

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

AKUT EGZERSİZ YAPTIRILAN SIÇAN KARACİĞER
DOKULARINDA NARİNGİN'İN ANTİOKSİDAN ENZİMLER
ÜZERİNE ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kaan Akın ÖZ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Kürşat Yusuf AYTAÇ

2. DANIŞMAN
Doç. Dr. Ahmet ÖZKAYA

ADYAMAN, 2024

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen SBFYL/2024-0001 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ÖZET

AKUT EGZERSİZ YAPTIRILAN SIÇAN KARACİĞER DOKULARINDA NARİNGİN'İN ANTİOKSİDAN ENZİMLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Kaan Akın ÖZ

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Eylül/2024, Sayfa:24

Danışman: Doç.Dr. Kürşat Yusuf AYTAÇ

2. Danışman: Doç. Dr. Ahmet ÖZKAYA

Bu tez çalışmasında, akut egzersiz oluşturulan sıçan karaciğer dokuları üzerine Naringin'in etkileri araştırıldı. Araştırmada, sıçanlar dört gruba ayrıldı. Bu gruplar; Kontrol (KO), Naringin (N), Egzersiz (E), Naringin + Egzersiz grubu (NE) gruplarıdır. Egzersiz programında treadmill kullanıldı. Sıçanlar iki hafta koşturularak alıştırdı. Bir gün sonra akut egzersiz programı uygulandı. Program sonucunda sıçanların karaciğer dokuları alındı. Dokularda MDA, GSH, GR, GST, AChE ve Ces enzim aktivite düzeyleri tespiti yapıldı. E grubu MDA düzeyi, AChE ve Ces enzim aktivite düzeyleri artarken, GSH düzeyi ve GR, Ces enzim aktive düzeyi azaldı. NE grubu MDA düzeyi ve Ces enzim aktivite düzeyi E grubuna göre azaldı. E grubu GSH, GST ve Ces enzim aktivite düzeyleri NE grubuna göre arttı. Sonuçlarımızdan, akut egzersiz uygulanan sıçan karaciğer dokuları üzerine naringin'in antioksidan etkisi ile koruyucu etkisi gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Akut egzersiz; Sıçan; Karaciğer; Naringin; Enzim

ABSTRACT

EFFECTS OF NARINGIN ON ANTIOXIDANT ENZYMES IN ACUTELY EXERCISED RAT LIVER TISSUES

Kaan Akın ÖZ

Department of Physical Education and Sports

Adıyaman University, Graduate Education Institute, September/2024, Page:24

Supervisor: Assoc.Prof.Dr. Kürşat Yusuf AYTAÇ

2nd Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet ÖZKAYA

In this thesis study, the effects of Naringin on acutely exercised rat liver tissues were investigated. In the study, rats were divided into four groups. These groups are Control (KO), Naringin (N), Exercise (E), Naringin + Exercise group (NE). Treadmill was used in the exercise program. Rats were accustomed to running for two weeks. Acute exercise program was applied one day later. As a result of the program, liver tissues of rats were taken. MDA, GSH, GR, GST, AChE and Ces enzyme activity levels were determined in the tissues. While MDA level, AChE and Ces enzyme activity levels increased in group E, GSH level and GR, Ces enzyme activation level decreased. MDA level and Ces enzyme activity level decreased in group NE compared to group E. GSH, GST and Ces enzyme activity levels increased in group E compared to group NE. From our results, the antioxidant effect and protective effect of Naringin on acutely exercised rat liver tissues were observed.

Keywords: Acute exercise; Rat; Liver; Naringin; Enzyme

TEŞEKKÜR / ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim ve bu çalışmanın her aşamasında, bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendiren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, akademik kişiliği ve çalışma prensipleri ile bana örnek olan, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyacağım Değerli Danışmanım Doç.Dr Kürşat Yusuf AYTAÇ'a, ikinci danışmanım olan Doç.Dr. Ahmet ÖZKAYA'ya, deneylerdeki yardımlarından dolayı Doç.Dr. Miraç UÇKUN'a ve Doç.Dr Ertan YOLOĞLU'na yüksek lisans eğitimim boyunca bana desteklerini esirgemeyen eşim Funda ÖZ'e kızlarım İlayda ve Ada Işık ÖZ'e teşekkür ederim.



....../....../2024

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.

