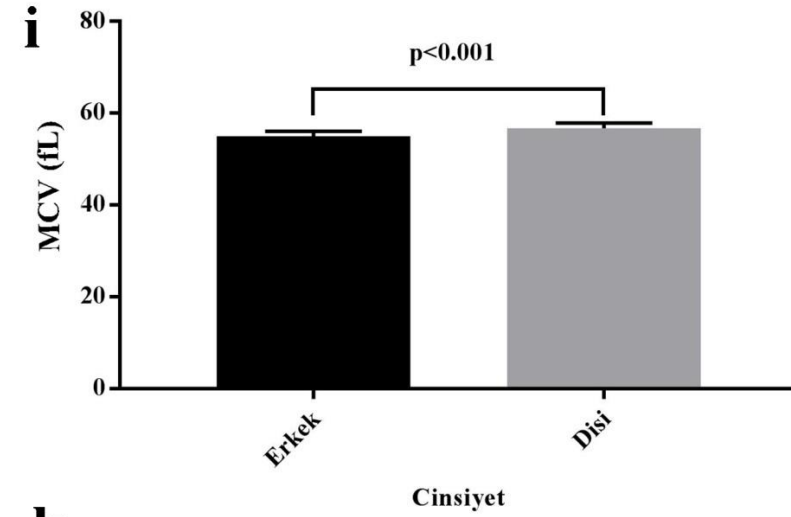
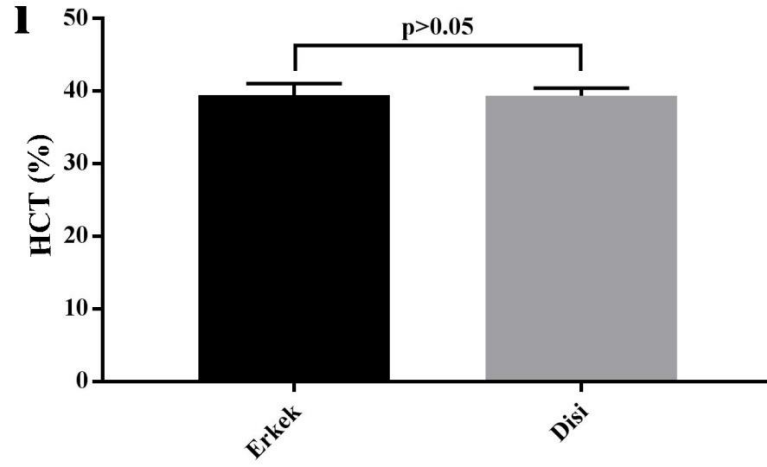
WBC: Lökosit, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MONO: Monosit, EOS: Eozinofil, BASO: Basofil, RBC: Eritrosit, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Her Bir Kırmızı Kan Hücresindeki Ortalama Hemoglobin, MCHC: Belli Bir Miktar Kırmızı Kan Hücresindeki Hemoglobin Yoğunluğu, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PLT: Trombosit. a, b. Tüm analizlerde p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



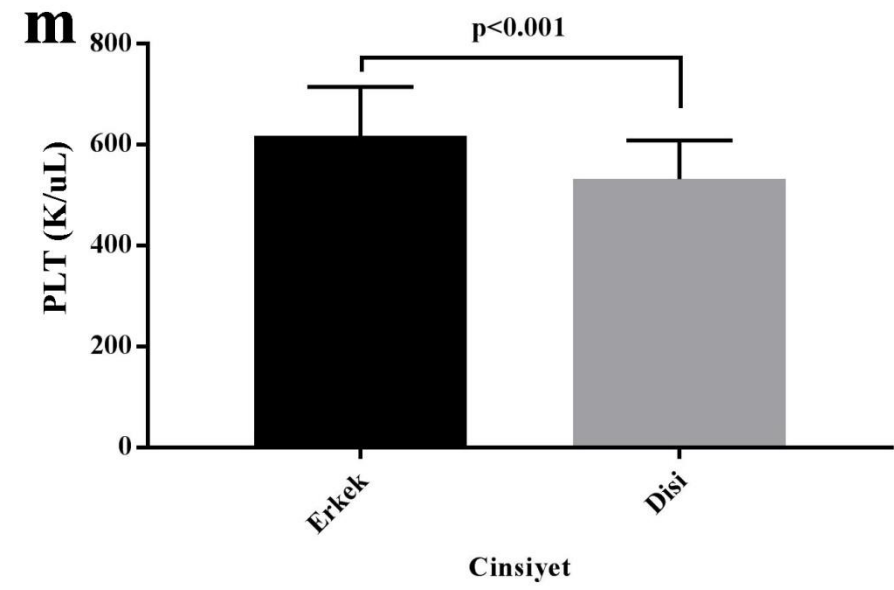
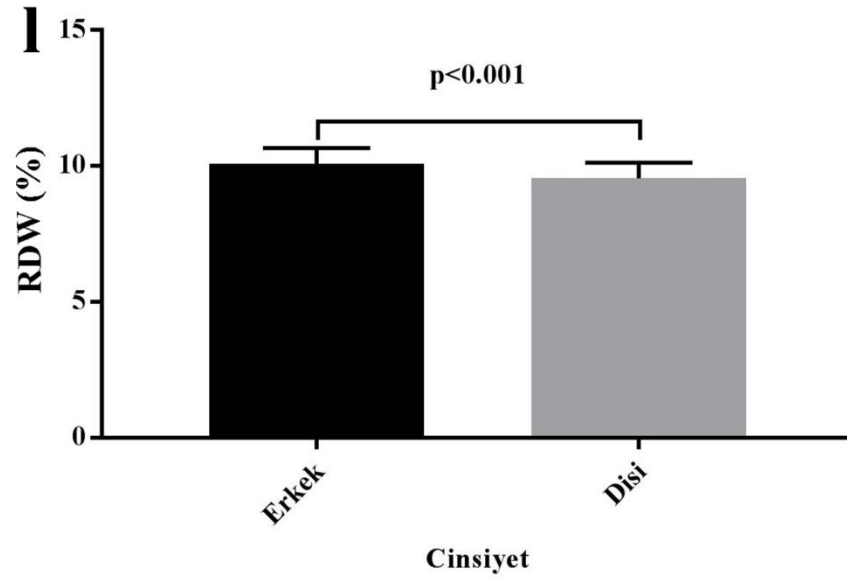
Şekil 3.11: a. Cinsiyetin WBC (K/uL) parametresine etkisi, b. Cinsiyetin NEU % parametresine etkisi, c. Cinsiyetin LYM % parametresine etkisi, d. Cinsiyetin MONO % parametresine etkisi.



Şekil 3.12: e. Cinsiyetin EOS % parametresine etkisi, f. Cinsiyetin BASO % parametresine etkisi, g. Cinsiyetin RBC (M/uL) parametresine etkisi, h. Cinsiyetin HGB (g/dL) parametresine etkisi.



Şekil 3.13: 1. Cinsiyetin HCT (%) parametresine etkisi, i. Cinsiyetin MCV (fL) parametresine etkisi, j. Cinsiyetin MCH (pg) parametresine etkisi, k. Cinsiyetin MCHC(g/dL) parametresine etkisi.

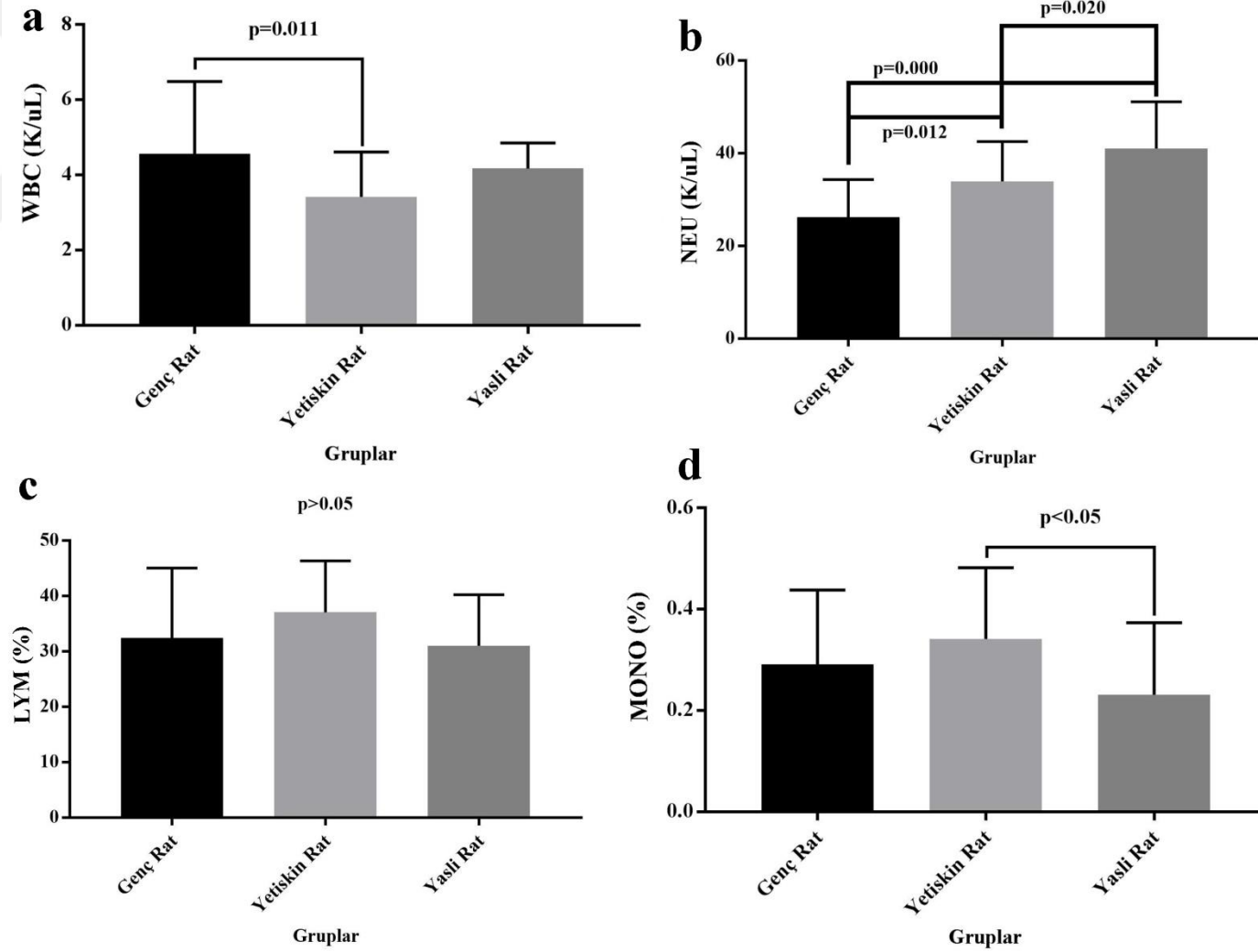


Şekil 3.14: I. Cinsiyetin RDW (%) parametresine etkisi, m. Cinsiyetin PLT (K/uL) parametresine etkisi.

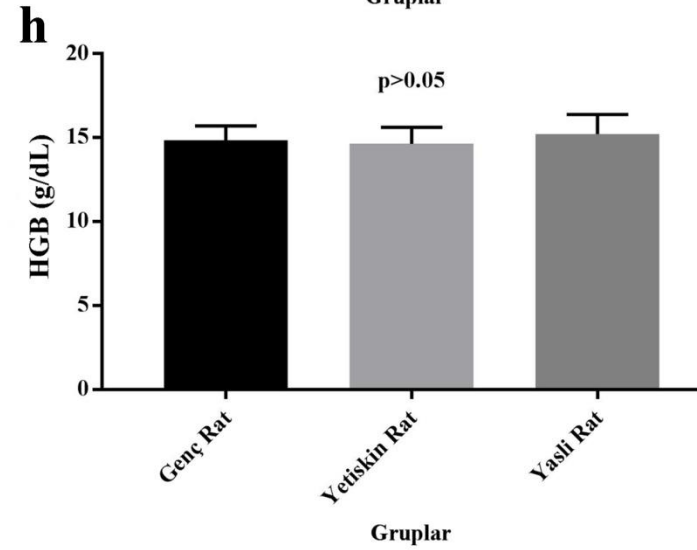
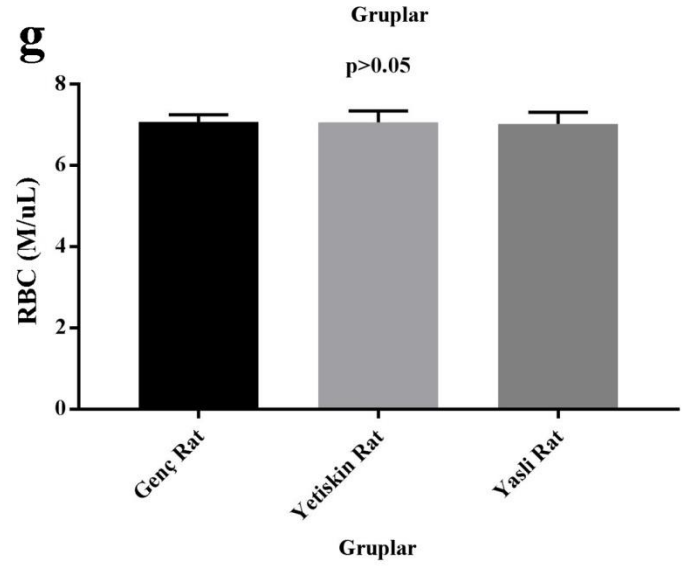
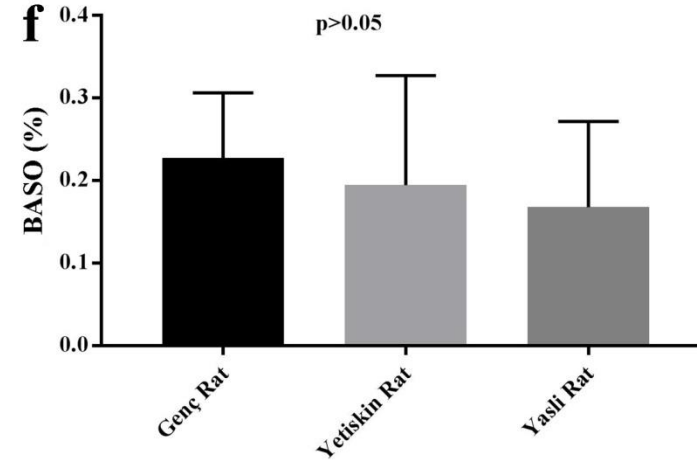
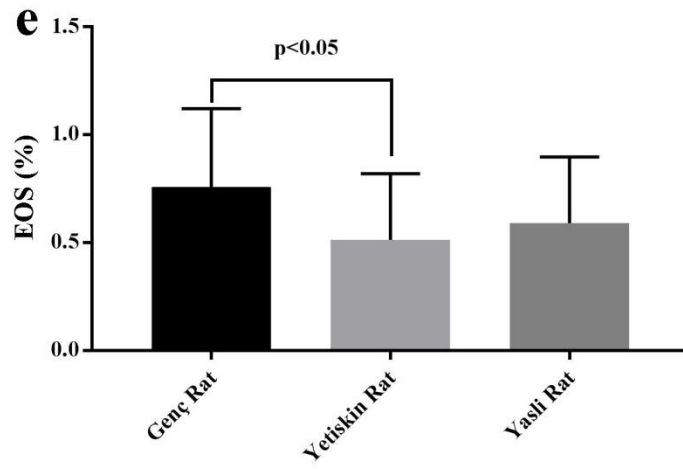
Çizelge 3. 8: Sıçanlarda yaştın hemogram parametre değerklerine etkisi (n=28, mean $\pm$ SE).

