

**T.C.**  
**ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**  
**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**

**AKUT EGZERSİZ YAPTIRILAN SIÇAN KARACİĞER**  
**DOKULARINDA ELLAGİK ASİTİN ANTİOKSİDAN ENZİMLER VE**  
**YAĞ ASİTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HASAN HÜSEYİN ALTUNSOY**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. KÜRŞAT YUSUF AYTAÇ**

**ADİYAMAN, 2025**

T.C.  
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

AKUT EGZERSİZ YAPTIRILAN SIÇAN KARACİĞER  
DOKULARINDA ELLAGİK ASİTİN ANTİOKSİDAN ENZİMLER VE  
YAĞ ASİTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HASAN HÜSEYİN ALTUNSOY

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. KÜRŞAT YUSUF AYTAÇ

ADİYAMAN, 2025

*Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen SBFYL/2025-0001 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.*

## ÖZET

### AKUT EGZERSİZ YAPTIRILAN SIÇAN KARACİĞER DOKULARINDA ELLAGİK ASİTİN ANTİOKSİDAN ENZİMLER VE YAĞ ASİTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

**Hasan Hüseyin ALTUNSOY**

**Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı**

**Adıyaman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ağustos/2025, Sayfa: 34**

**Danışman: Doç. Dr. Kürşat Yusuf AYTAÇ**

Ellagik asit doğal bir antioksidan moleküldür. Akut egzersiz metabolizma dokularında birçok negatif etkileri vardır. Bu tez çalışmasında, akut egzersiz uygulanan sıçan karaciğer dokuları üzerine ellagik asitin etkileri araştırıldı. Sıçanlar Kontrol (K) Ellagik asit (E), Akut egzersiz (A) ve Akut egzersiz + Ellagik asit (AE) grupları oluşturuldu. Akut egzersiz uygulaması treadmill cihazında yapıldı. Deney sonrasında sıçan karaciğer dokularında MDA, GSH, CES, AChE, GST, GR ve yağ asit düzeyleri incelendi. A grubu MDA düzeyi K grubuna göre arttı. Fakat GSH ve GR düzeyleri azaldı. AE grubu MDA düzeyi A grubuna göre azaldı. AE grubu GSH düzeyi A grubuna göre arttı. AE grubu GR enzim aktivite düzeyi A grubuna göre arttı. K grubu AChE enzim düzeyine göre E grubunda arttı. A grubu CES enzim aktivite düzeyine göre A grubunda arttı. Fakat A grubu CES enzim aktivite düzeyine göre AE grubunda azaldı. K grubu 18:0 yağ asit düzeyine göre diğer gruplarda artarken,  $\Sigma$ SFA,  $\Sigma$ USFA,  $\Sigma$ PUFA,  $\Sigma$ MUFA düzeyleri tüm gruplar arasında fark tespit edilmedi. Araştırma sonuçlarında, akut egzersiz yaptırılan sıçan karaciğer dokuları üzerine Ellagik asidin koruyucu etkisi vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut egzersiz; Sıçan; Karaciğer; Ellagik asit; Enzim

## ABSTRACT

### EFFECTS OF ELLAGIC ACID ON ANTIOXIDANT ENZYMES AND FATTY ACIDS IN ACUTE EXERCISE RAT LIVER TISSUES

**Hasan Hüseyin ALTUNSOY**

**Department of Physical Education and Sports**

**Adıyaman University, Graduate Education Institute, August 2025, Page: 34**

**Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Kürşat Yusuf AYTAÇ**

Ellagic acid is a natural antioxidant molecule. Acute exercise has many negative effects on metabolic tissues. This thesis study investigated the effects of ellagic acid on the liver tissues of rats undergoing acute exercise. Rats were divided into Control (C), Ellagic acid (E), Acute exercise (A), and Acute exercise + Ellagic acid (AE) groups. Acute exercise was performed on the Treatmill device. After the experiment, MDA, GSH, CES, AChE, GST, GR, and fatty acid levels were examined in the rat liver tissues. MDA levels in Group A increased compared to Group K, but GSH and GR levels decreased. MDA levels in Group AE decreased compared to Group A. GSH levels in Group AE increased compared to Group A. GR enzyme activity levels in Group AE increased compared to Group A. AChE enzyme levels in Group K increased compared to Group E. CES enzyme activity levels in Group A increased compared to Group A. However, CES enzyme activity levels in Group A decreased in Group AE. While the 18:0 fatty acid level in the K group increased compared to the other groups, no difference was found between the groups in  $\Sigma$ SFA,  $\Sigma$ USFA,  $\Sigma$ PUFA, or  $\Sigma$ MUFA levels. The study results indicated that ellagic acid had a protective effect on the liver tissues of rats undergoing acute exercise.

**Keywords:** Acute exercise; Rat; Liver; Ellagic acid; Enzyme

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve bu çalışmanın her aşamasında, destek veren değerli Danışmanım Doç. Dr Kürşat Yusuf AYTAÇ'a, deneylerdeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Miraç UÇKUN'a, Doç. Dr Ertan YOLOĞLU'na, Doç. Dr Ahmet ÖZKAYA'ya, Dr.Öğrt. Üy Cihan ÇİTİL'e ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen eşim Büşra Nur ALTUNSOY'a teşekkür ederim.



## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ**

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Hasan Hüseyin ALTUNSOY

## İÇİNDEKİLER

|                                                                    | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| BAŞLIK SAYFASI.....                                                | i     |
| JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI .....                                        | ii    |
| ÖZET .....                                                         | iii   |
| ABSTRACT.....                                                      | iv    |
| TEŞEKKÜR.....                                                      | v     |
| ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ .....                  | vi    |
| İÇİNDEKİLER.....                                                   | vii   |
| TABLolar DİZİNİ.....                                               | ix    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                               | x     |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....                                | xi    |
| 1. GİRİŞ.....                                                      | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                            | 2     |
| 2.1. Egzersiz .....                                                | 2     |
| 2.1.1. Fiziksel egzersizin çeşitleri .....                         | 2     |
| 2.2. Ellagik Asit .....                                            | 4     |
| 2.3. Redükte Glutasyon.....                                        | 4     |
| 2.4. Glutasyon s-transferaz enzimi .....                           | 5     |
| 2.5. Karboksilesteraz Enzimi .....                                 | 6     |
| 2.6. Asetilkolinesteraz Enzimi.....                                | 6     |
| 2.7. Malondialdehit .....                                          | 7     |
| 2.8. Glutasyon Redüktaz Enzimi .....                               | 7     |
| 3. ÇALIŞMANIN AMACI.....                                           | 9     |
| 4. MATERYAL ve METOD.....                                          | 10    |
| 4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....                            | 10    |
| 4.2. Araştırmada Kullanılan Biyolojik Materyal.....                | 10    |
| 4.3. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar.....                           | 10    |
| 4.4. Deney Hayvanları ve Deneysel Protokol.....                    | 10    |
| 4.5. Karaciğer Dokusu Enzim Aktivite Analizleri .....              | 11    |
| 4.6. Karaciğer Doku Örneklerinin Homojenizasyonu.....              | 11    |
| 4.7. GSH (Glutasyon) Düzeyinin Belirlenmesi .....                  | 12    |
| 4.8. GST (Glutasyon S-Transferaz) Enzim Aktivitesinin Ölçümü ..... | 12    |

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| 4.9. MDA (Malondialdehit) Düzeyinin Ölçümü .....                    | 12 |
| 4.10. CES (Karboksilesteraz) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi ..... | 12 |
| 4.11. AChE (Asetilkolinesteraz) Enzim Aktivite Ölçümü .....         | 12 |
| 4.12. Toplam Protein Düzeyinin Belirlenmesi.....                    | 12 |
| 4.13. Karaciğer Dokularında Yağ Asidi Profili Analizi .....         | 13 |
| 4.14. İstatistiksel Analiz Degerlendirilmesi .....                  | 13 |
| 5. BULGULAR .....                                                   | 14 |
| 6. TARTIŞMA.....                                                    | 22 |
| KAYNAKÇA.....                                                       | 25 |
| EKLER                                                               |    |
| ÖZ GEÇMİŞ                                                           |    |

## TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

**Tablo 5.1.** Akut egzersiz ve ellagik asit'in karaciğer dokusu yağ asit düzeyleri (%) ..... 20



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 5.1. Karaciğer dokusu MDA düzeyi.....                    | 14    |
| Şekil 5.2. Karaciğer dokusu GSH düzeyi.....                    | 15    |
| Şekil 5.3. Karaciğer dokusu GR enzim aktivite düzeyleri .....  | 16    |
| Şekil 5.4. Karaciğer dokusu GST enzim aktivite düzeyleri ..... | 17    |
| Şekil 5.5. Karaciğer dokusu CES enzim aktivite düzeyi.....     | 18    |
| Şekil 5.6. Karaciğer dokusu AChE enzim aktivite düzeyi .....   | 19    |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                   |                          |
|-------------------|--------------------------|
| AChE              | : Asetilkolinesteraz     |
| Ces               | : Karboksilesteraz       |
| GSH               | : Redükte Glutasyon      |
| GP <sub>x</sub>   | : Glutasyon Peroksidaz   |
| GST               | : Glutasyon-S-Transferaz |
| HCl               | : Hidroklorik Asit       |
| KHCO <sub>3</sub> | : Potasyum Bikarbonat    |
| MDA               | : Malondialdehit         |
| SOD               | : Süperoksit Dismutaz    |
| TBA               | : Trikloroasetik Asit    |
| TCA               | : Thiobarbiturik Asit    |

## 1. GİRİŞ

Fiziksel egzersiz, iskelet kasları tarafından üretilen ve enerji harcamasına neden olan bedensel hareketler olarak bilinmektedir. Bireyin fiziksel durumunu iyileştirme veya koruma amacıyla yapılandırılmış, planlanmış ve tekrarlayıcı hareketlerdir. Düzensiz yapılan egzersizlerden olan akut egzersiz, oksidatif stresi ve hücre içerisinde radikal düzeylerini artırmaktadır [1]

Yapılan birçok çalışmada ellagik asidin kanser önleme ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rolleri ortaya konmuştur. Ellagik asitin; kanser hücrelerinde apoptozis uyarılması, östrojen reseptör aktivitesinin düzenlenmesi ve oksidatif stresin inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar aracılığıyla etki ederek önemli antikanser özellikler gösterdiği bildirilmiştir [2-4]. Bu tez çalışmasında, akut egzersizin neden olduğu oksidatif stresin sıçan karaciğer dokuları üzerindeki etkileri ve buna karşı ellagik asitin koruyucu rolü araştırılmıştır. Çalışmada ellagik asitin antioksidan enzim sistemleri, lipit peroksidasyonu ve yağ asitleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Egzersiz**

Egzersiz sadece yaşlanma ve kronik hastalıklarla ilişkili fiziksel gerilemeyi hafifletmenin bir yolu olmayıp, aynı zamanda çeşitli popülasyonlarda yaşam kalitesini artırmak için de oldukça önemlidir [1]. Fiziksel egzersizin geleneksel kanser tedavilerine ek olarak, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin iyileştirilmesine, yorgunluğun azaltılmasına ve kas fonksiyonlarının gelişmesine de etki ettiği görülmüştür [5, 6].

Yapılan çalışmalarda, özellikle zayıf, yaşlı yetişkinler arasında kas gücünü, kas kütlesini ve genel fiziksel performansı artırmada fiziksel egzersizin etkinliği vurgulanmıştır. Yaşlanmayla ilişkili kas-iskelet bütünlüğündeki azalmaları telafi etmek için tasarlanmış direnç bantları veya diğer yük taşıma aktivite biçimleri kullanılmaktadır [7, 8]. Yaşlanmada fiziksel egzersizin faydaları giderek daha fazla kendini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, egzersizin yaşa bağlı kronik hastalıklara karşı koruma sağlayan fizyolojik adaptasyonları uyatarak yaşlanmayı geciktirdiği bildirilmiştir [9, 10]. Parkinson hastalığında ortaya çıkan nörodejeneratif etkilerin fiziksel egzersize bağlı olarak bilişsel işlevi geliştirme ve motor işlev bozukluğunu azalttığı görülmüştür [11].

