



DENEY HAYVANLARINDA FERTİLİTE YÖNÜNDEN BİTKİSEL KAYNAKLI ANTİOKSİDANLARIN KULLANIMI

USES OF PLANT-DERIVED ANTIOXIDANTS IN TERMS OF FERTILITY IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Serdal KURT*

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Ana Bilim Dalı, 06110,
Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Deney hayvanlarında bitkisel kaynaklı antioksidanların kullanımının fertilité üzerine etkisini araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu alanda yapılmış bilimsel çalışmalar incelendi. Elde edilen bilimsel bilgiler doğrultusunda antioksidan içerikli bazı bitkilerin deney hayvanlarında fertilité parametrelerine etkileri derlenmeye çalışıldı. Antioksidanlar, oksidasyonu engelleyen maddeler olarak tanımlanmaktadır. En yaygın antioksidan maddeler arasında olan A vitamini, C vitamini, E vitamini ve fenolik bileşiklerin temel kaynağı bitkilerdir. Antioksidan maddeler, hücrenel metabolizma ile mitokondrilerde enerji üretilmesi sırasında yan ürün olarak açığa çıkan serbest radikalleri nötraliz ederek zararlı etkilerine karşı vücudu korurlar. Ancak açığa çıkan serbest radikaller antioksidan maddelerin detoksifiye etme kapasitesini aşarsa oksidatif stres meydana gelerek hücrelerde Dezoksiribonükleik asit (DNA), protein ve lipit hasarı ile malignant hücre gelişimine neden olabilir. Dolayısı ile oksidatif stresin organ ve dokularda hastalık meydana getirmesinin yanında eşey hücrelerde oluşturduğu fonksiyon bozuklukları ile de reproduktif sorunlara yol açmaktadır.

Sonuç ve Tartışma: Tavşan, sıçan ve fareler üzerinde yapılan çalışmalarda nötralize edilemeyen serbest radikallerin fertilité sorunlarına yol açtığı tespit edilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmaların sonucunda deney hayvanlarında bitkisel kaynaklı antioksidanların kullanımının sperm, semen, oosit ve embriyo gibi fertilité parametrelerini iyileştirdiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: bitkisel kaynaklı antioksidan; deney hayvanı; fertilité; oksidatif stres

ABSTRACT

Objective: This study was aimed to investigate the effect of using plant-derived antioxidants on fertility in experimental animals.

* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Serdal KURT
e-mail: skurt@ankara.edu.tr, phone: +905414201892

Material and Method: *Scientific studies related to this study were investigated. In line with information obtained, the effects of some antioxidant plants on fertility parameters of experimental animals were reviewed. Antioxidants are defined as substances that inhibits oxidation. The most common antioxidant substances are vitamin A, vitamin C, vitamin E and phenolic compounds. And also, their main origin are the plants. Free radicals arise as byproduct during production of energy by cellular metabolism in mitochondria. Antioxidants neutralize free radicals and thus protect the body against the harmful effects of oxidants. If the free radicals exceed detoxification capacity of antioxidant substances, oxidative stress occurs. Oxidative stress can damage to cellular components such as deoxyribonucleic acid (DNA), protein and lipids and leads to formation of malignant cells. So, oxidative stress results in reproductive problems because it induces functional disorders in sex cells, organs and tissues.*

Result and Discussion: *Studies on rabbits, mice, and rats have shown that non-neutralized free radicals cause reproductive dysfunction. In conclusion, it was determined that the plant-derived antioxidants improve fertility parameters such as sperm, semen, oocytes and embryos in the experimental animals.*

Keywords: *experimental animal; fertility; oxidative stress; plant-derived antioxidants*

GİRİŞ

Antioksidanlar, oksidasyonu engelleyen maddeler olarak tanımlanmaktadır. Canlı organizmalar için gerekli olan bu maddeler endojen ve eksojen olmak üzere iki farklı yoldan elde edilirler. Vücutta sentezlenen (endojen) antioksidanlar enzimatik (süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) ve katalaz) ve non-enzimatik (glutatyon, ürik asit, melatonin, bilirubin, albümin v.b.) olmak üzere ikiye ayrılır [1, 2]. Vücutta sentezlenemeyen ancak eksojen olarak alınan antioksidanlar ise A vitamini [3], C vitamini, E vitamini, karotenoidler ve selenyum, mangan, bakır, demir ve çinko gibi iz elementler olarak belirtilmektedir [4]. Dışardan alınan antioksidan maddelerin sentetik olarak üretildiği ya da doğal olarak diyetlerde bulunduğu bilinmektedir. En yaygın antioksidan maddeler arasında olan A vitamini [3], C vitamini, E vitamini ve fenolik maddelerin temel kaynağı bitkilerdir [5].