Hemogram Parametreleri	Genç Sıçan	Yetişkin Sıçan	Yaşlı Sıçan
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4,57 $\pm$ 0,41 ^a	3,42 $\pm$ 0,23 ^b	4,17 $\pm$ 0,14 ^{ab}
NEU (%)	26,17 $\pm$ 1,74 ^c	33,90 $\pm$ 1,66 ^b	41,03 $\pm$ 2,11 ^a
LYM (%)	32,41 $\pm$ 2,70	37,06 $\pm$ 1,79	31,03 $\pm$ 1,91
MONO (%)	0,29 $\pm$ 0,03 ^{ab}	0,34 $\pm$ 0,03 ^a	0,23 $\pm$ 0,03 ^b
EOS (%)	0,76 $\pm$ 0,08 ^a	0,51 $\pm$ 0,06 ^b	0,59 $\pm$ 0,06 ^{ab}
BASO (%)	0,23 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,02
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	7,07 $\pm$ 0,04	7,06 $\pm$ 0,05	7,02 $\pm$ 0,06
HGB (g/dL)	14,83 $\pm$ 0,19	14,62 $\pm$ 0,19	15,20 $\pm$ 0,25
HCT (%)	38,99 $\pm$ 0,34	39,44 $\pm$ 0,25	39,74 $\pm$ 0,21
MCV (fL)	55,78 $\pm$ 0,28	55,73 $\pm$ 0,27	56,02 $\pm$ 0,33
MCH (pg)	20,11 $\pm$ 0,13	20,05 $\pm$ 0,09	19,87 $\pm$ 0,14
MCHC (g/dL)	36,40 $\pm$ 0,16 ^a	35,72 $\pm$ 0,16 ^b	36,27 $\pm$ 0,24 ^{ab}
RDW (%)	10,32 $\pm$ 0,12 ^a	9,59 $\pm$ 0,10 ^b	9,583 $\pm$ 0,10 ^b
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	559,73 $\pm$ 15,75	555,80 $\pm$ 20,07	611,91 $\pm$ 20,69

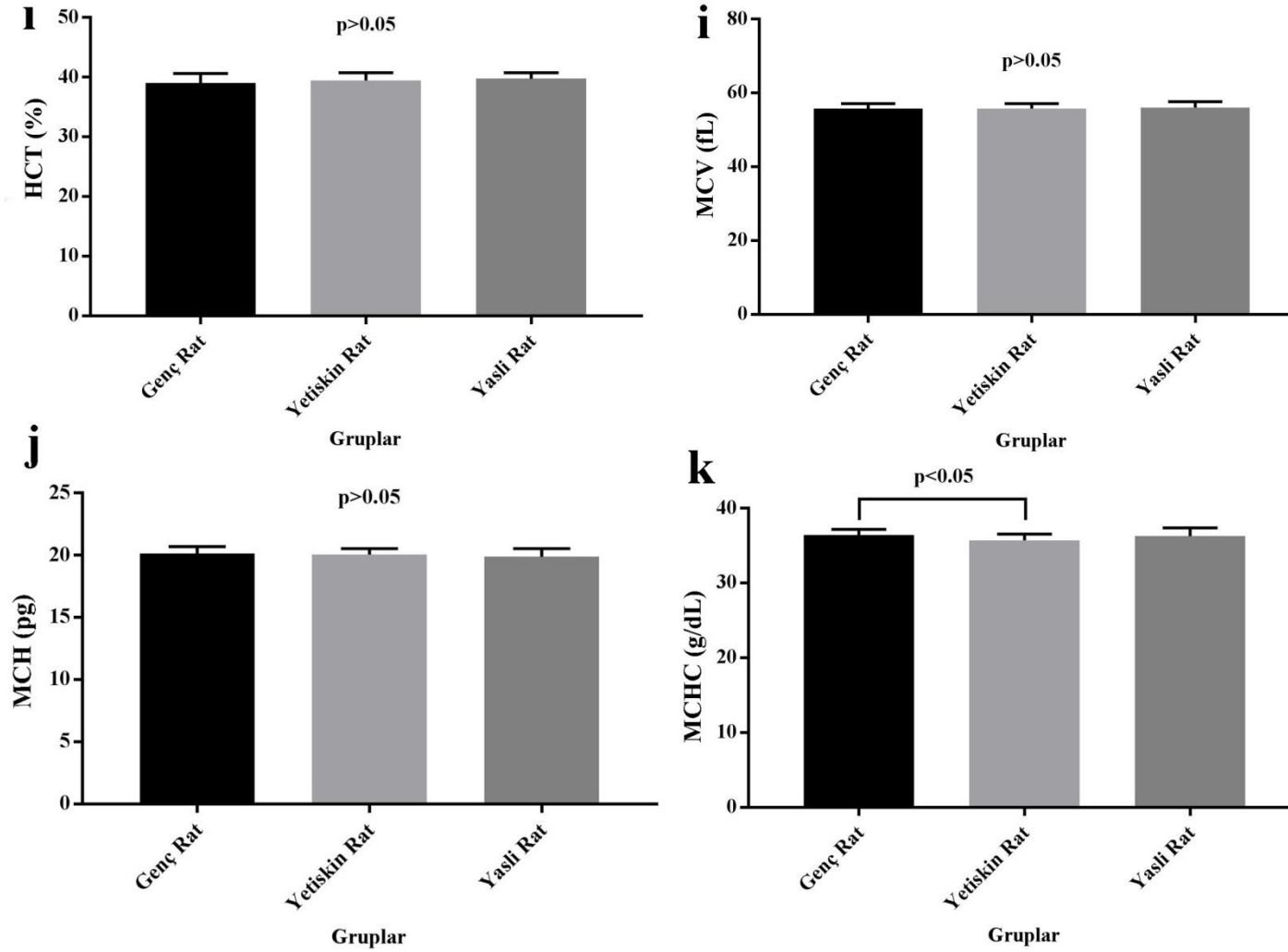
WBC: Lökosit, NEU: Nötrofıl, LYM: Lenfosit, MONO: Monosit, EOS: Eozinofil, BASO: Basofil, RBC: Eritrosit, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Her Bir Kırmızı Kan Hücresindeki Ortalama Hemoglobin, MCHC: Belli Bir Miktar Kırmızı Kan Hücresindeki Hemoglobin Yoğunluğu, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PLT: Trombosit. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi kullanıldı. a, b, c. Aynı satırda farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0,05).



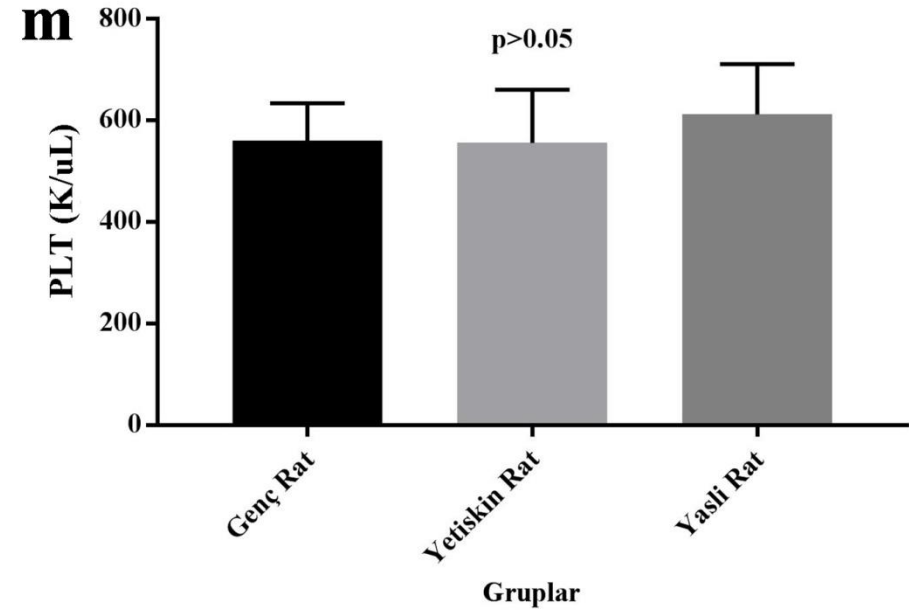
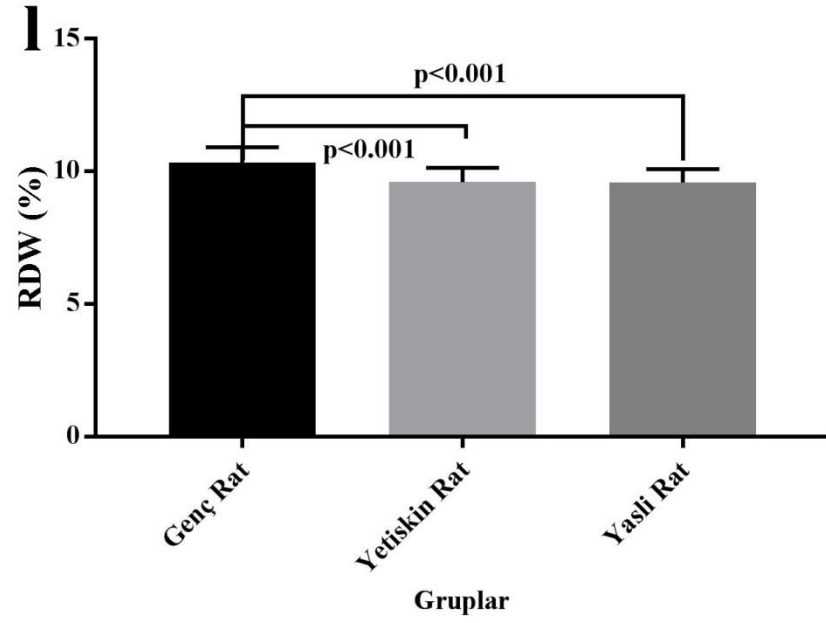
Şekil 3.15: a. Yaş'ın WBC (K/uL) parametresine etkisi, b. Yaş'ın NEU % parametresine etkisi, c. Yaş'ın LYM % parametresine etkisi, d. Yaş'ın MONO % parametresine etkisi.



Şekil 3.16: e. Yaş'ın EOS % parametresine etkisi, f. Yaş'ın BASO % parametresine etkisi, g. Yaş'ın RBC (M/uL) parametresine etkisi, h. Yaş'ın HGB (g/dL) parametresine etkisi.



Şekil 3.17: 1. Yaş'ın HCT (%) parametresine etkisi, i. Yaş'ın MCV (fL) parametresine etkisi, j. Yaş'ın MCH (pg) parametresine etkisi, k. Yaş'ın MCHC (g/dL) parametresine etkisi.



Şekil 3.18: I. Yaş'ın RDW (%) parametresine etkisi, m. Yaş'ın PLT (K/uL) parametresine etkisi.

4. TARTIŞMA

Sağlıklı yetişkinlerde optimal vitamin C dozunun 500 mg düzeyinde olması gerektiği (Levine vd., 2001) ve 500 mg'ın üzerindeki dozlarda idrarda vitamin C atılımının plazma seviyelerinde değişiklik olmaksızın arttığı bildirimlerinden (Levine vd., 1996) hareketle bu çalışmada, sıçanlara 500 mg/kg dozda 30 gün boyunca oral vitamin C takviyesi yapıldı. Çalışmada; vitamin C takviyelerinin yaşa ve cinsiyete bağlı hemogram parametreler, total oksidan ve antioksidan denge ile bağışıklığın düzenlenmesinde önemli aracı moleküllerden olan TNF- α , IL-6 ve IL-1 β proinflatuar sitokin düzeyleri üzerine olan etkileri incelemek için, aynı bakım ve besleme şartlarına sahip genç, yetişkin ve yaşlı olmak üzere farklı yaş gruplarıdaki erkek ve dişi sıçanlardan kan örnekleri alındı. Çalışmada; sıçanların 3-6 aylık yaştaki olanları genç, 12-18 aylık yaştakileri yetişkin ve 18 aylık ve üzeri olanlar ise yaşlı olarak adlandırıldı (Gümürlü vd., 2000).

Çalışmada; 30 gün boyunca oral olarak uygulanan vitamin C takviyesinin aynı yaş ve cinsiyet gruplarındaki hayvanlarda serum vitamin C düzeylerinde bir artışa yol açmadığı gözlemlendi (Çizelge 3.1). Vitamin C'nin gerek gastrointestinal kanaldan emilmesi gerek böbreklerden reabsorpsiyonu gerekse dokulara alınmasında rol oynayan sodyuma bağımlı SVCT1 ve SVCT2 taşıyıcıları, organizmada vitamin C homeostazisinde büyük rol oynamaktadır (Subramanian vd., 2004; Boyer vd., 2005; Bürzle vd., 2013). Doza bağlı olarak değişen vitamin C'nin absorpsiyonu ve renal regülasyonunun, düşük alımlar sırasında vitaminin vücut tarafından korunması ve yüksek alımlarda ise plazma seviyelerinin sınırlandırılması (Hornig, 1975) vücutta vitamin C homeostazisinin bariz göstergesidir (Blanchard, 1991). Nitekim vitamin C yarılanma düzeyi ile plazma vitamin C konsantrasyonu arasında da ters bir ilişkinin bulunduğu ifade edilmektedir (Kallner vd., 1979). Yüksek doz vitamin C takviyelerinin SVCT1 ve SVCT2 taşıma mekanizmalarında zararlı etki meydana getirerek vitamin C emilim değerlerinde düşüşe sebep olduğu daha önce yapılan araştırmalarda gözlenmektedir (Levine vd., 1996). (Levine vd., 1996; MacDonald vd., 2002). Ayrıca araştırmacılar Hornig vd. (1980) ve MacDonald vd. (2002), yüksek dozda vitamin C alınımının vitamin emilim yüzdesini önemli derecede azaltabileceğini de öne sürmüşlerdir. Nitekim, bu çalışmada gözlenen

vitamin C takviyesinin oral olarak uygulanmasına bağlı olarak aynı yař ve cinsiyet gruplarındaki hayvanlarda serum vitamin C düzeylerinde bir artışa yol açmaması, vitamin C'nin farmakolojik dozlarda oral takviyesinin kan vitamin C düzeylerinde bir etkiye yol açmadığı yönündeki daha önce yapılan çalışmayı (Başegmez ve Eryavuz, 2021) desteklemektedir. Bununla birlikte, insanlarda yapılan çalışmalarda, C vitamini takviyesinden sonra plazma AA seviyelerinde önemli bir artış olduğu ifade edilmektedir (Gholizadeh vd., 2021). Bu çalışmada kullanılan ve endojen vitamin C sentezleyen sıçanlara kıyasla, insanlarda; vitamin C'nin daha verimli absorpsiyon, geri dönüşüm ve renal geri alımı dahil olmak üzere farmakokinetiğı değiştiren çeşitli önlemlerle vitamin C eksikliğini önleme yeteneğinin geliştirildiğı bir adaptasyon süreci ile sonuçlanmış olabilir. Çalışmada kullanılan sıçanların karaciğerde C vitamini sentezleme yeteneğine sahip olmaları (Đurašević vd., 2008), normal günlük ihtiyaçlarının bu yolla karşılamalarını mümkün kılmaktadır. Bununla birlikte, bu hayvanlar; oral vitamin C takviyelerine karşı bu vitaminin karaciğerde sentezini azaltarak ya da bağırsaklardan emilmesini düşürerek veya böbreklerden geri emilim düzeyini azaltarak kan vitamin C düzeylerinin kontrol edilmesine yönelik bir mekanizmaya sahip olabilirler. Yapılacak yeni çalışmalarla endojen senteze sahip hayvanlarda oral ya da parenteral takviyelere bağlı olarak vitamin C homeostazisinde rol oynayan mekanizmaların da ortaya konması gerekmektedir.

