

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

AKUT EGZERSİZ YAPTIRILAN SIÇAN KARACİĞER
DOKULARINDA HESPERETİN'İN ANTİOKSİDAN ENZİMLER VE
YAĞ ASİTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEVLÜT AYVERDİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. KÜRŞAT YUSUF AYTAÇ

ADİYAMAN, 2025

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen SBFYL/2025-0002 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ÖZET

AKUT EGZERSİZ YAPTIRILAN SIÇAN KARACİĞER DOKULARINDA HESPERETİN'İN ANTİOKSİDAN ENZİMLER VE YAĞ ASİTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Mevlüt AYVERDİ

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı

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

Danışman: Doç. Dr. Kürşat Yusuf AYTAÇ

Hesperetin flavonoid türevli doğal bir antioksidan moleküldür. Akut egzersize maruz kalan dokularda birçok negatif etkileri oluşur. Bu tez çalışmasında, akut egzersiz uygulanan sıçan karaciğer dokuları üzerine hesperetin'in etkileri araştırıldı. Sıçanlar Kontrol (K), Hesperetin (H), Akut egzersiz (A) ve Akut egzersiz + Hesperetin (AH) grupları oluşturuldu. Akut egzersiz treadmill cihazında yapıldı. Deney sonrasında sıçan karaciğer dokularında MDA, GSH, CES, AChE, GST, GR ve yağ asit düzeyleri incelendi. A grubu MDA düzeyi diğer gruplara göre en yüksek düzeyde çıktı. A grubu GSH düzeyi diğer gruplara göre en az düzeyde gözlemlendi. K grubu GR enzim aktivite düzeyine göre A grubunda azaldı. AH grubu GR enzim aktivite düzeyi en yüksek düzeyde gözlemlendi. K grubu GST enzim aktivitelerine göre A grubunda nispi azaldı. AH grubu GST enzim aktivitesi A grubuna göre arttı. A grubu CES enzim aktivitesi K grubuna göre arttı. K grubu AChE enzim aktivite düzeyine göre AH grubunda arttı. Tüm grupların Σ USFA, Σ SFA, Σ MUFA ve Σ PUFA düzeyleri arasında fark gözlemlenmedi. K grubu 20:4 yağ asidi düzeyine göre H grubunda arttı. A ve AH grubu 16:0 düzeyleri K grubuna göre arttı. Araştırma sonuçlarında, akut egzersiz yaptırılan sıçan karaciğer dokuları üzerine Hesperetin'in koruyucu etkisi olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut egzersiz; Sıçan; Karaciğer; Hesperetin; Enzim; Yağ asitleri

ABSTRACT

EFFECTS OF HESPERETIN ON ANTIOXIDANT ENZYMES AND FATTY ACIDS IN ACUTE EXERCISE RAT LIVER TISSUES

Mevlüt AYVERDİ

Department of Physical Education and Sports

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Kürşat Yusuf AYTAÇ

Hesperetin is a naturally occurring antioxidant molecule derived from flavonoids. Acute exercise induces several negative effects on tissues. In this thesis study, the effects of hesperetin on liver tissues of rats subjected to acute exercise were investigated. Rats were divided into four groups: Control (C), Hesperetin (H), Acute Exercise (A), and Acute Exercise + Hesperetin (AH). Acute exercise was performed using a treadmill device. Following the experiment, levels of MDA, GSH, CES, AChE, GST, GR, and fatty acids in rat liver tissues were examined. The MDA level was found to be highest in the A group compared to other groups. The GSH level in the A group was observed to be the lowest. Compared to the GR enzyme activity in the K group, it was decreased in the A group. The AH group showed the highest GR enzyme activity level. Based on GST enzyme activity in the K group, a relative decrease was observed in the A group. However, GST activity increased in the AH group compared to the A group. CES enzyme activity was higher in the A group than in the K group. Compared to the AChE enzyme activity level in the K group, it was increased in the AH group. No significant differences were observed among all groups in terms of $\sum$ USFA, $\sum$ SFA, $\sum$ MUFA, and $\sum$ PUFA levels. Compared to the 20:4 fatty acid level in the C group, it was elevated in the H group. The 16:0 fatty acid levels were increased in both the A and AH groups compared to the C group. Based on the findings of this study, it can be concluded that hesperetin exhibits a protective effect on rat liver tissues exposed to acute exercise.

Keywords: Acute exercise; Rat; Liver; Hesperetin; Enzyme; Fatty acids

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 ve Dr.Öğrt. Üy Cihan ÇİTİL hocalarımıza teşekkür ederim.

Mevlüt AYVERDİ



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.

MEVLÜT AYVERDİ

(İmza)

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFAS	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. Fiziksel Egzersiz ve Çeşitleri.....	2
2.2. Hesperetin.....	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
2.9. Çalışmanın Amacı.....	8
3. MATERYAL ve METOD	9
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	9
3.2. Biyolojik Materyal	9
3.3. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar	9
3.4. Deney Hayvanları ve Deneysel Protokol.....	9
3.5. Karaciğer Enzim Aktivite Analizleri	10
3.6. Doku Homojenizasyonu	10
3.7. GSH (Glutasyon) Düzeyinin Belirlenmesi	10
3.8. GST (Glutasyon S-Transferaz) Enzim Aktivitesi	11
3.9. MDA (Malondialdehit) Düzeyinin Ölçümü	11

3.10. CES (Karboksilesteraz) Enzim Aktivitesi	11
3.11. AChE (Asetilkolinesteraz) Enzim Aktivitesi	11
3.12. Toplam Protein Düzeyi.....	11
3.13. Karaciğer Dokularında Yağ Asidi Profili Analizi	11
3.14. İstatistiksel Analiz Değerlendirilmesi	12
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA.....	20
KAYNAKÇA.....	24
EKLER	
ÖZ GEÇMİŞ	



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Akut egzersiz ve hesperetin'nin karaciger dokusu yağ asit düzeyleri (%).....	19
--	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1. Karaciğer dokusu MDA düzeyleri	13
Şekil 4.2. Karaciğer dokusu GSH düzeyleri.....	14
Şekil 4.3. Karaciğer dokusu GR enzim aktivite düzeyleri	15
Şekil 4.4. Karaciğer dokusu GST enzim aktiviteleri.....	16
Şekil 4.5. Karaciğer dokusu CES enzim aktiviteleri	17
Şekil 4.6. Karaciğer dokusu AChE enzim düzeyleri.....	18



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AChE : Asetilkolinesteraz

Ces : Karboksilesteraz

GSH : Redükte Glutasyon

GP_x : Glutasyon Peroksidaz

GST : Glutasyon-S-Transferaz

HCl : Hidroklorik Asit

KHCO₃ : Potasyum Bikarbonat

MDA : Malondialdehit

SOD : Süperoksit Dismutaz

TBA : Trikloroasetik Asit

TCA : Thiobarbiturik Asit

1. GİRİŞ

Fiziksel egzersiz, insanlarda hem fiziksel hem de ruhsal sağlık sonuçlarına katkılar gösteren önemli bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır. Araştırmalar, düzenli spor yapmanın pek çok hastalığı önlemeye ve tedavi etmeye yardımcı olduğunu, böylece yaşam kalitesini artırdığını göstermektedir. Akut ekzersiz yogun ve kısa süreli olan egzersiz eřidir. Bu egzersiz metabolizmada radikallerin seviyesini artırarak dokulara hasar verebilir [1]. Hesperetin, önemli bir antioksidan ve antiinflamatuvar bileşiktir. Yapılan alışmalar, hesperetinin kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif rahatsızlıklar ve bazı kanser türlerine karşı koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir. Bu etkiler, bileşiğin güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklanmaktadır [2]. Bu tez çalışmasında, akut egzersizin sıçan karaciğerinde oluşturduğu oksidatif stres üzerine hesperetinin koruyucu etkileri araştırılmıştır. Çalışmada, antioksidan enzim aktiviteleri ve lipid peroksidasyon düzeyleri incelenerek, hesperetinin oksidatif hasarı azaltmadaki etkisi ele alınmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fiziksel Egzersiz ve Çeşitleri

Obezite giderek artan bir halk sağlığı sorunu olarak bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin aşırı kilolu kişilerde metabolik sağlığı iyileştirdiği için, obeziteyle mücadelede etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır [3]. Düzenli fiziksel aktiviteye bağlı olarak vücut ağırlığında azalmalar, kardiyovasküler sağlıkta iyileşmeler ve bilişsel işlevlerde iyileşmeler görülmüştür [4]. Yapılan çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin, Alzheimer ve diğer bunama türleri gibi bilişsel sorunları olan kişiler de dahil olmak üzere, pek çok insanda hafıza kaybını yavaşlattığı ve genel olarak zihinsel gelişimi güçlendirdiği görülmüştür [1, 5]. Ayrıca, hem aerobik hem de direnç egzersizlerinin hafızayı güçlendirdiği ve düşünme becerilerini geliştirerek bilişsel sağlığı korumaya yardımcı olmaktadır [6]. Fiziksel aktivite, özellikle ergenler ve yetişkinlerde anksiyete ve depresyon semptomlarını azaltılarak ruh sağlığında iyileşmelere katkıda bulunmaktadır [7, 8]. Egzersiz, beynin hipokampus bölgesinde oluşturduğu olumlu değişimlere bağlı olarak depresyonu önlemeye yardımcı olabilmektedir. Bu bağlamda, beyin kimyasallarını düzenlemekte ve yeni sinir hücrelerinin oluşumunu desteklemektedir [9]. Yapılan araştırmalar, uzman kontrolünde uygulanan egzersiz programlarının bu hastalarda tedaviye bağlı yan etkileri azalttığını ve özellikle kronik yorgunluk şikayetlerini belirgin şekilde hafiflettiğini ortaya koymaktadır. Düzenli fiziksel aktivite sayesinde hastaların hem bedensel dayanıklılığı artmakta hem de yaşam kaliteleri yükselmektedir. Bu nedenle, modern tıp artık kronik hastalık tedavisinde egzersizi önemli bir tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak kabul etmektedir. Bu bağlamda hastaların iyileşme sürecini hızlandırmak ve yaşam standartlarını yükseltmek için doktor kontrolünde egzersiz programlarına katılmaları önerilmektedir [10, 11]. Fiziksel egzersiz özellikle, kan-beyin bariyerini etkileyerek beyin sağlığı üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu durumun, beyindeki iltihabi süreçleri ve dolayısıyla hafıza, öğrenme gibi bilişsel işlevleri de etkilediği bildirilmiştir [12]. Dünyada hızla yayılan obezite sorununu azaltmak için, hareketli yaşam tarzı oldukça önemlidir. Düzenli egzersiz, sadece hastalıkları önlemekle kalmayıp, aynı zamanda diyabet, hipertansiyon ve kalp hastalığı gibi bazı kronik hastalıkların tedavisinde de etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir [4, 13]. Fiziksel egzersiz; akut, kronik, aerobik ve anaerobik olarak sınıflandırılabilir [14, 15]. Akut egzersiz, tek bir fiziksel aktivite seansını ifade ederken, kronik egzersiz ise uzun bir süre boyunca fiziksel aktiviteye katılma olarak tanımlanmaktadır. Her iki egzersiz türünün çeşitli fizyolojik