Canlı organizmaların ihtiyaç duyduğu enerjinin hücrel metabolizma ile mitokondrilerde üretilmesi sırasında doğal bir yan ürün olarak serbest radikaller açığa çıkmaktadır. Antioksidan maddeler oksidan özellikteki serbest radikallerle reaksiyona girerek (bağ kurarak) onların hücrelerde dezoksiribonükleik asit (DNA), protein ve lipit gibi önemli bileşenlere zarar vermesini önler [6, 7]. Ancak açığa çıkan serbest radikaller vücutta bulunan antioksidan maddelerin detoksifiye etme ya da hücrel boyutta oluşan hasarı onarma kapasitesini aşarsa oksidatif stres meydana gelir [8, 9]. Canlı organizmalarda oksidatif stresin etkileri, hücrelerin makromolekül ve membranlarının peroksidatif hasarı sonucunda direkt, hücrelerin bileşenlerinde metabolik aktivitelerin bozulması ile de indirekt olarak ortaya çıkar. Oksidatif stresin vücutta aşırı düzeyde olması durumunda ise organ ve doku patolojilerinin meydana geldiği bilinmektedir [10]. Bu patolojiler özellikle yüksek enerji gerektiren kalp, iskelet kası, karaciğer ve kan hücrelerinde fonksiyon, aktivite ve immünolojik yapı bozuklukları ile başlamaktadır [11]. Özellikle eşey hücrelerinin oksidatif strese hassas olduğu bilinmektedir. Eşey hücrelerinin oksidatif strese maruz kalması, kalıtsal sorunlara, gebelik patolojilerine ve yaşama gücü düşük yavruların doğmasına neden olabilmektedir [12]. Ayrıca oksidatif strese maruz kalan tavşan, fare

ve sıçanlarda ovum, sperm ve embriyo hasarı olduğu dolayısı ile fertilité parametrelerinin olumsuz etkilendiği gözlenmiştir [13].

Bu makalenin amacı; sağlık alanlarındaki gelişmelerde vazgeçilemez bir yere sahip olan deney hayvanlarında (tavşan, sıçan ve fare başta olmak üzere) bitkisel kaynaklı antioksidanların kullanımının fertilité üzerine etkisini araştırmaktır. Ayrıca bu alanda yapılmış çalışmaların sonuçları doğrultusunda ulaşılan bilgilerin fertilité bozuklukları ile ilişkisi saptanarak deney hayvanlarının bakım besleme ve yönetiminde kullanılabilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada öncelikle oksidatif stres ve oksidatif stresin deney hayvanlarında fertilitéye etkisine değinilerek antioksidanlarla ilişkisi incelendi. Sonrasında antioksidan etkili bazı bitkilerin deney hayvanlarında fertilité üzerine etkileri araştırıldı. Bu amaç çerçevesinde, 1992 ve 2019 yılları arasındaki yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalar elektronik ortamda tarandı. Elde edilen bilimsel bilgiler doğrultusunda antioksidan içerikli bazı bitkilerin deney hayvanlarında fertilité parametrelerine etkileri derlenerek sunuldu.

Oksidatif Stresin Etiyolojisi ve Antioksidanların Önemi

Hüresel metabolizma esnasında besinler mitokondrilerde oksijen kullanılarak adenozin trifosfat'a (ATP) dönüştürülmektedir [12]. Bu işlem esnasında doğal yan ürünler olarak serbest radikaller ortaya çıkmaktadır [12, 14]. Aynı zamanda yangı, hastalık, stres ve endoplazmik retikulum sitokrom P450 sistemindeki elektron kaçakları gibi durumlarda da bu maddelerin üretildikleri bilinmektedir [15]. Katabolizma ürünü olan oksidan maddeler (serbest radikaller) reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak iki kategoride sınıflandırılmaktadırlar [12]. Hidrojen peroksit (H_2O_2), Alkoksil (RO^*), peroksil (ROO^*), hidroksil (OH^*) ve superoksit anyon (O_2^{*-}) radikali gibi ROS'ler biyolojik sistemde en çok bulunan serbest radikallerdir [15, 16]. Bu nedenle oksidatif stres çalışmalarında genellikle ROS vurgulanmaktadır [12].