Çalışmada elde edilen oral takviyenin sıçanların kanında vitamin C düzeyine etkisinin olmadığına yönelik bulgu; taşıma mekanizmalarının gerek gastrointestinal kanaldan emilimi gerekse dokulardaki vitamin C düzeyi üzerindeki sıkı kontrolü göz önüne alındığında (Ballaz ve Rebec, 2019), yüksek oral dozlar vererek dokulardaki vitamin C düzeyini yükseltmenin çok zor olduğuna işaret edebilir. Nitekim, insanlarda yapılan çalışmalarda, kan vitamin C düzeyleri bakımından; vitamin C takviyesi uygulamasının dozu, süresi ve uygulama yolunun da önemli olduğ u, oral yoldan zayıf emilimi nedeniyle daha yüksek dozlarının intravenöz olarak uygulanması gerektiğı belirtilmektedir (Gholizadeh vd., 2021). Boretti ve Banik (2020), 500 mg/kg dozda verilen intravenöz vitamin C'nin klinik olarak daha iyi tolere edildiğini ve oral takviyeye göre intravenöz takviyenin daha yüksek kan askorbat konsantrasyonu oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu durum, vitamin C takviyesinin terapötik potansiyeline ilişkin araştırmaların odağını, yüksek dozlarda vitamin C takviyesinin oral

uygulanmasıyla kan ve doku seviyelerini yükseltme girişiminden ziyade, dokulardaki vitamin C'nin endojen işlevinin düzenlenmesi veya modülasyonuna yönlendirilmesinin daha iyi olacağını düşündürmektedir. Bu çalışmada, oral vitamin C takviyesinin serum vitamin C düzeylerine etki etmemesinin bir nedeni de; sağlıklı sıçanlarda, zaten yüksek olan bazal serum C vitamini seviyelerinden dolayı homeostatik doygunluğa ulaşılmış olması olabilir. Ayrıca, yüksek doz takviyesinin neden olduğu C vitamini atılımının artması ve emiliminin azalmasının da katkısı olabilir. Bu durum, endojen senteze sahip sıçanlarda yeterli serum vitamin C düzeylerinin korunabilmesinde endojen sentezin katkısını göstermesi bakımından önemlidir. Bununla birlikte, çalışmada gözlenen oral vitamin C takviyesinin tüm yaş ve cinsiyet gruplarında serum vitamin C düzeylerine etkisinin olmaması, bu müdahalenin fizyolojik önemi hakkındaki belirsizliğini korumaktadır. Fizyolojik önemini açığa çıkarmak amacıyla farklı yollarla (oral ya da parenteral) C vitamini takviyesinin serum vitamin C düzeylerine etkilerini belirleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede, C vitamininin serum düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendiren takviye çalışmalarının tasarımında önemli bir bilgi sağlanacaktır. Bununla birlikte, bu çalışmanın bulguları, sağlıklı sıçanlarda yaş ve cinsiyet faktörlerinin oral vitamin C takviyesine verdikleri cevabı karşılaştıran ilk araştırma olma özelliği nedeniyle önemlidir. Çalışmada elde edilen bulgular; oral müdahalelerinin C vitamini alımını ve buna karşılık gelen seviyeleri artırmak için yararlı bir araç olmayabileceğine ve aşırı yüksek doz takviyesinin ek fayda sağlamayabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmadan elde edilen bulgular; vitamin C takviyesi çalışmalarının tasarımını bilgilendirmek için kullanılabilir ve sıçanlar gibi endojen vitamin C sentezine sahip canlılarda vitamin C takviyesi önerilerine potansiyel olarak katkıda bulunabilir.

Çalışmada; yaş ve takviyenin etkisine bakılmaksızın dişilerin serum vitamin C düzeylerinin erkeklerden daha düşük bulunması (Çizelge 3.3), daha önce insanlarda yapılan ve serum vitamin C düzeyine cinsiyetin bir etkisinin bulunmadığına (Galan vd., 2005) ya da kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğuna (Schleicher vd., 2009) ve eşit miktarda C vitamini alımında, kadınların erkeklerden daha yüksek serum/plazma konsantrasyonlarına ulaştığına (Schleicher vd., 2009) yönelik bildirimlerle uyumlu değildi. Bu çalışmayla diğer çalışmalarda elde edilen bulgular arasındaki farklılığın nedeni; çalışmada kullanılan sıçanların, insanların aksine, karaciğerde vitamin C

sentezleme yeteneğine sahip olmaları (Đurašević vd., 2008) ve günlük normal vitamin C gereksinimlerini bu yolla karşılayabilmeleri olabilir. Çalışmada, vitamin C takviyesi yapılan sıçanlarda kan vitamin C düzeylerine cinsiyetin etkisinin olmadığı gözlemlendi (Çizelge 3.2). Bu bulgu, her iki cinsiyetteki sıçanlarda oral vitamin C takviyesine eşit düzeyde cevap verdiklerine ve dişi sıçanlarda erkeklere göre daha düşük olan serum vitamin C düzeylerini artırmaya (Çizelge 3.1) katkısının olmadığına işaret etmektedir.

Enfeksiyon, artan inflamasyon ve metabolik hastalıklara bağlı olarak günlük vitamin C gereksinimleri önemli ölçüde değişebilir ve özellikle yetersiz beslenmiş bireyler için belirgin bir hal alabilir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular; yaşın ilerlemesiyle gözlenen hormonal dengesizliklerin, psikolojik bozuklukların ve davranışsal anormalliklerin artmasında, vitamin C yetersizliklerinin neden olduğu nöroendokrin-bağıışıklık dengesindeki bir bozulmanın da rol oynayabileceğini öne sürmektedir (Carr vd., 2017). Nitekim bu çalışmada; cinsiyet ve takviyenin etkisine bakılmaksızın, yaş ilerledikçe sıçanların serumunda vitamin C düzeylerinin azaldığı (Çizelge 3.4) ve bu azalmanın yaşlı dişilerde yaşlı erkeklerden daha fazla olduğu gözlemlendi (Çizelge 3.1). Bu bulgu, yaşın ilerlemesiyle birlikte plazma vitamin C düzeyinin azaldığı ve eksiklik prevalansının yükseldiğine yönelik daha önceki bildirimleri desteklemektedir (Siqueira vd., 2011; Bachar vd., 2016). Erkekler ve dişiler arasındaki bağırsak ve diğer dokuların vitamin C reseptörleri dağılımındaki farklılıklar, emilim ve doku alımını farklılıklarına neden olabilir (Travica vd., 2020). Çalışmada; yaşlı dişilere vitamin C'nin oral takviyesinin serum vitamin C düzeyine önemli düzeyde etkisinin olmamasının nedeni, yaşa bağılı östrojen düzeylerindeki değişimden (Basu, 1986) ya da vitamin C'nin oral alınmasının gastrointestinal kanal içerisinde emilimini sağlayan taşıyıcı proteinlerin yetersizliğinden veya doygunluğundan kaynaklanabilir (Başegmez ve Eryavuz, 2021). Nitekim, vitamin C'nin oral alımının, sınırlı bağırsak emilimi nedeniyle plazma konsantrasyonlarını normal seviyelere yükseltmediği gözlenmiştir (Carr vd., 2017). Çalışmadan elde edilen bulgular; yaşın ilerlemesiyle kan vitamin C düzeyindeki azalmaların, yaşlıların C vitamini konsantrasyonlarında düşüşler yaşamaya karşı daha savunmasız görüldüğüne ve oral verilen takviyelerin bu azalmayı gidermede etkili olmadığına işaret etmektedir. Vücut vitamin C homeostazisinde hormonal faktörlerin de rol oynayabilmesi nedeniyle (Basu, 1986; Travica vd., 2020), yaşlı dişilerdeki cinsiyet hormonlarının vitamin C'nin

emilim ve farmakokinetiğini yaşı erkeklerinkinden farklı şekilde etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Yapılacak yeni çalışmalarla yaşlılarda vitamin C takviyelerinin farmakokinetiği ile özellikle taşıyıcı reseptörler üzerine olan etkilerinin de ortaya konması gerekmektedir.

Plazma ve hücrese vitamin C seviyelerinin yaşla birlikte istikrarlı bir şekilde düştüğüne (Kocot vd., 2017) ve bu düşmenin daha ileri yaşlarda önemli orana ulaştığına yönelik bildirimlere (Burr vd., 1974) uyumlu bir şekilde bu çalışmada da yaşlanmayla birlikte serum vitamin C konsantrasyonunun önemli seviyede düştüğü gözlemlendi (Çizelge 3.4). Yaşlıların azalan enerji ihtiyaçları, kronik hastalıklara yakalanma ve çoklu ilaç tedavisine yatkınlıkları ve onları yetersiz besin alımına yatkın hale getiren psikososyal kökenli bir takım fizyolojik faktörler vitamin C dağılımını etkileme potansiyeline sahiptir (Blanchard vd., 1990). Nitekim, in vitro yaşlı sıçanlardan alınan hepatositler 100 uM askorbat ile inkübe edildiğinde, SVCT1 reseptör düzeylerinin genç sıçanlarinkinden %45 daha az olduğu gözlemlenmiştir (Michels vd., 2003). Çalışmada; yaşlı hayvanların gençlere göre daha düşük serum vitamin C düzeyine sahip olmaları, yaşın ilerlemesiyle birlikte azalmış bir vitamin C durumunun yaygın olabileceğine dair bildirimlerle de (Brin ve Bauernfeind, 1978; Mandal ve Ray, 1987; Mecocci vd., 2000; Kocot vd., 2017) uyumluydu. Bununla birlikte, çalışmada yaşlı dişilerin yaşlı erkeklerden daha düşük serum vitamin C düzeylerine sahip olmaları (Çizelge 3.1), insanlarda vitamin C düzeylerinin yaşla birlikte belirgin bir şekilde azaldığı ancak bu azalmanın yaşlı erkeklerde yaşlı dişilerden daha yüksek olduğuna yönelik daha önceki bildirimle (Brin ve Bauernfeind, 1978) uyumlu değildi. İki çalışma arasındaki bu farklılık, bu çalışmada kullanılan sıçanların insanların aksine endojen senteze sahip olmalarından kaynaklanabilir.

Bağışıklık sisteminin çeşitli aşamalarında, özellikle bağışıklık hücresi işlevinde, çok önemli bir role sahip olması nedeniyle vitamin C eksikliği, bağışıklığın bozulmasına ve enfeksiyonlara karşı daha yüksek duyarlılığa yol açmaktadır (Carr ve Maggini, 2017). Nitekim, proinflatuar bir tehdidin ardından, beyindeki mikrogliya hücrelerinde, vitamin C'nin dokulara girişini sağlayan SVCT2 reseptörlerinin ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir (Portugal vd., 2017). Bu çalışmada, vitamin C takviyesinin tüm gruplarda TNF- α , IL-6 ve IL-1 β proinflatuar sitokin düzeylerine bir etkisinin

olmadığı gözlemlendi (Çizelge 3.2). Bununla birlikte, çalışmada vitamin C takviyesinin TNF- α düzeylerini, genç ve yaşlı erkek gruplarında artırırken, yaşlı dişilerde azalttığı gözlemlendi (Çizelge 3.1). Bu bulgu, vitamin C takviyeli diyetle beslenen sıçanlarda kan TNF- α düzeyleri (EI-Taukhy ve Saleh, 2006) ile vitamin C oral takviye edildiğinde IL-6 (Jeng vd., 1996; Davison ve Gleeson, 2006) ve IL-1 β (Jeng vd., 1996) proinflatuar sitokin düzeyleri üzerine etkisinin olmadığı yönündeki bildirimleri destekler niteliktedir. Bu durum yüksek oral dozlarda vitamin C takviyesinin kandaki TNF- α , IL-6 ve IL-1 β proinflatuar sitokin düzeylerini değiştirmenin oldukça güç olduğuna işaret edebilir. Bununla birlikte, çalışmada vitamin C takviyesinin TNF- α düzeylerini, genç ve yaşlı erkek gruplarında artırırken, yaşlı dişilerde azaltması (Çizelge 3.1), vitamin C'nin immünomodülatör etkisi ile proinflatuar sitokin salınımını azaltarak viral enfeksiyonlarda etkili olduğu yönündeki bildirimle (Colunga Biancatelli vd., 2020) dişilerin TNF- α düzeyleri hariç, uyumlu değildi. Bunun nedeni, çalışmada endojen senteze sahip sıçanların kullanılması ve vitamin C'nin oral uygulanması olabilir. Nitekim, vitamin C' nin IV (intravenöz) takviyesinin; bağışıklık sisteminin tepkisini güçlendirdiği, meydana gelen sitokin fırtınasını azalttığı ve henüz açıklanamayan mekanizmalar yoluyla artan antiviral aktiviteyi desteklediği bildirilmiştir (Boretti ve Banik, 2020). Vitamin C'nin bağışıklık tepkisi üzerindeki etkisi; serbest radikal süpürücü olarak antioksidan aktivitesiyle, hücreleri oto-oksidasyondan korumasıyla ve bağışıklık sisteminin optimal işleyişi için bütünlüklerinin korunmasıyla ilişkili olabilir (Ang vd., 2018). Vitamin C organizmada birkaç enzimatik süreçte yer aldığından, bağışıklığa yönelik tepkinin uyarılmasının arkasındaki tam etki mekanizmasını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte çalışmada elde edilen bulgular; TNF- α 'nın hem in vitro hem de in vivo sistemlerde intestinal vitamin C alımını inhibe ettiği ve bu inhibitör etkinin kısmen SVCT1 geninin transkripsiyonu aracılığıyla olduğu bildirimi (Subramanian vd., 2018), takviye vitamin C verilen yaşlı dişilerde serum vitamin C düzeyindeki rakamsal artışı (Çizelge 3.1) izah edebilir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular; bağışıklık sistemini uyarıcı immünomodülatör ajan olarak kullanılan en kritik mikro besinlerden biri olan vitamin C'nin (Yaquiddin vd., 2022), pro-inflatuar sitokin üretimi üzerindeki etkisinin anlaşılması ve saha koşullarında potansiyel bir anti-inflatuar ilaç olarak C vitamininin klinik kullanımı için bir bakış açısı sağlayabilir.