parametreler üzerinde önemli etkileri bilinmektedir. Örneğin, yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman gibi egzersiz formları, akut etkileriyle metabolizmada hızlı etkilere yol açabilir. Yapılan araştırmalarda, bu tür yoğun egzersizlerin kısa sürede kandaki laktat seviyelerini önemli ölçüde yükselttiğini ve böylece hormonal değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir [16, 17]. Egzersizin uzun vadeli etkileri sağlık açısından oldukça önemlidir. Sürekli ve planlı antrenmanlar, vücutta kalıcı adaptasyonlara yol açarak pek çok fayda sağlamaktadır. Özellikle aerobik egzersizlerin, zamanla kasların oksijen kullanım kapasitesini artırırken, kalp-damar sisteminin dayanıklılığını ve verimliliğini de belirgin şekilde geliştirmektedir [18]. Düzenli egzersiz programlarının en etkili formu, genellikle aerobik ve direnç antrenmanlarının birleşiminden oluşur. Araştırmalar, bu iki egzersiz türünü düzenli olarak uygulayan bireylerin uzun vadede faydaları elde ettiğini ortaya koymaktadır [19]. Düzenli fiziksel aktivitenin ruh sağlığı üzerindeki olumlu etkileri yapılan araştırmalarla net bir şekilde ortaya konmuştur. Özellikle uzun vadeli egzersizin, depresyon belirtilerini hafifletmede ve kaygı düzeylerini azaltmada önemli bir rol oynadığı yapılan çalışmalarda görülmektedir [16]. Aerobik egzersiz, uzun süreli ve orta şiddette yapılan aktiviteleri kapsamaktadır. Yürüyüş, koşu, bisiklet ve yüzme gibi sporlar, vücudun enerji ihtiyacını büyük ölçüde oksijen kullanarak karşıladığı için bu kategoride yer alır. Aerobik aktiviteler düzenli olarak yapıldığında, kalp-damar sistemini güçlendirdiği, kan dolaşımını arttırdığı, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi kronik hastalık riskini ise azalttığı bildirilmiştir [18]. Aerobik egzersize bağlı olarak, kas hücrelerindeki mitokondri sayısı artmakta ve böylece vücudun yağ yakma kapasitesi belirgin şekilde yükselmektedir. Mitokondrilerin çoğalması, enerji üretiminde yağ asitlerinin daha verimli kullanılmasını sağlayarak; obezite, insülin direnci ve diyabet gibi metabolik hastalıkların önlenmesine katkı sunduğu rapor edilmiştir [20]. Anaerobik egzersiz, kısa süreli ancak yüksek yoğunluklu aktivitelerden oluşmaktadır. Bu tür egzersizlerde, vücudun oksijen ihtiyacı mevcut oksijen ihtiyacından fazladır. Sprint, halter ve aralıklı antrenman gibi aktiviteler anaerobik egzersizlere örnek olarak verilebilmektedir. Bu egzersiz türü, enerji üretmek için öncelikle glikoliz aşamasını kullanır. Bu sayede hızlı ve güçlü kas kasılmaları sağlanır. Ayrıca, anaerobik antrenmanlar direnç egzersizleriyle birleştiğinde kas büyümesini (hipertrofi) ve kemik yoğunluğunu artırabildiği bildirilmiştir [19]. Yapılan çalışmalarda anaerobik egzersizlerin, kas büyümesi ve hücre onarımı için oldukça önemli olan büyüme hormonu seviyelerinde artışa yol açabileceği görülmüştür [21]. Anaerobik egzersi aşırı oksijen tüketimi olarak

adlandırılmaktadır [19, 22]. Birçok hastalığın tedavisinde birçok egzersiz türü kullanılmaktadır [18].

2.2. Hesperetin

Hesperetin, turunçgillerde bulunan bir flavonoid türüdür. Besin değeri yüksek ve sağlık üzerinde birçok faydalı etkisi olduğu araştırmalarla kanıtlanmış bir bileşik olarak bilinmektedir. Hesperetin kimyasal yapısı, biyolojik aktivitesinde merkezi bir rol oynayan hidroksil ve metoksi fonksiyonel grupları içeren 3',5,7-trihidroksi-4'-metoksiflavanon olarak bilinmektedir [23]. Hesperetin, yapısındaki fenolik hidroksil grupları sayesinde antioksidan özellik gösterir. Ancak bu etkisi, bazı diğer flavonoidlere kıyasla daha zayıf olduğu görülmüştür [24]. Hesperetin, vücutta hesperidine dönüşebilir veya glukuronik asit gibi maddelerle birleşerek (hesperetin-7-glukuronid) yapısı değişebilir [25]. Hesperetin, portakal ve greyfurt gibi turunçgillerde bol miktarda bulunur. Bu meyvelerin sağlığa faydalı olmasının nedenlerinden biri de içerdikleri hesperetindir [26]. Bu içeceklerin tüketiminden sonra kanda yüksek miktarda hesperetin metabolitine rastlanmıştır. Bu durum narenciye sularının hesperetin alımı için önemli bir kaynak olduğunu ortaya koymaktadır [27]. Vücudumuz, turunçgillerde bulunan hesperidini önce hesperetine çevirir. Daha sonra bu madde vücutta başka değişimlere uğrayarak farklı formlara dönüşür. Yapılan araştırmalar, bu değişime uğramış maddelerin kanda ve idrarda görüldüğünü, yani vücut tarafından emilip dağıtıldığını göstermektedir [28, 29]. Hesperetin sağlık üzerinde birçok olumlu etkisi bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar, bu bileşiğin karaciğerde glukoneogenezi azalttığını ve aynı zamanda glikojen sentezini artırdığını göstermektedir. Bu etkiler, AMPK ve PI3K/AKT gibi hücre içi sinyal yollarının aktive olmasıyla gerçekleşmektedir. Sonuç olarak, hesperetin kan şekeri kontrolünü iyileştirerek diyabet gibi metabolik hastalıklara karşı fayda sağlayabildiği bildirilmiştir [23, 30]. Hesperetin, serbest radikalleri temizleyerek oksidatif stresi azaltır [24].

2.3. Redükte Glutasyon

İndirgenmiş glutasyon (GSH), γ -glutamil, sisteinil ve glisin yapısında bir tripeptittir ve hücrede redoks dengesinin sağlanması ile detoksifikasyonda önemli bir rol oynar [31, 32]. GSH'nin bu yapısı, hem oksidatif hasarı önleme hem de birçok enzim için kofaktör olarak işlev görmesini sağlar [31].

GSH'nin biyosentezi, glutamat-sistein ligaz ve glutatyon sentaz adı verilen iki enzim tarafından katalize edilmektedir [33]. Yapılan çalışmalarda, bu enzimlerin düzenlenme mekanizmaları ile ilgili yeni bilgiler ortaya çıkarmıştır. Hem maya hem de bitkilerde yapılan analizler, glutamat-sistein ligaz enziminin hücrel redoks durumuna göre şekil değiştirdiğini ve böylece verimliliği düzenlediğini göstermektedir [34]. GSH, reaktif oksijen moleküllerini (ROS) etkisiz hale getirir. Ayrıca, askorbat-glutatyon döngüsü gibi sistemlerle diğer antioksidanları yeniden etkili hale getirme fonksiyonunu yerine getirir [31]. Eritrositler üzerinde yapılan araştırmalar, milimolar miktarda bulunan GSH'nin, hemoglobini koruyarak oksijen taşıma sisteminin daha iyi çalışmasına katkı sağlayabileceğini ortaya koymuştur [35]. GSH/GSSG oranındaki dengenin hücre ölümünü, çoğalmasını ve bağışıklık durumlarını kontrol eden sinyal sistemlerini yönettiği görülmüştür [32].

2.4. Glutatyon S-transferaz Enzimi

Glutatyon S-transferaz (GST), yapılarına ve substrat durumlarına göre farklı sınıflara ayrılan enzimler olarak bilinirler. Bu enzimler sitosolik, mitokondriyal ve mikrozomal GST'leri içermekte olup, hücrenin detoksifikasyon işlemlerinde farklı görevleri vardır. Yapılan çalışmalarda bu enzimlerin genellikle iki protein parçasının birleşmesiyle oluştuğu ve aktif hale geldiği görülmüştür [36]. GST enzimlerinin temel görevi, GSH'ı elektrofilik bileşiklere bağlayarak, suda çözünürlüğünü arttırmak ve böylece vücuttan atılmalarını kolaylaştırmaktır. Bu durum ilaçların vücutta işlenmesinin ikinci aşamasında önemlidir. Böylece ilaç kalıntıları, çevresel zehirler ve vücutta üretilen zararlı maddelerin temizlenmesine yardımcı olunmaktadır [37]. Glutatyon konjugasyon aktivitesi ayrıca hücrel savunma mekanizmasında reaktif oksijen türlerine (ROS) ve oksidatif strese karşı önemli bir rol oynar [38]. Bu bağlamda GSTP1, özellikle insan akciğer epitelinde önemli bir detoksifiye edici etki sağlar ve böylece çevresel kirlenmeler ile alerjenlere karşı koruma sağlamaktadır [39]. GST enzimleri kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta önemli rolleri vardır. Örneğin GSTM1 ve GSTT1 gibi GST genlerindeki farklılıklar, bireylerin detoksifikasyonunu etkilediği için kansere yakalanma riskini değiştirebildiği bildirilmiştir [40, 41].

2.5. Karboksilesteraz Enzimi

Karboksilesterazlar (Ces), karboksilik asit esterleri, amidler ve tiyoesterler gibi bileşikler hidrolize eder. Bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalar gibi birçok canlıda yaygın olarak bulunurlar. Bu enzimlerin hem endojen metabolizmasında hem de ksenobiyotik detoksifikasyonda önemli rolleri vardır [42]. Ces enzimleri bir serin kalıntısı, bir asidik kalıntı (aspartat veya glutamat) ve bir histidinden oluşan üçlü bir yapıya sahiptir [43]. Karboksilesterazların, çok farklı substratlar üzerine etkileri vardır. Bu enzimler memelilerde, ilaçların aktif bileşiklere dönüştürülmesini sağlayarak ilaç metabolizmasında önemli görev üstlenirler. Bu durum, ilaçların vücuttaki nasıl hareket ettiğini ve ne kadar etkili olacağını doğrudan etkilemektedir [42]. Karboksilesterazlar, vücuda giren yabancı maddelerin (ksenobiyotikler) zararsız hale getirilmesinde önemli rol oynarlar. Böcek ilaçları gibi zararlı kimyasalları parçalayarak etkisiz hale getirirler. Bu bağlamda böceklerde, bu enzimlerin fazla üretilmesi ilaçlara karşı direnç gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir [44]. Yapılan çalışmalarda, CES1 ve CES2 gibi karboksilesteraz enzimlerinin özellikle karaciğer ve bağırsaklarda yoğun olarak bulunduğu görülmüştür. Bu enzimlerin, ester bileşiklerini daha kolay çözünen alkol ve asitlere dönüştürerek ilaçların vücutta işlenmesini ve yağ metabolizmasını düzenlediği rapor edilmiştir [45, 46]. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, CES1 enziminin devre dışı bırakılmasının ateroskleroza karşı koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, enzimin yağ metabolizmasındaki rolünü ve kalp-damar hastalıklarıyla olan ilişkisini açığa çıkarmaktadır [47].