Sınırlı ölçülerdeki serbest radikaller; hücre farklılaşması ve çoğalmasında, etkin bir immun yanıtın sağlanması, oksidatif yanma ile patojenlerin eliminasyonu ve sitokinler gibi bağışıklık düzenleyici maddelerin sinyal moleküllerinin fonksiyonel olarak işleme için gereklidir [13]. Serbest radikaller ortamda negatif yüklü olarak buldukları için çevrelerindeki sağlıklı hücrelerin moleküllerindeki elektronlarını alarak kararlı hale geçmeye çalışırlar. Başka bir deyişle, oksidan maddeler kendi kendilerini indirgeme ve diğer moleküllerden bir veya daha fazla elektron ayırarak onların yapılarını bozma yeteneğine sahiptirler [17]. Eğer ortamda yeterince antioksidan madde varsa serbest radikallerin eksik elektronlarını tamamlayıp enzimatik olarak onarmaktadır [3]. Organizmalar kompleks bir antioksidan ağına sahip olup vücutta oksidan maddeler ile antioksidanlar karşılaştığında

antioksidanlar hedef molekülün oksidasyonunu geciktirir ya da onları inhibe ederek oluşacak hasarı önlerler. Başka bir deyişle antioksidanlar serbest radikalleri daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek aktivitelerini azaltır veya serbest radikalleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini onarma ya da ortadan kaldırma şeklinde etki gösterirler. Hücre fonksiyonun dönüşümsüz şekilde bozulduğu durumlarda ise hücre apoptozisi meydana gelir [11].

Vücutta ROS'a karşı ilk savunma sistemi önemli bir endojen antioksidan madde olan SOD tarafından süperoksit radikallerinin H_2O_2 'ye indirgenmesi suretiyle sağlanır. Daha sonra hücre stosolünde bulunan GPx, glutatyon oksidasyonu ile H_2O_2 'yi H_2O 'ye indirgeyerek oksidatif maddelerin enzimatik nötralizasyonunu sağlar [3]. Ancak oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan sistem lehine bozulması ile lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin açığa çıkması sonucu organizmada hücre hasarları oluşmaktadır [17]. Bununla birlikte oksidatif stres savunma hücreleri ve mekanizmasında tahribata neden olduğu için kontrol edilemeyen hücre ölümleri, doku zararları ve malign hücrelerin geliştiği dolayısı ile hastalıklarla mücadelenin olumsuz etkilendiği rapor edilmiştir [11].

Oksidatif Stresin Dişi ve Erkek Deney Hayvanlarında Fertiliteye Etkisi

Dişi ve erkek deney hayvanlarında fertilité statüsü sperm kalitesi, semen fonksiyonu, oosit kalitesi ve embriyonun yaşayabilme kabiliyeti gibi etmenlerle değerlendirilmektedir. Oksidatif stres sperm ve oositte DNA hasarı başta olmak üzere hücre apoptozisi gibi nedenlerle fertilité düşüklüğüne şiddetli durumlarda da infertilitéye neden olmaktadır [13, 18]. Fare ve sıçan başta olmak üzere deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda oksidatif stresin reproduksiyon ile ilişkili olduğu ve fertilitesi düşük hayvanlarda antioksidan kapasitesinin yetersiz olduğu rapor edilmiştir [17].

Bu alanda yapılan araştırmalar sonucunda düşük miktarlardaki ROS'lerin spermatozoonların maturasyonu ve fonksiyonları için gerekli olduğu anlaşılmıştır [19]. Ancak normal düzeyin üzerindeki ROS ve RNS'ler spermelerde hücre içi ATP miktarını azaltmak yoluyla metabolizmasını, mobilizasyonu ve aksonem fosforilasyonunu baskılayarak gelişimini olumsuz etkilediği bazı durumlarda da ölümüne neden olduğu ortaya konmuştur [13]. Serbest radikallerin ise semendeki fagositik lökositler tarafından üretildiği tespit edilmiştir [20]. Ayrıca testislerde spermatogenezis sırasında çok sayıda hücre bölünmesinden dolayı mitokondrial oksijenin germinal epitelium tarafından aşırı derecede tüketilmesi ile oksidatif maddelerin üretiminin arttığı saptanmıştır. Tavşan ve fare deneylerinde bu durum doğrulanmıştır [21]. ROS'lerin sıçan testisinde lipid peroksidasyonunu ve H_2O_2 konsantrasyonunu artırdığı görülmüştür [12]. Dahası sperm yapılarında yüksek oranda doymamış yağ asitlerini [22] ve düşük oranda antioksidan maddeleri ihtiva ettiklerinden dolayı ROS'lere karşı savunmasızdırlar [13]. Semen ve spermelerdeki oksidan maddelerin aşırı düzeyde bulunması spermelerde nükleik asit, DNA,

protein ve hücresel lipit hasarı oluşturmasının yanında semen kalitesindeki bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir. Kalitesiz semen ise %80 oranında embriyogenezis, fertilitizasyon ve abort sorunları ile ilişkili tutulmaktadır [13]. Ayrıca lipit peroksidasyonunun sperm motilitesini azalttığı [22] böyle spermelerin ise servikal mukusa, oosit vitellin zarına ve zonapelisudaya penetre olamayıp akrozomal reaksiyonlarının bozulduğu rapor edilmiştir [20]. Dolayısı ile oksidatif stresin erkek deney hayvanlarında infertiliteye neden olabildiği anlaşılmıştır [23].