Tip 2 diyabetli (T2DM) bireylerde fiziksel egzersizin, kardiyovasküler fonksiyonlar ile diyabeti iyileştirmedeki rolleri yaygın olarak araştırıldığında; aerobik ve direnç egzersizlerine düzenli katılımın, kardiyovasküler sağlık için önemli olan hem sistolik hem de diyastolik değerlerde olumlu etkileri görülmüştür. Ayrıca, egzersizin diyabetin uzun vadeli komplikasyonlarını azaltmak için gerekli olan glisemik kontrolü düzenlediği bildirilmiştir [12, 13].

Fiziksel egzersiz hem fizyolojik hem de psikolojik sağlık parametreleri üzerinde geniş kapsamlı faydalar sağlamaktadır. Egzersiz, sağlık açısından düşük maliyetli ve farmakolojik olmayan bir yaklaşım sunmaktadır [14].

#### **2.1.1. Fiziksel egzersizin çeşitleri**

Fiziksel egzersizin genel olarak; akut, kronik, aerobik ve anaerobik modelleri bulunmaktadır [10, 15]. Aerobik egzersiz, esas olarak oksijen kullanımında kardiyovasküler sistemin verimliliğini artıran aktivitelerle karakterize edilmektedir [16].

Yapılan çalışmalarda, düzenli aerobik egzersizin homeostazın korunmasına ve hücrel enerji metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunduğu görölmüştür [15, 16]. Aerobik egzersizin aksine, anaerobik egzersiz, esas olarak oksijenden bağımsız ve kısa süreli maksimum efor patlamalarıyla karakterize edilen yüksek yoğunluklu aktiviteleri kapsamaktadır [17].

Aerobik ve anaerobik egzersizleri karşılaştıran çalışmalarda, oksidatif stres ve antioksidan enzim aktivitelerinin uyarılmasında önemli farklılıklar olduğu görölmüştür. Akut aerobik egzersiz oksidatif stres seviyelerini geçici olarak yükseltebilir ve böylece hücrel dayanıklılığı artıran antioksidan tepkiler başlatabilir. Anaerobik egzersiz ise oksidatif stresi artırırken, yüksek efor gerektirmesi nedeniyle daha lokalize kas tepkileri oluşturmaktadır [16, 18]. Aerobik ve anaerobik egzersizlerin her iki yönteminin ortak kullanıldığı spor giderek daha fazla görölmektedir. Karma yöntemli bu egzersizlerin, yalnızca kardiyovasküler dayanıklılığı ve kas gücünü değil, aynı zamanda koordinasyonu ve genel metabolik sağlığı da iyileştirdiği bildirilmiştir [18, 19]. Egzersiz, kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için önemli olan anti-inflamatuar etkilere sahiptir [10, 20]. Egzersiz ayrıca iskelet kaslarının oksijeni kullanma ve metabolik verimliliği iyileştirme düzeyini artırmaktadır [15, 16]. Akut egzersiz, birkaç saniyeden birkaç saate kadar sürebilen tek seferlik bir egzersiz olarak tanımlanmaktadır. [21].

Akut egzersiz, kronik egzersizle yalnızca zaman bakımından değil, aynı zamanda biyokimyasal ve moleküler belirteçler üzerindeki etkisinin büyüklüğü ve sürekliliği açısından da karşılaştırılabilmektedir [20]. Araştırmalar, fiziksel egzersizin dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) hastaları için umut verici bir alternatif veya ek tedavi seçeneği sunduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Özellikle kardiyo egzersizinin çeşitli bilişsel, davranışsal ve sosyo-duygusal işlevler açısından akut ve kronik faydalı etkileri bildirilmiştir [22, 23].

Egzersizin nöromüsküler adaptasyonlar üzerindeki etkisi, uyarıcının akut veya kronik nitelikte olmasına bağlı olarak da farklılık gösterir. Akut egzersiz, ani nöromüsküler yorgunluğa ve kas fonksiyonlarında geçici bozukluklara yol açabilmekte ve bu durum daha sonra uygun bir dinlenmeyle düzelmektedir. Kronik egzersiz, genel kas-iskelet performansını artırır. Bu adaptasyonlar, merkezi ve periferik sinir yollarındaki değişikliklerle ortaya çıkmaktadır [24].

## 2.2. Ellagik Asit

Ellagik asit kimyasal formülü  $C_{14}H_6O_8$  olan, gallik asitten türetilen, dimerize yapısıyla tanımlanan ve çekirdek yapısı ise iki kaynaşmış halkadan oluşan bir polifenoldür [25, 26]. Yapılan çalışmalarda ellagik asidin glikozit, metillenmiş ya da metoksillenmiş türevler gibi formlarda bulunabileceği görülmüştür [27]. Ellagik asit doğada özellikle meyvelerde, kuruyemişlerde ve çeşitli bitki kaynaklarında yaygın olarak yer almakta olup, kırmızı ahududu [28], nar [29], kızılçik, çilek ve ceviz gibi besinlerde [4] serbest formda ya da ellagitanninlerin bir bileşeni olarak bulunmaktadır. Hidrolizi sonucunda serbest ellagik asit açığa çıkar ve potansiyel olarak biyoyararlanımı artar [30]. Ellagik asidin sağlık üzerine etkileri çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarda araştırılmıştır. Güçlü antioksidan özelliği ile in vitro ortamda lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve serbest radikalleri temizleme etkilerinden dolayı oksidatif strese karşı olumlu etkileri görülmüştür [31].

Ellagik asitin anti-inflamatuar [3] etkilerine ek olarak dermal fibroblastlar üzerinde yapılan araştırmalarda ellagik asidin, kollajen ve elastin üretimini önemli ölçüde artırabileceğini ve bunun da cilt onarımı ve yaşlanma karşıtı çalışmalarda faydalı olabileceği ortaya konmuştur [32]. Ayrıca, LDL oluşumunu azaltarak ateroskleroz oluşumunu engelleme potansiyeli olduğu da bildirilmiştir [29].

Ellagik asitin yutulduktan sonra metabolizması incelendiğinde; öncelikle besinlerden elde edilen ellagik asidin serbest ellagik aside parçalandığı ve barsak mikrobiyotasında ürolitinlere metabolize edildiği görülmüştür [33].

## 2.3. Redükte Glutasyon

İndirgenmiş glutasyon (GSH), L-glutamat, L-sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir. Hücre içinde en bol bulunan protein olmayan tiyol bileşiği olarak bilinir ve redoks homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. GSH'nin, reaktif oksijen türlerini (ROS) doğrudan temizlediği ve hücrel savunmada oksidatif strese karşı önemli bir rol oynayan temel bir antioksidan olarak görev yaptığı bilinmektedir [34-36].

GSH'nin, nöronal sistemlerde nörotoksik hasarlara karşı hücrel bütünlüğün korunması açısından önemli rolü vardır. Yapılan çalışmalar, GSH seviyelerinin azalmasının, kültüre edilmiş nöronları etanol ve amiloid-beta peptitler gibi toksik etkenlere karşı daha savunmasız hale getirdiğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla, GSH eksikliğinin Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [37-38].

Sinir dokularında GSH sentezinin düzenlenmesi, özellikle hücre içi GSH düzeylerini yükselten bileşiklerin oksidatif hasarı azaltabildiği ve böylece hücreleri koruyabildiği bildirilmiştir [39]. Beyindeki GSH seviyelerinin ölçülmesi, nörolojik hastalıklarda oksidatif stres durumunu değerlendirmek için önemli bilgiler sağlar. Yapılan çalışmalarda, GSH eksikliğinin bu hastalıkların ilerlemesinde rol oynayabileceğini göstermektedir [40]. Kanseri hastalarında GSH seviyelerindeki değişimler tedavi yanıtını önemli ölçüde etkiler. Düşük GSH düzeyleri, artan oksidatif stres nedeniyle kemoterapi ilaçlarına karşı duyarlılığı artırabilir. Buna karşılık, tümör hücrelerinde yüksek GSH seviyeleri kemoterapi direncine yol açarak tedaviyi olumsuz etkileyebilir. Ancak, bu yüksek seviyeler aynı zamanda oksidatif koşullarda hücre korunması sağlayarak tedaviye olumlu katkıda da bulunabildiği rapor edilmiştir [41]. Araştırmalar, düşük GSH seviyelerinin birçok hastalık için önemli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Kronik oksidatif stres ve inflamasyon, GSH kaybını artırarak hastalık süreçlerini hızlandırabilmektedir. Bu bağlamda, N-asetilsistein gibi GSH öncülleriyle yapılan tedavilerin, hem GSH düzeylerini düzenleyebildiği hem de oksidatif hasarı azaltarak tedavi edici etki sağlayabildiği bildirilmiştir [42, 43].

#### **2.4. Glutasyon s-transferaz enzimi**

Glutasyon S-transferaz (GST), hücrel homeostazda çok yönlü rolleri olan geniş bir izoenzim ailesini temsil eder [44]. Yapılan saflaştırma çalışmalarında, çoğu GST enziminin homodimer yapıda olduğu ve her bir alt birimin korunmuş aktif bölgeye katkı sağladığı görülmüştür [45].

Memelilerdeki GST enzimleri, başlıca sitozolik ve mikrozomal formlarda bulunur ve güçlü antioksidan işlevler üstlenirler. Bu enzimlerin aktivite düzenlenmesi, hücreleri toksinlerden arındırması ve oksidatif hasara karşı koruması gibi fonksiyonları vardır [46]. Yapılan birçok çalışmada GST'ler; reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonu, hücre içi sinyalleme ve protein regülasyonunda önemli rolleri olan enzim grubu olarak belirtilmiştir. Ayrıca hücrel savunma ve özellikle kanser hücreleri bağlamında da GST'lerin önemli belirleyiciler olduğu rapor edilmiştir [46, 47]. GST'lerin, oksidatif stres koşullarında proteinlere bağlanarak onların işlevlerini düzenleyebildiği bilinmektedir. Bu süreçte, proteinlerin S-glutasyonlanmasıyla etkileşime giren GST'ler, hedef proteinlerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değiştirebilir. Böylece hücre, oksidatif strese karşı daha iyi bir savunma mekanizması geliştirebildiği bildirilmiştir [48].

## 2.5. Karboksilesteraz Enzimi

Karboksilesterazlar (Ces), ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda ve çok sayıda esterleştirilmiş ilacın metabolizmasında önemli rolleri olan yaygın bir enzim sınıfı olarak bilinmektedir. Enzimatik aktiviteleri için serin, aspartat ve histidin kalıntılarından oluşan korunmuş bir üçlü aminoasit yapısı içerirler [49]. Bu enzimlerin çeşitliliği aktif bölgelerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Aktif bölgelerindeki farklılıklar, substrat tercihlerini ve enzim kinetiğini belirleyebilir ve bu da enzimlerin işlevsel çeşitliliğine katkıda bulunur [50].

Sıçan karboksilesterazları üzerinde yapılan çalışmalarda, bu enzimlerin substrat özgüllüğünü belirleyen spesifik amino asit kalıntıları olduğu ve hassas bir şekilde çalıştığı gözlemlenmiştir [51].

Karboksilesterazlar farmasötiklerin ve ksenobiyotiklerin metabolizmasında önemli bir rol oynayan ester bağlarının hidrolizini sağlarlar. İnsanlarda iki karboksilesteraz olarak bilinen, hCE1 ve hCE2 enzimleri, ester içeren ilaçların aktivasyonu ve detoksifikasyonu için ilaç metabolizmasında önemlidir [49]. Bu enzimler lipid metabolizmasında yer alır ve organofosfor bileşiklerin detoksifikasyonunda da rolleri vardır [52]. Karboksilesterazların, böcek ilacı direncinde önemli rolü vardır. Böcek populasyonlarında belirli karboksilesterazların ilaç kullanımına bağlı olarak aşırı üretilmesi, böcek ilaçlarının etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır. Bu bağlamda, karboksilesterazların zararlı böceklerde direnç gelişimine sebep olabileceği bildirilmiştir [53].