Nöroendokrin ve bağışıklık etkileşimi sağlığın korunması için gerekli olan ince ayarlanmış bir düzenleyici sistem tarafından sağlanmaktadır (Ashley ve Demas, 2017). Hipotalamik hipofizer adrenal eksenin (HPA); beyin, ön hipofiz ve adrenal bez gibi tüm bölümlerinde TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler sentezlendiği (Silverman vd., 2005), HPA eksenini ile hipotalamik hipofiz gonadlar (HPG) eksenini arasında da yakın bir etkileşimin mevcut olduğu ve HPA eksenini aktivasyonunun mekanizmasına, östrojenin aracılık edebileceği bildirilmektedir (Heck ve Handa, 2019). Nitekim, McSorley vd. (2003); 47-59 yaşları arasındaki en az bir yıldır menopoza girmiş olan kadınlara 1500 mg vitamin C' yi İ.V. uyguladıkları çalışma sonunda, östrojen eksikliği olan kadınlarda vitamin C takviyesinin endotel fonksiyonu akut olarak iyileştirilebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada, yaş ve vitamin C takviyesinin etkisine bakılmaksızın, sıçanlarda cinsiyetin proinflamatuvar sitokinler üzerine etkisinin olmaması (Çizelge 3.3), TNF- α ve IL-6 proinflamatuvar sitokin düzeylerinin cinsiyete bağlı değişimler gözlenmediğine yönelik daha önceki bildirimleri (Pedersen vd., 2003; El-Taukhy ve Saleh, 2006) destekler niteliktedir. Bu çalışmada istatistiksel olarak önemli olmasa ($p>0,05$) da dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre IL-6 proinflamatuvar sitokin seviyesi yüksek çıkmıştır (Çizelge 3.3). Bu bulgu, kadınların erkeklere kıyasla hayatlarının ilerleyen dönemlerinde daha yüksek IL-6 proinflamatuvar sitokin seviyelerine sahip oldukları ve kadınlarda IL-6 proinflamatuvar sitokin seviyelerindeki yaşa bağlı artışın genetik faktörlerden bağımsız olduğu yönündeki bildirimle (Young vd., 1999; Franceschi vd., 2000; Bonafè vd., 2001) uyumluydu. Bununla birlikte, akut strese maruz kalan erkek ve kadınlarda proinflamatuvar sitokin düzeylerinin farklı olduğuna (Rohleder vd., 2001; Prather vd., 2009) ve stres etkeninin sona ermesinin ardından hızla başlangıç seviyelerine döndüğüne (Segerstrom ve Miller, 2004) yönelik bildirimler de bulunmaktadır. Bu durum, bağışıklık sistemini etkileyen stres gibi faktörlere bağlı olarak inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde cinsiyete bağlı değişimlerin anlaşılmasında daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmada; yaşa bağlı olarak IL-1 β hariç, TNF- α ve IL-6 düzeylerinde artış gözlenmesi, TNF- α (McNerlan vd., 2002; Álvarez-Rodríguez vd., 2012) ve IL-6 (Cohen vd., 1997; Cadore vd., 2012) gibi proinflamatuvar sitokinlerin yaşlılarda arttığına yönelik bildirimleri desteklemektedir (Milan-Mattos vd., 2019). Metabolizma ve bağışıklığın düzenlenmesinde önemli rol oynayan TNF- α ve IL-6 gibi birçok proinflamatuvar

sitokinin yağ dokusundan da salgılandığı (Coelho vd., 2013; Makki vd., 2013) ve toplam dolaşımdaki IL-6 seviyelerinin üçte birine yakın miktarının yağ dokusu kaynaklı olduğu (Makki vd., 2013) bildirilmektedir. Nitekim, şizofreni hastalarında antipsikotik tedavi sırasında gözlenen proinflatuar sitokinlerin periferik konsantrasyonundaki azalmanın, kısmen bu ilaçların adipoz doku üzerindeki antiinflatuar etkilerine bağlı olabildiği ifade edilmektedir (Sarsenbayeva vd., 2021). Çalışmada yaşlı grupların gençlere kıyasla daha yüksek IL-6 ve TNF- α serum seviyelerine sahip olmasının (Çizelge 3.4), yaşa bağlı olarak vücutta artan yağ doku düzeyi ile vücut yağ dağılımının değişik olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Bu bulgu, yaşlı farelerden alınan visceral yağ dokusundaki IL-6 ve TNF- α mRNA ekspresyonlarının gençlerdekine göre daha yüksek olduğu yönündeki bildirimle (Wu vd., 2007) uyumluydu ve yaşlanmaya bağlı gelişen kronik hastalıkların patogeneğinde IL-6 ve TNF- α 'nın da rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Nitekim, yaşlanmanın yağ dokusundan IL-6 salınmasını artırarak hepatik insülin duyarlılığının bozulmasına, sonuçta hepatik insülin direncinin uyarılmasına yol açtığı ileri sürülmektedir (Kim vd., 2008). Hem östrojen hem de androjenler tarafından baskılanan IL-6 üretiminin yaşlılarda artması, yaşla birlikte cinsiyet steroidleri tarafından inhibisyon kaybından kaynaklandığının düşünülmesine yol açmıştır (Pottratz vd., 1994; Roubenoff vd., 1998). Nitekim, kadınlarda menopoz sonrası IL-6 seviyelerindeki artışın, sitokin reseptörlerinin ve sitokin etkisini kolaylaştıran kofaktörlerin sayısındaki artış ile vücut hücrelerinin bu sitokinlere daha fazla tepki vermesine yol açan östrojen eksikliğinden kaynaklandığı belirtilmektedir (Keller vd., 2001). Bu durum, sitokin üretim profili'nin yaşlanmaya karşı sağlıklı bir adaptif yanıtı mı yoksa yaşa bağlı bir bağışıklık düzenlemesi başarısızlığını mı temsil ettiği sorusunu akla getirmektedir. Monosit ve aktive edilmiş makrofajlar tarafından proinflatuar sitokin olarak salgılanan IL-1 β (Lopez-Castejon ve Brough, 2011; Reis vd., 2012), enfeksiyon ya da yaralanma durumlarında konağın doğal bağışıklık yanıtının başlatılmasına katkıda bulunmaktadır (Eder, 2009). Bu çalışmada, farklı yaşlardaki sıçanlardan alınan kan örneklerinde IL-1 β düzeylerinde gruplararası anlamlı bir farklılığın olmaması (Çizelge 3.4), genç ve yetişkin sıçanların yaşlı sıçanlar gibi IL-1 β sitokin üretim düzeylerine sahip olduğunu göstermektedir. Nitekim koyunlarda yapılan bir çalışmada da yaşın kan IL-1 β düzeylerine etkisinin olmadığı bildirilmektedir (Salim

vd., 2021). Bu bulgu, sağlıklı sıçanlarda yaşa bağlı olarak IL-1 β üretiminde önemli bir değişimin olmadığını göstermektedir.

Çalışmada; oksidatif stres göstergelerinden TAS, TOS ve OSI değerlerine vitamin C takviyesinin, dişi yetişkin sıçanların TOS ve OSI düzeylerini düşürmesi hariç, bir etkisinin olmadığı gözlemlendi (Çizelge 3.1). Bu bulgu, vitamin C'nin serum düzeylerine oral takviyesinin etkisinin olmamasından kaynaklanabilir. Nitekim, çalışmada yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak yapılan istatistiksel değerlendirmede de vitamin C takviyesinin TAS, TOS ve OSI parametrelerine bir etkisinin olmadığı bulundu (Çizelge 3.2). Oksidatif stres, homeostatik süreçler başarısız olduğunda ve serbest radikal üretimi vücudun savunma kapasitesinin çok ötesinde olduğunda meydana gelmekte ve böylece hücrel yaralanma ile doku hasarını teşvik etmektedir. Bu nedenle oksidatif stres, vücuttaki pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bir dengesizlik olarak da görülebilmektedir. Herbert ve Marik (1996; 2018)'in, vitamin C' nin normal kan plazma seviyelerinde antioksidan etki gösterirken, yüksek konsantrasyonda pro-oksidan etki gösterdiği bildirimi dikkate alınırsa, çalışmada vitamin C takviyesinin sıçanlarda antioksidan ya da pro-oksidan etki gösterecek şekilde serum düzeyine ulaşmadığı söylenebilir. Bu durum, çalışmada sıçanlara verilen oral vitamin C dozunun antioksidan etkiyi artırmak için kanda gerekli vitamin C düzeylerini yeterince sağlayamadığına işaret etmektedir.

Serbest radikal teorisine göre, yaşlanmanın kronik oksidatif stres durumuna neden olan oksidan üretiminde artışla birlikte oksidanları tamponlama yeteneğindeki antioksidan kapasitede azalmayla ilişkili bir süreç olarak kabul edilmektedir (Luo vd., 2020). Yaşla birlikte doğal metabolik fonksiyonlarda açığa çıkan serbest radikallerin endojen antioksidan savunmaları bastırmaya başlaması nedeniyle pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasında olumlu bir dengeyi korumak giderek zorlaşmaktadır. Bu nedenle yaşla birlikte antioksidan enzimlerin aktivitesinin değişmesi beklenebilir (Harman, 1988). Bu enzimlerin aktivitelerinin yaşlanma sürecinde ya arttığı ya da azaldığı bildirilmektedir (İnal vd., 2001). Çeşitli çalışmalarda yaşa bağlı antioksidan enzim aktivitelerinde farklılıkların olduğu, bu farklılıkların coğrafi konuma, metodolojiye, cinsiyete ve çeşitli hastalıklar gibi bazı faktörlere bağlı olabileceği vurgulanmıştır (İnal vd., 2001). Deney hayvanları ve insanlar üzerinde yaşlanma sürecindeki oksidan ve

antioksidan durumu araştıran pek çok araştırmacı (Maggio vd., 2003; Barja, 2004; Mendoza-Núñez vd., 2007; Ruiz-Ramos vd., 2010) yaşın ilerlemesiyle birlikte TAS' nin azaldığını, TOS ve OSİ' nin ise arttığını bildirmektedir. Bu bildirimlerin aksine bu çalışmada; takviye ve cinsiyetin etkisine bakılmaksızın genç ve yetişkin sıçanlardaki serum oksidan ve antioksidan belirteçlerin benzer olması, yaşlı sıçanların genç ve yetişkin sıçanlara göre serum TAS düzeyinin artması, TOS ve OSİ düzeylerinin ise azalması (izelge 3.4), yaşın ilerlemesiyle birlikte hem plazmada hem de alyuvarlarda SOD ve GSH-Px aktivitesinin arttığı (Mecocci vd., 2000) ve insanlarda yaşlanmayla birlikte eritrosit GSH-Px ve CAT aktivitelerinin giderek arttığı (İnal vd., 2001) yönündeki bildirimleri desteklemektedir. Gomez-Cabrera vd., (2005); insanlarda antrenmanın iskelet kasında 2 ana antioksidan enzimde (Mn-SOD ve GPx) artışa neden olduğunu, C vitamini takviyesinin antrenmanın bu faydalı etkilerini önlediğini tespit etmişler ve egzersiz eğitiminin yol açtığı antioksidan enzimlerin ekspresyonundaki artışın C vitamini verilmesiyle engellendiğini ifade etmişlerdir. Bu bulgudan yola çıkarak araştırıcılar, düşük ROS konsantrasyonları gibi sürekli küçük uyarıların varlığının aslında bir savunma mekanizması olarak antioksidan enzimlerin ekspresyonunu indüklediğini ancak antioksidan takviyelerin bu indklemeyi ortadan kaldırdığını ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmanın bulguları, yaşın ilerlemesiyle birlikte artan ROS konsantrasyonlarının savunma mekanizması olarak antioksidan enzimlerin ekspresyonunu indüklediğine ve böylece serumda TAS düzeylerinin artmasına yol açtığına işaret edebilir.

Vitamin C takviyesinin farklı yaş ve cinsiyete bağlı olarak, oksidan/antioksidan dengeye nasıl etkilediğini görmek için sağlıklı sıçanları karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, bu çalışma farklı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı sıçanlarda C vitamini takviyesinin oksidan/antioksidan dengeye verdikleri cevabı inceleyen ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır.

Diyetle veya takviye olarak alınan vitamin C' nin birçok fizyolojik sistemlerde etkisinin olduğuna yönelik bildirimler (Shaw vd., 2017; Ibrahim vd., 2020; Kashiouris vd., 2020; Hwang vd., 2021) dikkate alınırsa oral vitamin C takviyesinin hemogram üzerindeki etkilerin ortaya konması önem taşımaktadır. Çalışmada 500 mg/kg dozda uygulanan oral vitamin C takviyelerinin hemogram parametrelerinden alyuvar ve NEU (%)

parametresini istatistiksel açıdan artırdığı, HGB parametresini ise istatistiksel açıdan düşürdüğü bulundu (Çizelge 3.6). Bu bulgunun vitamin C takviyelerinin alyuvar sayısında artışa yol açtığı yönündeki bildirimlerle (de Andrade vd., 2007; Kim ve Kang, 2016) uyumlu olduğu gözlemlendi. Eritropoez için dokulardan demir dağıtımının kısıtlanmasının, böbrek hastalığı olan hastalarda ortak bir özellik olarak belgelendiği ve hipokromik retikülositler veya hipokromik eritrosit hücreleri şeklinde sıklıkla kendini gösterdiği ifade edilmiştir (Brugnara, 1998). Safwan ve Asar (2017), yaptıkları bir çalışmada; hemoglobin durumu ile C vitamini alımı arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını, ancak HGB’i normal olan kişilerde C vitamini yönünden zengin gıda tüketiminin, normalin altında olanlarınkine göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Vitamin C’nin HGB üretimini destekleme yeteneğinin Fe metabolizması üzerindeki etkileriyle ilişkilendirilmiştir (Brugnara, 1998). Askorbik asidin Fe emilimi üzerindeki etkisine yönelik yapılan çalışmalarda, diyet C vitamini ile desteklendiğinde Fe durumundaki iyileşmenin minimal olduğu bulunmuştur. Nitekim, serum ferritin konsantrasyonu <20µg/L ile tanımlanan düşük Fe depoları olan 20-45 yaş arası 25 sağlıklı kadına 10 hafta boyunca yemeklerle birlikte günde 3 kez 500 mg AA verilerek yapılan bir çalışmada (Naidu, 2003), biyoyararlanımı düşük bir diyet tüketenlerde bile, Fe durumunun biyokimyasal indekslerinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Bu çalışmada vitamin C takviyesinin alyuvar sayısında artışa yol açmasına rağmen HGB miktarındaki azalmanın nedeni vitamin C’ nin alyuvarlara girişini sağlayan GLUT reseptörlerinden (Tu vd., 2015) ya da askorbatın HGB’e bağlanmasından kaynaklanabilir. Nitekim, kırmızı kan hücresi askorbatının sitozolde serbest kalmaktan ziyade her zaman HGB’ e bağlı olduğu bildirilmektedir (Deac vd., 2009).

Bu çalışmada elde edilen alyuvar sayısı ve HGB miktarı sıçanlarda bildirilen (Delwatta vd., 2018) normal (sırasıyla $3.8-6.8 \times 10^6/\mu\text{L}$, 8.6-16.5 gr/dl) değerlere yakın ya da arasında bulunmuştur. Yine 500 mg/kg takviye vitamin C verilen deneme gruplarında kontrol grubunkine göre istatistiksel fark görülmeyen WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$), HCT %, MCV (fL), MCH (pg), MCHC (g/dL) ve PLT ($10^3/\mu\text{L}$) hemogram miktarları da sıçanlarda bildirilen (Delwatta vd., 2018) normal (sırasıyla $3.6-14.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, 10-48%, 15.15-123.07fL, 13.07-41.57pg, 21.16-95g/dL, $1.48-6.15 \times 10^5/\mu\text{L}$) değerlere yakın ya da arasında bulunmuştur. Hemogram parametrelerinin cinsiyet üzerindeki etkileri incelendiğinde ise MCV ($P<0.001$) ve LYM % ($P<0.001$) parametre değerleri hariç

WBC ($P<0.001$), NEU % ($P<0.001$), BASO % ($P<0.001$), RBC ($P<0.001$), HGB ($P<0.001$), RDW ($P<0.001$) ve PLT ($P<0.001$) parametrelerinin dişilere kıyasla erkeklerde istatistiksel açıdan referans aralık sınırları içerisinde olmak üzere daha yüksek olduğu görüldü.

Yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar, sıçanlara 21 gün boyunca 250 mg/kg dozda uygulanan oral vitamin C takviyesinin hem 7.günde hem de 21. günlerde alınan kan örneklerinde MCV, MCH ve MCHC parametreleri üzerinde etkisi olmadığı yönündeki bildirimi (Reddy vd., 2019) desteklemektedir. Ayrıca sıçanlara 4 hafta boyunca 200 mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulanan vitamin C' nin HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT ve WBC hemogram parametrelerinde kontrol grubuna göre herhangi bir farklılığı olmadığını gösterilmesi (Mongi vd., 2011) bu çalışmada sıçanlara uygulanan oral vitamin C nin bahsi geçen hemogram parametrelerine etkisinin olmadığı yönündeki bulgularla uyumluydu. Benzer şekilde 98 gün boyunca içme suyuyla verilen 100 mg/kg vitamin C takviyesinde 0., 30., 60. ve 98. günlerde alınan kan örneklerinde HTC ve MCV ile LYM, MONO ve EOS lökosit değerlerinde farklılığın olmaması yapılan çalışmayı destekler niteliktedir (Nisar vd., 2014). Çalışmada elde edilen bulgular, sıçanlara on yedi hafta boyunca 100mg/kg dozda oral vitamin C takviyesinin LYM, MONO, MCV, MCH, MCHC ve PLT hemogram seviyelerine etki göstermediği ifade edilen çalışmayla da benzerlik göstermektedir (Ambali vd., 2011). Samantaray ve Parida (2020), tarafından yapılan çalışmada; eozinofil, BASO ve MONO lökosit değerlerinin 250, 500 ve 1000mg/kg doz aralıklarında vitamin C takviyesinden etkilenmemesi ve 500 mg/kg dozda vitamin C takviyesinin MCH parametresi üzerinde etkisinin olmaması yönünde elde edilen bulgular yapılan çalışmada elde edilen bulgularla uyum içerisinde. Bununla birlikte aynı çalışmada istatistiksel açıdan önemli olmasa da 500 mg/kg dozda vitamin C takviyesindeki MCV değerindeki düşüşün muhtemelen vitamin C takviyesinden kaynaklanan alyuvar sayısındaki artıştan kaynaklandığı düşünülebilir. Çalışmada elde edilen hemogram parametreleri arasındaki farklılıklar; vitamin C'nin absorpsiyon, dağılım, katabolizma, doz ve uygulama şeklinden (oral ya da paranteral) kaynaklanabilir.

Yaşı bağı olarak hematolojik parametrelerde değışikliklerin olacağı ve cinsiyet hormonlarının da etkili olduğu bildirimleri (Yılmaz, 2000) dikkate alınırsa, çalışmada bazı hematolojik parametrelere yaşı ve cinsiyetin etkisi olduğu gözlemlendi. Çalışmada gözlemlenen yaşı ve cinsiyete bağı bu değışimlere vitamin C takviyesinin alyuvar sayısı, HGB miktarı ve NEU % oranı dışında etkisinin olmadığı söylenebilir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Farklı yaş ve cinsiyetteki sıçanlara 500 mg/kg dozda vitamin C'nin oral takviyesinin uygulandığı bu çalışmada; serum vitamin C düzeylerine takviyenin etkisi yok iken, cinsiyet ve yaş üzerinde etkisinin olduğu, takviye ve cinsiyetin proinflatuar sitokinler ile oksidan ve antioksidan göstergelerine etkisi gözlenmezken, yaşın hem proinflatuar sitokinleri hem de oksidan ve antioksidan göstergeleri etkilediği, takviyenin hemogram parametrelerinden alyuvar sayısı ve hemoglobin düzeyini, yaşın akyuvar sayısını, cinsiyetin ise pek çok değeri etkilediği bulundu.

Çalışmada sistemik inflamasyonu yansıttığı varsayılan IL-6 ve TNF- α 'nın yaşla birlikte artmasının, inflamatuvar hastalık riskinin artmasına katkı sağlayabileceği ve vitamin C'nin oral takviyesinin bu proinflatuar sitokin üretimi üzerinde etkisinin bulunmadığı kanaatine varıldı. İncelenen literatürler kapsamında, bu çalışma, farklı yaş ve cinsiyet grubu sıçanlarda vitamin C'nin oral takviyesinin proinflatuar sitokinler üzerindeki etkisini deneysel olarak araştıran ilk çalışma olup elde edilen sonuçların bu araştırma alanında gerçekleştirilecek çalışmalara veri sağlaması bakımından önemlidir. Nöroendokrin-bağışıklık homeostazının düzensizliği ve düzensizliğin giderilmesinde vitamin katkılarının etkisi üzerine yapılan çalışmalar özel bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yaşlılarda kan vitamin C düzeyindeki azalmanın nöroendokrin-bağışıklık homeostazı üzerine olan olumsuz etkileri ile bu etkilere karşı vitamin C takviyesinin ve takviyenin uygulama şeklinin (oral ya da parenteral) sağladığı katkının yapılacak yeni çalışmalar ile ortaya konulmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın bulguları; endojen senteze sahip sıçanlarda oral vitamin C takviyesi, yaş ve cinsiyetin, bazı fizyolojik ve biyokimyasal mekanizmalarda yol açtığı etkiler ile yaşlılarda pratik önemi olan yeni veriler sunmuştur. Bununla birlikte, çalışmada elde edilen veriler; yaşlı insanlarda sağlık hizmetlerinde ekonomik sürdürülebilirliğini artıracak stratejileri belirlemek için, yaşlıların metabolik fizyolojisine katkılarını daha iyi anlaşılmasında vitamin C takviyelerinin farklı tasarımlarını içeren yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, çalışmada; yaşlılığa bağlı azalan fizyolojik ve biyokimyasal süreçlere vitamin C takviyelerinin yaptığı katkılarla ilgili önemli yeni veriler sunmaktadır.

Çalışmada elde edilen bulguların;

- Ülkemizde ve dünyada artan yaşlı nüfusun kronik hastalıklarının tedavisinde daha etkili kullanılabilecek vitamin C takviyelerinin potansiyel terapötik hedeflerinin tanımlanmasına yardımcı olacağı,
- Yaşlanmaya bağlı hastalıklardan gerek korunma gerekse bu hastalıkların tedavisinde vitamin C takviyesinin rolüne yönelik yapılacak yeni çalışmalara önemli katkı sağlayacağı,
- Yaşlanmaya bağlı şekillenen bozuklukların tedavilerinde önemli bir yaklaşım olan antioksidan kapasitenin sürdürülmesine yönelik bilgiler sunacağı,
- İnsan ve hayvanlar için oral alınan vitamin C takviyesinin beslenmedeki değerinin belirlenmesi bakımından faydalı olacağı,
- Gelecekte, endojen vitamin C sentezine sahip olan ve olmayan hayvanlarda, vitamin C'nin farklı doz ve uygulama yollarının etkilerinin karşılaştırılmasına yönelik yapılacak yeni çalışmalara katkı sunacak bakış açıları sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

- Adamczak, M., Wiecek, A. (2013). The adipose tissue as an endocrine organ. *In Seminars in nephrology*, 33(1): 2-13.
- Akolkar, G., da Silva Dias, D., Ayyappan, P., Bagchi, A.K., Jassal, D.S., Salemi, V.M.C., Singal, P.K. (2017). Vitamin C mitigates oxidative/nitrosative stress and inflammation in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 313(4): 795-809.
- Altintas, M.M., Azad, A., Nayer, B., Contreras, G., Zaias, J., Faul, C., Nayer, A. (2011). Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice. *Journal of lipid research*, 52(3): 480-488.
- Álvarez-Rodríguez, L., López-Hoyos, M., Muñoz-Cacho, P., Martínez-Taboada, V.M. (2012). Aging is associated with circulating cytokine dysregulation. *Cellular immunology*, 273(2): 124-132.
- Ambali, S.F., Ayo, J.O., Esievo, K.A., Ojo, S.A. (2011). Hemotoxicity induced by chronic chlorpyrifos exposure in Wistar rats: mitigating effect of vitamin C. *Veterinary medicine international*, doi.org/10.4061/2011/945439.
- Ang, A., Pullar, J.M., Currie, M.J., Vissers, M.C. (2018). Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochemical Society Transactions*, 46(5): 1147-1159.
- Arai, K.I., Lee, F., Miyajima, A., Miyatake, S., Arai, N., Yokota, T. (1990). Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annual review of biochemistry*, 59(1): 783-836.
- Ashley, N.T., Demas, G.E. (2017). Neuroendocrine-immune circuits, phenotypes, and interactions. *Hormones and Behavior*, 87: 25-34.
- Aydemir, T., Öztürk, R., Bozkaya, L.A., Tarhan, L. (2000). Effects of antioxidant vitamins A, C, E and trace elements Cu, Se on CuZn SOD, GSH-Px, CAT and LPO levels in chicken erythrocytes. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*, 18(2): 109-115.
- Aziz, M., Fatima, R., Assaly, R. (2020). Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. *Journal of medical virology*. doi: 10.1002/jmv.25948
- Bachar, M., Raimann, J.G., Kotanko, P. (2016). Impulsive mathematical modeling of ascorbic acid metabolism in healthy subjects. *Journal of theoretical biology*, 392: 35-47.
- Balagopal, P., Rooyackers, O.E., Adey, D.B., Ades, P.A., Nair, K.S. (1997). Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 273(4): 790-800.
- Ballaz, S.J., Rebec, G.V. (2019). Neurobiology of vitamin C: Expanding the focus from antioxidant to endogenous neuromodulator. *Pharmacological research*, doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104321
- Barja, G. (2004). Free radicals and aging. *TRENDS in Neurosciences*, 27(10): 595-600.
- Basu, T.K. (1986). Effects of estrogen and progesterone on the ascorbic acid status of female guinea pigs. *The Journal of nutrition*, 116(4): 570-577.
- Başeğmez, M., Eryavuz A (2021). "Sıçanlarda oral yüksek doz vitamin C takviyesinin serum vitamin C, Leptin ve Kortizol parametrelerine etkisi." *Kocatepe Veterinary Journal*, 14(3): 339-345.

- Berger, M.M., Oudemans-van Straaten, H.M. (2015). Vitamin C supplementation in the critically ill patient. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 18(2): 193-201.
- Berger, U.V., Lu, X.C.M., Liu, W., Tang, Z., Slusher, B.S., Hediger, M.A. (2003). Effect of middle cerebral artery occlusion on mRNA expression for the sodium-coupled vitamin C transporter SVCT2 in rat brain. *Journal of neurochemistry*, 86(4): 896-906.
- Bertin, E., Nguyen, P., Guenounou, M., Durlach, V., Potron, G., Leutenegger, M. (2000). Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes & metabolism*, 26(3): 178-182.
- Betancourt-Alonso, M.Á., Flores-Pérez, F.I., Rosas-Velasco, C., Pérez-Martínez, M. (2006). Papel de las citocinas en la implantación embrionaria en mamíferos domésticos Role of cytokines in embryo implantation in domestic mammals. *Vet. Mex*, 37:3.
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Simonetti, R.G., Gluud, C. (2004). Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 364 (9441):1219-1228.
- Blanchard, J. (1991). Depletion and repletion kinetics of vitamin C in humans. *The Journal of nutrition*, 121(2): 170-176.
- Blanchard, J., Conrad, K.A., Mead, R.A., Garry, P.J. (1990). Vitamin C disposition in young and elderly men. *The American journal of clinical nutrition*, 51(5): 837-845.
- Blüher, M. (2016). Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clinical science*, 130(18): 1603-1614.
- Bonafè, M., Olivieri, F., Cavallone, L., Giovagnetti, S., Marchegiani, F., Cardelli, M., Franceschi, C. (2001). A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *European journal of immunology*, 31 (8): 2357-2361.
- Boretta, A., Banik, B.K. (2020). Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *Pharma Nutrition*, 12: 100190.
- Boyer, J.C., Campbell, C.E., Sigurdson, W.J., Kuo, S.M. (2005). Polarized localization of vitamin C transporters, SVCT1 and SVCT2, in epithelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 334 (1): 150-156.
- Boyer, R.F., Grabill, T.W., Petrovich, R.M. (1988). Reductive release of ferritin iron: a kinetic assay. *Analytical biochemistry*, 174 (1): 17-22.
- Bridges, K.R., Hoffman, K.E. (1986). The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *Journal of Biological Chemistry*, 261(30):14273-14277.
- Brin, M., Bauernfeind, J.C. (1978). Vitamin needs of the elderly. *Postgraduate medicine*, 63(3): 155-163.
- Brugnara, C. (1998). Use of reticulocyte cellular indices in the diagnosis and treatment of hematological disorders. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*, 28(1): 1-11.
- Burns, J.J. (1957). Missing step in man, monkey and guinea pig required for the biosynthesis of L-ascorbic acid. *Nature*, 180(4585): 553-553.
- Burr, M.L., Elwood, P.C., Hole, D.J., Hurley, R.J., Hughes, R.E. (1974). Plasma and leukocyte ascorbic acid levels in the elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 27(2): 144-151.

- Buttarelo, M. (2004). Quality specification in haematology: the automated blood cell count. *Clinica Chimica Acta*, 346(1): 45-54.
- Buys, A.V., Van Rooy, M.J., Soma, P., Van Papendorp, D., Lipinski, B., Pretorius, E. (2013). Changes in red blood cell membrane structure in type 2 diabetes: a scanning electron and atomic force microscopy study. *Cardiovascular diabetology*, 12(1): 1-7.
- Bürzle, M., Hediger, M.A. (2012). Functional and physiological role of vitamin C transporters. *Current topics in membranes*, 70: 357-375.
- Bürzle, M., Suzuki, Y., Ackermann, D., Miyazaki, H., Maeda, N., Cléménçon, B., Hediger, M. A. (2013). The sodium-dependent ascorbic acid transporter family SLC23. *Molecular aspects of medicine*, 34(2-3): 436-454.
- Cadore, E.L., Izquierdo, M., Conceição, M., Radaelli, R., Pinto, R. S., Baroni, B.M., Kruehl, L. F.M. (2012). Echo intensity is associated with skeletal muscle power and cardiovascular performance in elderly men. *Experimental Gerontology*, 47(6): 473-478.
- Calero, C.I., Vickers, E., Cid, G.M., Aguayo, L.G., von Gersdorff, H., Calvo, D.J. (2011). Allosteric modulation of retinal GABA receptors by ascorbic acid. *Journal of Neuroscience*, 31(26): 9672-9682.
- Calzada, C., Bruckdorfer, K.R., Rice-Evans, C.A. (1997). The influence of antioxidant nutrients on platelet function in healthy volunteers. *Atherosclerosis*, 128(1): 97-105.
- Carr, A.C., Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11): 1211.
- Carr, A.C., Rosengrave, P.C., Bayer, S., Chambers, S., Mehrkens, J., Shaw, G.M. (2017). Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Critical care*, 21(1): 1-10.
- Castro, M., Caprile, T., Astuya, A., Millán, C., Reinicke, K., Vera, J.C., Nualart, F. (2001). High-affinity sodium-vitamin C co-transporters (SVCT) expression in embryonic mouse neurons. *Journal of neurochemistry*, 78(4): 815-823.
- Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., Li, F. (2020). Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clinical infectious diseases*. DOI:10.1093/cid/ciaa449.
- Cisternas, P., Silva-Alvarez, C., Martínez, F., Fernandez, E., Ferrada, L., Oyarce, K., Nualart, F. (2014). The oxidized form of vitamin C, dehydroascorbic acid, regulates neuronal energy metabolism. *Journal of neurochemistry*, 129(4): 663-671.
- Coelho, M., Oliveira, T., Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science: AMS*, 9(2): 191.
- Cohen, H.J., Pieper, C.F., Harris, T., Rao, K.M.K., Currie, M.S. (1997). The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 52(4): 201-208.
- Colunga Biancatelli, R.M.L., Berrill, M., Marik, P.E. (2020). The antiviral properties of vitamin C. *Expert review of anti-infective therapy*, 18(2): 99-101.
- Coppack, S.W. (2001). Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the nutrition society*, 60(3): 349-356.
- Corpe, C.P., Eck, P., Wang, J., Al-Hasani, H., Levine, M. (2013). Intestinal dehydroascorbic acid (DHA) transport mediated by the facilitative sugar transporters, GLUT2 and GLUT8. *Journal of Biological Chemistry*, 288(13): 9092-9101.