Dişi üreme sisteminde ise oksidatif stresin etkileri ovaryumlar da oosit gelişimi esnasında ortaya çıkmaya başlamaktadır [15]. Deney hayvanlarında cinse özgü seksüel döngünün başlaması ile foliküler gelişimin ve steroid hormonların üretimi artmaktadır. Bu durum; hücrelerde sitokrom P450 enzim artışına sebep olmasından dolayı ortamdaki elektron alışverişinin hızlanıp ROS'lerinin yükselmesine ve eşey hücrelerinde oksidatif stresin meydana gelmesine neden olmaktadır [1, 19]. Oksidatif stres oosit mikro ortamını bozarak oosit dejenerasyonunu artırmakta [15] ve mayotik bölünmeyi engelleyebilmektedir. Bunların yanında fare zigotlarında apoptozisi artırdığı tespit edilmiştir [24, 15]. Fare embriyolarında fizyolojik ve metabolik olaylar sırasında serbest radikaller ortaya çıkmaktadır ancak yapılarında bulunan katalaz, Cu-Zn SOD, Mn SOD ve GPx gibi antioksidan enzimler oluşacak oksidatif hasara karşı embriyoyu korumaktadır. Ayrıca tavşan ve fare embriyoları blastosit aşamasına geçtiğinde yapılarında Cu-Zn SOD enzim sentezi artmaktadır [25]. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, Cu-Zn SOD, Mn SOD ve glutatyon peroksidaza bağlı Se gelişmekte olan foliküllerin sıvılarında, teka ve granuloza hücrelerinin yapısında bulunduğu ve oksidatif stres durumunda follüküler mekanizmanın bozulduğu anlaşılmıştır. Ayrıca oksidatif stresin eşey hücreleri için toksik nitelikte olduğu bildirilmiş olup oosit maturasyonun sorunu, ovaryum steroidogenez mekanizmasının bozulması, blastosit oluşumunun gecikmesi, gebelikte lüteal yapının devamlılığının normal sınırlarda sürdürülememesi, implantasyon problemleri [26] ve uterus endometrium yapısının bozulması gibi patolojilere neden olduğu bilinmektedir [13].

Deney Hayvanlarında Bitkisel Kaynaklı Antioksidan Kullanımının Fertiliteye Etkisi

Bitkiler uzun yıllardan beri çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [27]. Bitkilerin içerdikleri antioksidan maddelerin pek çok yönden sağlığa olumlu etkileri olup reproduktif parametreleri de iyileştirdiği bilinmektedir [20, 28]. Son yıllarda tıbbi bitkilerin antioksidan içeriğini aydınlatan birçok çalışma bulunmaktadır [29, 30]. Birçok tıbbi bitki droglarından (tohum, çiçek, yaprak ya da kök) elde edilen ekstraktlar polifenol, flavonoid, karoten, gallik asit, tanen ve esansiyel yağlar gibi antioksidan maddelerden zengindirler. Aynı zamanda bitkisel kaynaklı antioksidanların sitotoksitesitesi—az olduğundan sentetik antioksidanlardan daha iyidirler ve deney hayvanlarında serbest radikallerin reproduktif sisteme verdiği zararı onararak fertilitite parametrelerini iyileştirmektedirler [13]. Bitkilerin antioksidan özelliğinden sorumlu en önemli bileşenleri flavonoidler, hidrolize olabilen tanenler,

terpenler, tokoferoller gibi fenolik bileşiklerdir [31-33]. Fenolik maddeler, C vitamini, E vitamini ve karotenoidler güçlü antioksidan maddelerdir [32] ve sahip oldukları hidrojen iyonlarını serbest radikallere vererek onları kararlı hale getirebilmektedirler [13]. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bitkisel kaynaklı antioksidanların oksidatif stresin etkisini azaltıp biyolojik sistemin işleyişini düzenlediği saptanmıştır [5, 34].