## 2.6. Asetilkolinesteraz Enzimi

Asetilkolinesteraz enzimi (AChE), iyi bilinen serin hidrolazlardan biridir [54]. Çeşitli canlılardan elde edilen AChE enziminin aktif bölgesi; asetilkolin ve inhibitörlerin bağlanmasını sağlayan aromatik yapılar içeren uzun bir yapının tabanında bulunmaktadır [55, 56]. AChE, özellikle nöromusküler bölgelerde, beyindeki kolinerjik sinapslarda ve diğer dokularda bulunmaktadır [57, 58]. AChE'nin aşırı ekspresyonu, bilişsel eksikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu enzimin konsantrasyonunun ve yerleşiminin normal sinir hücrelerinin gelişimi için oldukça önemli olduğu bildirilmiştir [59].

AChE inhibitörlerinin birden fazla farmakolojik rolü olduğu bilinmektedir. Alzheimer hastalığında, donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi bileşiklerin, AChE'nin aktivitesini bloke ederek bilişsel gerilemeyi hafifletebildiği birçok çalışmada görülmüştür [60, 61]. Kardiyovasküler hastalıklarda bağlamında, AChE inhibitörlerinin akut miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği olan hastalarda tedavi edici etkileri görülmüştür [62].

## 2.7. Malondialdehit

Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun birincil ürünü olarak ortaya çıkan oldukça reaktif bir  $\alpha,\beta$ -doymamış aldehit olarak bilinmektedir. Yapısı üç karbon atomu ve çift bağlardan oluşmakta olup, proteinler ve nükleik asitlerle gibi biyomoleküllerle kolayca tepkimeye girer [63, 64].

Yapılan çalışmalarda yüksek MDA seviyelerinin, diyabet ve oksidatif stres kaynaklı hastalıklarla ilişkili olduğu görülmüştür [63, 65, 66]. Artan MDA seviyeleri, vücuttaki oksidatif hasarın düzeyini gösteren önemli bir belirteçtir. Özellikle iltihaplı ve yaşa bağlı göz hastalıkları gibi kronik durumlarda yükselir. Bu durum, MDA artışının belirli hastalıkların ilerlemesine neden olabileceğini ortaya koymaktadır [64, 66]. MDA'nın bağışıklık hücreleri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar, özellikle diyabet gibi hastalıklarda T lenfositlerini aktive ederek proinflamatuvar sitokin üretimini artırabileceğini göstermiştir [66].

MDA, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde rol oynar ve oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinlerle (LDL)'lerle ilişkisi aterogeneizde önemli bir etkiye sahiptir [67]. MDA, hücresel bileşenler üzerinde önemli etkilere sahip olup, proteinlerin hem yapısını hem de işlevini bozarak, protein katlanmasını ve aktivitesini etkilemektedir. Aynı zamanda oksidatif stres yoluyla da hücre yaşlanmasına ve apoptoza yol açtığı görülmüştür [68, 69].

## 2.8. Glutasyon Redüktaz Enzimi

Glutasyon redüktaz (GR) enzimi, hücrenin antioksidan savunmasında önemli bir görev üstlenir. NADPH kullanarak, oksitlenmiş glutasyonu (GSSG) GSH'a çevirir. Böylece hücre içindeki dengeyi koruyarak hücrenin sağlıklı kalmasını sağlar [70, 71]. Yapılan çalışmalar, glutasyon redüktazın (GR) genellikle iki eş alt birimden (homodimer) oluştuğunu göstermiştir. Her alt birimde FAD ve NADPH'ye bağlanan bölgeler bulunmakta olup, bu iki alt birimin birleşim bölgesine yakın konumlanmış aktif bir bölge vardır [70, 72]. GR, hücrelerde önemli bir antioksidan olan GSH'yi hızla yenileyerek işlev görür. Böylece reaktif oksijen türlerini etkisiz hale getirir ve toksik maddelerin temizlenmesini sağlar [71].

Yaşlanan göz merceğinde glutatyon redüktaz aktivitesindeki azalma, serbest radikallerin yeterince temizlenememesine bağlı olarak katarakt gelişimine neden olabilir [73]. Ayrıca, yapılan hayvan çalışmalarında GR gen aktarımının böbrek dokusundaki oksidatif hasarı azaltabileceği de görülmüştür [74].



### 3. ÇALIŞMANIN AMACI

Ellagik asit, birçok meyve ve sebzelerde bulunmaktadır. Biyoflavonoid moleküler yapıya sahip bu molekülün metabolizma üzerine birçok pozitif etkileri vardır. Ellagik asitin metabolizma üzerine antikanserojen, antioksidan ve nörodejeneratif etkileri gibi birçok etkileri bilinmektedir. Fiziksel aktivite içerisinde yer alan akut kısa sürede yoğun egzersiz programı uygulanmasıdır. İnsanlar günlük hayatta ve spor yapan insanlar akut egzersize maruz kalabilmektedir. Bu çalışmada, akut egzersiz uygulanan sıçan karaciğer dokuları üzerine Ellagik asidin lipit peroksidasyon, antioksidan enzimler ve yağ asitleri üzerine etkileri çalışılmıştır.



## **4. MATERYAL VE METOD**

### **4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Çalışmada analizlerde kullanılan kimyasallar şunlardır: 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit, etanol, Tris-EDTA, EDTA disodyum tuzu, hidroklorik asit (HCl), tiyobarbitürik asit (TBA), triklorasetik asit (TCA), potasyum fosfat tamponu, indirgenmiş glutatyon (GSH) ve distile su.

### **4.2. Araştırmada Kullanılan Biyolojik Materyal**

Deneyisel uygulamalarda, erkek Sprague Dawley cinsi sıçanlardan elde edilen karaciğer dokuları kullanılmıştır.

### **4.3. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar**

Çalışmada kullanılan temel cihaz ve araçlar şunlardır: laboratuvar tipi homojenizatör, soğutmalı santrifüj cihazı, mikrolaka okuyucu, manyetik karıştırıcı, farklı hacimlerde otomatik pipetler, su banyosu, -80 °C derin dondurucu, çeşitli hacimlerde santrifüj tüpleri, endorff tüpleri, diseksiyon makası ve hassas elektronik terazi.

### **4.4. Deney Hayvanları ve DeneySEL Protokol**

Araştırmada kullanılan erkek Sprague Dawley sıçanlar, Adıyaman Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Etik kurul onayı aynı kurumdan alınmıştır (Etik Kurul No: 2024/014). Deney süresince sıçanlar 22–25 °C sıcaklıktaki ortamda, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde tutulmuş; özel plastik kafeslerde barındırılmıştır. Hayvanların yemleri paslanmaz çelik kaplarda, suları ise cam biberonlarla sağlanmıştır.

Deney 17 gün sürmüş ve toplamda 28 adet yetişkin erkek sıçan dört gruba ayrılarak kullanılmıştır. Her grup 7 sıçandan oluşmaktadır:

#### **Kontrol Grubu (K)**

#### **Ellagik Asit Grubu (E) – 15 mg/kg**

#### **Akut Egzersiz Grubu (A)**

#### **Akut Egzersiz + Ellagik Asit Grubu (AE)**

Ellagik asit uygulaması orogastrik yolla, her gün sabah saat 09:00'da 1 ml distile su içinde çözülerek 15 mg/kg dozunda, toplam 15 gün boyunca uygulanmıştır [Kara, E. 2019].

Egzersiz uygulanan gruplarda ellagik asit yine aynı doz ve yöntemle verildikten sonra, saat 14:00'te egzersiz protokolü gerçekleştirilmiştir.

Egzersize maruz bırakılacak gruplar, iki haftalık bir adaptasyon sürecine tabi tutulmuştur. Bu süreçte ilk hafta, sıçanlar haftada 3 gün boyunca 10 m/dak hızla ve eğimsiz koşu bandında günde 10 dakika koşturulmuştur. İkinci hafta, aynı sıklıkta fakat 20 m/dak hızla koşu uygulanmıştır. Alıştırma döneminden 24 saat sonra, sıçanlara üç aşamalı, toplam 60 dakika süren kısa süreli koşu egzersizi yaptırılmıştır [75].

**1. Aşama (0–5. dakika):** 15 m/dak hız, %0 eğim

**2. Aşama (5–10. dakika):** 23 m/dak hız, %0 eğim

**3. Aşama (10–60. dakika):** 25 m/dak hız, %5 eğim

Kontrol grubundaki sıçanlar, koşu bandının çevresel ve fiziksel etkilerine maruz kalmalarını sağlamak amacıyla, egzersiz yapılmaksızın 60 dakika boyunca hareketsiz koşu bandı üzerine yerleştirilmiştir.

DeneySEL sürecin tamamlanmasının ardından, tüm hayvanlara servikal dislokasyon uygulanarak karaciğer dokuları çıkarılmış ve biyokimyasal analizler yapılncaya kadar -80 °C'de saklanmıştır.

#### **4.5. Karaciğer Doku Enzim Aktivite Analizleri**

Karaciğer doku örneklerindeki enzim aktivite düzeyleri, mikropIaka okuyucu cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Ölçümler, nmol/dk/mg protein birimi üzerinden yapılmış ve her analiz üç tekrar halinde gerçekleştirilmiştir.

#### **4.6. Karaciğer Doku Örneklerinin Homojenizasyonu**

Doku örnekleri, homojenizatörde 5000 rpm'de 30 saniye süreyle parçalanmıştır. Homojenizasyon sırasında, tartılan doku miktarının dört katı hacminde 0.1 M, pH 7.4 potasyum fosfat tamponu kullanılmıştır. Elde edilen homojenatlar, 4 °C'de 16000 xg'de 20 dakika süreyle santrifüjlenmiştir. Enzim analizleri, elde edilen süpernatant fazdan yapılmıştır.

#### **4.7. GSH (Glutatyon) Düzeyinin Belirlenmesi**

GSH düzeyleri, Sedlak ve Lindsay (1968) tarafından tanımlanan yöntemle göre 412 nm dalga boyunda ölçülmüştür [76]. Örnekler, %50 TCA ile çöktürülerek 5 dakika boyunca 1000 xg'de santrifüjlenmiştir. Elde edilen süpernatanta 2 ml Tris-EDTA tamponu eklenmiş, 5 dakika sonra absorbans değerleri cihazda okunarak GSH miktarı hesaplanmıştır.

#### **4.8. GST (Glutatyon S-Transferaz) Enzim Aktivitesinin Ölçümü**

GST aktivitesi, Habig ve arkadaşlarının (1974) tarif ettiği yöntem doğrultusunda belirlenmiştir [77]. Analizde %96 etanol içinde hazırlanan CDNB substratı ve indirgenmiş GSH kofaktör olarak kullanılmış, reaksiyonlar 344 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

#### **4.9. MDA (Malondialdehit) Düzeyinin Ölçümü**

MDA düzeyleri, Placer ve arkadaşlarının (1996) geliştirdiği metoda göre belirlenmiştir [78]. Ölçümde, %0.375 TBA çözeltisi 0.25 N HCl içinde hazırlanmış, ayrıca %15'lik TCA çözeltisi kullanılmıştır. Reaksiyon sonunda oluşan MDA-TBA kompleksleri 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

#### **4.10. CES (Karboksilesteraz) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi**

CES enzim aktivitesi, substrat olarak p-nitrofenil asetat (PNPA) kullanılarak ölçülmüştür. Enzimatik reaksiyonlar 405 nm dalga boyuna ayarlanmış spektrofotometrede takip edilmiştir [79].

#### **4.11. AChE (Asetilkolinesteraz) Enzim Aktivite Ölçümü**

AChE aktivitesi, Ellman (1961) tarafından geliştirilen ve Özmen (1998) tarafından modifiye edilen yöntemle belirlenmiştir. Substrat olarak asetilkolin iodid, reaktif olarak ise DTNB (Ellman reaktifi) kullanılmıştır [80]. Her mikrokuyucuğa 10 µl süpernatant, 0.701 mM asetilkolin iodid ve 0.136 mM DTNB içeren 200 µl reaktif karışımı eklenmiş, absorbans değişimi 412 nm'de ölçülerek enzim aktivitesi hesaplanmıştır.

#### **4.12. Toplam Protein Düzeyinin Belirlenmesi**

Doku örneklerindeki toplam protein miktarları, Bradford (1976) yöntemi kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. [81].