2.6. Asetilkolinesteraz Enzimi

Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi, sinir hücreleri arasındaki iletişimde önemli bir rol oynar. Bu enzim, asetilkolini hızla parçalayarak sinyal iletimini kontrol eder [48]. Enzimin aktif hali, hem doğru şekilde katlanmış olmasına hem de sürekli hareket halinde olması ile korunmaktadır. Enzimin bu durumu substratların ürüne dönüşümünü sağlar [49]. Yapılan bir çalışmada AChE enzimi ile inhibitörler arasındaki etkileşimler incelenmiş ve ortaya çıkan bulgular Alzheimer gibi sinir sistemi hastalıklarının tedavisi için önemli bir temel oluşturmuştur [50]. Yapılan birçok çalışmada, bu enzimin merkezi ve periferik sinir sistemi üzerindeki etkisini ortaya koymuştur. Hem beyinde hem de vücudun diğer bölgelerindeki sinirlerde önemli rol oynayan bu enzim, sinir hücreleri arasındaki iletişimi düzenlemektedir [51, 52]. AChE enziminin hücrelerin birbirine tutunmasında, sinir

uzantılarının büyümesinde ve sinir ağlarının oluşumunda önemli bir rol oynadığı görülmüştür [53]. AChE enziminin üretiminin, farklı hücre türlerinde programlı hücre ölümü (apoptoz) sırasında arttığı görülmüştür. Bu bağlamda, AChE'nin hem normal gelişim hem de hastalık durumlarında hücre ölümü ve dokuların yeniden düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir [54].

2.7. Malondialdehit

Malondialdehit (MDA), lipit peroksidasyonu sonucu oluşan bir bileşiktir. Yapısında iki aldehit grubu bulunur ve bu gruplar, bir metilen merkezine bağlıdır. MDA, bu yapısı sayesinde biyomoleküllerdeki reaktif bölgelerle kolayca etkileşime girer [55]. Malondialdehit (MDA), vücuttaki oksidatif stresin belirteci olarak bilinmektedir. Çoklu doymamış yağ asitleri oksidasyona uğradığında kendini gösterir. MDA seviyelerindeki artış, hücre hasarına yol açabilir ve yaşlanma, nörodejeneratif bozukluklar ve kalp-damar sorunlarıyla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir [56, 57]. MDA'nın biyolojik etkileri ve toksikolojik sonuçları oldukça çeşitlidir. Hücrelerde MDA seviyesinin yükselmesi, mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açabilir. Bunun nedeni, MDA'nın önemli dehidrogenaz enzimlerini ve elektron taşıma zincirinin yapıtaşlarını kimyasal olarak değiştirerek işlevlerini bozmasıdır [56]. Hipertansiyon oluşturulmuş sıçanlarla yapılan çalışmalarda, kalpte yapısal bozulma ve işlev kaybının yanı sıra MDA seviyelerinin de arttığı görülmüştür. Bu bulgular, hipertansiyona bağlı doku hasarında oksidatif stresin önemli bir rol oynadığını göstermektedir [58]. Antioksidanları artıran tedavilerin, MDA seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. Bu bağlamda diyabetli hayvan modelleri ile insanlarda yapılan çalışmalarda damar sağlığında ve metabolik değerlerde iyileşmeler görülmüştür [59, 60].

2.8. Glutasyon Redüktaz Enzimi

Glutasyon redüktaz (GR), hücrelerdeki redoks dengesinin korunmasında önemli bir rolü olan enzimdir. Bu enzim, NADPH kullanarak oksitlenmiş glutasyonu (GSSG), indirgenmiş glutasyon (GSH) formuna dönüştürür. Böylece hücrelerin serbest radikaller ve oksidatif stresle mücadelesine destek olur. GR, bir flavoenzim olup, antioksidan savunma sisteminin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir [61]. Glutasyon redüktaz, farklı canlı türlerinde benzer bir yapıya sahiptir. Ancak, enzimin aktif bölgesi büyük ölçüde korunmuştur. Bu benzerlik, GR'nin hücreleri oksidatif strese karşı

korumadaki önemini göstermektedir. Enzim, GSH/GSSG oranını yüksek tutarak hücrelerin serbest radikallerle savaşmasına ve sağlıklı kalmasına destek olur. GR'nin, özellikle göz dokularında (lens, kornea ve retina) önemli bir rolü vardır. Bu enzim, glutatyon peroksidaz ve glikoz-6-fosfat dehidrogenaz gibi diğer antioksidan enzimlerle birlikte hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Böylece, dokuların sağlıklı kalmasını ve serbest radikallerin zararlı etkilerinin önlenmesini sağlar [62]. GR, hücrelerin redoks dengesini düzenlemede görevli olup, bu özelliği, oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin yanı sıra, sıtma ve kanser gibi hastalıklarla mücadelede de önemli olduğu rapor edilmiştir [63]. GR'nin, ilaçların neden olduğu hücre hasarlarına karşı koruyucu bir görevi vardır. Bu bağlamda kanser tedavisinde kullanılan sispaltin gibi ilaçlar, böbrek hücrelerinde oksidatif strese yol açarak antioksidan savunmayı zayıflatırlar. Bu durumda GR, hücreleri korumak için devreye girmektedir [64]. Metabolik ve böbrek bozuklukları olan hastalarda GR aktivitesinin değiştiği görülmüştür. Örneğin, diyabet hastalarının eritrositlerindeki GR aktivitesinin değiştiği tespit edilmiştir. Bu durum, oksidatif stresin artması ve anemi ile ilişkilendirilmektedir [65].

2.9. Çalışmanın Amacı

Hesperetin, birçok meyve ve sebzelerde bulunan doğal bir antioksidan moleküldür. Polifenolik moleküler yapıya sahiptir. Hesperetinin'in metabolizma üzerine birçok pozitif etkileri bulunmaktadır. Bu biyomolekülün metabolizma üzerine antikanserojen, antioksidan ve nörodejeneratif etkileri gibi birçok etkileri bilinmektedir. Akut egzersiz kısa sürede yoğun egzersiz programı uygulanması olup deneysel uygulamalarında sıçanlar yoğun olarak kullanılmaktadır. Özellikle insanlar günlük hayatlarında ve spor yapanlar akut egzersize maruz kalabilmektedir. Bu çalışmada, akut egzersiz uygulanan sıçan karaciğer dokuları üzerine hesperetin'in lipid peroksidasyon, antioksidan enzimler ve yağ asitleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu 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.

3.2. Biyolojik Materyal

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

3.3. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

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

3.4. Deney Hayvanları ve Deneysel Protokol

Erkek Sprague Dawley sıçanları, Adıyaman Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışma için etik kurul onayı aynı kurumdan alınmıştır (Etik Kurul No: 2024/025). Hayvanlar, 22–25 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde, özel plastik kafeslerde barındırılmıştır. Yemler paslanmaz çelik kaplarda, sular ise cam biberonlarla verilmiştir.

Toplam 15 gün süren deneyde 28 adet yetişkin erkek sıçan dört gruba ayrılmıştır (her grupta 7 hayvan):

1. Kontrol Grubu (K)
2. Hesperetin Grubu (H)
3. Akut Egzersiz Grubu (A)
4. Akut Egzersiz + Hesperetin Grubu (AH)

Hesperetin oragastrik yolla 15 gün boyunca, her gün 75 mg/kg 1 ml distile su ile uygulaması yapıldı [66]. Hesperetin egzersiz yapılmadan önce sabah 9:00 da uygulaması yapılacaktır. Egzersiz yaptırılan gruplar ise öğle sonu 14:00 da yapıldı. Egzersiz grupları,

iki haftalık bir alıştırma sürecinden geçirilmiştir. İlk hafta, sıçanlar haftada üç gün, eğimsiz koşu bandında 10 dakika süreyle ve 10 m/dak hızla koşturulmuştur. İkinci hafta ise aynı sıklıkta ancak 20 m/dak hızla egzersiz yaptırılmıştır. Alıştırma sürecinden 24 saat sonra, sıçanlara üç aşamalı ve toplam 60 dakika süren kısa süreli koşu egzersizi yaptırılmıştır [67].

1. Aşama (0–5 dk): 15 m/dak hız, %0 eğim
2. Aşama (5–10 dk): 23 m/dak hız, %0 eğim
3. Aşama (10–60 dk): 25 m/dak hız, %5 eğim

Kontrol grubundaki sıçanlar, koşu bandının çevresel ve fiziksel etkilerine maruz kalmaları için, egzersiz yaptırılmadan 60 dakika boyunca hareketsiz olarak bantta bekletilmiştir.

Deney sonunda, tüm hayvanlara servikal dislokasyon uygulanmış, karaciğer dokuları alınarak -80 °C’de biyokimyasal analizler yapılncaya kadar saklanmıştır.

3.5. Karaciğer Enzim Aktivite Analizleri

Karaciğer dokularındaki enzim aktivite düzeyleri mikropilaka okuyucu kullanılarak, nmol/dk/mg protein biriminde ölçülmüş ve tüm analizler üçer kez tekrarlanmıştır.

3.6. Doku Homojenizasyonu

Doku örnekleri, homojenizatörde 5000 rpm’de 30 saniye süreyle parçalanmıştır. Her doku örneği, tartılan miktarın dört katı hacminde 0.1 M, pH 7.4 potasyum fosfat tamponu içinde homojenize edilmiştir. Elde edilen homojenat, 4 °C’de, 16000 xg’de 20 dakika santrifüjlenmiştir. Enzim analizleri, süpernatant fazdan yapılmıştır.

3.7. GSH (Glutasyon) Düzeyinin Belirlenmesi

GSH düzeyleri, Sedlak ve Lindsay (1968) yöntemine göre 412 nm dalga boyunda ölçülmüştür [68]. Örnekler %50 TCA ile çöktürülmüş, 5 dakika 1000 xg’de santrifüjlenmiştir. Süpernatanta 2 ml Tris-EDTA tamponu eklenmiş, 5 dakika sonra absorban değeri ölçülerek GSH miktarı hesaplanmıştır.

3.8. GST (Glutasyon S-Transferaz) Enzim Aktivitesi

GST aktivitesi, Habig ve arkadaşlarının (1974) yöntemine göre belirlenmiştir [69]. Analizlerde %96 etanol içinde hazırlanmış CDNB substratı ve indirgenmiş GSH kullanılmış; ölçümler 344 nm’de yapılmıştır.

3.9. MDA (Malondialdehit) Düzeyinin Ölçümü

MDA düzeyleri, Placer ve arkadaşlarının (1996) yöntemi ile belirlenmiştir [70]. %0.375 TBA çözeltisi 0.25 N HCl içinde hazırlanmış, ayrıca %15 TCA kullanılmıştır. Oluşan MDA-TBA kompleksleri 532 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

3.10. CES (Karboksilesteraz) Enzim Aktivitesi

CES aktivitesi, substrat olarak p-nitrofenil asetat (PNPA) kullanılarak belirlenmiştir. Reaksiyonlar, 405 nm dalga boyuna ayarlanmış spektrofotometrede ölçülmüştür [71].

3.11. AChE (Asetilkolinesteraz) Enzim Aktivitesi

AChE aktivitesi, Ellman (1961) tarafından geliştirilen ve Özmen (1998) tarafından modifiye edilen yöntemine göre ölçülmüştür [72, 73]. Asetilkolin iodyd substrat, DTNB ise reaktif olarak kullanılmıştır. Mikrokuyucuklara 10 µl süpernatant, 0.701 mM asetilkolin iodyd ve 0.136 mM DTNB içeren 200 µl reaktif karışımı eklenmiş, 412 nm’de absorbans değişimi takip edilerek enzim aktivitesi hesaplanmıştır.

3.12. Toplam Protein Düzeyi

Karaciğer dokularındaki toplam protein miktarları, Bradford (1976) yöntemiyle spektrofotometrik olarak belirlenmiştir [74].