Santalaceae familyasından *Viscum album* bitkisinin fenolik bileşikler, flavonoid ve C vitamini gibi antioksidan özellikteki bileşikler açısından zengin olduğu rapor edilmiştir [35]. *Viscum album* bitkisinin yapraklarından elde edilen etanol ekstresinin tavşanlarda sperm kalitesine etkisini araştıran bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada tavşanlardan alınan semenler kontrol ve çalışma grubu olarak ayrılarak çalışma grubuna farklı oranlarda *V. album* bitkisinin yaprak etanol ekstresi katılmıştır. Çalışma sonucunda, semene 1-5 µg/ml oranında ekstrenin katılması kontrol grubuna göre ilk 8 saat sürede sperm motilitesindeki azalmayı, sperm ölümlerini ve spermlerin morfolojik yapısındaki bozulmayı en aza indirdiğini göstermiştir [35]. Yine aynı şekilde *V. album* yapraklarından elde edilen su ekstresi dişi sıçanlardan oluşan 3 farklı gruba farklı dozlarda (150-300-450 mg/kg) oral olarak 4 hafta boyunca verilmiştir. Sonuç olarak, ekstrenin 150 ve 300 mg/kg uygulandığı gruplarda LH, FSH ve testosteron hormonlarının plazma konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak prolaktin hormonunun konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Ekstrenin 450 mg/kg uygulandığı grupta ise prolaktin hormonunun konsantrasyonu artarken LH, FSH ve testosteron hormonlarının konsantrasyonlarının azaldığı görülmüştür. Dolayısı ile bu bitkinin ovaryumun foliküler dinamiği üzerine iyileştirici etkileri saptanmıştır [36]. Kriyoprezerve fare spermi ile en iyi *in vitro* fertilizasyon oranı donmamış kontrollerde %62 bulunmuştur [13]. Bu alanda yapılan çalışmalarda antioksidan olarak kullanılan *Rhodiola rosea* türünün (Crassulaceae) köklerinden elde edilen su ekstresinin eksojen olarak domuzlardan elde edilen spermere eklendiğinde ROS'lere karşı spermleri koruyarak biyokimyasal parametreleri ve sperm kalitesini iyileştirdiği rapor edilmiştir. Etkin dozu ise 4 ile 8 mg/L arasında tespit edilmiştir [37]. *Yapısında karnosik asit ve rosmarinik asit ihtiva eden antioksidan etkili* Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) bitkisinin yapraklarından elde edilen su ekstreleri domuz spermlerinin donma çözülme sırasındaki hasarını önlemek için kullanılmıştır. Bu amaçla, spermler dondurulmadan önce kriyoprezervasyon olarak belirtilen ekstre ilave edilmiştir. Spermler çözdürüldüğünde kontrol grubuna göre uygulama grubunun motilite ve yaşama oranlarının daha iyi olduğu ancak akrozom statülerinin değişmediği kaydedilmiştir [38]. Bu alanda yapılan başka bir çalışmada, deniz yosunu ekstresi olan ve spermlerin membran yapısını donma ve çözme işlemi sırasında oksidatif ve soğuk şok hasarına karşı koruduğu bilinen trehaloz kullanılmıştır. Dondurma medyumuna trehaloz ilavesi yapılan tavşan spermlerinde kalitenin iyileştiği bildirilmiştir [13].

Başka bir araştırmada ROS'lere maruz bırakılmış fare embriyolarının kültür medyumlarına katılan (6 saat süre ile) C vitamini (50 µM) ve E vitamininin (400 µM) etkisine bakıldığında blastosit ve

embriyo gelişimini önemli düzeyde iyileştirdiği ancak C vitamininin blastosit gelişiminde daha etkili olduğu kaydedilmiştir [28]. Albino erkek sıçanlar üzerinde yürütülmüş bir çalışmada yapılarında antioksidan rolleri kanıtlanmış vitaminler ve flavonoidler ihtiva eden *Danae racemosa* bitkisinin ekstresi kullanılmıştır. Bu çalışmada; tedavi grubuna normal diyete ek olarak *Danae racemosa* bitki ekstresi (200mg/kg/4 hafta) gavaj yoluyla uygulanırken kontrol grubu sadece normal diyet ile beslenmiştir. Sonuç olarak; total antioksidan kapasitesi (TAK), sperm sayısı, motilitesi ve canlılığı karşılaştırdıklarında kontrol grubunda sonuçlar sırasıyla, 0.70 nmol/L, $45.68 \pm 7 \times 10^6$, 31.7 ± 6.8 , 66.2 ± 4 iken tedavi gurubunda sonuçlar sırasıyla 80 nmol/L, $50.9 \pm 5 \times 10^6$, 70 ± 4 , 95.8 ± 1 olarak bulunmuştur [39].