Kaan Akın ÖZ

(İmza)

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR / ÖNSÖZ.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar /ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER/GÖRSELLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Naringin	2
2.2. Egzersiz	3
2.3. GSH'ın Fonksiyonları.....	3
2.4. GST Enziminin Fonksiyonları.....	4
2.5. Ces Enziminin Fonksiyonları.....	4
2.6. AChE Enziminin Fonksiyonları	4
2.7. MDA'nın Özellikleri.....	4
2.8. GR Enziminin Fonksiyonları.....	5
2.9. Çalışmanın Amacı.....	5
3. MATERYAL ve METOD	6
3.1. Kullanılan Kimyasallar.....	6
3.2. İnceleme Materyali.....	6
3.3. Deneyde Kullanılan Cihazlar.....	6
3.4. Deney Hayvanları.....	6
3.5. Karaciğer Dokusu Enzim Aktivitelerinin Analizi.....	7
3.6. Karaciğer Dokularının Parçalanması.....	7
3.7. Karaciğer Dokuları GSH Düzeyi Tespiti.....	7
3.8. Karaciğer Dokuları GST Enzim Aktivite Düzeyinin Tespiti.....	8
3.9. Karaciğer Dokuları MDA Düzeylerinin Tespiti	8

3.10. Karaciğer Dokuları Ces Enzim Aktivite Düzeyinin Tespiti.....	8
3.11. Karaciğer Dokuları AChE Enzim Aktivite Düzeylerinin Tespiti	8
3.12. Total Protein Analizi	8
4. BULGULAR	9
5. SONUÇ	14
KAYNAKLAR.....	18
ÖZGEÇMİŞ	



TABLÖLAR /ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Sıçan karaciğer dokularında tespiti yapılan biyokimyasal parametreler.....9



ŞEKİLLER/GÖRSELLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 4.1. Sıçan Karaciğer dokuları MDA düzeyi.....	10
Şekil 4.2. Sıçan Karaciğer dokuları GSH düzeyi.....	10
Şekil 4.3. Sıçan Karaciğer dokuları AChE enzim aktivite düzeyi.....	11
Şekil 4.4. Sıçan Karaciğer dokuları GST enzim aktivite düzeyi.....	11
Şekil 4.5. Sıçan Karaciğer dokuları CES enzim aktivite düzeyi.....	12
Şekil 4.6. Sıçan Karaciğer dokuları GR enzim aktivite düzeyi	12
Şekil 4.7. Sıçan Grupların ağırlık değişimi	13

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

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

1. GİRİŞ

Egzersiz planlı ve programlı belli bir amaca ulaşmak için yapılan faaliyetler olarak tanımlanmış olup fiziksel aktivitenin bir alt kümesidir [1]. Düzenli yapılan egzersizin metabolizmanın esnekliğini, dayanıklılığını artırmanın yanı sıra kalbi korumada ve vücut yağını azaltmada etkileri vardır [2]. Ancak, günümüzde düzensiz yapılan egzersizler sonucunda metabolizmada istenmeyen durumlar söz konusudur. Akut egzersiz, kısa süreli yoğun egzersiz programı olarak ta bilinmektedir. Akut egzersiz için planlanan bilimsel çalışmalarda genel olarak sıçanlar kullanılmaktadır. Sıçanlar özel olarak dizayn edilmiş treadmillde (koşu bandı) koşturularak veya yüzme havuzlarında yüzdürülmek kaydıyla egzersiz modeli oluşturulur.

Naringin birçok bitki ve meyve içeriğinde bulunan polifenolik bir moleküldür. Bu molekülün birçok biyolojik aktivitesi bilinmektedir. Naringin'in antiinflamatuvar, antioksidan, hepatotoksit ve antikanserojenik etkileri vardır [3].

Bu tez çalışmasında, akut egzersiz uygulanan sıçan karaciğer dokuları üzerine Naringin'in biyokimyasal parametreler üzerine etkileri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Naringin