3.13. Karaciğer Dokularında Yağ Asidi Profili Analizi

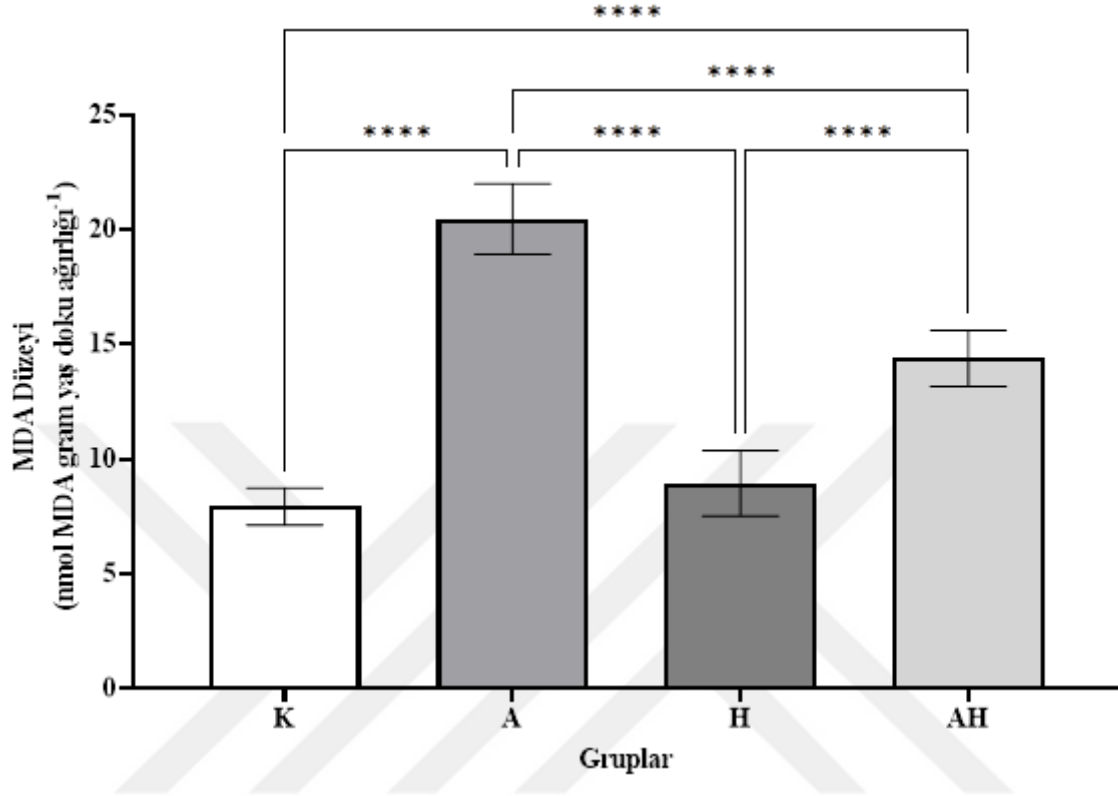
Yağ asidi analizini gerçekleştirmek amacıyla, karaciğer dokularından lipit ekstraksiyonu yapılmıştır. Bu işlem için, 1 gramlık doku örneği alınmış ve üzerine 3:2 (v/v) oranında hazırlanmış hekzan–izopropanol karışımından 5 ml eklenerek homojenize edilmiştir. Homojenat santrifüj edildikten sonra elde edilen üst faz metilasyon işlemine tabi tutulmuştur. Metilasyon için her örneğe %2 oranında sülfürik asit içeren metanol çözeltisinden 5 ml eklenmiş ve 50 °C’deki su banyosunda 15 saat inkübe edilmiştir. Bu

işlemin ardından, 5 ml %5'lik NaCl çözeltisi ilave edilmiş ve yağ asidi metil esterleri (FAME) 5 ml hekzan kullanılarak ekstrakte edilmiştir. Faz ayrımından sonra elde edilen üst faz alınarak, 5 ml %2'lik potasyumbikarbonat çözeltisi ile karıştırılmış ve 4 saat süreyle bekletilmiştir. Daha sonra hekzan fazı toplanarak uçurulmuş, geriye kalan kısma 2 ml saf hekzan eklenmiştir. Elde edilen örneklerden 1 ml'lik hacimler vial tüplere alınarak, Teknokroma TR-CN100 (100 m × 0.25 mm × 0.20 µm) kolonu bulunan Shimadzu QP 2010 Ultra Gaz Kromatografi cihazında analiz edilmiştir [75, 76].

3.14. İstatistiksel Analiz Değerlendirilmesi

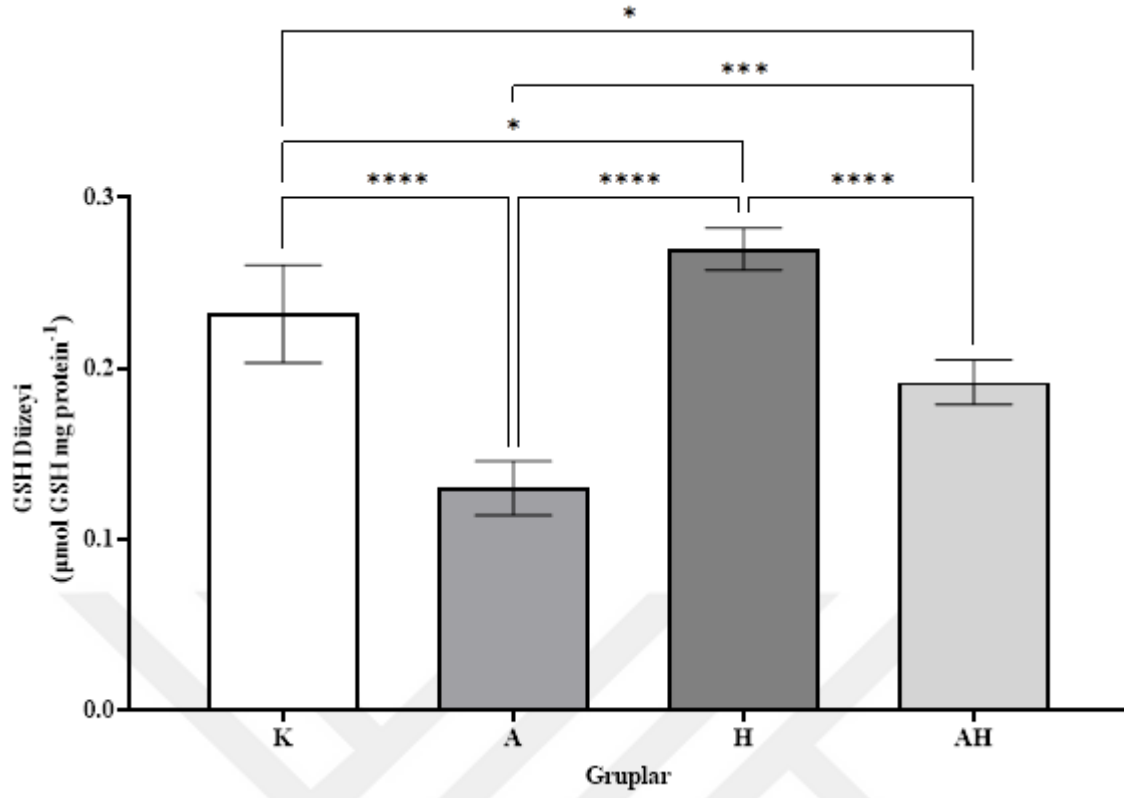
Grupların istatistiksel değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve anlamlı grupların belirlenmesinde Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verildi. İstatistiksel çalışmalar GraphPad Prism 9 yazılımı kullanılarak yürütüldü. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$ ve $p<0,0001$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR



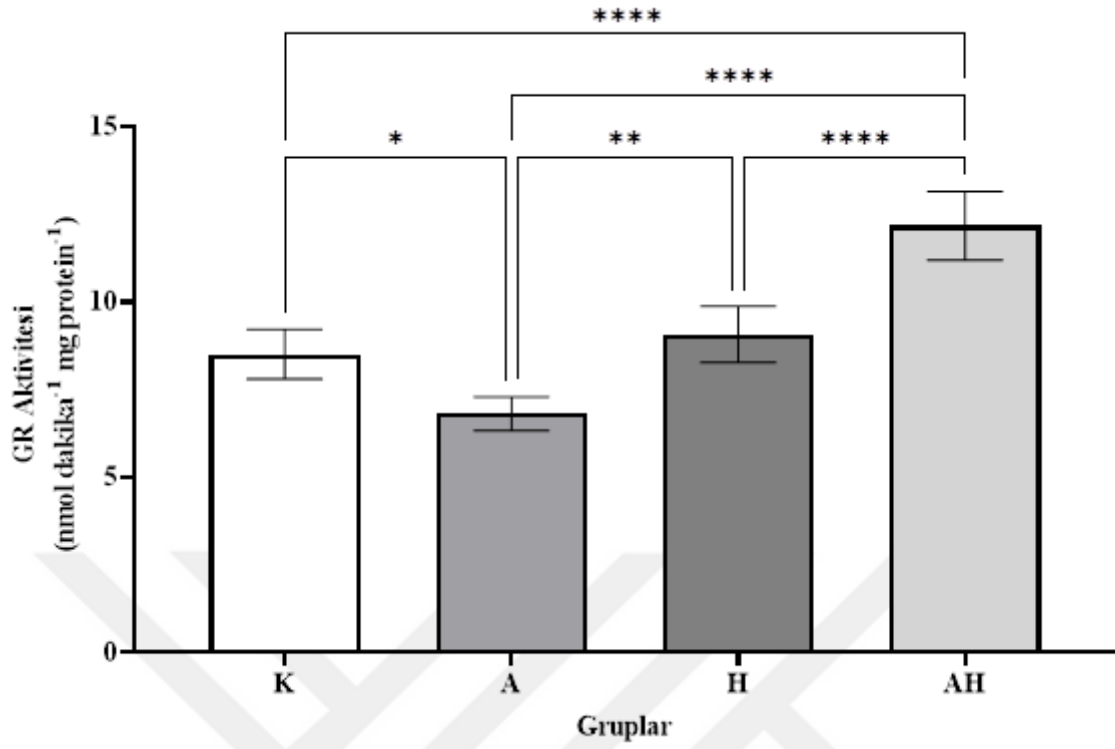
Şekil 4.1. Karaciğer dokusu MDA düzeyleri

Karaciğer dokusu MDA düzeyleri Şekil1’de gösterilmiştir. K grubu MDA düzeyine göre A grubunda istatistiksel oranda artış gözlemlendi. AH grubu MDA düzeyi A grubuna göre önemli düzeyde azaldı.



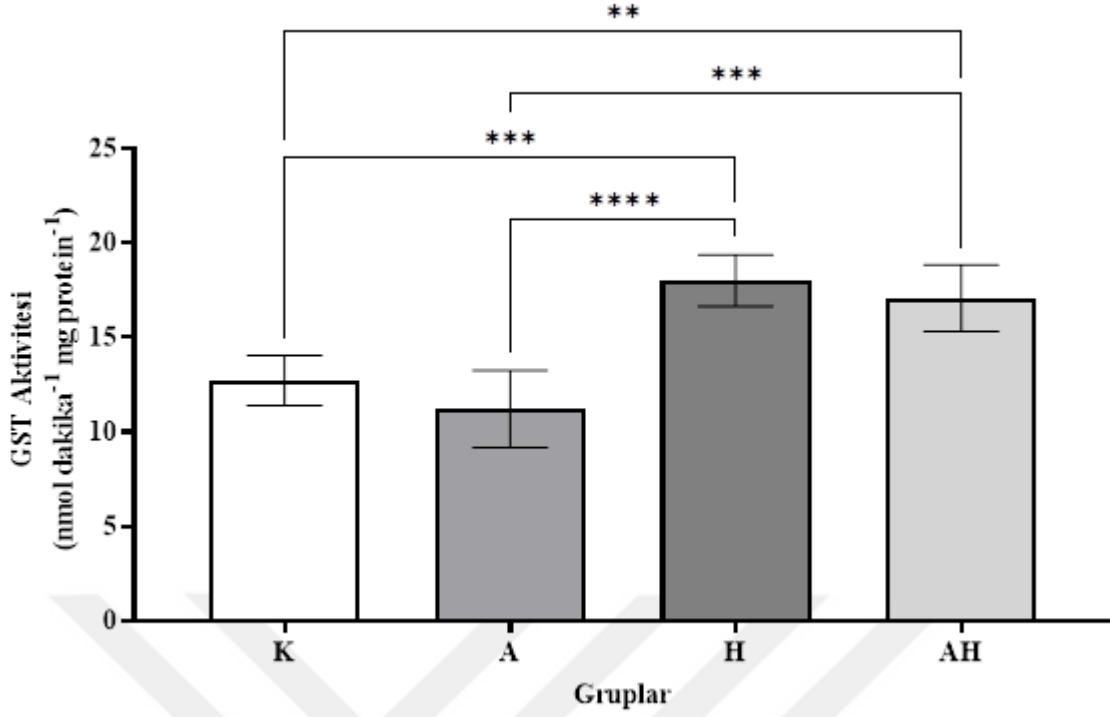
Şekil 4.2. *Karaciğer dokusu GSH düzeyleri*

Karaciğer dokusu GSH düzeyleri Şekil2’de gösterilmiştir. K grubu GSH düzeyine göre A grubunda azaldı. A grubu GSH düzeyine göre AH grubunda artış saptandı.