- Corpe, C.P., Lee, J.H., Kwon, O., Eck, P., Narayanan, J., Kirk, K. L., Levine, M. (2005). 6-Bromo-6-deoxy-L-ascorbic acid: an ascorbate analog specific for Na⁺-dependent vitamin C transporter but not glucose transporter pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 280(7): 5211-5220.
- Covarrubias-Pinto, A., Acuña, A.I., Beltrán, F.A., Torres-Díaz, L., Castro, M.A. (2015). Old things new view: ascorbic acid protects the brain in neurodegenerative disorders. *International journal of molecular sciences*, 16(12): 28194-28217.
- Curfs, J.H., Meis, J.F., Hoogkamp-Korstanje, J.A.A. (1997). A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clinical microbiology reviews*, 10(4): 742-780.
- Dandona, P., Weinstock, R., Thusu, K., Abdel-Rahman, E., Aljada, A., Wadden, T. (1998). Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(8): 2907-2910.
- Davison, G., Gleeson, M. (2006). The effect of 2 weeks vitamin C supplementation on immunoendocrine responses to 2.5 h cycling exercise in man. *European journal of applied physiology*, 97(4): 454-461.
- de Andrade, J.I.A., Ono, E.A., de Menezes, G.C., Brasil, E.M., Roubach, R., Urbinati, E.C., Affonso, E.G. (2007). Influence of diets supplemented with vitamins C and E on pirarucu (*Arapaima gigas*) blood parameters. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 146(4): 576-580.
- Deac, F.V., Todea, A., Bolfa, A.M., Podea, P., Petrar, P., Silaghi-Dumitrescu, R. (2009). Ascorbate binding to globins. *Rom. J. Biochem*, 46: 115-121.
- Della-Torre, E., Campochiaro, C., Cavalli, G., De Luca, G., Napolitano, A., La Marca, S., Dagna, L. (2020). Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(10): 1277-1285.
- Delwatta, S.L., Gunatilake, M., Baumans, V., Seneviratne, M.D., Dissanayaka, M.L., Batagoda, S.S., Walpola, P.B. (2018). Reference values for selected hematological, biochemical and physiological parameters of Sprague-Dawley rats at the Animal House, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka. *Animal Models and Experimental Medicine*, 1(4): 250-254.
- Dhall, A., Patiyal, S., Sharma, N., Usmani, S. S., Raghava, G.P. (2021). Computer-aided prediction and design of IL-6 inducing peptides: IL-6 plays a crucial role in COVID-19. *Briefings in Bioinformatics*, 22(2): 936-945.
- Dinarello, C.A. (1994). The biological properties of interleukin-1. *European cytokine network*, 5(6): 517-531.
- Dinarello, C.A. (1996). Biologic basis for interleukin-1 in disease. doi.org/10.1182/blood.V87.6.2095.bloodjournal8762095
- Du, W.D., Yuan, Z.R., Sun, J., Tang, J.X., Cheng, A.Q., Shen, D.M., Zheng, S.B. (2003). Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms. *World Journal of gastroenterology*, 9(11): 2565.
- Đurašević, S. F., Đorđević, J., Drenca, T., Jasnić, N., Cvijić, G. (2008). Influence of vitamin C supplementation on the oxidative status of rat liver. *Archives of Biological Sciences*, 60(2): 169-173.
- Eder, C. (2009). Mechanisms of interleukin-1 β release. *Immunobiology*, 214(7): 543-553.

- EI-Tauky, Mervat A*, Salama, Suzan M**, Abou-Shousha, Seham A.***, Ismail, Saad S.**** Saleh, M. (2006). Effects of chronic ethanol and vitamin c administration on production of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in rats. *Egyptian Journal of Immunology*, 13(1): 01-10.
- Ekeh, F.N., Ekechukwu, N.E., Chukwuma, C.F., Aguzie, I.O.N., Ohanu, C.M., Ebido, C., Oluah, S.N. (2019). Mixed vitamin C and zinc diet supplements co-administered with artemether drug improved haematological profile and survival of mice infected with *Plasmodium berghei*. *Food Science and Human Wellness*, 8(3): 275-282.
- Evans, R.M., Currie, L., Campbell, A. (1982). The distribution of ascorbic acid between various cellular components of blood, in normal individuals, and its relation to the plasma concentration. *British Journal of Nutrition*, 47(3): 473-482.
- Fishman, S.M., Christian, P., West, K.P. (2000). The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public health nutrition*, 3(2): 125-150.
- Franc, N.C., Dimarcq, J.L., Lagueux, M., Hoffmann, J., Ezekowitz, R.A.B. (1996). Croquemort, a novel *Drosophila* hemocyte/macrophage receptor that recognizes apoptotic cells. *Immunity*, 4(5): 431-443.
- Franceschi, C., Motta, L., Valensin, S., Rapisarda, R., Franzone, A., Berardelli, M., Baggio, G. (2000). Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? *Aging Clinical and Experimental Research*, 12(2): 77-84.
- Fred, H.L. (2007). Maxwell Myer Wintrobe: new history and a new appreciation. *Texas Heart Institute Journal*, 34(3): 328.
- Fried, S.K., Bunkin, D.A., Greenberg, A.S. (1998). Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(3): 847-850.
- Galan, P., Viteri, F.E., Bertrais, S., Czernichow, S., Faure, H., Arnaud, J., Hercberg, S. (2005). Serum concentrations of β -carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *European journal of clinical nutrition*, 59(10): 1181-1190.
- Gallagher, D., Ruts, E., Visser, M., Heshka, S., Baumgartner, R.N., Wang, J., Heymsfield, S.B. (2000). Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 279(2): 366-375.
- Gao, D., Xu, M., Wang, G., Lv, J., Ma, X., Guo, Y., Gong, S. (2021). The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging (Albany NY)*, 13(5): 7020.
- Gao, Y.L., Lu, B., Zhai, J.H., Liu, Y.C., Qi, H.X., Yao, Y., Shou, S.T. (2017). The parenteral vitamin C improves sepsis and sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome via preventing cellular immunosuppression. *Mediators of Inflammation*, doi.org/10.1155/2017/4024672.
- Garaulet, M., Perez-Llomas, F., Fuente, T., Zamora, S., Tebar, F.J. (2000). Anthropometric, computed tomography and fat cell data in an obese population: relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor- α , sex hormone-binding globulin and sex hormones. *European Journal of Endocrinology*, 143(5): 657-666.
- Garcia-Diaz, D.F., Campion, J., Milagro, F.I., Boque, N., Moreno-Aliaga, M.J., Martinez, J.A. (2010). Vitamin C inhibits leptin secretion and some glucose/lipid metabolic pathways in primary rat adipocytes. *Journal of Molecular Endocrinology*, 45(1): 33-43.

- Gasco, L., Gai, F., Maricchiolo, G., Genovese, L., Ragonese, S., Bottari, T., Caruso, G. (2018). Supplementation of vitamins, minerals, enzymes and antioxidants in fish feeds. In *Feeds for the Aquaculture Sector*, Springer, Cham. (pp. 63-103).
- Gholizadeh, M., Saeedy, S.A.G., Abdi, A., Khademi, F., Lorian, K., Clark, C.C., Djafarian, K. (2021). Vitamin C reduces interleukin-6 plasma concentration: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition Open Science*, 40:1-14.
- Ghosh, A.K., Mau, T., O'Brien, M., Garg, S., Yung, R. (2016). Impaired autophagy activity is linked to elevated ER-stress and inflammation in aging adipose tissue. *Aging (Albany NY)*, 8(10): 2525.
- Godoy, A., Ormazabal, V., Moraga-Cid, G., Zúñiga, F.A., Sotomayor, P., Barra, V., Vera, J.C. (2007). Mechanistic insights and functional determinants of the transport cycle of the ascorbic acid transporter SVCT2: activation by sodium and absolute dependence on bivalent cations. *Journal of Biological Chemistry*, 282(1): 615-624.
- Goetzel, E.J., Wasserman, S.I., Gigli, I., Austen, K.F. (1974). Enhancement of random migration and chemotactic response of human leukocytes by ascorbic acid. *The Journal of Clinical Investigation*, 53(3): 813-818.
- Gomez-Cabrera, M.C., Borrás, C., Pallardó, F.V., Sastre, J., Ji, L.L., Viña, J. (2005). Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *The Journal of physiology*, 567(1): 113-120.
- Gouda, A., Amer, S.A., Gabr, S., Tolba, S.A. (2020). Effect of dietary supplemental ascorbic acid and folic acid on the growth performance, redox status, and immune status of broiler chickens under heat stress. *Tropical Animal Health and Production*, 52(6): 2987-2996.
- Greer, J.P., Arber, D.A., Appelbaum F.R., Rodgers, G.M., Means JR, R.T., Dıspenziıı, A; Glader, B., List, A.F., Fehnıger T.A (2013). *Wintrobe's clinical hematology*. 14th ed., Wolters Kluwer, Philadelphia.
- Gruver, A.L., Hudson, L.L., Sempowski, G. (2007). Immunosenescence of ageing. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 211(2): 144-156.
- Gümüslü, S., Korgun, D. K., Bilmen, S., Yargıçoğlu, P., Agar, A. (2000). Effects of sulfur dioxide inhalation on plasma vitamin C and ceruloplasmin in ageing rats. *Industrial health*, 38(3): 319-322.
- Halime, U., Sümeıye, E., Çatak, J., Yaman, M. (2020). Vitamin C ve hastalıklar üzerine etkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (19): 746-756.
- Hall, J.E., Hall, M.E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Çevirenler: Yeğen, B; Alican, İ; Solakoğlu, Z., Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara.
- Hansen, S.N., Tveden-Nyborg, P., Lykkesfeldt, J. (2014). Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function? *Nutrients*, 6(9): 3818-3846.
- Harakeh, S., Jariwalla, R. J., Pauling, L. (1990). Suppression of human immunodeficiency virus replication by ascorbate in chronically and acutely infected cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(18), 7245-7249.
- Harman, D. (1988). Free radicals in aging. *Molecular and cellular biochemistry*, 84(2): 155-161.

- Harris, T.B., Ferrucci, L., Tracy, R.P., Corti, M.C., Wacholder, S., Ettinger Jr, W.H., Wallace, R. (1999). Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *The American journal of medicine*, 106(5): 506-512.
- Harrison, F.E., May, J.M. (2009). Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radical Biology and Medicine*, 46(6): 719-730.
- Hart, H.C., Ploem, J.E., Panders, J.T., Verloop, M.C. (1964). Haemorrhagic diathesis and anaemia in scurvy: report on three cases. *Acta Medica Scandinavica*, 176: 497-508.
- Heck, A.L., Handa, R.J. (2019). Sex differences in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis’ response to stress: an important role for gonadal hormones. *Neuropsychopharmacology*, 44(1): 45-58.
- Hemilä, H. (2017). Vitamin C and infections. *Nutrients*, 9(4): 339.
- Hemilä, H., Louhiala, P. (2007). Vitamin C may affect lung infections. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 100(11): 495-498.
- Herbert, V. (1996). Prooxidant effects of antioxidant vitamins. Introduction. *The Journal of nutrition*, 126(4): 1197-1200.
- Hermiston, M.L., Mentzer, W.C. (2002). A practical approach to the evaluation of the anemic child. *Pediatric Clinics*, 49(5): 877-891.
- Hong, J.M., Kim, J.H., Kang, J.S., Lee, W.J., Hwang, Y.I. (2016). Vitamin C is taken up by human T cells via sodium-dependent vitamin C transporter 2 (SVCT2) and exerts inhibitory effects on the activation of these cells in vitro. *Anatomy & cell biology*, 49(2): 88-98.
- Hornig, D. (1975). Distribution of ascorbic acid, metabolites and analogues in man and animals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 258(1): 103-118.
- Hornig, D., Vuilleumier, J.P., Hartmann, D. (1980). Absorption of large, single, oral intakes of ascorbic acid. *International Journal for Vitamin and Nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin-und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*, 50(3): 309-314.
- Hotamisligil, G.S., Arner, P., Caro, J.F., Atkinson, R.L., & Spiegelman, B.M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 95(5): 2409-2415.
- Hsia, C.C. (1998). Respiratory function of hemoglobin. *New England Journal of Medicine*, 338(4): 239-248.
- Huang, A., Vita, J.A., Venema, R.C., & Keaney, J.F. (2000). Ascorbic acid enhances endothelial nitric-oxide synthase activity by increasing intracellular tetrahydrobiopterin. *Journal of biological chemistry*, 275(23): 17399-17406.
- Huijskens, M.J., Walczak, M., Koller, N., Briedé, J.J., Senden-Gijsbers, B.L., Schnijderberg, M. C., Germeraad, W.T. (2014). Technical Advance: Ascorbic acid induces development of double-positive T cells from human hematopoietic stem cells in the absence of stromal cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 96(6): 1165-1175.
- Hwang, J.H., Piao, H., Jang, J.Y., Lee, S.K., Han, D., Lee, G.M., Yang, J. (2021). Suppressive effects of vitamin C-treated induced-regulatory T cells on heart allograft rejection under vitamin C-deficient or-sufficient conditions. *Plos one*, 16(2): e0246967.
- Ibrahim, M.M. (2010). Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity reviews*, 11(1): 11-18.

- Ibrahim, R.E., Ahmed, S.A., Amer, S.A., Al-Gabri, N.A., Ahmed, A.I., Abdel-Warith, A.W.A., Metwally, A.E. (2020). Influence of vitamin C feed supplementation on the growth, antioxidant activity, immune status, tissue histomorphology, and disease resistance in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Aquaculture Reports*, 18: 100545.
- Ichiyama, K., Mitsuzumi, H., Zhong, M., Tai, A., Tsuchioka, A., Kawai, S., Gohda, E. (2009). Promotion of IL-4-and IL-5-dependent differentiation of anti- μ -primed B cells by ascorbic acid 2-glucoside. *Immunology letters*, 122(2): 219-226.
- Iqbal, K., Khan, A., Khattak, M. (2004). Biological significance of ascorbic acid (vitamin C) in human health-a review. *Pakistan Journal of Nutrition*, 3(1): 5-13.
- Iuliano, L., Colavita, A.R., Leo, R., Praticò, D., Violi, F. (1997). Oxygen free radicals and platelet activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 22(6): 999-1006.
- İnal, M.E., Kanbak, G., Sunal, E. (2001). Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clinica chimica acta*, 305(1-2): 75-80.
- Jayachandran, M., RANI, P.J.A., ARIVAZHAGAN, P., PANNEERSELVAM, C. (2000). Neutrophil phagocytic function and humoral immune response with reference to ascorbate supplementation in aging humans. *Journal of Anti-Aging Medicine*, 3(1): 37-42.
- Jeng, K.C., Yang, C.S., Siu, W.Y., Tsai, Y.S., Liao, W.J., Kuo, J.S. (1996). Supplementation with vitamins C and E enhances cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in healthy adults. *The American journal of clinical nutrition*, 64(6): 960-965.
- Johnston, C.S., Meyer, C.G., Srilakshmi, J.C. (1993). Vitamin C elevates red blood cell glutathione in healthy adults. *The American journal of clinical nutrition*, 58(1): 103-105.
- Jomova, K., Valko, M. (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2-3): 65-87.
- Kahn, C.R., Wang, G., Lee, K.Y. (2019). Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 129(10): 3990-4000.
- Kallner, A., Hartmann, D., Hornig, D. (1979). Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man. *The American journal of clinical nutrition*, 32(3): 530-539.
- Kashiouris, M.G., L'Heureux, M., Cable, C.A., Fisher, B.J., Leichtle, S.W. (2020). The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients*, 12(2): 292.
- Katsuki, A., Sumida, Y., Murashima, S., Murata, K., Takarada, Y., Ito, K., Yano, Y. (1998). Serum levels of tumor necrosis factor- α are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(3): 859-862.
- Kawade, N., Tokuda, Y., Tsujino, S., Aoyama, H., Kobayashi, M., Murai, A., Horio, F. (2018). Dietary intake of ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced sepsis and septic inflammation in ODS rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 64(6): 404-411.
- Keller, E.T., Zhang, J., Yao, Z., Qi, Y. (2001). The impact of chronic estrogen deprivation on immunologic parameters in the ovariectomized rhesus monkey (*Macaca mulatta*) model of menopause. *Journal of reproductive immunology*, 50(1): 41-55.
- Kennes, B., Dumont, I., Brohee, D., Hubert, C., Neve, P. (1983). Effect of vitamin C supplements on cell-mediated immunity in old people. *Gerontology*, 29(5): 305-310.