#### **4.13. Karaciğer Dokularında Yağ Asidi Profili Analizi**

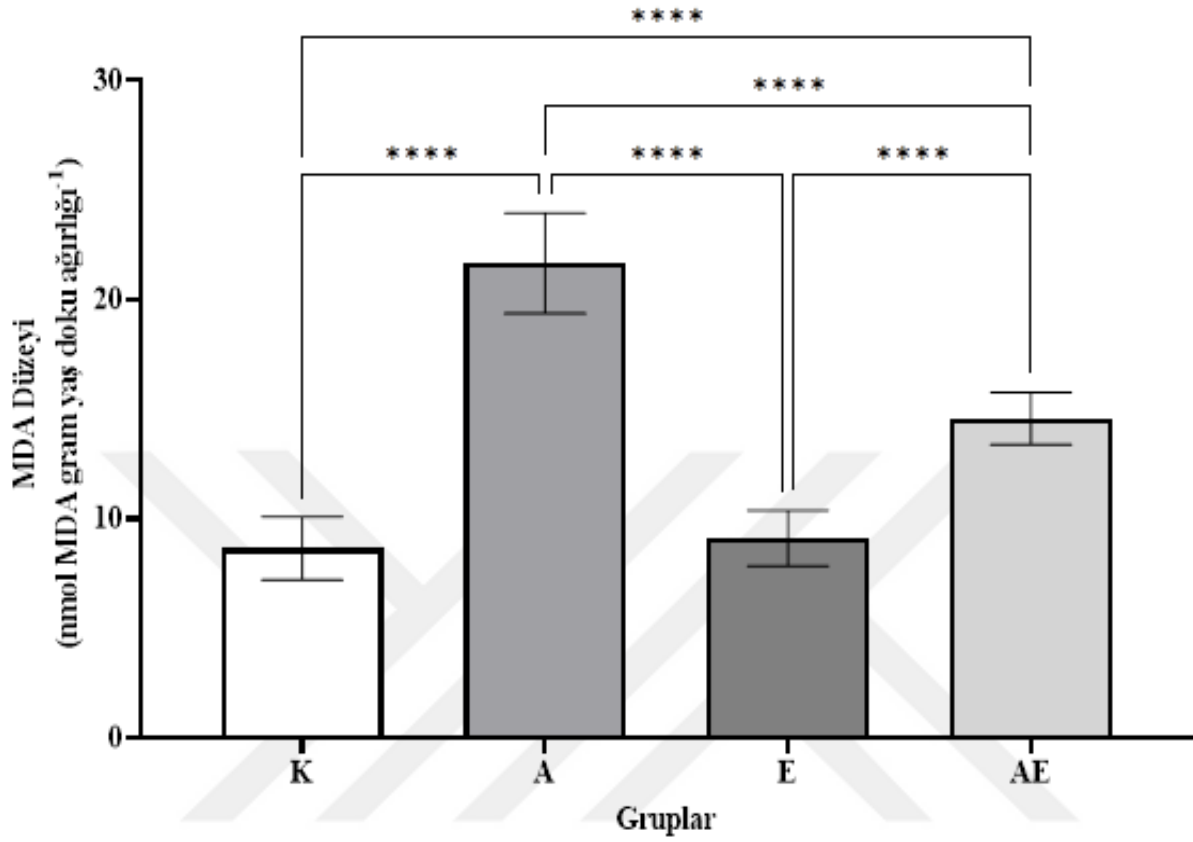
Karaciğer dokularından yağ asidi analizi için lipit ekstraksiyonu yapılmıştır. Bu amaçla, 1 gram doku örneği alınarak üzerine 3:2 (v/v) oranında hazırlanmış hekzan–izopropanol karışımından 5 ml eklenmiş ve homojenize edilmiştir. Santrifüjleme sonrası elde edilen üst faz metilasyona alınmıştır. Örnekler %2’lik metanol/sülfürik asit karışımından 5 ml eklenerek 50 °C’deki su banyosunda 15 saat bekletilmiştir. Ardından 5 ml %5 NaCl çözeltisi eklenmiş ve yağ asidi metil esterleri 5 ml hekzan ile ekstrakte edilmiştir. Faz ayrımını takiben üst faz alınmış ve üzerine 5 ml %2 potasyumbikarbonat çözeltisi eklenerek 4 saat bekletilmiştir.

Hekzan fazı alınarak uçurulmuş, kalan kısma 2 ml saf hekzan ilave edilmiştir. 1 ml’lik örnekler vial tüplere alınarak Shimadzu QP 2010 Ultra Gaz Kromatografisi cihazında, Teknokroma TR-CN100 (100 m × 0.25 mm × 0.20 µm) kolon kullanılarak analiz edilmiştir [82].

#### **4.14. İstatistiksel Analiz Degerlendirilmesi**

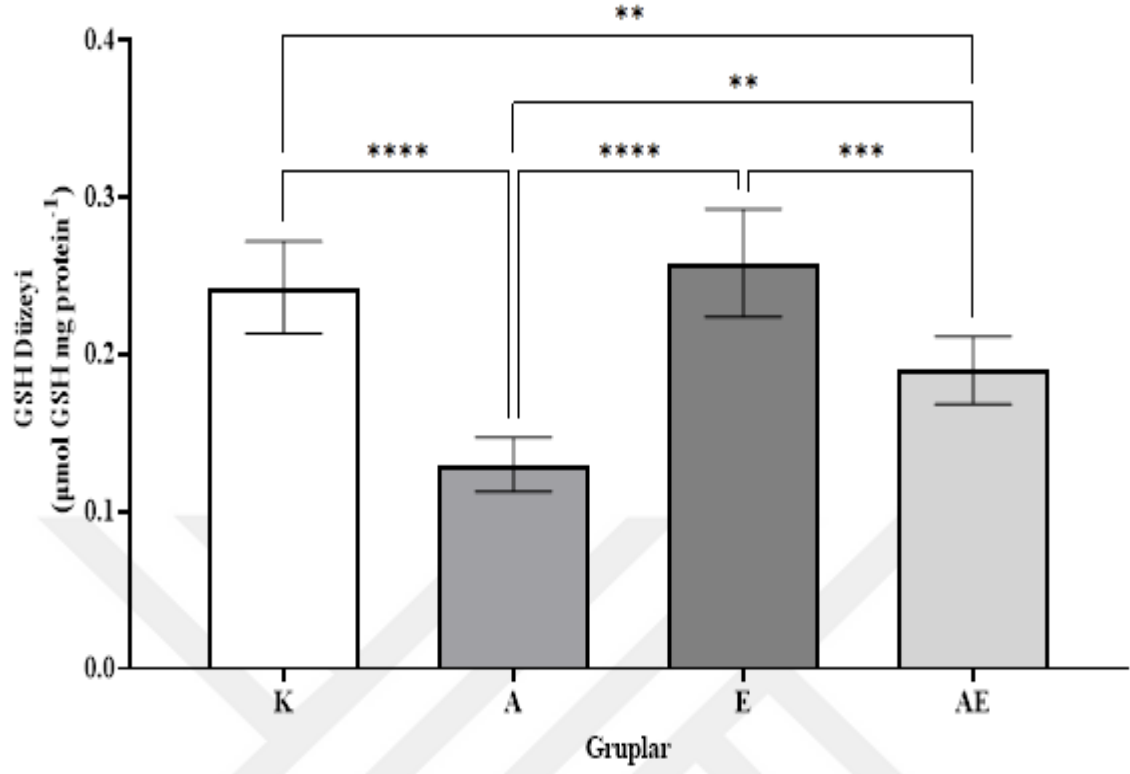
Dokularda tespiti yapılan biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması için SPSS 20,0 programı kullanılmıştır. Gruplar karşılaştırması ANOVA’da gerçekleştirilmiştir. Test olarak Tukey HSD testi kullanıldı ve standart hata alınmıştır.

## 5. BULGULAR



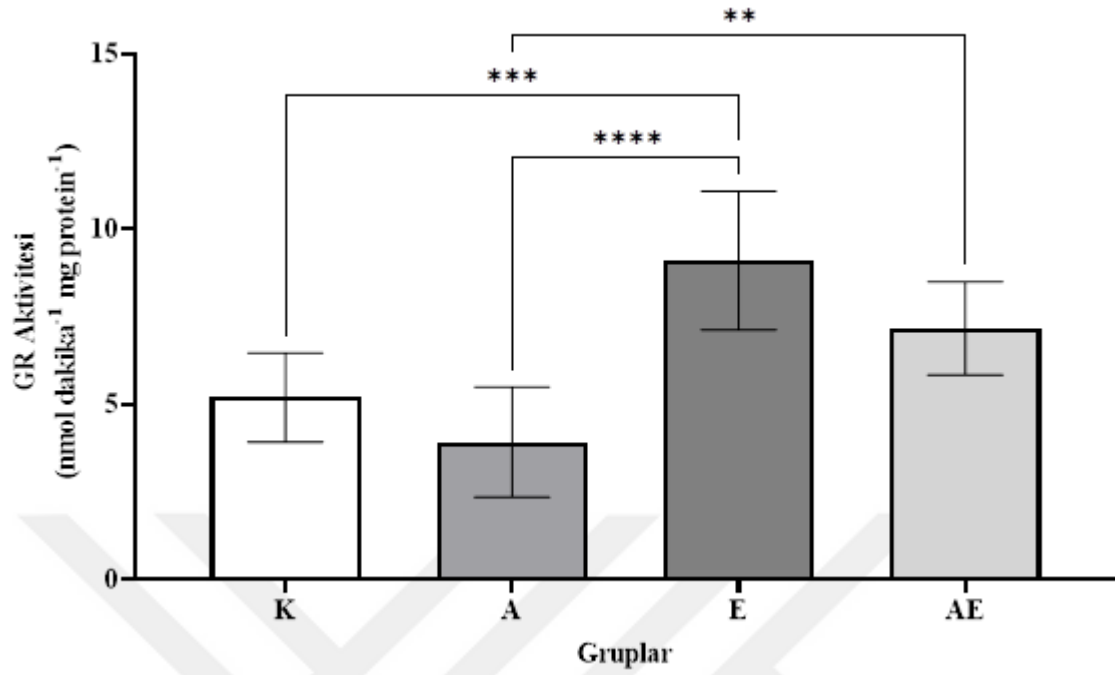
Şekil 5.1. Karaciğer dokusu MDA düzeyi

Karaciğer dokusu MDA düzeyi Şekil 5.1’de gösterilmiştir. K grubu MDA düzeyine göre A grubunda önemli düzeyde artış gösterdi. AE grubu MDA düzeyi A grubuna göre azaldı.



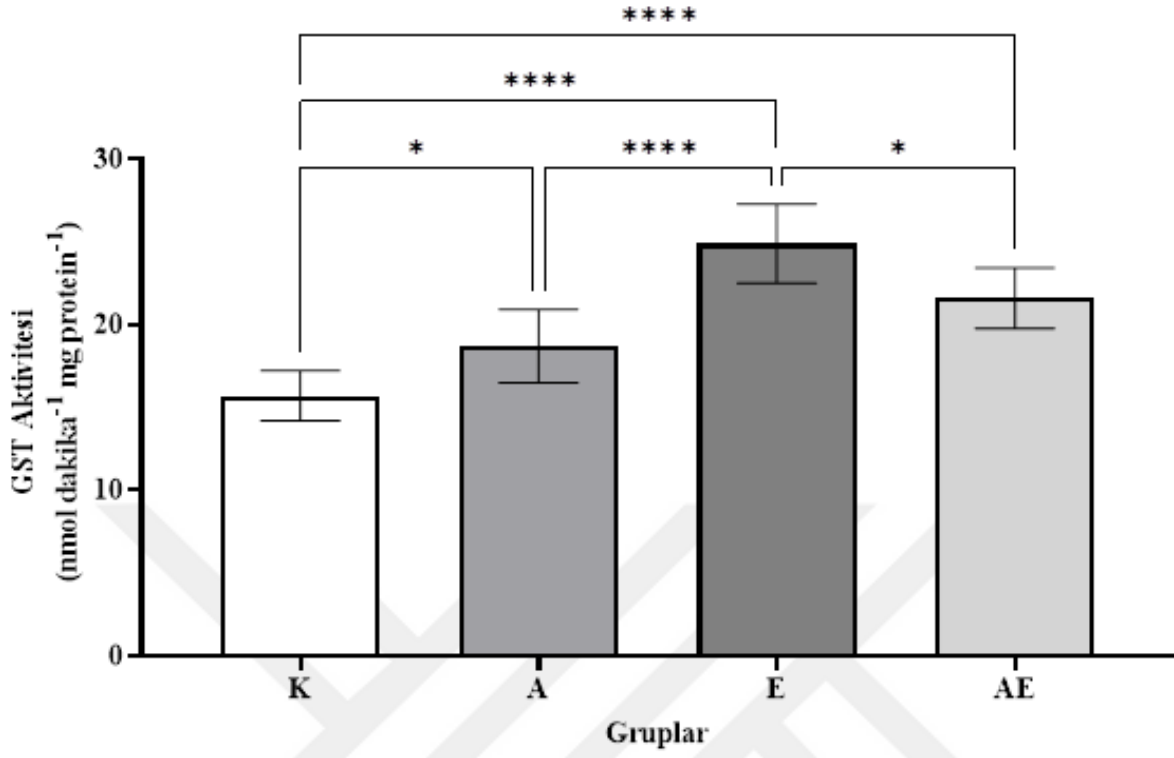
**Şekil 5.2.** *Karaciğer dokusu GSH düzeyi*

Karaciğer dokusu GSH düzeyi Şekil 5.2’de gösterilmiştir. K grubu GSH düzeyine göre A grubunda azaldı. A grubu GSH düzeyine göre AE grubunda arttı.