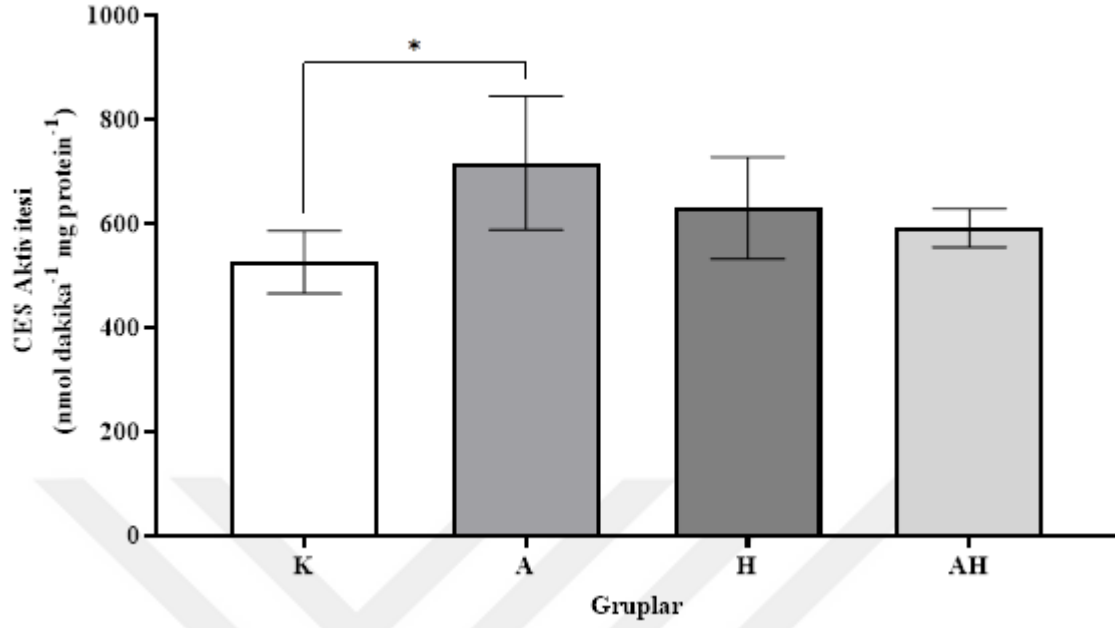
Şekil 4.3. Karaciğer dokusu GR enzim aktivite düzeyleri

Karaciğer dokusu GR enzim aktivite düzeyleri Şekil3'te gösterilmiştir. K grubu GR enzim aktivite düzeyine göre A grubunda azaldı. A grubu GR enzim aktivitesine göre AH grubunda artış tespit edildi.



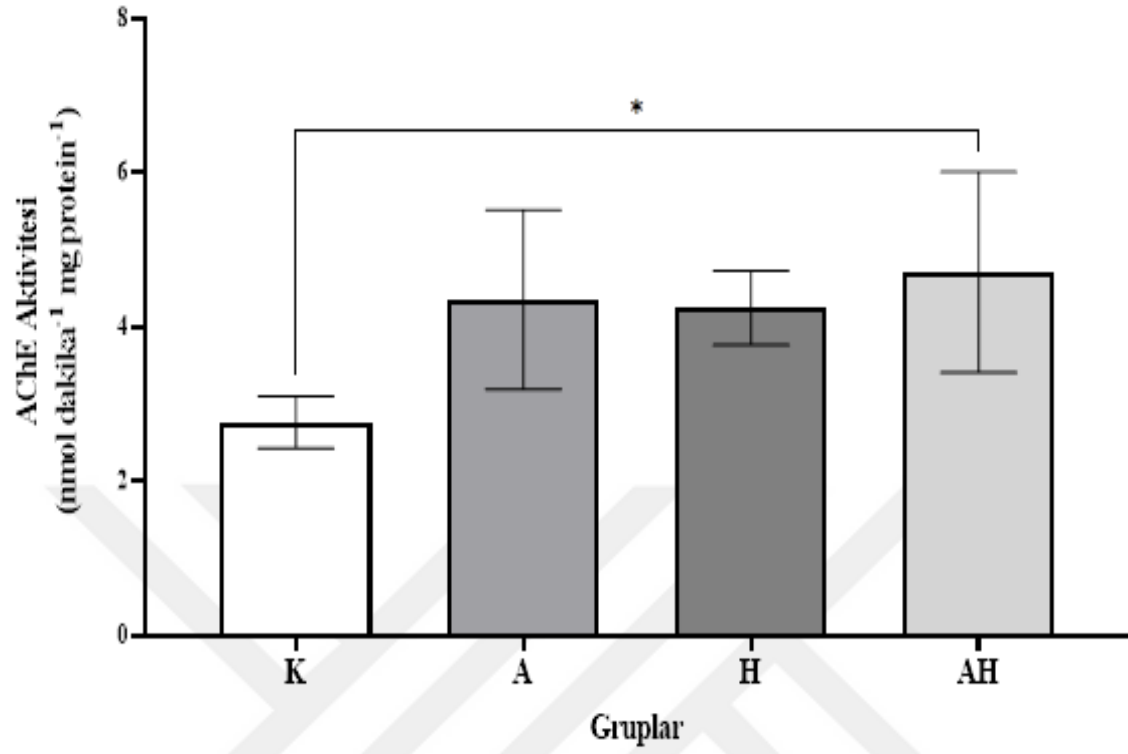
Şekil 4.4. Karaciğer dokusu GST enzim aktiviteleri

Karaciğer dokusu GST enzim aktiviteleri Şekil4'te gösterilmiştir. K grubu GST enzim aktivitesine göre A grubunda nispi azalma gözlenirken, K grubu GST enzim aktivitesine göre H ve AH gruplarında artış gözlemlendi. A grubu GST enzim aktivitesine göre AH grubunda artış saptandı.



Şekil 4.5. *Karaciğer dokusu CES enzim aktiviteleri*

Karaciğer dokusu CES enzim aktiviteleri Şekil5'te gösterilmiştir. K grubu CES enzim aktivitesine göre A grubunda artış tespit edilirken, H ve AH gruplarında nispi oranda artış tespit edildi.



Şekil 4.6. Karaciğer dokusu AChE enzim düzeyleri

Karaciğer dokusu AChE enzim düzeyleri Şekil6'da gösterilmiştir. K grubu AChE enzim aktivitesine göre A ve H gruplarında nispi artış gözlenirken, AH grubunda istatistiksel olarak arttı.

Tablo 4.1. Akut egzersiz ve hesperetin'nin karaciger dokusu yağ asit düzeyleri (%)

Yağ asitleri	K	H	A	AH
10:0	0,013±0,001	0,008±0,001^c	0,008±0,001^b	0,014±0,001
12:0	0,017±0,001	0,018±0,001	0,020±0,001^a	0,020±0,001^a
14:0	0,201±0,004	0,190±0,006	0,186±0,005	0,209±0,011
15:0	0,38±0,01	0,33±0,03	0,28±0,01^b	0,29±0,01^a
16:0	19,25±0,13	17,72±0,16^c	18,30±0,24^b	18,59±0,11^a
17:0	1,01±0,07	1,12±0,06	0,89±0,07	0,92±0,02
18:0	22,33±0,30	22,68±0,23	22,69±0,40	22,72±0,35
20:0	0,09±0,005	0,09±0,003	0,09±0,005	0,09±0,003
22:0	0,034±0,001	0,034±0,002	0,033±0,001	0,034±0,004
24:0	0,13±0,004	0,13±0,002	0,19±0,002	0,11±0,007
ΣSFA	43,45±0,98	42,32±0,78	42,68±0,85	42,99±0,82
16:1	0,39±0,01	0,41±0,02	0,42±0,01	0,39±0,01
18:1n9t	0,02±0,001	0,02±0,001	0,03±0,001	0,03±0,001
18:1n9c	5,15±0,28	4,72±0,17	4,85±0,15	4,94±0,08
20:1n9	0,20±0,006	0,24±0,005^a	0,21±0,011	0,22±0,004
22:1n9	0,017±0,002	0,019±0,001	0,020±0,001	0,019±0,001
24:1	0,035±0,003	0,036±0,001	0,032±0,001	0,037±0,003
ΣMUFA	5,81±0,22	5,44±0,19	5,56±0,15	5,63±0,16
18:2n6c	16,72±0,22	15,80±0,22	16,48±0,44	17,08±0,27
18:3n6	0,12±0,007	0,11±0,003^x	0,14±0,010	0,14±0,005
18:3n3	0,45±0,012	0,46±0,018	0,50±0,015	0,52±0,010^a
20:2n6	0,76±0,007	0,87±0,049	0,71±0,025	0,82±0,010
20:3n6	0,71±0,02	0,62±0,01	0,57±0,04^a	0,68±0,02
20:3n3	0,05±0,006	0,06±0,004	0,04±0,006	0,08±0,008
20:4n6	26,51±0,20	29,02±0,32^c	27,98±0,28	27,29±0,22
20:5n3	0,11±0,006	0,12±0,005	0,11±0,009	0,14±0,008
22:6n3	5,31±0,15	5,18±0,22	5,23±0,33	4,63±0,95
ΣPUFA	50,74±1,02	52,24±1,12	51,76±1,15	51,38±1,09
ΣUSFA	56,55±1,32	57,68±1,21	57,32±1,35	57,01±1,24

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 H ve A gruplarında azalma gözlemlendi. K grubu 15:0 yağ asit düzeyine göre A ve AH gruplarında azalma tespit edildi. K grubu 16:0 düzeyine göre diğer gruplar azaldı. H grubu 20:4 yağ aside düzeyine göre K grubu azaldı. Tüm grupların ΣUSFA, ΣSFA, ΣPUFA ve ΣMUFA düzeyleri arasında anlamsal farkın çıkmadığı saptandı.

5. TARTIŞMA

Yapılan tez araştırmasında, erkek sprag dawley sıçanlara akut egzersizin oluşturduğu biyokimyasal parametreler değişimlere karşı, flavonoid türevli ve antioksidan özellik gösteren Hesperetin'in etkileri araştırıldı. Araştırmada antioksidan enzim sistemleri (GSH, GST, CES, AChE ve GR), lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ve yağ asitleri düzeyleri araştırıldı.