- Kern, P.A., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L., Ranganathan, G. (2001). Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*. doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745
- Kim, H., Kim, Y., Bae, S., Lim, S.H., Jang, M., Choi, J., Lee, W.J. (2015). Vitamin C deficiency causes severe defects in the development of the neonatal cerebellum and in the motor behaviors of Gulo^{-/-} mice. *Antioxidants & Redox Signaling*, 23(16): 1270-1283.
- Kim, J.H., Kang, J.C. (2016). Changes in hematological parameters, plasma cortisol, and acetylcholinesterase of juvenile rockfish, *Sebastes schlegelii* supplemented with the dietary ascorbic acid. *Aquaculture Reports*, 4: 80-85.
- Kim, J.H., Kim, J.E., Liu, H.Y., Cao, W., Chen, J. (2008). Regulation of interleukin-6-induced hepatic insulin resistance by mammalian target of rapamycin through the STAT3-SOCS3 pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 283(2): 708-715.
- Kocot, J., Luchowska-Kocot, D., Kiełczykowska, M., Musik, I., Kurzepa, J. (2017). Does vitamin C influence neurodegenerative diseases and psychiatric disorders? *Nutrients*, 9(7): 659.
- Kuizon, M.D., Platon, T.P., Ancheta, L.P., Angeles, J.C., Nunez, C.B., Macapinlac, M.P. (1979). Iron supplementation studies among pregnant women. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 10(4): 520-527.
- Lamas, G.A., Goertz, C., Boineau, R., Mark, D.B., Rozema, T., Nahin, R.L., Tact Investigators. (2013). Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *Jama*, 309(12): 1241-1250.
- Landete, J.M. (2013). Dietary intake of natural antioxidants: vitamins and polyphenols. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(7): 706-721.
- Langlois, P.L., Manzanares, W., Adhikari, N.K., Lamontagne, F., Stoppe, C., Hill, A., Heyland, D.K. (2019). Vitamin C administration to the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 43(3): 335-346.
- Lauer, A.C., Groth, N., Haag, S.F., Darvin, M.E., Lademann, J., Meinke, M.C. (2013). Dose-dependent vitamin C uptake and radical scavenging activity in human skin measured with in vivo electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Skin pharmacology and physiology*, 26(3): 147-154.
- Levine, M., Conry-Cantilena, C., Wang, Y., Welch, R.W., Washko, P.W., Dhariwal, K.R., Cantilena, L.R. (1996). Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(8): 3704-3709.
- Levine, M., Wang, Y., Padayatty, S.J., Morrow, J. (2001). A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(17): 9842-9846.
- Li, H., Tu, H., Wang, Y., Levine, M. (2012). Vitamin C in mouse and human red blood cells: an HPLC assay. *Analytical biochemistry*, 426(2): 109-117.
- Liang, W.J., Johnson, D., Jarvis, S.M. (2001). Vitamin C transport systems of mammalian cells. *Molecular membrane biology*, 18(1): 87-95.

- Liles, W.C., Van Voorhis, W.C. (1995). Nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response. *Journal of Infectious Diseases*, 172(6): 1573-1580.
- Lin, C.L., Hsu, P.Y., Yang, H.Y., Huang, C.C. (2003). Low dose intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anemia in diabetic hemodialysis patients with iron overload. *Renal failure*, 25(3): 445-453.
- Linster, C.L., Van Schaftingen, E. (2007). Vitamin C: biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *The FEBS journal*, 274(1): 1-22.
- Lopez-Castejon, G., Brough, D. (2011). Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine & growth factor reviews*, 22(4): 189-195.
- Luo, J., Mills, K., le Cessie, S., Noordam, R., van Heemst, D. (2020). Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next?. *Ageing research reviews*, 57: 100982.
- 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. *British journal of nutrition*, 87(2): 97-100.
- Maeng, H.G., Lim, H., Jeong, Y.J., Woo, A., Kang, J.S., Lee, W.J., & Hwang, Y.I. (2009). Vitamin C enters mouse T cells as dehydroascorbic acid in vitro and does not recapitulate in vivo vitamin C effects. *Immunobiology*, 214(4): 311-320.
- Maggio, D., Barabani, M., Pierandrei, M., Polidori, M.C., Catani, M., Mecocci, P., Cherubini, A. (2003). Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(4): 1523-1527.
- Makki, K., Froguel, P., Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *International Scholarly Research Notices*, doi.org/10.1155/2013/139239.
- Mandal, S.K., Ray, A.K. (1987). Vitamin C status of elderly patients on admission into an assessment geriatric ward. *Journal of international medical research*, 15(2): 96-98.
- Mándi, Y., Farkas, G., Takács, T., Boda, K., Lonovics, J. (2000). Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *International Journal of Pancreatology*, 28(1): 41-49.
- Manning, J., Mitchell, B., Appadurai, D.A., Shakya, A., Pierce, L.J., Wang, H., Spangrude, G.J. (2013). Vitamin C promotes maturation of T-cells. *Antioxidants & redox signaling*, 19(17): 2054-2067.
- Marcus, A.J., Safier, L.B. (1993). Thromboregulation: multicellular modulation of platelet reactivity in hemostasis and thrombosis. *The FASEB journal*, 7(6): 516-522.
- Marik, P.E. (2018). Hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients*, 10(11): 1762.
- May, J.M., Qu, Z.C., Qiao, H., Koury, M.J. (2007). Maturation loss of the vitamin C transporter in erythrocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 360(1): 295-298.
- McArdle, F., Rhodes, L.E., Parslew, R., Jack, C.I.A., Friedmann, P.S., Jackson, M.J. (2002). UVR-induced oxidative stress in human skin in vivo: effects of oral vitamin C supplementation. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(10): 1355-1362.
- McNerlan, S.E., Rea, I. M., Alexander, H.D. (2002). A whole blood method for measurement of intracellular TNF- α , IFN- γ and IL-2 expression in stimulated CD3 $^{+}$ lymphocytes:

- differences between young and elderly subjects. *Experimental gerontology*, 37(2-3): 227-234.
- McSorley, P.T., Young, I.S., Bell, P.M., Fee, J.P.H., McCance, D.R. (2003). Vitamin C improves endothelial function in healthy estrogen-deficient postmenopausal women. *Climacteric*, 6(3): 238-247.
- Mecocci, P., Polidori, M.C., Troiano, L., Cherubini, A., Cecchetti, R., Pini, G., Senin, U. (2000). Plasma antioxidants and longevity: a study on healthy centenarians. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(8): 1243-1248.
- Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R.S., Manson, J.J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395(10229): 1033-1034.
- Mendoza-Núñez, V.M., Ruiz-Ramos, M., Sánchez-Rodríguez, M.A., Retana-Ugalde, R., Muñoz-Sánchez, J.L. (2007). Aging-related oxidative stress in healthy humans. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 213(3): 261-268.
- Mermer, M., Nilüfer, A. (2017). Adipoz doku ve enerji metabolizması üzerine etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3): 40-46.
- Michels, A.J., Joisher, N., Hagen, T.M. (2003). Age-related decline of sodium-dependent ascorbic acid transport in isolated rat hepatocytes. *Archives of biochemistry and biophysics*, 410(1): 112-120.
- Mieszczakowska-Frać, M., Celejewska, K., Płocharski, W. (2021). Impact of innovative technologies on the content of vitamin C and its bioavailability from processed fruit and vegetable products. *Antioxidants*, 10(1): 54.
- Mikirova, N., Riordan, N., Casciari, J. (2016). Modulation of cytokines in cancer patients by intravenous ascorbate therapy. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 22: 14-25.
- Milan-Mattos, J.C., Anibal, F.F., Perseguini, N.M., Minatel, V., Rehder-Santos, P., Castro, C.A., Catai, A.M. (2019). Effects of natural aging and gender on pro-inflammatory markers. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52(9): 1-10.
- Mo, S.J., Son, E.W., Rhee, D.K., Pyo, S. (2003). Modulation of tnf- α -induced icam-1 expression, no and h202 production by alginate, allicin and ascorbic acid in human endothelial cells. *Archives of pharmacal research*, 26(3): 244-251.
- Moazzam, S., Hussain, M.M., Saleem, S. (2012). Effect of ascorbic acid and alpha tocopherol on immune status of male Sprague Dawley rats exposed to chronic restraint stress. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 24(3-4): 31-35.
- Mock, J.T., Chaudhari, K., Sidhu, A., Sumien, N. (2017). The influence of vitamins E and C and exercise on brain aging. *Experimental gerontology*, 94: 69-72.
- Mohammed, B.M., Sanford, K.W., Fisher, B.J., Martin, E.J., Contaifer Jr, D., Warncke, U.O., Natarajan, R. (2017). Impact of high dose vitamin C on platelet function. *World journal of critical care medicine*, 6(1): 37.
- Mondal, H., Budh D.P. (2019). Hematocrit. (Internet Kyn). [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ books/ NBK542276/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542276/). Accessed 03, July 2021.
- Mongi, S., Mahfoud, M., Amel, B., Kamel, J. (2011). Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. *Ecotoxicology and environmental safety*, 74(6): 1765-1769.

- Morris, D.L., Singer, K., Lumeng, C.N. (2011). Adipose tissue macrophages: phenotypic plasticity and diversity in lean and obese states. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14(4), 341.
- Mousavi, S., Bereswill, S., Heimesaat, M.M. (2019). Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 9(3): 73-79.
- Murphy, M.P., Siegel, R.M. (2013). Mitochondrial ROS fire up T cell activation. *Immunity*, 38(2): 201-202.
- Naidu, K.A. (2003). Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutrition journal*, 2(1): 1-10.
- Nieman, D.C., Peters, E.M., Henson, D.A., Nevines, E.I., Thompson, M.M. (2000). Influence of vitamin C supplementation on cytokine changes following an ultramarathon. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 20(11): 1029-1035.
- Nisar, N.A., Sultana, M., Baba, N.A., Para, P.A., Waiz, H.A., Bhat, S.A., Ahmad, I. (2014). Ameliorative effect of vitamin C on the haematological changes induced by exposure of chlorpyrifos and lead acetate in Wistar rats. *Comparative Clinical Pathology*, 23(4): 829-834.
- Nishikimi, M., Kawai, T., Yagi, K. (1992). Guinea pigs possess a highly mutated gene for L-gulonono-gamma-lactone oxidase, the key enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in this species. *Journal of Biological Chemistry*, 267(30): 21967-21972.
- Olajide, O.J., Yawson, E.O., Gbadamosi, I.T., Arogundade, T.T., Lambe, E., Obasi, K., Ogunrinola, K.Y. (2017). Ascorbic acid ameliorates behavioural deficits and neuropathological alterations in rat model of Alzheimer's disease. *Environmental toxicology and pharmacology*, 50: 200-211.
- Oliveira, C.M.B.D., Sakata, R.K., Issy, A.M., Gerola, L.R., Salomão, R. (2011). Cytokines and pain. *Revista brasileira de anestesiologia*, 61(2): 260-265.
- Omaye, S.T., Schaus, E.E., Kutnink, M.A., Hawkes, W.C. (1987). Measurement of vitamin C in blood components by high-performance liquid chromatography. Implication in assessing vitamin C status. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 498: 389-401.
- Otsuka, M., Matsuzawa, M., Ha, T.Y., ARAKAWA, N. (1999). Contribution of a high dose of L-ascorbic acid to carnitine synthesis in guinea pigs fed high-fat diets. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 45(2): 163-171.
- Padayatty, S.J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., Lee, J.H., Levine, M. (2003). Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American college of Nutrition*, 22(1): 18-35.
- Padayatty, S. J., Levine, M. (2001). New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C. *Cmaj*, 164(3): 353-355.
- Padayatty, S.J., Levine, M. (2016). Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral diseases*, 22(6): 463-493.
- Padayatty, S.J., Sun, H., Wang, Y., Riordan, H.D., Hewitt, S.M., Katz, A., Levine, M. (2004). Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Annals of internal medicine*, 140(7): 533-537.
- Pallauf, K., Bendall, J.K., Scheiermann, C., Watschinger, K., Hoffmann, J., Roeder, T., Rimbach, G. (2013). Vitamin C and lifespan in model organisms. *Food and Chemical Toxicology*, 58: 255-263.

- Pariante, C.M., Miller, A.H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological psychiatry*, 49(5): 391-404.
- Parthasarathi, K., Lipowsky, H.H. (1999). Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 277(6): 2145-2157.
- Patak, P., Willenberg, H.S., Bornstein, S.R. (2004). Vitamin C is an important cofactor for both adrenal cortex and adrenal medulla. *Endocrine research*, 30(4): 871-875.
- Patlar, S., Boyalı, E., Baltacı, S.B., Moğulkoç, R., Baltacı, A.K. (2018). Elit taekwondocular da c vitamini uygulamasının IFN- γ , TNF- α , IL-2 ve IL-6 düzeylerine etkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 28(1): 23-27.
- Pedersen, M., Bruunsgaard, H., Weis, N., Hendel, H.W., Andreassen, B.U., Eldrup, E., Pedersen, B.K. (2003). Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mechanisms of ageing and development*, 124(4): 495-502.
- Perez-Cruz, I., Carcamo, J.M., & Golde, D.W. (2003). Vitamin C inhibits FAS-induced apoptosis in monocytes and U937 cells. *Blood*, 102(1), 336-343.
- Peters, E.M., Anderson, R., Theron, A.J. (2001). Attenuation of increase in circulating cortisol and enhancement of the acute phase protein response in vitamin C-supplemented ultramarathoners. *International journal of sports medicine*, 22(02): 120-126.
- Pignatelli, P., Sanguigni, V., Paola, S.G., Coco, E.L., Lenti, L., Violi, F. (2005). Vitamin C inhibits platelet expression of CD40 ligand. *Free Radical Biology and Medicine*, 38(12): 1662-1666.
- Poljšak, B., Raspor, P. (2008). The antioxidant and pro-oxidant activity of vitamin C and trolox in vitro: a comparative study. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 28(2): 183-188.
- Porter, W.L. (1993). Paradoxical behavior of antioxidants in food and biological systems. *Toxicology and Industrial Health*, 9(1-2): 93-122.
- Portugal, C.C., Socodato, R., Relvas, J.B. (2017). The ascorbate transporter SVCT2 to target microglia-dependent inflammation. *Oncotarget*, 8(59): 99217.
- Pottratz, S.T., Bellido, T., Mocharla, H., Crabb, D., Manolagas, S.C. (1994). 17 beta-Estradiol inhibits expression of human interleukin-6 promoter-reporter constructs by a receptor-dependent mechanism. *The Journal of clinical investigation*, 93(3): 944-950.
- Prather, A.A., Carroll, J.E., Fury, J.M., McDade, K.K., Ross, D., Marsland, A.L. (2009). Gender differences in stimulated cytokine production following acute psychological stress. *Brain, behavior, and immunity*, 23(5): 622-628.
- Prinz, W., Bortz, R., Bregin, B., Hersch, M. (1977). The effect of ascorbic acid supplementation on some parameters of the human immunological defence system. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin-und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 47(3): 248-257.
- Rahman, A.N.A., Khalil, A.A., Abdallah, H.M., ElHady, M. (2018). The effects of the dietary supplementation of Echinacea purpurea extract and/or vitamin C on the intestinal histomorphology, phagocytic activity, and gene expression of the Nile tilapia. *Fish & shellfish immunology*, 82: 312-318.