Fenolik ve flavonoid bileşiklerce zengin antioksidan etkili bitkilerden *Matricaria chamomilla* türünün kurutulmuş çiçeklerinin etanol ekstresi deneysel olarak ovaryum kisti oluşturulan dişi sıçanlara (30 adet) intraperitoneal enjeksiyon (50mg/10 gün/sıçan) yoluyla uygulamış olup kontrol grubundaki sıçanlarla foliküler ve hormonal dinamiği kıyaslamışlardır. Çalışma sonucunda tedavi gurubundaki sıçanlarda estradiol, LH ve FSH hormonlarının konsantrasyonları sırası ile 1.5 pg/ml, 0.5 IU/ml ve 0.37 IU/ml iken kontrol grubunda sırası ile 5.7 pg/ml, 0.58 IU/ml ve 0.3 IU/ml olarak ölçülmüştür [40]. Çalışmadan elde edilen bilgiler doğrultusunda, *Matricaria chamomilla* türünün fertilitte üzerine etkisinden sorumlu olabilecek bileşiğin flavonoid yapıdaki apigenin olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde yapılan bazı çalışmalarda *Camellia sinensis* (ticari olarak elde edilen yaprak ekstresi), *Lactuca sativa* (yaprak etanol ekstresi), *Raphanus sativus* (tohum tozu) gibi antioksidan içerikli bitkilerin ekstrelerinin fare, sıçan ve tavşanlar üzerinde kullanılması sonucunda fertilitte parametrelerini iyileştirdiği sonucuna varılmıştır [13]. Ayrıca gebelik esnasında antioksidan maddelerin plesantayı geçerek plesental oksidatif stresi azaltıp fetüsün immunitesini artırdığı bilinmektedir [9]. Antioksidan etkili bitkilerin fertilitteye etkisini araştıran çok sayıda araştırma mevcut olup bu alanda yapılan bazı çalışmalara bakıldığında olumlu sonuçlar alındığı görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Antioksidan etkili bazı bitkilerin fertilitte üzerine etkisi.

Bitki adı	Hayvan	Bitkinin kullanılan kısmı, ekstresi ve dozu	Etkisi	Kaynak
<i>Withania somnifera</i>	Erkek sıçan	Kök etanol ekstresi 100 mg/kg/oral/30gün	Arsenik kaynaklı kısır erkek sıçanlarda kontrol grubuna göre sperm sayısı ve motilitesinde önemli düzeyde iyileşme	[41]
<i>Momordica charantia</i>	Dişi sıçan	Tohum metanol ekstresi 25 mg/100g vücut ağırlığı	Östrus döngüsünde artış	[13]
<i>Fumaria parviflora</i>	Erkek sıçan	Yaprak etanol ekstresi 100, 200 ve 400 mg/kg/oral/70 gün	Kontrol grubuna göre reproduktif organların ağırlığında, sperm yoğunluğunda ve sperm motilitesinde artış	[42]
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Erkek sıçan	Toprak üstü kısmının su ekstresi 75 mg/kg/oral/28 gün	Kontrol grubuna göre epididimis ağırlığında, sperm sayısında, sperm motilitesinde ve serum testosteron düzeyinde artış	[43]
<i>Satureja khuzestanica</i>	Erkek sıçan	Çiçekli dal uçlarından elde edilen uçucu yağ 75, 150, 225 mg/kg oral/45 gün	Kontrol grubuna göre reproduktif organların ağırlığı, resperm sayısı, FSH, LH ve testosteron başta olmak üzere fertilitte parametrelerinde artış	[44]
<i>Foeniculum vulgare</i>	Dişi fare	Meyve etanol ekstresi 100 ve 200 mg/kg intraperitoneal/5 gün	Kontrol grubuna göre ovaryumlarda folikül sayılarında artış	[45]
<i>Raphanus sativus</i>	Erkek fare	Dal uçları ve kök su ekstresi 15 mg/kg oral/28gün	Zearalenon kaynaklı üreme toksisitesine, oksidatif strese ve genotoksisiteye karşı koruma. Kontrol grubuna göre reproduktif organların ağırlığında, sperm sayısında ve motilitesinde artış	[46]