Egzersiz çeşitleri arasında akut, aerobik, anaerobik ve kronik egzersiz bulunmaktadır. Uzun süreli olmayan yoğun egzersiz programları içerisinde akut egzersiz bulunmaktadır. Egzersizin faydalı ve zararlı durumları egzersizin çeşidine bağlıdır. Bu nedenle araştırmalarda amaca uygun olarak seçilen egzersiz çeşidi çok önemlidir. Akut egzersiz uygulamaları sonucunda hücrelerde buna bağlı olarak oksidatif stres artar. Serbest radikal düzeyi de artmaktadır [77, 78]. Deneysel çalışmalarda koşu hızı ve zamanı çok önemlidir. Koşu hızı ve zamanı oksidatif stres oluşturmada en önemli biyobelirteçlerdendir. Bu amaçla Musavi ve ark. Sıçanların karaciğer ve kas dokularında bu durumu incelemek için farklı koşu hızlarında çalışmışlardır. Sıçanlara 10, 13,14,5,16 ve 17,5 m/dk hızlarında koşu bandında koşturmuşlardır. Çalışmaları sonucunda <16m/dk. Hızlarda egzersiz yaptırılan sıçan dokularında Katalaz ve GST aktivitelerinde artış, GSH seviyesinde azalma tespit etmişlerdir. Daha yüksek hızlarda koşan sıçanlarda ise oksidatif strese neden oluğu rapor edilmiştir [79]. Araştırmamızda, 25m/dk. Hızla benzer protokol uygulamaları yapılmıştır. Sıçan karaciğer dokularında lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerinin oldukça yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca, akut egzersiz uygulanan sıçanlarda GSH azaldığı gözlemlendi. Bu sonuçlarımızın yukarıda belirtilen literatürle uygunluk gösterdiği söylenebilir. Akut yüzme egzersizi yaptırılan sıçan karaciğer dokularında SOD ve KAT enzim aktivitelerinde arttığı, GSH düzeylerinin ise azaldığı rapor edilmiştir [80]. Akut egzersiz yaptırılan birçok çalışmada karaciğer dokusunda MDA ve TBARS ve protein karbonillerin arttığı, GSH düzeyinin azaldığı, antioksidan enzimlerden olan SOD ve KAT enzim aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir [81, 82].

Karabuğday eksraktının, akut egzersiz uygulanan sıçan karaciğer dokularında MDA düzeyini azalttığı, SOD, KAT, GRx ve GR enzim aktivitelerini artırdığı rapor edilmiştir [83]. Yapılan bir çalışmada akut egzersiz grubu ile kontrol grubu GST, GR ve GPx enzim aktivite düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı, ancak brokoli diyetinin uygulaması ile egzersiz+brokoli grubunda bu enzimlerin arttığı tespit edilmiştir [84]. Araştırmada, akut egzersiz uygulanan sıçanların karaciğer dokularında MDA düzeyinin arttığı, GSH ve GR

enzim aktivitesinin azaldığı tespit edildi. Araştırma bulgularının literatürle örtüştüğü söylenebilir.

GST ve CES enzimleri detoksifikasyon enzimleridir. Araştırmada, akut egzersiz grubu GST enzim aktivitesinin nispi oranda düştüğünü, CES enzim aktivitesinin ise istatistiksel olarak arttığı tespit edildi. Yapılan bir çalışmada, akut egzersiz uygulanan sıçan karaciğer dokularında GR, GST düzeylerinin azaldığı, CES enzim aktivitelerinin ise arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, MDA düzeyi ve AChE enzim aktivite düzeylerinin artarken GSH düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir [85]. Farklı bir çalışmada ise, akut egzersiz uygulanan sıçan karaciğer dokularında MDA, AChE, GST, CES düzeylerinin artarken GR ve GSH düzeylerinin azaldığı rapor edilmiştir [86].

Araştırmada akut egzersiz uygulanan sıçan karaciğer dokularında AChE enzim aktivitesinin nispi oranda arttığı gözlemlendi. Çalışmanın MDA, GSH düzeyleriyle GST, GR, CES ve AChE enzim aktivite sonuçlarının yukarıda belirtilen çalışmalarla uyumlu olduğu söylenebilir.

Dietinilnitrosamin (DEN) ve fenobarbital (PB) ile karaciğer hasarı oluşturulan sıçan karaciğer ve kanlarında hesperetin'in koruyucu etkileri araştırılmıştır. Den ve PB uygulanan sıçanların kan ve karaciğerlerinde MDA seviyelerinin arttığı, SOD ve KAT aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir. Bu araştırmada, Hesperetin'in sıçan kan ve karaciğerlerinde MDA seviyesini azalttığı, karaciğer dokusu GSH ve SOD aktivitesini artırdığı, kan KAT ve SOD aktivitelerini düzelttiği bildirilmiştir [87].

Aflatoksin b1'in (AFb1) karaciğer dokuları üzerine zararları mevcuttur. AFB1'e maruz kalan fare karaciğer dokularında karaciğer fibrozuna neden olduğu ve bu hususları Hesperetin'in düzelttiği bildirilmiştir. Ayrıca, bu araştırmada Hesperetin'in karaciğer dokularındaki GPX4, GSH, Px ve KAT seviyelerini düzenleyerek koruduğu açıklanmıştır [88].

Araştırmada, Hesperetin'in akut egzersiz sonucu oluşan yüksek MDA düzeyini azalttığı, azalan GSH düzeyini ise artırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca, Hesperetin'in antioksidan etkisi ile, akut egzersiz sonucunda azalan GR enzim aktivitesini artırdığı, nispi olarak azalan GST enzim aktivitesini istatistiksel olarak artırdığı tespit edilmiştir. Hesperetin'in antioksidan etkisini akut egzersiz çalışmasında ilk olarak çalışıldığını ve olumlu sonuçlar ve etkiler ortaya koyduğu söylenebilir. Araştırma sonuçlarının literatür bilgileriyle olumlu yönde olduğu söylenebilir. Fiziksel egzersizin hayvan ve insan dokularındaki yağ asidi bileşenleri üzerine etkileri çalışmaları günümüzde giderek artış

göstermektedir. Akut ve kronik egzersiz dokuların lipit bileşenleri ve yağ asidi kompozisyonları açısından etkileri bulunmaktadır [89]. Ancak, egzersiz antrenmanlarının karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu olmak üzere çeşitli dokulardaki farklı lipit sınıflarının yağ asidi kompozisyonunda meydana getirdiği değişiklikler bilgilerin sınırlı olduğu görülmektedir.

Petridou ve ark. Yaptıkları çalışmada, 8 hafta egzersiz yaptırılmış (günde en az 2km, ortalama 5.2km/gün koşturulmuş) Wistar sıçanlarının karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu fosfolipit (PL) ve triaçil gliserollerin (TG) yağ asit kompozisyonu incelenmiştir. Karaciğer dokusu PL'sının yağ asidi kompozisyonu hem konsantrasyon hem de yüzdelere açısından egzersiz ile birlikte değişikliğe uğramıştır. PL yağ asitlerinden 16:1w7, 18:1w7 egzersiz grubunda düşerken, 18:2w6 ve MUFA düzeyi artmıştır. Ancak TG yağ asit düzeylerinde farklılıkların olmadığı tespit edilmiştir. Karaciğer dokusundaki yağ asitleri düzeyindeki değişikliklerin az olmasına rağmen, kas TG'de ve PL'de, yağ dokusunda sadece TG'de ki yağ asit düzeylerinde önemli farklılıklar tespit edildiği edilmiştir [90].

Araştırmada doğmuş yağ asitlerinden 10:0, 15:0, 16:0 yağ asit düzeyleri akut egzersiz yaptırılan bireysel grupta kontrol grubuna göre azaldığı gözlemlendi. Bu azalma akut egzersiz grubu Σ SFA sonuçlarına nispi oranda yansıdığını görmekteyiz. Akut egzersiz bireysel grupta 20:3n6 düzeyi kontrol grubuna göre azalma, 20:4n6 yağ asidi düzeyinde ve PUFA düzeyinde ise nispi artma tespit edildi. Bireysel hesperetin grubunda ise 20:4n6 yağ asidi düzeyi kontrol grubuna göre yüksek çıktığı gözlemlendi. Bu araştırmada, karaciğer dokusu yağ asit düzeylerinde önemli değişikliklerin olmadığını görmekteyiz.

Özkaya ve ark. Yaptıkları çalışmada, sıçanlara 75mg/kg hesperetin uygulaması sonucunda karaciğer dokusu yağ asidi düzeylerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada, hesperetin ile kontrol grupları arasında Σ SFA ve Σ USFA, MUFA, ve PUFA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını rapor etmişlerdir [91].

Egzersiz çeşidi ve süresinin dokularda yağ asitleri üzerinde etkilerinin farklı olabileceği söyleyebiliriz. Petridou ve ark. Sıçan karaciğer dokularını üzerine yaptıkları çalışmada (8hafta egzersiz modeli) yağ asit düzeylerindeki değişimlerin fazla olmaması bu araştırma sonuçlarını desteklemektedir. Ancak, aynı çalışmada kas ve yağ dokularında egzersizin etkilerinin olduğunu rapor etmişlerdir [90].

Bu tez çalışmasında sonuç olarak, akut egzersiz oluşturulmuş sıçan karaciğer dokularında lipit peroksidasyonun arttığı, bu olumsuz etkiyi Hesperetin'in antioksidan etkisiyle azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca antioksidan enzim metabolizması üzerine

Hesperetin'in olumlu etkileri de gözlemlendi. Ancak, uygulanan akut egzersiz modeli ve seçilen dokunun cinsi itibariyle bu etkilerin yağ asitleri üzerine yeterli düzeyde göstermediğini gözlemlendi. Bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması için egzersiz modeli, süresi ve daha fazla dokuların bir arada çalışarak yağ asitleri metabolizması açıklanabileceğini söyleyebiliriz. Özellikler karaciğer adipoz ve kas dokularının bir arada çalışması yağ asitlerinin açıklanabilmesi için önemli olabileceği söylenebilir.

Sonuç olarak sportif etkinliklerde Hesperetin kullanımının olumlu etkilerinin ve gelecekte yapılacak olan araştırmalar için de ışık tutacağı söylenebilir.