- Rajan, D.P., Huang, W., Dutta, B., Devoe, L.D., Leibach, F.H., Ganapathy, V., Prasad, P.D. (1999). Human placental sodium-dependent vitamin C transporter (SVCT2): molecular cloning and transport function. *Biochemical and biophysical research communications*, 262(3): 762-768.
- Rebouche, C.J. (1991). Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. *The American journal of clinical nutrition*, 54(6): 1147S-1152S.
- Reddy, K.B.A.K., Jeevanalatha, M., Lakshman, M., Rani, M.U. (2019). The toxic effects of paraquat (PQ) on body weights and haematological parameters in male albino wistar rats and its amelioration with vitamin C. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 8(11): 314-320.
- Reis, M.I., do Vale, A., Pereira, P.J., Azevedo, J.E., Dos Santos, N.M. (2012). Caspase-1 and IL-1 β processing in a teleost fish. *PLoS One*, 7(11): 50450.
- Rich, R.R., Chaplin, D.D. (2019). The human immune response. In *Clinical Immunology* doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00001-6
- Roberts, G.T., EL Badawi, S.B. (1985). Red blood cell distribution width index in some hematologic diseases. *American journal of clinical pathology*, 83(2): 222-226.
- Rohleder, N., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., Engel, R., Kirschbaum, C. (2001). Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosomatic medicine*, 63(6): 966-972.
- Rose-John, S., Winthrop, K., Calabrese, L. (2017). The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(7): 399-409.
- Roubenoff, R., Harris, T.B., Abad, L.W., Wilson, P.W., Dallal, G.E., Dinarello, C.A. (1998). Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 53(1): 20-26.
- Ruiz-Ramos, M., Alberto Vargas, L., Fortoul Van der Goes, T.I., Cervantes-Sandoval, A., & Mendoza-Nunez, V. M. (2010). Supplementation of ascorbic acid and alpha-tocopherol is useful to preventing bone loss linked to oxidative stress in elderly. *The journal of nutrition, health & aging*, 14(6): 467-472.
- Rumsey, S.C., Daruwala, R., Al-Hasani, H., Zarnowski, M.J., Simpson, I.A., Levine, M. (2000). Dehydroascorbic Acid Transport by GLUT4 in Xenopus Oocytes and Isolated Rat Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 275(36): 28246-28253.
- Russell, J.A. (2011). Bench-to-bedside review: vasopressin in the management of septic shock. *Critical Care*, 15(4): 1-19.
- Safwan, A., Asar, F. (2017). Association between hemoglobin status with vitamin C intake. *Adv Obes Weight Manag Control*, 6(1): 1-4.
- Salim, M.N., Durmus, I., Basegmez, M., Küçükkurt, I., Eryavuz, A. (2021). Effects of age on the concentrations of plasma cytokines and lipidperoxidation in sheep. *Kocatepe Veterinary Journal*, 14(1): 37-44.
- Samantaray, B.P., Parida, S.P. (2020). Vitamin-C Treated Haematology Assessment of Swiss Albino Mice (*Mus musculus*). *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(2): 9044-9050
- Sarsenbayeva, A., Dipta, P., Lundqvist, M., Almby, K.E., Tirosh, B., Di Nunzio, G., Pereira, M.J. (2021). Human macrophages stimulate expression of inflammatory mediators in

- adipocytes; effects of second-generation antipsychotics and glucocorticoids on cellular cross-talk. *Psychoneuroendocrinology*, 125: 105071.
- Schleicher, R. L., Carroll, M.D., Ford, E.S., Lacher, D.A. (2009). Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *The American journal of clinical nutrition*, 90(5): 1252-1263.
- Segerstrom, S.C., Miller, G.E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological bulletin*, 130(4): 601.
- Shah, S.A., Yoon, G.H., Kim, H.O., Kim, M.O. (2015). Vitamin C neuroprotection against dose-dependent glutamate-induced neurodegeneration in the postnatal brain. *Neurochemical research*, 40(5): 875-884.
- Shaw, G., Lee-Barthel, A., Ross, M.L., Wang, B., Baar, K. (2017). Vitamin C–enriched gelatin supplementation before intermittent activity augments collagen synthesis. *The American journal of clinical nutrition*, 105(1): 136-143.
- Shoabith, H. J. (2021). "Protective effect of vitamin C on oxidative stress and DNA damage in rats with diabetes mellitus. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(11): 5661-5669.
- Siegel, B.V. (1975). Enhancement of interferon production by poly (rI)· poly (rC) in mouse cell cultures by ascorbic acid. *Nature*, 254(5500): 531-532.
- Sil, S., Ghosh, T., Gupta, P., Ghosh, R., Kabir, S.N., Roy, A. (2016). Dual role of vitamin C on the neuroinflammation mediated neurodegeneration and memory impairments in colchicine induced rat model of Alzheimer disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, 60(4): 421-435.
- Silverman, M.N., Pearce, B.D., Biron, C.A., Miller, A.H. (2005). Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral immunology*, 18(1): 41-78.
- Siqueira, I.R., Elsner, V.R., Leite, M.C., Vanzella, C., dos Santos Moysés, F., Spindler, C., Netto, C.A. (2011). Ascorbate uptake is decreased in the hippocampus of ageing rats. *Neurochemistry international*, 58(4): 527-532.
- Smith, C.H., Bidlack, W.R. (1980). Interrelationship of dietary ascorbic acid and iron on the tissue distribution of ascorbic acid, iron and copper in female guinea pigs. *The Journal of Nutrition*, 110(7): 1398-1408.
- Sorice, A., Guerriero, E., Capone, F., Colonna, G., Castello, G., Costantini, S. (2014). Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 14(5): 444-452.
- Stephensen, C.B., Marquis, G.S., Jacob, R.A., Kruzich, L.A., Douglas, S.D., Wilson, C.M. (2006). Vitamins C and E in adolescents and young adults with HIV infection. *The American journal of clinical nutrition*, 83(4): 870-879.
- Suboticanec-Buzina, K., Buzina, R., Brubacher, G., Sapunar, J., Christeller, S. (1984). Vitamin C status and physical working capacity in adolescents. *International Journal for Vitamin and Nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin-und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*, 54(1): 55-60.
- Subramanian, V.S., Marchant, J.S., Boulware, M.J., Said, H.M. (2004). A C-terminal Region Dictates the Apical Plasma Membrane Targeting of the Human Sodium-dependent

- Vitamin C Transporter-1 in Polarized Epithelia*[boxs]. *Journal of Biological Chemistry*, 279(26): 27719-27728.
- Subramanian, V.S., Sabui, S., Subramenium, G.A., Marchant, J.S., Said, H.M. (2018). Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) reduces intestinal ascorbic acid (AA) uptake. *The FASEB Journal*, 32: 747-11.
- Tanaka, T., Narazaki, M., Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(10): 016295.
- Tebbe, B., Wu, S., Geilen, C.C., Eberle, J., Kodelja, V., Orfanos, C.E. (1997). L-ascorbic acid inhibits UVA-induced lipid peroxidation and secretion of IL-1 α and IL-6 in cultured human keratinocytes in vitro. *Journal of Investigative Dermatology*, 108(3): 302-306.
- Tewary, A., Patra, B.C. (2008). Use of vitamin C as an immunostimulant. Effect on growth, nutritional quality, and immune response of *Labeo rohita* (Ham.). *Fish physiology and biochemistry*, 34(3): 251-259.
- Travica, N., Ried, K., Hudson, I., Sali, A., Scholey, A., Pipingas, A. (2020). The contribution of plasma and brain vitamin C on age and gender-related cognitive differences: a mini review of the literature. *Frontiers in Integrative Neuroscience* doi.org/10.3389/fnint.2020.00047
- Tsukaguchi, H., Tokui, T., Mackenzie, B., Berger, U.V., Chen, X.Z., Wang, Y., Hediger, M.A. (1999). A family of mammalian Na⁺- dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature*, 399(6731): 70-75.
- Tu, H., Li, H., Wang, Y., Niyiyati, M., Wang, Y., Leshin, J., Levine, M. (2015). Low red blood cell vitamin C concentrations induce red blood cell fragility: a link to diabetes via glucose, glucose transporters, and dehydroascorbic acid. *EBioMedicine*, 2(11): 1735-1750.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). İnt. Kay.1, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2020-37227>, 18.03.2021.
- Tveden-Nyborg, P., Vogt, L., Schjoldager, J.G., Jeannet, N., Hasselholt, S., Paidi, M. D., Lykkesfeldt, J. (2012). Maternal vitamin C deficiency during pregnancy persistently impairs hippocampal neurogenesis in offspring of guinea pigs. *PLoS One*, 7(10): e48488.
- Uchio, R., Hirose, Y., Murosaki, S., Yamamoto, Y., Ishigami, A. (2015). High dietary intake of vitamin C suppresses age-related thymic atrophy and contributes to the maintenance of immune cells in vitamin C-deficient senescence marker protein-30 knockout mice. *British Journal of Nutrition*, 113(4): 603-609.
- Valacchi, G., Muresan, X.M., Sticozzi, C., Belmonte, G., Pecorelli, A., Cervellati, F., Oresajo, C. (2016). Ozone-induced damage in 3D-skin model is prevented by topical vitamin C and vitamin E compound mixtures application. *Journal of Dermatological Science*, 82(3): 209-212.
- Valacchi, G., Sticozzi, C., Belmonte, G., Cervellati, F., Demaude, J., Chen, N., Oresajo, C. (2015). Vitamin C compound mixtures prevent ozone-induced oxidative damage in human keratinocytes as initial assessment of pollution protection. *PLoS One*, 10(8): e0131097.
- van der Meer, J.W., Vogels, M., Curfs, J.H., Kuliberg, B.J., Eling, W. (1993). Interleukin-1 and its receptor antagonist as candidate therapeutic agents for severe infections. In *Shock, Sepsis, and Organ Failure* Springer, p:332-342.

- Van Gorkom, G.N., Klein Wolterink, R.G., Van Elssen, C.H., Wieten, L., Germeraad, W.T., Bos, G.M. (2018). Influence of vitamin C on lymphocytes: an overview. *Antioxidants*, 7(3): 41.
- Velazquez-Salinas, L., Verdugo-Rodriguez, A., Rodriguez, L.L., Borca, M.V. (2019). The role of interleukin 6 during viral infections. *Frontiers in microbiology*, 10: 1057.
- Vera, J.C., Rivas, C.I., Fischbarg, J., Golde, D.W. (1993). Mammalian facilitative hexose transporters mediate the transport of dehydroascorbic acid. *Nature*, 364(6432): 79-82.
- Vivekananthan, D.P., Penn, M.S., Sapp, S.K., Hsu, A., Topol, E.J. (2003). Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 361(9374): 2017-2023.
- Wang, H., Dutta, B., Huang, W., Devoe, L.D., Leibach, F.H., Ganapathy, V., Prasad, P.D. (1999). Human Na⁺-dependent vitamin C transporter 1 (hSVCT1): primary structure, functional characteristics and evidence for a non-functional splice variant. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1461(1): 1-9.
- Wang, Q., Hassager, C., Ravn, P., Wang, S., Christiansen, C. (1994). Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age-related or menopause-related? *The American journal of clinical nutrition*, 60(6): 843-848.
- Wang, S., Geraci, G., Kuhlmann, M.K., Levin, N.W., Handelman, G.J. (2008). Chemical reactions of vitamin C with intravenous-iron formulations. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(1), 120-125.
- Washko, P., Rotrosen, D., Levine, M. (1989). Ascorbic acid transport and accumulation in human neutrophils. *Journal of Biological Chemistry*, 264(32): 18996-19002.
- Washko, P.W., Wang, Y., Levine, M. (1993). Ascorbic acid recycling in human neutrophils. *Journal of Biological Chemistry*, 268(21): 15531-15535.
- Wilkinson, I.B., Megson, I.L., MacCallum, H., Sogo, N., Cockcroft, J. R., Webb, D. J. (1999). Oral vitamin C reduces arterial stiffness and platelet aggregation in humans. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 34(5): 690-693.
- Williams, M.J. (2007). Drosophila hemopoiesis and cellular immunity. *The Journal of Immunology*, 178(8): 4711-4716.
- Williams, M.S., Kwon, J. (2004). T cell receptor stimulation, reactive oxygen species, and cell signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(8): 1144-1151.
- Wilson, J. X. (2005). Regulation of vitamin C transport. *Annu. Rev. Nutr.*, 25: 105-125.
- Woo, A., Kim, J.H., Jeong, Y.J., Maeng, H.G., Lee, Y.T., Kang, J.S., Hwang, Y.I. (2010). Vitamin C acts indirectly to modulate isotype switching in mouse B cells. *Anatomy & cell biology*, 43(1): 25-35.
- Wu, D., Ren, Z., Pae, M., Guo, W., Cui, X., Merrill, A.H., Meydani, S.N. (2007). Aging up-regulates expression of inflammatory mediators in mouse adipose tissue. *The Journal of Immunology*, 179(7): 4829-4839.
- Wu, X., Iguchi, T., Itoh, N., Okamoto, K., Takagi, T., Tanaka, K., Nakanishi, T. (2008). Ascorbic acid transported by sodium-dependent vitamin C transporter 2 stimulates steroidogenesis in human choriocarcinoma cells. *Endocrinology*, 149(1): 73-83.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5): 475-481.

- Yaqinuddin, A., Ambia, A.R., Alaujan, R.A. (2021). Immunomodulatory Effects of Vitamin D and Vitamin C to Improve Immunity in COVID-19 Patients. *Journal of Health and Allied Sciences NU*. [https://doi.org/ 10.1055/s-0041-1730084](https://doi.org/10.1055/s-0041-1730084).
- Yılmaz, B. (2000). Fizyoloji, Canlılık Olaylarıyla İlgili Fiziksel ve Kimyasal Kurallar, Beden Sıvıları, Kan, Bağışıklık, Alerji, Lenf, Kemik İliği ve Kan Dolaşımı, 2. Baskı, Ankara, 324-325.
- Young, D.G., Skibinski, G., Mason, J.I., James, K. (1999). The influence of age and gender on serum dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), IL-6, IL-6 soluble receptor (IL-6 sR) and transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) levels in normal healthy blood donors. *Clinical & Experimental Immunology*, 117(3): 476-481.
- Yudkin, J.S., Kumari, M., Humphries, S.E., Mohamed-Ali, V. (2000). Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*, 148(2): 209-214.
- Zamboni, M., Rossi, A.P., Fantin, F., Zamboni, G., Chirumbolo, S., Zoico, E., Mazzali, G. (2014). Adipose tissue, diet and aging. *Mechanisms of ageing and development*, 136, 129-137.
- Zhang, J., Rao, X., Li, Y., Zhu, Y., Liu, F., Guo, G., Peng, Z. (2021). Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Annals of intensive care*, 11(1): 1-12.
- Zühre, K. (2013). Tam kan sayım çıktılarının yorumlanması. *Dicle Tıp Dergisi*, 40(3): 521-528.