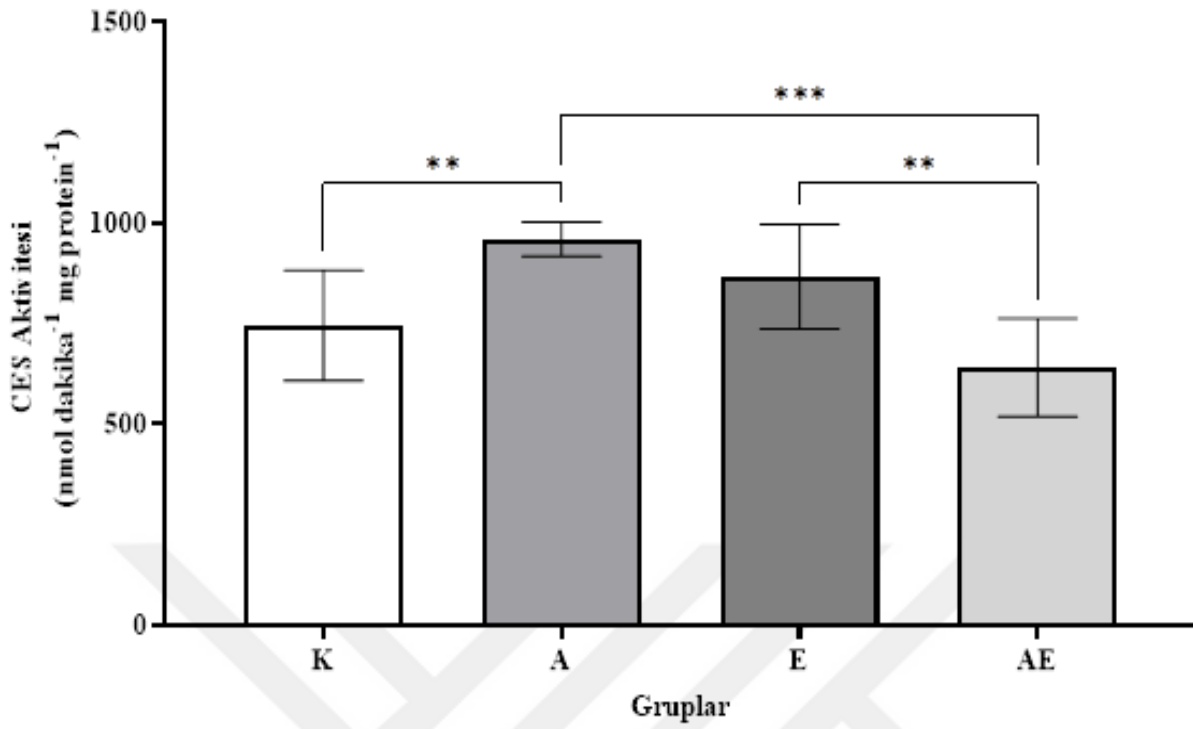
**Şekil 5.3.** Karaciğer dokusu GR enzim aktivite düzeyleri

Karaciğer dokusu GR enzim aktivite düzeyleri Şekil 5.3'te gösterilmiştir. K grubu GR enzim aktivite düzeyine göre A grubunda nispi azalma gözlenirken, E ve AE gruplarında istatistiksel olarak arttı. A grubu GR enzim aktivite düzeyine göre AE grubunda arttı.



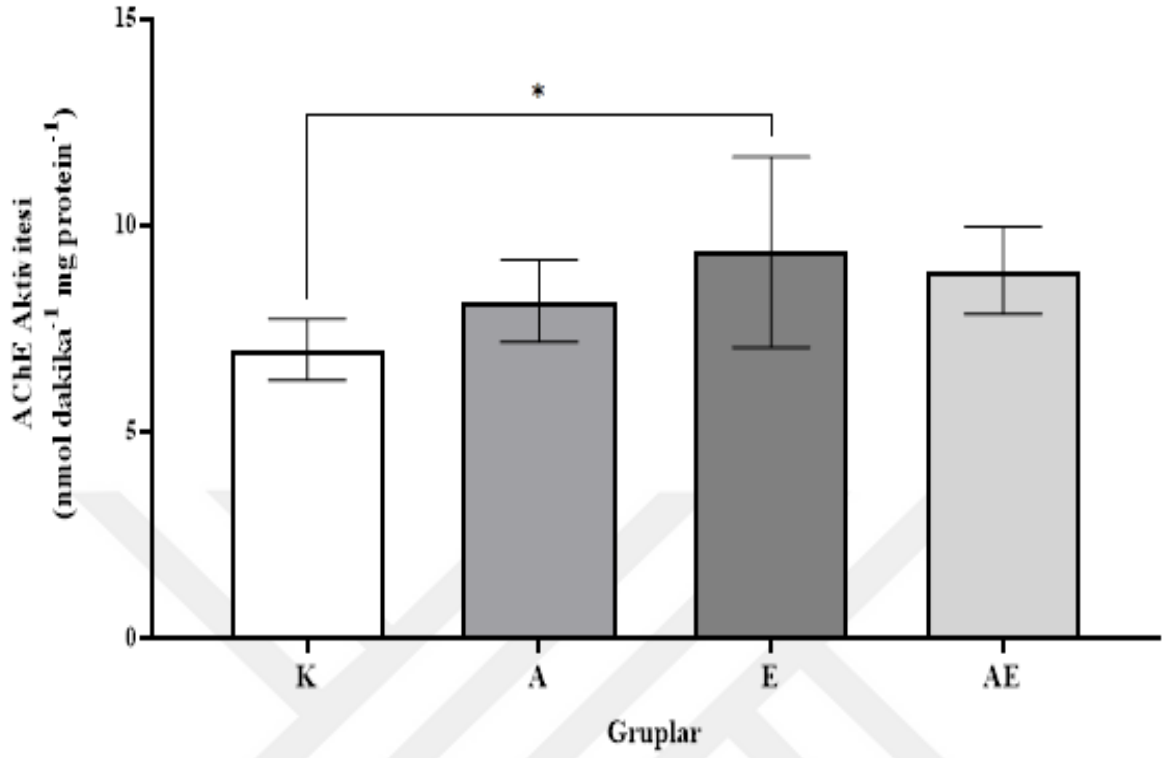
**Şekil 5.4.** Karaciğer dokusu GST enzim aktivite düzeyleri

Karaciğer dokusu GST enzim aktivite düzeyleri Şekil 5.4'te gösterilmiştir. K grubu GST enzim aktivite düzeyine göre A, E ve AE gruplarında arttı.



**Şekil 5.5.** *Karaciğer dokusu CES enzim aktivite düzeyi*

Karaciğer dokusu CES enzim aktivite düzeyi şekil 5.5'te gösterilmiştir. K grubu CES enzim aktivite düzeylerine göre A grubunda arttı. A grubu CES enzim aktivite düzeyine göre AE grubunda azaldı.



**Şekil 5.6.** Karaciğer dokusu AChE enzim aktivite düzeyi

Karaciğer dokusu AChE enzim aktivitesi Şekil 5.6'da gösterilmiştir. K grubu AChE enzim aktivitesine göre E grubunda artarken, A ve AE gruplarında nispi oranda artış saptandı.

**Tablo 5.1.** Akut egzersiz ve ellagik asit'in karaciğer dokusu yağ asit düzeyleri (%)

| Yağ asitleri | K                 | A                             | E                                | AE                               |
|--------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 10:0         | 0,015±0,0002      | 0,014±0,0001                  | <b>0,012±0,0003<sup>cy</sup></b> | <b>0,010±0,0007<sup>cz</sup></b> |
| 12:0         | 0,027±0,0007      | 0,028±0,0013                  | 0,029±0,0004                     | <b>0,019±0,0006<sup>cz</sup></b> |
| 14:0         | 0,26±0,006        | <b>0,19±0,009<sup>b</sup></b> | <b>0,21±0,013<sup>a</sup></b>    | <b>0,15±0,007<sup>cx</sup></b>   |
| 15:0         | 0,41±0,007        | <b>0,32±0,009<sup>c</sup></b> | <b>0,34±0,012<sup>b</sup></b>    | <b>0,24±0,014<sup>cz</sup></b>   |
| 16:0         | 19,48±0,19        | 18,22±0,33                    | 18,77±0,26                       | 18,78±0,52                       |
| 17:0         | 1,03±0,06         | 1,08±0,04                     | 1,06±0,05                        | 0,87±0,02                        |
| 18:0         | 22,27±0,15        | <b>24,26±0,09<sup>a</sup></b> | <b>24,16±0,41<sup>a</sup></b>    | <b>24,66±0,62<sup>b</sup></b>    |
| 20:0         | 0,11±0,005        | 0,10±0,006                    | 0,10±0,006                       | <b>0,07±0,005<sup>b</sup></b>    |
| 22:0         | 0,041±0,003       | 0,037±0,004                   | 0,045±0,003                      | 0,027±0,002                      |
| 24:0         | 0,12±0,013        | 0,12±0,004                    | 0,14±0,014                       | 0,09±0,003                       |
| ΣSFA         | <b>43,76±0,95</b> | <b>44,36±0,89</b>             | <b>44,86±1,12</b>                | <b>44,91±1,05</b>                |
| 16:1         | 0,39±0,005        | 0,34±0,006                    | 0,35±0,014                       | 0,35±0,022                       |
| 18:1n9t      | 0,030±0,003       | 0,025±0,002                   | 0,026±0,001                      | 0,026±0,001                      |
| 18:1n9c      | 4,87±0,14         | 4,66±0,12                     | 4,51±0,21                        | 4,50±0,22                        |
| 20:1n9       | 0,27±0,007        | 0,26±0,010                    | <b>0,22±0,004<sup>cx</sup></b>   | <b>0,18±0,009<sup>cz</sup></b>   |
| 22:1n9       | 0,023±0,006       | 0,012±0,001                   | 0,023±0,003                      | 0,013±0,001                      |
| 24:1         | 0,02±0,003        | 0,03±0,003                    | 0,02±0,002                       | 0,02±0,002                       |
| ΣMUFA        | <b>5,60±0,23</b>  | <b>5,32±0,19</b>              | <b>5,14±0,28</b>                 | <b>5,08±0,26</b>                 |
| 18:2n6c      | 15,65±0,23        | 15,66±0,13                    | 15,58±0,27                       | 16,10±0,31                       |
| 18:3n6       | 0,10±0,003        | 0,11±0,003                    | <b>0,08±0,004<sup>ay</sup></b>   | <b>0,13±0,004<sup>cx</sup></b>   |
| 18:3n3       | 0,54±0,019        | <b>0,44±0,004<sup>b</sup></b> | <b>0,40±0,013<sup>c</sup></b>    | <b>0,43±0,020<sup>c</sup></b>    |
| 20:2n6       | 0,99±0,03         | 0,94±0,06                     | <b>0,76±0,03<sup>a</sup></b>     | <b>0,61±0,03<sup>cz</sup></b>    |
| 20:3n6       | 0,64±0,03         | 0,68±0,02                     | 0,72±0,01                        | 0,62±0,01                        |
| 20:3n3       | 0,056±0,004       | 0,046±0,007                   | 0,027±0,002                      | 0,040±0,006                      |
| 20:4n6       | 27,15±0,09        | 27,55±0,30                    | 27,46±0,32                       | 27,05±0,26                       |
| 20:5n3       | 0,10±0,017        | 0,10±0,016                    | 0,09±0,013                       | 0,11±0,015                       |
| 22:6n3       | 5,42±0,17         | 4,80±0,15                     | 4,93±0,16                        | 4,92±0,26                        |
| ΣPUFA        | <b>50,64±1,12</b> | <b>50,32±1,45</b>             | <b>50,04±1,21</b>                | <b>50,01±1,32</b>                |
| ΣUSFA        | <b>56,24±1,40</b> | <b>55,64±1,75</b>             | <b>55,14±1,43</b>                | <b>55,09±1,31</b>                |