KAYNAKÇA

1. Jia, R., Liang, J., Xu, Y., & Wang, Y. (2019). "Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with alzheimer disease: a meta-analysis. BMC Geriatrics, 19, 181, 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1175-2>
2. Kim, H., Woo, H., Yang, J., Kim, J., & Kim, S. (2021). "Hesperetin Inhibits Expression of Virulence Factors and Growth of Helicobacter Pylori". International Journal of Molecular Sciences, 22(18), 10035, 1-17. <https://doi.org/10.3390/ijms221810035>
3. Mueller, K., Möller, H., Horstmann, A., Busse, F., Lepsien, J., Blüher, M., Stumvoll, M., Villringer, A., & Pleger, B. (2015). "Physical Exercise in Overweight to Obese Individuals Induces Metabolic- and Neurotrophic-Related Structural Brain Plasticity". Frontiers in Human Neuroscience, 9, 1-14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00372>
4. Swift, D., Johannsen, N., Lavie, C., Earnest, C., & Church, T. (2014). "The Role of Exercise and Physical Activity in Weight Loss and Maintenance". Progress in Cardiovascular Diseases, 56(4), 441-447. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.012>
5. Shalini, N., Sridevi, G., & Preetha, S. (2021). "An Evaluation of Long Term Physical Exercise on Cognitive Function in The Age Group of 40-55 Years of Both Genders". Journal of Pharmaceutical Research International, 481-489. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i62a35671>
6. Shou, Z. (2022). "Performance of Physical Exercise in Sedentary People's Autonomy". Revista Brasileira De Medicina Do Esporte, 28(6), 785-788. https://doi.org/10.1590/1517-8692202228062022_0098
7. Eriksson, S., & Gard, G. (2011). "Physical Exercise and Depression". Physical Therapy Reviews, 16(4), 261-268. <https://doi.org/10.1179/1743288x11y.00000000026>
8. Dang, L. (2021). "Physical Exercises in Relieving the Current State of Depression". Revista Brasileira De Medicina Do Esporte, 27(8), 776-778. https://doi.org/10.1590/1517-8692202127082021_0370
9. Fabel, K., Fabel, K., Wolf, S., Wolf, S., Wolf, S., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., & Kempermann, G. (2009). "Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice". Front Neurosci, 10; 3: 50, <https://doi.org/10.3389/neuro.22.002.2009>

10. Braam, K., van Dijk, E. M., Veening, M. A., Bierings, M. N., Merks, J. H. M., Grootenhuis, M. A., Chinapaw, M. J. M., Sinnema, G., Takken, T., Huisman, J., Kaspers, G. H. J. L. & Broeder, E. (2010). "Design of The Quality of Life in Motion (Qlim) Study: A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Effectiveness and Cost-Effectiveness of a Combined Physical Exercise and Psychosocial Training Program to Improve Physical Fitness in Children With Cancer". *BMC Cancer*, 10(1), 624. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-624>
11. Valenti, M., Porzio, G., Aielli, F., Verna, L., Cannita, K., Manno, R., Masedu, F., Marchetti, P., & Ficorella, C. (2008). "Physical Exercise and Quality of Life in Breast Cancer Survivors". *International Journal of Medical Sciences*, 24-28. <https://doi.org/10.7150/ijms.5.24>
12. Małkiewicz, M., Szarmach, A., Sabisz, A., Cubała, W., Szurowska, E., & Winklewski, P. (2019). "Blood-brain Barrier Permeability and Physical Exercise". *Journal of Neuroinflammation*, 16: 15, 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1403-x>
13. Zheng, Y. (2022). "Clinical Effect of Physical Exercise on Disease Prevention in College Students". *Revista Brasileira De Medicina Do Esporte*, 28(1), 50-52. https://doi.org/10.1590/1517-8692202228012021_0
14. Seo, D., Lee, S., Kim, N., Ko, K., Rhee, B., & 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>
15. Gleeson, M., Bishop, N., Stensel, D., Lindley, M., Mastana, S., & 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>
16. Churchill, R., Teo, K., Kervin, L., Riadi, I., & Cosco, T. (2022). "Exercise interventions for stress reduction in older adult populations: a systematic review of randomized controlled trials". *Health Psychology and Behavioral Medicine*, 10(1), 913-934. <https://doi.org/10.1080/21642850.2022.2125874>
17. Kostrzewa-Nowak, D., Kubaszewska, J., Nowakowska, A., & Nowak, R. (2020). "Effect of Aerobic and Anaerobic Exercise On the Complement System of Proteins in Healthy Young Males". *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2357. <https://doi.org/10.3390/jcm9082357>

18. Luan, X., Tian, X., Zhang, H., Huang, R., Li, N., Chen, P., & Wang, R. (2019). "Exercise as A Prescription for Patients with Various Diseases". *Journal of Sport and Health Science*, 8(5), 422-441. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.04.002>
19. Patel, H., Alkhawam, H., Madanieh, R., Shah, N., Kosmas, C., & Vittorio, T. (2017). "Aerobicvsanaerobic Exercise Training Effects On the Cardiovascular System". *World Journal of Cardiology*, 9(2), 134-138. <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i2.134>
20. Moghetti, P., Bacchi, E., Brangani, C., Donà, S., & Negri, C. (2016). "Metabolic Effects of Exercise". *Front Horm Res*, 47, 44-57. <https://doi.org/10.1159/000445156>
21. Eliakim, A., Nemet, D., Most, G., Rakover, N., Pantanowitz, M., & Meckel, Y. (2014). "Effect of Gender On the Gh-Igf-I Response to Anaerobic Exercise in Young Adults". *The Journal of Strength and Conditioning Research*, 28(12), 3411-3415. <https://doi.org/10.1519/jsc.0000000000000605>
22. Baker, J., & Buchan, D. (2017). "Metabolic Stress and High Intensity Exercise". *Physical Medicine and Rehabilitation Research*, 2(1), 1-2. <https://doi.org/10.15761/pmrr.1000136>
23. Park, J., Yoo, J., & Han, J. (2024). "Hm-Chromanone Alleviates Hyperglycemia by Activating Ampk and Pi3k/Akt Pathways in Mice Fed a High-Fat Diet". *Nutrients*, 16(22), 3972. <https://doi.org/10.3390/nu16223972>
24. Tatarczak-Michalewska, M., & Flieger, J. (2022). "Application of High-Performance Liquid Chromatography with Diode Array Detection to Simultaneous Analysis of Reference Antioxidants and 1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl (Dpph) In Free Radical Scavenging Test". *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14), 8288. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148288>
25. Matsumoto, H., Ikoma, Y., Sugiura, M., Yano, M., & Hasegawa, Y. (2004). "Identification and Quantification of the Conjugated Metabolites Derived from Orally Administered Hesperidin in Rat Plasma". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(21), 6653-6659. <https://doi.org/10.1021/jf0491411>
26. Li, C., & Schluesener, H. (2016). "Health-promoting Effects of the Citrus Flavanone Hesperidin". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(3), 613-631. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.906382>

27. Vallejo, F., Larrosa, M., Escudero, E., Zafrilla, P., Cerdá, B., Bozá, J., García-Conesa, T. M., Espín, J. C., & Tomás-Barberán, F. (2010). "Concentration and Solubility of Flavanones in Orange Beverages Affect Their Bioavailability in Humans". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(10), 6516-6524. <https://doi.org/10.1021/jf100752j>
28. Mullen, W., Archeveque, M., Edwards, C., Matsumoto, H., & Crozier, A. (2008). "Bioavailability and Metabolism of Orange Juice Flavanones in Humans: Impact of A Full-Fat Yogurt". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(23), 11157-11164. <https://doi.org/10.1021/jf801974v>
29. Kanaze, F., Bounartzi, M., Georgarakis, M., & Niopas, I. (2006). "Pharmacokinetics of The Citrus Flavanone Aglycones Hesperetin and Naringenin After Single Oral Administration in Human Subjects". *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(4), 472-477. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602543>
30. Yang, H., Wang, Y., Xu, S., Ren, J., Tang, L., Gong, J., Lin, Y., Fang, H., & Su, D. (2022). "Hesperetin, A Promising Treatment Option for Diabetes and Related Complications: A Literature Review". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(28), 8582-8592. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c03257>
31. Townsend, D., Tew, K., & Tapiero, H. (2003). "The Importance of Glutathione in Human Disease". *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57(3-4), 145-155. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(03\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(03)00043-x)
32. Galant, A., Arkus, K., Zubieta, C., Cahoon, R., & Jez, J. (2009). "Structural Basis for Evolution of Product Diversity in Soybean Glutathione Biosynthesis". *The Plant Cell*, 21(11), 3450-3458. <https://doi.org/10.1105/tpc.109.071183>
33. Biterova, E., & Barycki, J. (2009). "Mechanistic Details of Glutathione Biosynthesis Revealed by Crystal Structures of *Saccharomyces Cerevisiae* Glutamate Cysteine Ligase". *Journal of Biological Chemistry*, 284(47), 32700-32708. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.025114>
34. Jez, J., Cahoon, R., & Chen, S. (2004). "Arabidopsis Thaliana Glutamate-Cysteine Ligase". *Journal of Biological Chemistry*, 279(32), 33463-33470. <https://doi.org/10.1074/jbc.m405127200>

35. Fenk, S., Melnikova, E., Anashkina, A., Poluektov, Y., Зарипов, П., Mitkevich, V., Tkachev, Y. V. Kaestner, L., Minetti, G., Mairbäurl, H., Goede, J. S., Makarov, A. A. Petrushanko, I. Y., & Bogdanova, A. (2022). "Hemoglobin Is an Oxygen-Dependent Glutathione Buffer Adapting the Intracellular Reduced Glutathione Levels to Oxygen Availability". *Redox Biology*, 58, 102535. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102535>
36. Hayes, J., Flanagan, J., & Jowsey, I. (2005). "Glutathione Transferases". *The Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45(1), 51-88. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
37. Plješa-Ercegovac, M., Savić-Radojevic, A., Matić, M., Ćorić, V., Djukić, T., Radić, T., & Simić, T. (2018). "Glutathione Transferases: Potential Targets to Overcome Chemoresistance in Solid Tumors". *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 3785. <https://doi.org/10.3390/ijms19123785>
38. Lee, Y., Lin, Y., Lee, Y., Wang, J., Hsiue, T., & Guo, Y. (2004). "Glutathione S-Transferase P1 Gene Polymorphism and Air Pollution as Interactive Risk Factors for Childhood Asthma". *Clinical & Experimental Allergy*, 34(11), 1707-1713. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02099.x>
39. Hoskins, A., Wu, P., Reiss, S., & Dworski, R. (2013). "Glutathione S-Transferase P1 Ile105val Polymorphism Modulates Allergen-Induced Airway Inflammation in Human Atopic Asthmatics in Vivo". *Clinical & Experimental Allergy*, 43(5), 527-534. <https://doi.org/10.1111/cea.12086>
40. Zeng, F., Liu, S., Wei, W., Yao, S., Zhu, S., Li, K., Wan, G., Zhang, H. T., Zhong, M., & Wang, B. (2009). "Genetic Polymorphisms of Glutathione S-Transferase T1 and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis". *Clinical and Experimental Medicine*, 10(1), 59-68. <https://doi.org/10.1007/s10238-009-0070-0>
41. Coughlin, S., & Hall, I. (2002). "Glutathione S-Transferase Polymorphisms and Risk of Ovarian Cancer: A Huge Review". *Genetics in Medicine*, 4(4), 250-257. <https://doi.org/10.1097/00125817-200207000-00003>
42. Wang, D., Zou, L., Jin, Q., Hou, J., Ge, G., & Yang, L. (2018). "Human Carboxylesterases: A Comprehensive Review". *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 8(5), 699-712. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.05.005>
43. Islam, M., & Yun, H. (2016). "Identification and Expression Profiles of Six Transcripts Encoding Carboxylesterase Protein in Vitis Flexuosa Infected With