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu derlemede, deney hayvanlarında bitkisel kaynaklı antioksidan kullanımının fertilitte üzerine etkilerine değinilmiştir. Deney hayvanlarında bitkisel kaynaklı antioksidanların reproduktif sistem üzerine birçok yönden iyileştirici etkileri vardır. Bu etkilerini daha çok oksidatif stresin zararlı etkileri ile mücadele ederek ortaya koyarlar. Oksidatif stresin üreme sistemindeki olumsuz etkileri; sperm ve oosit DNA'sının, testis, ovaryum ve endometriyumun fonksiyonlarının bozulması, bu nedenle de hayvanlarda doğurganlık oranını azalması şeklindedir. Bitkisel kaynaklı antioksidanların hücre membranı ve sitozolde bulunan enzimatik antioksidan konsantrasyonunu arttırdığı, serbest radikallerden kaynaklı oksidatif stresin hücreler üzrine zararlı etkilerini nötralize ettiği anlaşılmıştır. Böylece antioksidan maddelerin ideal sınırdaki kullanımının deney hayvanlarında fertilitte parametrelerini iyileştirdiği anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Hanukoglu, I. (2006). Antioxidant protective mechanisms against reactive oxygen species (ROS) generated by mitochondrial P450 systems in steroidogenic cells. *Drug metabolism reviews*, 38(1-2), 171-196.
2. Jeeva, J. S., Sunitha, J., Ananthalakshmi, R., Rajkumari, S., Ramesh, M. & Krishnan, R. (2015). Enzymatic antioxidants and its role in oral diseases. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 7(2), 331.
3. Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y. S. R. & De, B. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 3(1), 91-100.
4. Sen, S. & Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy*, 1083, 1-37.
5. Luximon-Ramma, A., Bahorun, T., Soobrattee, M. A. & Aruoma, O. I. (2002). Antioxidant activities of phenolic, proanthocyanidin, and flavonoid components in extracts of *Cassia fistula*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(18), 5042-5047.
6. Al Jothery, A. H., Vaanholt, L. M., Mody, N., Arnous, A., Lykkesfeldt, J., Bünger, L. & Speakman, J. R. (2016). Oxidative costs of reproduction in mouse strains selected for different levels of food intake and which differ in reproductive performance. *Scientific reports*, 6, 36353.
7. Hanafi, E. M., Raouf, A. A., Kassem, S. S., Abdel-Kader, M. M. & Elkadrawy, H. H. (2010). A novel herbal remedy to alleviate drawbacks of heat stress in rats with special references to some reproductive and molecular alterations. *Global J. Biotechnol. Biochem*, 5(3), 145-52.
8. Storey, K. B. (1996). Oxidative stress: animal adaptations in nature. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 29, 1715-1733.
9. Ornoy, A. (2007). Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy. *Reproductive toxicology*, 24(1), 31-41.
10. Miller, J. K., Brzezinska-Slebodzinska, E. & Madsen, F. C. (1993). Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *Journal of dairy science*, 76(9), 2812-2823.
11. Puppel, K., Kapusta, A. & Kuczyńska, B. (2015). The etiology of oxidative stress in the various species of animals, a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(11), 2179-2184.
12. Metcalfe, N. B. & Alonso-Alvarez, C. (2010). Oxidative stress as a life-history constraint: the role of reactive oxygen species in shaping phenotypes from conception to death. *Functional Ecology*, 24(5), 984-996.

13. Zhong, R. Z. & Zhou, D. W. (2013). Oxidative stress and role of natural plant derived antioxidants in animal reproduction. *Journal of Integrative Agriculture*, 12(10), 1826-1838.
14. Melov, S., Schneider, J. A., Day, B. J., Hinerfeld, D., Coskun, P., Mirra, S. S. ... & Wallace, D. C. (1998). A novel neurological phenotype in mice lacking mitochondrial manganese superoxide dismutase. *Nature genetics*, 18(2), 159.
15. Rizzo, A., Roscino, M. T., Binetti, F. & Sciorsci, R. L. (2012). Roles of reactive oxygen species in female reproduction. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(2), 344-352.
16. Agarwal, A., & Allamaneni, S. S. (2004). Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reproductive biomedicine online*, 9(3), 338-347.
17. Stier, A., Reichert, S., Massemin, S., Bize, P. & Criscuolo, F. (2012). Constraint and cost of oxidative stress on reproduction: correlative evidence in laboratory mice and review of the literature. *Frontiers in zoology*, 9(1), 37.
18. Walczak-Jedrzejowska, R., Wolski, J. K. & Slowikowska-Hilczner, J. (2013). The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Central European journal of urology*, 66(1), 60.
19. Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A. & Gupta, S. (2012). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive biology and endocrinology*, 10(1), 49.
20. Aitken, R. J. & Baker, M. A. (2004). Oxidative stress and male reproductive biology. *Reproduction, Fertility and development*, 16(5), 581-588.
21. Aitken, R. J. & Roman, S. D. (2008). Antioxidant systems and oxidative stress in the testes. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 1(1), 15-24.
22. Agarwal, A., Makker, K. & Sharma, R. (2008). Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *American journal of reproductive immunology*, 59(1), 2-11.
23. Shrilatha, B. (2007). Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: its progression and genotoxic consequences. *Reproductive Toxicology*, 23(4), 578-587.
24. Demyda, S. & Genero, E. (2011). Developmental competence of in vivo and in vitro matured oocytes: a review. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*, 6(7), 155-165.
25. El Mouatassim, S., Guerin, P. & Menezo, Y. (1999). Expression of genes encoding antioxidant enzymes in human and mouse oocytes during the final stages of maturation. *Molecular Human Reproduction*, 5(8), 720-725.