Polifenolik bileşiklerin bir alt birimi olan flavonoidler birçok meyve ve sebze bulunurlar. Meyvelerden özellikle kayısı, turunçgil, kuşburnu, üzüm, elma, kuş üzümü ve yaban mersini gibi birçok meyvede değişik oranlarda flavonoid molekülleri içermektedir. Sebze ürünleri arasında soğan, yeşil biber ve brokoli bulunmaktadır. Ayrıca; flavonoid kaynağı olarak sebzelerden çay, domates, ıspanak, kahve çekirdekleri, soya ürünleri ve baharatlar gibi birçok sebzelerde bu moleküller tanımlanmıştır. Flavonoidlerin bitkilerin fizyolojik yapılarındaki rolü başlangıçta tartışılırken, sağlık üzerindeki etkileri son yıllarda önem kazanmıştır. Bu durum özellikle antioksidan etkilerinden kaynaklanmaktadır [4-6]. Çeşitli çalışmalar flavonoidlerin kalp hastalıkları ve birçok kanser hastalıklarına karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir. Flavonoidler hücre biyolojik sistemlerinde çeşitli biyolojik etkiler göstermektedir. Ayrıca, anti ülser, antimikrobiyal, sitotoksik antiviral, antineoplastik, mutajenik, antioksidan ve anti-enflamatuvar etkileri bildirilmiştir. Flavonoidler hücrede lipid peroksidasyonunu inhibe ederek antioksidan özelliklerini ortaya koymaktadır. Araştırmalarda flavonoidlerin deney hayvanlarında oluşturulan tümör gelişimi azalttığı belirtilmiştir. Polifenollerden türetilen moleküller, serbest radikallere ve fenoksi radikallerinin neden olduğu oksidatif strese karşı yüksek bir yakınlık gösterir. En iyi bilinen flavonoidler arasında antioksidan ve serbest radikal temizleyici olarak görev yapan Naringin ve metal şelatı yer almaktadır. Literatür flavonoidlerin mutajenlere ve lipid peroksidasyonuna karşı etkili olduğunu bildirmektedir [7-13]. Naringin, bitkisel bir flavonoid (4',5,7-trihidroksiflavon-7-rhamnoglukozit) olarak bilinir. Bu bileşik, özellikle narenciye ve greyfurtta bulunan en önemli ve aktif flavonoid glikozittir [14]. Greyfurtta tipik acı tadının oluşmasına neden olan ve saf formu sarımsı bir toz halindedir. Naringin, oral olarak alındığında bağırsak mikroflorası tarafından Naringenin'e dönüşerek emilimi gerçekleşir [14]. Naringin, çeşitli tedavi edici özelliklere sahip bir bileşiktir. Antimutajenik, antimikrobiyal, antienflamatuvar ve antilipidemik etkileri bulunmaktadır [15]. Özellikle Naringin'in antioksidan aktivitesi bu moleküle önemli bir özellik kazandırmıştır. Naringin ve Naringenin'in antioksidan, antienflamatuvar ve inflamasyon gibi birçok hayvan modellerinde çalışılarak önemi açıklanmıştır [14].

2.2. Egzersiz

Fiziksel aktivite, metabolizmanın iskelet kaslarında üretilen, enerji harcanmasını gerektiren bedensel hareketlerdir. Fiziksel aktivite de planlı, yapılandırılmış, tekrarlayan ve amaca yönelik yaptırılarak metabolizmanın sağlıklı çalışmasını sağlar. Fiziksel aktivitenin en önemli sonucu olarak kas ve eklem hareketliliğini koruması ve artırması bilinmektedir. Fiziksel aktivite de eklem dayanıklılığını geliştirir. Ayrıca; fiziksel aktivite kemik mineralizasyonunu pozitif etki göstererek osteoporozu önlemede yardımcı olur. Fiziksel aktivite de kas dokusu tarafından kullanılan oksijen ve enerji miktarını artırdığı için metabolizmada koruyucu bir etkiye sahiptir. Düzenli fiziksel aktivite, hayvan çalışmalarının yanı sıra epidemiyolojik çalışmalarda da bilişsel işlev açısından önemli sonuçlara yol açmaktadır. Ayrıca, fiziksel aktivite nöronları nörodejeneratif hastalıkların başlangıcı da dahil olmak üzere zararlı olabilecek yaşa bağlı değişikliklerden korur. Fiziksel egzersizinin birçok çeşidi mevcuttur. Egzersiz çeşitleri arasında en yaygın olarak akut, kronik, aerobik ve anaerobik egzersiz ön plandadır. Deneysel çalışmalarda bu tür egzersizler yaygın olarak kullanılmaktadır. Egzersiz yapmaya alışkın olmayan insan ve hayvanda uzun süreli olmayan veya tek seferde yaptırılan, yoğun egzersiz programına akut egzersiz denir. Bu tür akut stres metabolizmada oksidatif stresi artırarak kas hasarlarına neden olabilir. Akut egzersiz oluşturulan metabolizmada serbest radikal düzeyi artar. Bunun sonucunda, hücre içerisinde enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar sistemini olumsuz etkileyerek doku hasarlarına neden olur [16-20].