- Pathogens". The Plant Pathology Journal, 32(4), 347-356. <https://doi.org/10.5423/ppj.oa.11.2015.0241>
44. Cao, C., Zhang, J., Gao, X., Liang, P., & HuiLin, G. (2008). "Differential Mrna Expression Levels and Gene Sequences of Carboxylesterase in Both Deltamethrin Resistant and Susceptible Strains Of The Cotton Aphid, *Aphis Gossypii*". Insect Science, 15(3), 209-216. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7917.2008.00202.x>
 45. Zhou, Q., Yan, B., Sun, W., Chen, Q., Xiao, Q., Xiao, Y., Wang, X., & Shi, D. (2021). "Pig Liver Esterases Hydrolyze Endocannabinoids and Promote Inflammatory Response". Frontiers in Immunology, 12, 670427, 1-15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.670427>
 46. Laizure, S., Mandrell, T., Gades, N., & Parker, R. (2003). "Cocaethylene Metabolism and Interaction with Cocaine and Ethanol: Role of Carboxylesterases". Drug Metabolism and Disposition, 31(1), 16-20. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.1.16>
 47. Xu, J., Xu, Y., Xu, Y., Yin, L., & Zhang, Y. (2017). "Global Inactivation of Carboxylesterase 1 (Ces1/Ces1g) Protects Against Atherosclerosis in Ldlr $-/-$ Mice". Scientific Reports, 7, 17845, 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18232-x>
 48. Soreq, H., & Seidman, S. (2001). "Acetylcholinesterase — New Roles for an Old Actor". Nature Reviews Neuroscience, 2(4), 294-302. <https://doi.org/10.1038/35067589>
 49. Lushington, G., Guo, Z., & Hurley, M. (2006). "Acetylcholinesterase: Molecular Modeling with The Whole Toolkit". Current Topics in Medicinal Chemistry, 6(1), 57-73. <https://doi.org/10.2174/156802606775193293>
 50. Chennai, H., Belaidi, S., Bourougaa, L., Ouassaf, M., Sinha, L., Samadi, A., & Chtita, S. (2024). "Identification of Potent Acetylcholinesterase Inhibitors as New Candidates for Alzheimer Disease Via Virtual Screening, Molecular Docking, Dynamic Simulation, And Molecular Mechanics–Poisson–Boltzmann Surface Area Calculations". Molecules, 29(6), 1232. <https://doi.org/10.3390/molecules29061232>
 51. Bronicki, L., & Jasmin, B. (2012). "Trans-Acting Factors Governing Acetylcholinesterase Mrna Metabolism in Neurons". Frontiers in Molecular Neuroscience, 5, 36-1-7. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00036>
 52. Sugimoto, H., Yamanish, Y., Iimura, Y., & Kawakami, Y. (2000). "Donepezil Hydrochloride (e2020) and Other Acetylcholinesterase Inhibitors". Current Medicinal Chemistry, 7(3), 303-339. <https://doi.org/10.2174/0929867003375191>

53. Paraoanu, L., & Layer, P. (2008). "Acetylcholinesterase in Cell Adhesion, Neurite Growth and Network Formation". *Febs Journal*, 275(4), 618-624. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.06237.x>
54. Zhang, X., Yang, L., Zhao, Q., Caen, J., He, H., Jin, Q., Guo, L. H., Zang, L. Y., & Shi, Y. (2002). "Induction of Acetylcholinesterase Expression During Apoptosis in Various Cell Types". *Cell Death and Differentiation*, 9(8), 790-800. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401034>
55. Niño, A., & Muñoz-Caro, C. (1998). "Effect of Large-Amplitude Vibrations On the Thermodynamics Of Malondialdehyde". *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(7), 1177-1180. <https://doi.org/10.1021/jp972366c>
56. Long, J., Liu, C., Sun, L., Gao, H., & Liu, J. (2008). "Neuronal Mitochondrial Toxicity of Malondialdehyde: Inhibitory Effects On Respiratory Function and Enzyme Activities in Rat Brain Mitochondria". *Neurochemical Research*, 34(4), 786-794. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9882-7>
57. Folden, D., Gupta, A., Sharma, A., Li, S., Saari, J., & Ren, J. (2003). "Malondialdehyde Inhibits Cardiac Contractile Function In Ventricular Myocytes Via A P38 Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent Mechanism". *British Journal of Pharmacology*, 139(7), 1310-1316. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705384>
58. Raj, P., Sayfee, K., Yu, L., Sabra, A., Wijekoon, C., Malunga, L., Thandapilly, S. J., & Netticadan, T. (2023). "Oat Beta-Glucan Alone and in Combination with Hydrochlorothiazide Lowers High Blood Pressure in Male But Not Female Spontaneously Hypertensive Rats". *Nutrients*, 15(14), 3180. <https://doi.org/10.3390/nu15143180>
59. Yang, J., Zhou, G., Wei, M., & Liú, Y. (2021). "Effects of Chuju Polysaccharides On Glucose Metabolism in Diabetic Mice". *Current Topics in Nutraceutical Research*, 20(1), 90-96. <https://doi.org/10.37290/ctnr2641-452x.20:90-96>
60. Hirsh, S., Huber, L., Stein, R., Schmid, K., Swick, A., & Joyal, S. (2017). "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Healthy Levels of Blood Sugar and Endothelial Function of Peak Atp® With Glycocarn®, Peak Atp® And Glycocarn® Supplementation Versus Placebo". *The FASEB Journal*, 31(S1). https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.973.8
61. Havel, P. (2019). "Uc Davis - Glutathione Reductase v1". National Mouse Metabolic Phenotyping Center, <https://doi.org/10.17504/protocols.io.ykefute>

62. Ganea, E., & Harding, J. (2006). "Glutathione-Related Enzymes and The Eye". *Current Eye Research*, 31(1), 1-11. <https://doi.org/10.1080/02713680500477347>
63. Belorgey, D., Lanfranchi, D., & Davioud-Charvet, E. (2013). "1,4-Naphthoquinones and Other NADPH-Dependent Glutathione Reductase- Catalyzed Redox Cyclers as Antimalarial Agents". *Current Pharmaceutical Design*, 19(14), 2512-2528. <https://doi.org/10.2174/1381612811319140003>
64. Waly, M., Ali, B., Al-Lawati, I., & Nemmar, A. (2013). "Protective Effects of Emodin Against Cisplatin-Induced Oxidative Stress in Cultured Human Kidney (HEK 293) Cells". *J Appl Toxicol*, 33(7), 626-630. https://doi.org/10.1096/fasebj.26.1_supplement.823.9
65. Waggiallah, H., & Alzohairy, M. (2011). "The Effect of Oxidative Stress On Human Red Cells Glutathione Peroxidase, Glutathione Reductase Level, And Prevalence of Anemia Among Diabetics". *North American Journal of Medical Sciences*, 344-347. <https://doi.org/10.4297/najms.2011.3344>
66. Rotelli, A. E., Guardia, T., Juarez, A. O., De La Rocha, N. E., & Pelzer, L. E. (2003). "Comparative Study of Flavonoids in Experimental Models of Inflammation". *Pharmacological Res* 2003; 48(6): 601–606. [https://doi.org/10.1016/s1043-6618\(03\)00225-1](https://doi.org/10.1016/s1043-6618(03)00225-1).
67. 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. <https://doi.org/10.1042/CS20100254>
68. Sedlak, L., & 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. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90092-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90092-4).
69. Habig, W.H., Pabst, M.J., & Jakoby, W.B. (1974). "Glutathione-S-transferases the first enzymatic step in mercapturic acid formation". *Journal of biological Chemistry*, 249(22), 7130-7139.
70. Placer, Z.A., Cushman, L.L., & Johnson, B.C (1996). "Estimation of product of lipid peroxidation (malony dialdehyde) in biochemical systems". *Analytical Biochemistry*, 16(2), 359-364. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(66\)90167-9](https://doi.org/10.1016/0003-2697(66)90167-9).

71. Nousiainen, U., & 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. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(84\)90163-0](https://doi.org/10.1016/0306-3623(84)90163-0)
72. Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., & Featherstone, R.M. (1961). "A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity". *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88-95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9).
73. Özmen, M., Dominguez S.E., & Fairbrother, A. (1998). "Effects of Dietary Azinphos Methyl On Selected Plasma and Tissue Biomarkers of the Gray-Tailed Vole". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 60(2), 194-201.
74. Bradford, M.M. (1976). "A Rapid and Sensitive Method for The Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protin-dye Binding". *Analytical Biochemistry*, 72(1-2), 248-254. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3).
75. Hara, A., & Radin, N. S. (1978). "Lipid Extraction of Tissues With a Low-Toxicity Solvent". *Analytical Biochemistry*, 90(1), 420-426. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(78\)90046-5](https://doi.org/10.1016/0003-2697(78)90046-5).
76. Christie, W. W. (1992). *Gas Chromatography and Lipids*. Glasgow: The Oil Press.
77. Halliwell, B. (1999). "Antioxidant Defence Mechanisms: From The Beginning to The End (Of The Beginning)". *Free Radical Research*, 31(4), 261-272. <https://doi.org/10.1080/10715769900300841>.
78. Taysi, T., Oztasan, N., Efe, H., Polat, M.F., Gumustekin, K., Siktari, E., Canakci, E., Akcay, F., Dane, S., & Gul, M. (2008). "Endurance Training Attenuates the Oxidative Stress Due to Acute Exhaustive Exercise in Rat Liver". *Acta Physiologica Hungarica*, 95(4), 337-347. <https://doi.org/10.1556/aphysiol.95.2008.4.2>
79. Mousavi, S.R., Jafari, J., Rezaei, S., Alinejad H.A, & Sobhani, V. (2020). "Evaluation of the Effects of Different Intensities of Forced Running Wheel Exercise on Oxidative Stress Biomarkers in Muscle, Liver and Serum Of Untrained Rats". *Lab Animal*, 49(4), 119-125. <https://doi.org/10.31594/commagene.1595158>
80. Marius-Daniel, R. Dragomir, C., & Stelian, S. (2010). "The Effect of Acute Physical Exercise On Liver and Kidney in The Wistar Rat". *Romanian Biotechnological Letters*, 15(3), 51-55.

81. Korivi, M., Hou, C.W., Huang, C.Y., Lee, S.D., Hsu, M.F., Yu, S.H., Chen, C.Y., Liu, Y.Y., & Kuo, C.H. (2012). "Ginsenoside-Rg1 Protects The Liver Against Exhaustive Exercise- Induced Oxidative Stress in Rats". Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/932165>
82. B. Qi., Zhang, L., Zhang Z., Ouyang J., Huang, H. (2014). "Effects of Ginsenosides-Rb1 On Exercise-Induced Oxidative Stress in Forced Swimming Mice". Pharmacogn. Mag., 10(40), 458–463. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.141818>.
83. Fei-Wei, Y., Fang, F., Hong-Mei L., & Jin Ye. (2012). "Influence of Tartary Buckwheat Extracts Supplementation on Oxidative Stress Induced by Acute Exhaustive Exercise in Rats". International Journal of Pharmacology, 8(8), 695-700. <https://doi.org/10.3923/ijp.2012.695.700>
84. Cardenia, V., Rodriguez-Estrada, M. T., Lorenzini, A., Bandini, E., Angeloni, C., Hrelia, S., & 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.04.005>
85. 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.
86. 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.
87. Kışaçam, M. A., Kocamüftüoğlu, G. O., Tektemur, N. K., & Ozan, P. S. T. (2022). "The Evaluation of the Therapeutic Potential of Hesperetin On Diethylnitrosamine and Phenobarbital Induced Liver Injury in Rats". Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 69(2), 149-156. <https://dx.doi.org/10.33988/auvfd.812718>
88. Song, C., Wong, Z., Cao, J., Dong, Y., & Chen, Y. (2024). "Hesperetin alleviates aflatoxin B1 induced liver toxicity in mice: Modulating lipid peroxidation and ferritin autophagy". Ecotoxicol Environ Saf 1: 284: 116854. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116854>.

89. Nikolaidis, M. G., & Mougios, V. (2004). "Effects of Exercise On the Fatty Acid Composition of Blood And Tissue Lipids". *Sports Med*, 34(15), 1051–1076. <https://dx.doi.org/10.2165/00007256-200434150-00004>.
90. Petridou, A., Nikolaidis, M. G., Matsakas, A., Schulz, T., Michna, H., & Mougios, V. (2005). "Effect of Exercise Training On the Fatty Acid Composition of Lipid Classes in Rat Liver, Skeletal Muscle, And Adipose Tissue". *Eur J Appl Physiol*. 94(1-2), 84-92. <https://dx.doi.org/10.1007/s00421-004-1294-z>.
91. Özkaya A. (2007). Oksidatif Strese Maruz Kalan Ratların Bazi Biyokimyasal Parametrelerine Hesperetin ve Ellagik Asidin Etkisi. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