26. Agarwal, A., Gupta, S. & Sharma, R. K. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive biology and endocrinology*, 3(1), 28.
27. Köroğlu, A., Hürkul, M. M. & Özbay, Ö. (2012). Antioxidant Capacity and Total Phenol Contents of *Bifora radians* Bieb. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(3), 123.
28. Wang, X., Falcone, T., Attaran, M., Goldberg, J. M., Agarwal, A. & Sharma, R. K. (2002). Vitamin C and Vitamin E supplementation reduce oxidative stress-induced embryo toxicity and improve the blastocyst development rate. *Fertility and sterility*, 78(6), 1272-1277.
29. Güvenç, A., Akkol, E. K., Hürkul, M. M., Süntar, I. & Keleş, H. (2012). Wound healing and anti-inflammatory activities of the *Michauxia L'Hérit* (Campanulaceae) species native to Turkey. *Journal of ethnopharmacology*, 139(2), 401-408.
30. Küçükboyacı, N., Hürkul, M. M., Köroğlu, A. & Vural, M. A. (2014). Preliminary Study on the Antioxidant Activity of *Origanum haussknechtii* Boiss. *Turk J Pharm Sci* 11(3), 355-360.
31. Shahidi, F., Janitha, P. K. & Wanasundara, P. D. (1992). Phenolic antioxidants. *Critical reviews in food science & nutrition*, 32(1), 67-103.
32. Dai, J. & Mumper, R. J. (2010). Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 15(10), 7313-7352.
33. Köroğlu, A., Hürkul, M. M., Kendir, G. & Küçükboyacı, N. (2019). In vitro antioxidant capacities and phenolic contents of four *Erica L.*(Ericaceae) taxa native to Turkey. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 23(1), 93-100.
34. Khaki, A., Ouladsahebmadarek, E., Javadi, L., Farzadi, L., Fathiazad, F. & Nouri, M. (2011). Anti-oxidative effects of citro flavonoids on spermatogenesis in rat. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(6), 721-725.
35. Halenár, M., Tvrdá, E., Baldovská, S., Ondruška, E., Massányi, P. & Kolesárová, A. (2017). In vitro Effects of *Viscum album* on the Functionality of Rabbit Spermatozoa. *World Academy of Science, Engineering and Technology, International Journal of Biological, Biomolecular, Agricultural, Food and Biotechnological Engineering*, 11(2), 108-112.
36. Ofem, O. E., Antai, A. B., Essien, N. M. & Oka, V. O. (2014). Enhancement of some sex hormones concentrations by consumption of leaves extract of *Viscum album* (mistletoe) in rats. *Asian Journal of Medical Sciences*, 5(3), 87-90.
37. Zhao, H. W., Li, Q. W., Ning, G. Z., Han, Z. S., Jiang, Z. L. & Duan, Y. F. (2009). *Rhodiola sacra* aqueous extract (RSAE) improves biochemical and sperm characteristics in cryopreserved boar semen. *Theriogenology*, 71(5), 849-857.

38. Malo, C., Gil, L., Cano, R., Martínez, F. & Galé, I. (2011). Antioxidant effect of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on boar epididymal spermatozoa during cryopreservation. *Theriogenology*, 75(9), 1735-1741.
39. Khaki, A., Fathiazad, F., Ahmadi-Ashtiani, H. R., Rastgar, H. & Rezazadeh, S. (2009). Effects of *Danae racemosa* on Spermatogenesis in Rat. *Journal of Medicinal Plants*, 3(31), 87-92.
40. Zangeneh, F. Z., Minaee, B., Amirzargar, A., Ahangarpour, A. & Mousavizadeh, K. (2010). Effects of chamomile extract on biochemical and clinical parameters in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Journal of reproduction & infertility*, 11(3), 169.
41. Sengupta, P., Agarwal, A., Pogrebetskaya, M., Roychoudhury, S., Durairajanayagam, D. & Henkel, R. (2018). Role of *Withania somnifera* (Ashwagandha) in the management of male infertility. *Reproductive biomedicine online*, 36(3), 311-326.
42. Dorostghoal, M., Seyyednejad, S. M., Khajehpour, L. & Jabari, A. (2013). Effects of *Fumaria parviflora* leaves extract on reproductive parameters in adult male rats. *Iranian journal of reproductive medicine*, 11(11), 891.
43. Khaki, A. (2015). Effect of *Cinnamomum zeylanicum* on Spermatogenesis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 17(2).
44. Haeri, S., Minaie, B., Amin, G., Nikfar, S., Khorasani, R., Esmaily, H. ... & Abdollahi, M. (2006). Effect of *Satureja khuzestanica* essential oil on male rat fertility. *Fitoterapia*, 77(7-8), 495-499.
45. Khazaei, M., Montaseri, A., Khazaei, M. R. & Khanahmadi, M. (2011). Study of *Foeniculum vulgare* effect on folliculogenesis in female mice. *International journal of fertility & sterility*, 5(3), 122.
46. Salah-Abbès, J. B., Abbès, S., Abdel-Wahhab, M. A. & Oueslati, R. (2009). *Raphanus sativus* extract protects against zearalenone induced reproductive toxicity, oxidative stress and mutagenic alterations in male Balb/c mice. *Toxicol*, 53(5), 525-533.