K grubuna göre karşılaştırma. a: p<0.05, b: p<0.01, c:p<0.001

A grubuna göre karşılaştırma. x: p<0.05, y: p<0.01, z:p<0.001

K grubu 10:0 yağ asit düzeyine göre E ve AE gruplarında azaldı. K grubu 12:0 yağ asit düzeyine göre AE grubunda azaldı. K grubu 14:0 yağ asit düzeyine göre tüm gruplarda azaldı. K grubu 18:0 yağ asit düzeyine diğer gruplarda arttı. K grubu 18:3n3 yağ asidi düzeyine göre diğer gruplarda azaldı. Tüm grupların  $\Sigma$ SFA,  $\Sigma$ USFA,  $\Sigma$ PUFa,  $\Sigma$ MUFA düzeyleri arasında istatistiksel fark gözlenmedi.



## 6. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, akut egzersiz yaptırılan erkek Spaque Dawley sıçan karaciğer dokuları üzerine antioksidan moleküllerden ellagik asitin antioksidan enzimler ve yağ asitleri üzerine etkileri araştırıldı. Deneysel araştırmada lipit peroksidasyon ürünü olan MDA, antioksidan parametrelerden GSH, GR, GST, CES ve AChE düzeyleri araştırıldı.

Deneysel çalışma modellerinden akut, kronik, aerobik ve anaerobik egzersiz çeşitleri prosedür olarak çalışılmaktadır. Çalışmanın amacına uygun seçilen bu egzersiz çeşitlerinden en etken faktörler içerisinde süre, koşu hızı ve kullanılan cihazın özellikleri ön plana çıkmaktadır. Ayrıca, egzersizin faydalı veya zararlı etkileri oluşturmak egzersiz çeşidine bağlıdır. Metabolizmada zararlı etkileri oluşturmada kullanılan egzersiz çeşitlerinden biri de akut egzersiz programıdır. Bu egzersiz uzun süreli olmayan yoğun egzersiz olarak tanımlanmıştır. Akut egzersiz metabolizmada oksidatif stresi artırır. Oksidatif stres hücrelerde serbest radikal salınımını artırır ve hücrede tahribatlar olmaya başlar [83, 84].

Araştırmada akut egzersiz programı olarak sıçanlar 2 hafta koşu alıştırmaya çalışması yapıldı. Birinci haftada sıçanlar 10 dak., haftada 3 gün 10m/dak. Hız, % 0 eğimde koşturuldu. İkinci hafta da ise 10 dk. Haftada 3 gün 20 m/dk., % 0 eğimle alıştırmaya safhası tamamlandı. Bu aşamadan bir gün sonra üç aşamada sıçanlar koşturularak (15m/dak., %0 eğim 5 dak., 23m/dak. %0 eğim 10 dak. Ve 25m/dak., %5 eğimle 60 dak.) araştırma tamamlandı.

Musavi ve ark yaptıkları çalışmada <16m/dak hızlarda egzersiz yaptırılan sıçan dokularının metabolizma faaliyetlerine adaptasyon gönderdiği, daha yüksek hızlarda ise kas, karaciğer ve serumlarda oksidatif strese neden olduğu rapor edilmiştir. Bu araştırmada kullanılan koşu protokolünün yukarıda belirtilen çalışma şartlarına uygunluğu görülmektedir. Akut egzersiz için 25m/dak. Sıçanların maruz kaldığı durumda, karaciğer dokularında yüksek MDA düzeyi tespit edildi. Ayrıca, akut egzersiz yaptırılan sıçan karaciğer dokularında GSH düzeylerinin düştüğü görüldü. Metabolizma ağır egzersizlere maruz kalırsa oksijen tüketimi artar [85]. Bu radikaller oksijen radikalleri ve hidroksi radikalleridir [86]. Bu radikaller doku hücrelerinde lipit peroksidasyonu artırır [87]. Araştırmada kullanılan akut egzersiz programındaki oluşturulan olumsuz etkiler sıçan karaciğer dokularında belirgin bir şekilde ortaya çıkmıştır. Hücre içerisinde artan serbest radikalin oluşturduğu oksidatif strese karşı hücrelerdeki antioksidan molekül ve antioksidan enzim savunmaya geçer. Bu zararlı etkiyi gidermede GSH molekülünün yanısıra SOD, CAT, GPx ve GR gibi antioksidan enzimler görev alır [88, 89].

Araştırmada en önemli sonuçlardan biri GR enzim aktivitesindeki değişimlerdir. Akut egzersiz grubu GR enzim aktivite düzeyi kontrol grubuna göre nispi oranda azalmasına karşın kombinasyonlu grupta istatistiksel olarak arttığı gözlenmiştir. Ellagik asit grubu GR enzim aktivitesi en yüksek düzeyde çıktığı tespit edildi. Araştırmada, akut egzersiz grubu GST ve CES enzim aktiviteleri kontrol grubuna göre yüksek çıktığı gözlemlendi.

GST ve CES enzimleri toksite maddelerin atılımında ve oksidasyon ürünlerin inhibasyonunda görev alan detoksifikasyon enzimlerdendir [90, 91]. Akut egzersiz sonucu CES ve GST enzim aktivitelerinin artmasını, hücre içerisinde oluşan radikallerin aktivasyonlarını engellemek için hücre içerisinde bu enzimlerin aktivitesinin artmasına bağlayabiliriz.

Akut egzersiz yaptırılan sıçan karaciğer dokularında SOD, Kat ve GST enzim aktivitelerinin azaldığı, lipid peroksidasyonun arttığı rapor edilmiştir [92-95]. Başka bir çalışmada, akut egzersizin sıçan karaciğer dokularında GR, GPx, GST enzim aktivitelerinin kontrol grubuna yakın değerlerde çıktığı, ancak brokoli diyeti özütü diyeti verilen kombinasyonlu grupta bu enzim aktivitelerinin arttığı bildirilmiştir [96].

Karabuğday ekstratının akut egzersiz oluşturulan sıçan karaciğer dokuları üzerine etkileri çalışmasında ise bu ekstratın MDA düzeyini düşürdüğü, SOD, KAT, GR ve GPx enzim aktivitelerini düzelttiği belirtilmiştir [97].

Akut egzersiz koşu protokolü aynı olan başka bir çalışmada akut egzersiz oluşturulan sıçan karaciğer dokularında Naringin'in etkisi araştırılmıştır. Akut egzersizin MDA düzeyini artırdığı, GSH, GR ve GST seviyelerini azalttığı rapor edilmiştir. Ayrıca, akut egzersiz grubu CES ve AChE enzim aktivitelerini önemli düzeyde artırdığı bildirilmiştir [86].Yaptıkları çalışmada ise, akut egzersizin koşu protokolünün, bu araştırmadaki metotla aynı olduğunu tespit ettik.

Daban ve ark. Akut egzersiz yaptırılan sıçanların karaciğer dokularında siyah havuç suyunun etkinliğini araştırmışlardır. Sonuçlarına göre, akut egzersizin sıçan karaciğer dokularında MDA, AChE, GST ve CES enzim aktivite düzeylerini azalttığını bildirmişlerdir [98].

Çalışmada, kontrol grubu 14:0 ve 15:0 yağ asitleri düzeylerine göre gruplarda azalma tespit edilirken, kontrol grubu 18:0 yağ asit düzeyine göre diğer gruplarda arttığı gözlemlendi. Kontrol grubu 18:3n3 yağ asidi düzeyine göre diğer gruplarda azalma tespit edildi. Tüm grupların  $\sum$ PUFA,  $\sum$ MUFA,  $\sum$ SFA ve  $\sum$ USFA düzeyleri arasında istatistiksel fark gözlenmedi.

Çalışmada akut egzersiz yaptırılan karaciğer dokularında yağ asitleri düzeyleri genel olarak incelendiğinde majör ve önemli yağ asitlerinde farklılıkların olmadığı gözlemlendi. Akut ve kronik egzersiz çeşitlerinin lipid bileşenleri üzerine değişimlere neden olduğu bildirilmiştir [99]. Ancak, egzersiz çeşidi ve süresinin metabolizmadaki dokuların yağ asidi bileşenlere etkileri farklıdır. Petridou ve ark. Yaptıkları çalışmada, 8 hafta akut egzersiz yaptırılan sıçan karaciğer dokularının yağ asitleri kompozisyonlarında önemli değişikliklerin olmadığını, ancak sıçan kas ve yağ dokularında önemli değişikliklerin olduğunu rapor etmişlerdir [100]. Sonuç olarak, bu tez çalışmasında, akut egzersizin oluşturduğu strese karşı ellagik asitin antioksidant enzimler, lipid peroksidasyon üzerine pozitif etkileri gözlemlendi. Yağ asitlerindeki farklılığın gözlenebilmesi için akut egzersiz protokolünün ve süresinin önemli olduğunu, bunun yanı sıra araştırmada birçok bağlantılı dokuların bir arada çalışılması gerekliliğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, ellagik asit içeren meyve ve sebzelerin kullanılmasının egzersiz çalışmalarında olumlu etkiler oluşturabileceğini ve gelecekte yapılması planlanan bilimsel çalışmalara ışık tutabileceğini söyleyebiliriz.

## KAYNAKÇA

1. Brett, L., Traynor, V., and Stapley, P. (2016). "Effects of physical exercise on health and well-being of individuals living with dementia in nursing homes: a systematic review". *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(2), 104–116. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.08.016>
2. Papoutsis, Z., Kassi, E., Tsiapara, A., Fokialakis, N., Chrousos, G., and Moutsatsou, P. (2005). "Evaluation of estrogenic/antiestrogenic activity of ellagic acid via the estrogen receptor subtypes ER $\alpha$  and ER $\beta$ ". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(20), 7715–7720. <https://doi.org/10.1021/jf0510539>
3. Liu, Y., Huang, H., Sheu, S., Liu, Y., Lee, I., Chiang, S., ... and Lin, A. (2023). "Oral ellagic acid attenuated LPS-induced neuroinflammation in rat brain: MEK1 interaction and M2 microglial polarization". *Experimental Biology and Medicine*, 248(7), 656–664. <https://doi.org/10.1177/15353702231182230>
4. Chen, S., Kuang, Z., and Wang, Z. (2016). "Neuroprotective effects of ellagic acid on neonatal hypoxic brain injury via inhibition of inflammatory mediators and down-regulation of JNK/p38 MAPK activation". *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(2), 241. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i2.4>
5. Stout, N., Baima, J., Swisher, A., Winters-Stone, K., and Welsh, J. (2017). "A systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005-2017)". *PMVeR*, 9(9S2). <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.07.074>
6. Stene, G., Helbostad, J., Balstad, T., Riphagen, I., Kaasa, S., and Oldervoll, L. (2013). "Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment—a systematic review". *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88(3), 573–593. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.001>
7. Saragih, I., Yang, Y., Saragih, I., Batubara, S., and Lin, C. (2021). "Effects of resistance bands exercise for frail older adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies". *Journal of Clinical Nursing*, 31(1–2), 43–61. <https://doi.org/10.1111/jocn.15950>
8. Beckwée, D., Delaere, A., Aelbrecht, S., Baert, V., Beaudart, C., Bruyère, O., ... and Bautmans, I. (2019). "Exercise interventions for the prevention and treatment of sarcopenia: a systematic umbrella review". *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 23(6), 494–502. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1196-8>
9. Lefferts, W., Davis, M., and Valentine, R. (2022). "Exercise as an aging mimetic: a new perspective on the mechanisms behind exercise as preventive medicine against age-related chronic disease". *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.866792>

10. Gleeson, M., Bishop, N., Stensel, D., Lindley, M., Mastana, S., and Nimmo, M. (2011). "The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease". *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 607–615. <https://doi.org/10.1038/nri3041>
11. Padilha, C., Souza, R., Grossl, F. S., Gauer, A. P. M., de Sá, C. A., and Rodrigues-Junior, S. A. (2023). "Physical exercise and its effects on people with Parkinson's disease: Umbrella review". *PLoS ONE*, 18(11), Article e0293826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293826>
12. Petronilho, A., Góis, M., Sakaguchi, C., Frade, M., Roscani, M., and Catai, A. (2023). "Effects of physical exercise on left ventricular function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review". *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 36. <https://doi.org/10.36660/ijcs.20220020>
13. Salar, L., and Sahar, J. (2020). "Effects of physical exercises on peripheral neuropathy sensation in patients with type 2 diabetes". *Asian Community Health Nursing Research*, 11. <https://doi.org/10.29253/achnr.2020.21145>
14. Evenson, K., Barakat, R., Brown, W., Dargent-Molina, P., Haruna, M., Mikkelsen, E., ... and Yeo, S. (2013). "Guidelines for physical activity during pregnancy". *American Journal of Lifestyle Medicine*, 8(2), 102–121. <https://doi.org/10.1177/1559827613498204>
15. Seo, D., Lee, S., Kim, N., Ko, K., Rhee, B., and Han, J. (2014). "Humanized animal exercise model for clinical implication". *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, 466(9), 1673–1687. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1496-0>
16. Huang, C., McAllister, M., Slusher, A., Webb, H., Mock, J., and Acevedo, E. (2015). "Obesity-related oxidative stress: the impact of physical activity and diet manipulation". *Sports Medicine—Open*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/s40798-015-0031-y>
17. Durkalec-Michalski, K., Nowaczyk, P., Adrian, J., Kamińska, J., and Podgórski, T. (2020). "The influence of progressive-chronic and acute sodium bicarbonate supplementation on anaerobic power and specific performance in team sports: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study". *Nutrition ve Metabolism*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00457-9>
18. Ammar, A., Trabelsi, K., Boukhris, O., Glenn, J., Bott, N., Masmoudi, L., ... and Abed, K. (2020). "Effects of aerobic-, anaerobic- and combined-based exercises on plasma oxidative stress biomarkers in healthy untrained young adults". *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(7), 2601. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072601>
19. Smith, N., Scott, B., Girard, O., and Peiffer, J. (2021). "Aerobic training with blood flow restriction for endurance athletes: potential benefits and considerations of implementation". *The Journal of Strength and Conditioning Research*, 36(12), 3541–3550. <https://doi.org/10.1519/jsc.0000000000004079>

20. Kasapis, C., and Thompson, P. (2005). "The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers". *Journal of the American College of Cardiology*, 45(10), 1563–1569. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.077>
21. Wen, H.-J., Tsai, C.-L., Kuo, C.-Y., and Chang, Y.-K. (2020). "Acute exercise enhances subsequent emotional memory by increasing brain-derived neurotrophic factor levels and hippocampal activity". *Brain Sciences*, 10(11), 767. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110767>
22. Snigdha, S., Rivera, C., Milgram, N., and Cotman, C. (2014). "Exercise enhances memory consolidation in the aging brain". *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00003>
23. Heijer, A., Groen, Y., Tucha, L., Fuermaier, A., Koerts, J., Lange, K., ... and Tucha, O. (2016). "Sweat it out? The effects of physical exercise on cognition and behavior in children and adults with ADHD: A systematic literature review". *Journal of Neural Transmission*, 124(S1), 3–26. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1593-7>
24. Brownstein, C., Millet, G., and Thomas, K. (2020). "Neuromuscular responses to fatiguing locomotor exercise". *Acta Physiologica*, 231(2). <https://doi.org/10.1111/apha.13533>
25. Arab, S., Firouzabadi, M., Gholami, A., and Haydari, M. (2023). "The effect of ellagic acid on physiological traits of plants grown from normal and aged soybean seeds". <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3333412/v1>
26. Sanjaya, I., and Wanita, D. (2019). "Determination of ellagic acid compound activity as anti breast cancer". <https://doi.org/10.2991/snk-19.2019.19>
27. Yang, B., Kortensniemi, M., Liu, P., Karonen, M., and Salminen, J. (2012). "Analysis of hydrolyzable tannins and other phenolic compounds in emblic leafflower (*Phyllanthus emblica* L.) fruits by high performance liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(35), 8672–8683. <https://doi.org/10.1021/jf302925v>
28. Rommel, A., and Wrolstad, R. (1993). "Ellagic acid content of red raspberry juice as influenced by cultivar, processing, and environmental factors". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 41(11), 1951–1960. <https://doi.org/10.1021/jf00035a026>
29. Park, S., Kim, J., Lee, E., Han, S., Gong, J., Kang, M., ... and Kang, Y. (2011). "Dietary ellagic acid attenuates oxidized LDL uptake and stimulates cholesterol efflux in murine macrophages". *Journal of Nutrition*, 141(11), 1931–1937. <https://doi.org/10.3945/jn.111.144816>
30. Zafrilla, P., Ferreres, F., and Tomás-Barberán, F. (2001). "Effect of processing and storage on the antioxidant ellagic acid derivatives and flavonoids of red raspberry (*Rubus idaeus*) jams". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(8), 3651–3655. <https://doi.org/10.1021/jf010192x>

31. Osawa, T., Ide, A., Su, J., and Namiki, M. (1987). "Inhibition of in vitro lipid peroxidation by ellagic acid". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 35(5), 808–812. <https://doi.org/10.1021/jf00077a042>
32. Duckworth, C., Stutts, J., Clatterbuck, K., and Nosoudi, N. (2023). "Effect of ellagic acid and retinoic acid on collagen and elastin production by human dermal fibroblasts". *Bio-Medical Materials and Engineering*, 34(5), 473–480. <https://doi.org/10.3233/bme-230007>
33. Cerdá, B., Periago, P., Espín, J., and Tomás-Barberán, F. (2005). "Identification of urolithin A as a metabolite produced by human colon microflora from ellagic acid and related compounds". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(14), 5571–5576. <https://doi.org/10.1021/jf050384i>
34. Choi, I., and Lee, P. (2012). "Doubly selective multiple quantum chemical shift imaging and T1 relaxation time measurement of glutathione (GSH) in the human brain in vivo". *NMR in Biomedicine*, 26(1), 28–34. <https://doi.org/10.1002/nbm.2815>
35. Owen, J., and Butterfield, D. (2010). "Measurement of oxidized/reduced glutathione ratio (pp. 269–277)". [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-756-3\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-756-3_18)
36. Aoyama, K., and Nakaki, T. (2013). "Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration". *International Journal of Molecular Sciences*, 14(10), 21021–21044. <https://doi.org/10.3390/ijms141021021>
37. Maffi, S., Rathinam, M., Cherian, P., Pate, W., Hamby-Mason, R., Schenker, S., ... and Henderson, G. (2007). "Glutathione content as a potential mediator of the vulnerability of cultured fetal cortical neurons to ethanol-induced apoptosis". *Journal of Neuroscience Research*, 86(5), 1064–1076. <https://doi.org/10.1002/jnr.21562>
38. Saharan, S., and Mandal, P. (2014). "The emerging role of glutathione in Alzheimer's disease". *Journal of Alzheimer's Disease*, 40(3), 519–529. <https://doi.org/10.3233/jad-132483>
39. Boyd-Kimball, D., Sultana, R., Abdul, H., and Butterfield, D. (2005). "T-glutamylcysteine ethyl ester-induced up-regulation of glutathione protects neurons against  $\alpha\beta(1-42)$ -mediated oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease". *Journal of Neuroscience Research*, 79(5), 700–706. <https://doi.org/10.1002/jnr.20394>
40. Choi, I., Lee, P., Denney, D., and Lynch, S. (2010). "Lower levels of glutathione in the brains of secondary progressive multiple sclerosis patients measured by  $^1\text{H}$  magnetic resonance chemical shift imaging at 3 T". *Multiple Sclerosis Journal*, 17(3), 289–296. <https://doi.org/10.1177/1352458510384010>

41. Hsu, T., Huang, C., Huang, C., Huang, M., Yeh, C., Chao, T., ... and Bamodu, O. (2019). "Targeting FAT1 inhibits carcinogenesis, induces oxidative stress and enhances cisplatin sensitivity through deregulation of LRP5/Wnt2/GSS signaling axis in oral squamous cell carcinoma". *Cancers*, 11(12), 1883. <https://doi.org/10.3390/cancers11121883>
42. Rosa, S., Zaretsky, M., Dubs, J., Roederer, M., Anderson, M., Green, A., ... and Herzenberg, L. (2000). "N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection". *European Journal of Clinical Investigation*, 30(10), 915–929. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00736.x>
43. Choi, J., Liu, R., Kundu, R., Sangiorgi, F., Wu, W., Maxson, R., ... and Forman, H. (2000). "Molecular mechanism of decreased glutathione content in human immunodeficiency virus type 1 Tat-transgenic mice". *Journal of Biological Chemistry*, 275(5), 3693–3698. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.5.3693>
44. Mazari, A., Zhang, L., Ye, Z., Zhang, J., Tew, K., and Townsend, D. (2023). "The multifaceted role of glutathione S-transferases in health and disease". *Biomolecules*, 13(4), 688. <https://doi.org/10.3390/biom13040688>
45. Ilio, C., Aceto, A., Boccio, G., Casalone, E., Pennelli, A., and Federici, G. (1988). "Purification and characterization of five forms of glutathione transferase from human uterus". *European Journal of Biochemistry*, 171(3), 491–496.
46. Letelier, M., Molina-Berrios, A., Cortés-Troncoso, J., Jara-Sandoval, J., Müller-Sepúlveda, A., and Aracena-Parks, P. (2009). "Comparative effects of superoxide anion and hydrogen peroxide on microsomal and cytosolic glutathione S-transferase activities of rat liver". *Biological Trace Element Research*, 134(2), 203–211. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8461-7>
47. Klusek, J., Głuszek, S., and Klusek, J. (2014). "Review GST genes polymorphisms and the risk of colorectal cancer development". *Współczesna Onkologia*, 4, 219–221. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.41388>
48. Listowsky, I. (2005). "Proposed intracellular regulatory functions of glutathione transferases by recognition and binding to S-glutathiolated proteins". *Journal of Peptide Research*, 65(1), 42–46. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.2004.00209.x>
49. Laizure, S., Herring, V., Hu, Z., Witbrodt, K., and Parker, R. (2013). "The role of human carboxylesterases in drug metabolism: have we overlooked their importance?". *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 33(2), 210–222. <https://doi.org/10.1002/phar.1194>
50. Xie, M., Yang, D., Liu, L., Xue, B., and Yan, B. (2002). "Human and rodent carboxylesterases: immunorelatedness, overlapping substrate specificity, differential sensitivity to serine enzyme inhibitors, and tumor-related expression". *Drug Metabolism and Disposition*, 30(5), 541–547. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.5.541>

51. Wallace, T., Kodsí, E., Langston, T., Gergis, M., and Grogan, W. (2001). "Mutation of residues 423 (Met/Ile), 444 (Thr/Met), and 506 (Asn/Ser) confer cholesteryl esterase activity on rat lung carboxylesterase". *Journal of Biological Chemistry*, 276(35), 33165–33174. <https://doi.org/10.1074/jbc.M105644200>
52. Yang, D., Li, Y., Yuan, X., Matoney, L., and Yan, B. (2001). "Regulation of rat carboxylesterase expression by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): a dose-dependent decrease in mRNA levels but a biphasic change in protein levels and activity". *Toxicological Sciences*, 64(1), 20–27. <https://doi.org/10.1093/toxsci/64.1.20>
53. Feng, X., and Liu, N. (2020). "Functional analyses of house fly carboxylesterases involved in insecticide resistance". *Frontiers in Physiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.595009>
54. Soreq, H., and Seidman, S. (2001). "Acetylcholinesterase — new roles for an old actor". *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4), 294–302. <https://doi.org/10.1038/35067589>
55. Kryger, G., Harel, M., Giles, K., Toker, L., Velan, B., Lazar, A., ... and Sussman, J. (2000). "Structures of recombinant native and E202Q mutant human acetylcholinesterase complexed with the snake-venom toxin fasciculin-II". *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, 56(11), 1385–1394. <https://doi.org/10.1107/S0907444900010659>
56. Felder, C., Harel, M., Silman, I., and Sussman, J. (2002). "Structure of a complex of the potent and specific inhibitor BW284c51 with *Torpedo californica* acetylcholinesterase". *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, 58(10), 1765–1771. <https://doi.org/10.1107/S0907444902011642>
57. Thullberty, M., Cox, H., Schule, T., Thompson, C., and George, K. (2005). "Differential localization of acetylcholinesterase in neuronal and non-neuronal cells". *Journal of Cellular Biochemistry*, 96(3), 599–610. <https://doi.org/10.1002/jcb.20530>
58. Miciński, B., Jana, B., and Całka, J. (2022). "Uterine inflammation changes the expression of cholinergic neurotransmitters and decreases the population of AChE-positive, uterus-innervating neurons in the paracervical ganglion of sexually mature gilts". *Animals*, 12(13), 1676. <https://doi.org/10.3390/ani12131676>
59. Dong, H., Xiang, Y., Farchi, N., Ju, W., Wu, Y., Chen, L., ... and Lu, W. (2004). "Excessive expression of acetylcholinesterase impairs glutamatergic synaptogenesis in hippocampal neurons". *Journal of Neuroscience*, 24(41), 8950–8960. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2106-04.2004>
60. Tugrak, M., Gül, H., and Gülçin, İ. (2020). "Acetylcholinesterase inhibitory potencies of new pyrazoline derivatives". *Journal of Research in Pharmacy*, 24(4), 464–471. <https://doi.org/10.35333/jrp.2020.194>

61. Takada-Takatori, Y., Kume, T., Izumi, Y., Ohgi, Y., Niidome, T., Fujii, T., ... and Akaike, A. (2009). "Roles of nicotinic receptors in acetylcholinesterase inhibitor-induced neuroprotection and nicotinic receptor up-regulation". *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(3), 318–324. <https://doi.org/10.1248/bpb.32.318>
62. Khuanjing, T., Palee, S., Chattipakorn, S., and Chattipakorn, N. (2019). "The effects of acetylcholinesterase inhibitors on the heart in acute myocardial infarction and heart failure: from cells to patient reports". *Acta Physiologica*, 228(2). <https://doi.org/10.1111/apha.13396>
63. Slatter, D., Bolton, C., and Bailey, A. (2000). "The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus". *Diabetologia*, 43(5), 550–557. <https://doi.org/10.1007/s001250051342>
64. Weismann, D., Hartvigsen, K., Lauer, N., Bennett, K., Scholl, H., Issa, P., ... and Binder, C. (2011). "Complement factor H binds malondialdehyde epitopes and protects from oxidative stress". *Nature*, 478(7367), 76–81. <https://doi.org/10.1038/nature10449>
65. Caverina, S., Yulianti, R., and Pramesyanti, A. (2020). "Effectiveness of soursop leaf extract to decrease malondialdehyde level". <https://doi.org/10.26911/the7thicph.05.07>
66. Raghavan, S., Subramaniam, G., and Shanmugam, N. (2012). "Proinflammatory effects of malondialdehyde in lymphocytes". *Journal of Leukocyte Biology*, 92(5), 1055–1067. <https://doi.org/10.1189/jlb.1211617>
67. Suttar, J., Otáhalová, E., Čermák, J., and Dyr, J. (2006). "Effects of malondialdehyde content in low density lipoproteins on platelet adhesion". *Platelets*, 17(2), 92–99. <https://doi.org/10.1080/09537100500261590>
68. Luo, X., Zhang, Y., Duan, W., Ai, M., Song, H., Huang, Q., ... and Lu, J. (2021). "Effect of malondialdehyde oxidation on structure and physicochemical properties of amandin". *International Journal of Food Science and Technology*, 57(5), 2646–2655. <https://doi.org/10.1111/ijfs.15213>
69. Hassanpour, M., Avci, Ç., Rahbarghazi, R., Rezabakhsh, A., Nourazarian, A., Nabat, E., ... ve Khaksar, M. (2021). "Resveratrol reduced the detrimental effects of malondialdehyde on human endothelial cells". *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 13(2), 131–140. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2021.27>
70. Sikanyika, M., Aragão, D., McDevitt, C., and Maher, M. (2019). "The structure and activity of the glutathione reductase from *Streptococcus pneumoniae*". *Acta Crystallographica Section F Structural Biology Communications*, 75(1), 54–61. <https://doi.org/10.1107/S2053230X18016527>
71. Demir, Y., Türkeş, C., Küfrevioğlu, Ö., ve Beydemir, Ş. (2022). "Molecular docking studies and the effect of fluorophenylthiourea derivatives on glutathione-dependent enzymes". *Chemistry and Biodiversity*, 20(1). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200656>

72. Ho, O., Hoang, T., and Lee, C. (2025). "Aromatic residue F443 modulates the dimer interface and activity of *Pseudomonas mandelii* glutathione reductase". *ACS Omega*, 10(8), 8709–8717. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c00192>
73. Ohrloff, C., Hockwin, O., Olson, R., and Dickman, S. (1984). "Glutathione peroxidase, glutathione reductase and superoxide dismutase in the aging lens". *Current Eye Research*, 3(1), 109–115.
74. Gao, D., Wang, S., Lin, Y., and Sun, Z. (2020). "In vivo AAV delivery of glutathione reductase gene attenuates anti-aging gene Klotho deficiency-induced kidney damage". *Redox Biology*, 37, 101692. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101692>
75. Ascensao, A., Lumini-Oliveira, J., Machado, N. G., Ferreira, R. M., Gonçalves, I. O., Moreira, A. C., ... Magalhães, J. (2011). "Acute exercise protects against calcium-induced cardiac mitochondrial permeability transition pore opening in doxorubicin-treated rats". *Clinical Science*, 120(1), 37–49.
76. Sedlak, L., and Lindsay, R. H. (1968). "Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent". *Analytical Biochemistry*, 25(1), 192–205.
77. Habig, W. H., Pabst, M. J., and Jakoby, W. B. (1974). "Glutathione-S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation". *Journal of Biological Chemistry*, 249(22), 7130–7139.
78. Placer, Z. A., Cushman, L. L., and Johnson, B. C. (1996). "Estimation of product of lipid peroxidation (malony dialdehyde) in biochemical systems". *Analytical Biochemistry*, 16(2), 359–364.
79. Nousiainen, U., and Törrönen, R. (1984). "Differentiation of microsomal and cytosolic carboxylesterases in the rat liver by in vivo and in vitro inhibition". *General Pharmacology: The Vascular System*, 15(3), 223–227.
80. Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., and Featherstone, R. M. (1961). "A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity". *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88–95.
81. Bradford, M. M. (1976). "A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein–dye binding". *Analytical Biochemistry*, 72(1–2), 248–254.
82. Christie, W. W. (1992). "Gas Chromatography and Lipids". Glasgow: The Oil Press.
83. Halliwell, B. (1999). "Antioxidant defence mechanisms: From the beginning to the end (of the beginning)". *Free Radical Research*, 31(4), 261–272.
84. Taysi, T., Oztasan, N., Efe, H., Polat, M. F., Gumustekin, K., Siktar, E., Canakci, E., Akcay, F., Dane, S., ve Gul, M. (2008). "Endurance training attenuates the oxidative stress due to acute exhaustive exercise in rat liver". *Acta Physiologica Hungarica*, 95(4), 337–347.

85. Chance, B., Sies, H., and Boveris, A. (1979). "Hydroperoxide metabolism in mammalian organs". *Physiological Reviews*, 59, 527–605.
86. Öz, K. A. (2024). Akut Egzersiz Yaptırılan Sıçan Karaciğer Dokularında Naringin'in Antioksidan Enzimler Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Adıyaman: Adıyaman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
87. Chakraborti, T., Ghosh, S. K., Michael, J. R., Batabyal, S. K., and Chakraborti, S. (1998). "Targets of oxidative stress in cardiovascular system". *Molecular and Cellular Biochemistry*, 187, 1–10.
88. Powers, S. K., and Jackson, M. J. (2008). "Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production". *Physiological Reviews*, 88, 1243–1276.
89. Henriquez-Olguín, C., Renani, L. B., Arab-Ceschia, L., Raun, H. S., Bhatia, A., Li, Z., ... and Jensen, E. T. (2019). "Adaptations to high-intensity interval training in skeletal muscle require NADPH oxidase". *Redox Biology*, 24, 101188.
90. Gyamfi, M. A., Ohtani, I. I., Shinno, E., and Aniya, Y. (2004). "Inhibition of glutathione-S-transferases by thonningianin A, isolated from the African medicinal herb *Thonningia sanguinea*, in vitro". *Food and Chemical Toxicology*, 42(9), 1401–1408.
91. Barron, M. G., Charron, K. A., Stott, W. T., and Duvall, S. E. (1999). "Tissue carboxylesterase activity of rainbow trout". *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18(11), 2506–2511.
92. Huang, C. C., Huang, W. C., Yang, S. C., Chan, C. C., and Lin, W. T. (2013). "Ganoderma tsugae hepatoprotection against exhaustive exercise-induced liver injury in rats". *Molecules*, 18, 1741–1754.
93. Huang, S. C., Lee, F. T., Kuo, T. Y., Yang, J. H., and Chien, C. T. (2009). "Attenuation of long-term *Rhodiola rosea* supplementation on exhaustive swimming-evoked oxidative stress in the rat". *Chinese Journal of Physiology*, 52, 316–324.
94. Qi, B., Zhang, L., Zhang, Z., Ouyang, J., and Huang, H. (2014). "Effects of ginsenosides-Rb1 on exercise-induced oxidative stress in forced swimming mice". *Pharmacognosy Magazine*, 10, 458–463.
95. Korivi, M., Hou, C. W., Huang, C. Y., Lee, S. D., Hsu, M. F., Yu, S. H., Chen, C. Y., Liu, Y. Y., and Kuo, C. H. (2012). "Ginsenoside-Rg1 protects the liver against exhaustive exercise-induced oxidative stress in rats". *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1–8.
96. Cardenia, V., Rodriguez-Estrada, M. T., Lorenzini, A., Bandini, E., Angeloni, C., Hrelia, S., and Malaguti, M. (2017). "Effect of broccoli extract enriched diet on liver cholesterol oxidation in rats subjected to exhaustive exercise". *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 169, 137–144

97. Fei-Wei, Y., Fang, F., and Jin, Y. (2012). “Influence of Tartary Buckwheat Extracts supplementation on oxidative stress induced by acute exhaustive exercise in rats”. *International Journal of Pharmacology*, 8, 695–700.
98. Daban, M. (2024). Akut Egzersiz Yaptırılan Sıçan Karaciğer Dokularında Siyah Havuç Suyunun Antioksidan Enzimler Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Adıyaman: Adıyaman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
99. Nikolaidis, M. G., and Mougios, V. (2004). “Effects of exercise on the fatty acid composition of blood and tissue lipids”. *Sports Medicine*, 34, 1051–1076.
100. Petridou, A., Nikolaidis, M. G., Matsakas, A., Schulz, T., Michna, H., and Mougios, V. (2005). “Effect of exercise training on the fatty acid composition of lipid classes in rat liver, skeletal muscle, and adipose tissue”. *European Journal of Applied Physiology*, 94(1–2), 84–92 <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1294-z>