2.3. GSH'nin Fonksiyonları

GSH sistein sülfidril grubu kimyasal reaksiyonlardan sorumlu olup, yapısında glutamik asit, sistein ve glisin molekülleri vardır. GSH molekülü metabolizmadaki birçok dokuda fazlaca bulunmaktadır. En fazla karaciğer dokusunda bulunmakta olup, hızlı bir yarılanma ömrü vardır. GSH molekülü antioksidan savunma sisteminde birçok enzimin kofaktörüdür. Bu molekül GSH-Px enziminin substratıdır. Bu enzimin ise hidrojen peroksiti (H_2O_2)i detoksifiye etmesinde görevlidir. GSH'nin serbest radikalleri ve peroksitleri yok ederek hücrelerde oksidatif hasarı önler. Ayrıca; GSH molekülü DNA yapısının korunmasında önemli rol oynar [21-24].

2.4. GST Enziminin Fonksiyonları

GST, hücrede toksik maddelerin atılımında ve oksidasyon ürünlerini yok etmede görevli bir enzimdir. GST'nin diğer bir görevinde hücrenin lipid peroksidasyonunu engellemesidir. Farmakolojik özelliklerden antikanser ilaçlar, pestisit, herbisit çevresel kirliliklerin giderilmesinde detoksifikasyon özelliği vardır [25,26].

2.5. Ces Enziminin Fonksiyonları

Ces, serin hidrazlar sınıfında bulunur. Ester substratlarının alkol bağının hidrolizini katalizleyen bu enzim memeli canlı türlerinin çoğunun dokularında Ces enzimi mevcuttur. Ces enzimin metabolizmada en önemli görevleri içerisinde lipidlerin taşınması, depolanması, ksenobiyotik ve biyolojik esterlerin asimilasyonu, özgül hormonların biyoinaktivasyonu ve detoksifikasyon bulunmaktadır [27].

2.6. AChE Enziminin Fonksiyonları

AChE hücrede asetilkolini hidrolizle işleminde görevlidir. Bu enzim eritrositler, karaciğer, dalak ve beyinde dokusunda bulunmaktadır. Özellikle metabolizmanın beyin doku sisteminde çok önemli görevleri vardır. Beyin dokusu hastalıklarında bu enzimin azalması ve artması birçok hastalığın belirteci olarak bilinmektedir. Asetilkolin sinir hücreleri arasında nörotransmitter olarak görev yapmaktadır. Ayrıca, asetil kolin kas hücrelerinin kasılması ve kas liflerinde elektriksel akımın oluşmasında görevlidir. AChE enzimi görevini tamamlayan asetilkolini kolin ve asetata dönüştürür. Ayrıca; hücrenin yenilenmesi ve oksidatif strese karşı rol oynamaları yönünden önemli bir enzim grubudur [28,29].

2.7. MDA'nın Özellikleri

MDA, hücrede oksidatif stres sonucunda oluşan lipid peroksidasyon ürünüdür. Hücre yapısında bulunan doymamış yağ asitleri lipid peroksidasyon sonucunda MDA oluşumuna neden olur. MDA düzeyinin ölçülmesi ile lipid peroksidasyon düzeyi bulunur. Oksidatif stres sonucunda hücrede MDA düzeyinin artar ve bunun sonucunda hücre zarının geçirgenliği artar, hücre içi iyon dengesini bozulur, enzim aktivite seviyelerinde değişimler olur ve DNA'nın yapısı hasar görür [30-32].

2.8. GR Enziminin Fonksiyonları

GR enziminin en önemli görevi hücrede (GSH/ GSSG) oranının korumasını sağlar. GR, hücrede indirgenmiş piridin nükleotidleri ile disülfür substratları arasında elektron transferini reaksiyonunu gerçekleştirir. GR enzimi, GSH/GSSG oranını arttırarak –SH/–SS oranını koruyarak hücrede dengeyi sağlamaktadır. Bu enzim antioksidan enzim grubundan olup, oksidatif stresi engellemede rol oynar [33,34].

2.9. Çalışmanın Amacı

Egzersiz, fiziksel aktivite içerisinde yer almaktadır. Egzersiz planlı ve düzenli yapılan vücut hareketleridir. Egzersizin yoğunluğu ve süresi metabolizmadaki organlara faydalı etkiler göstermektedir. Ancak düzensiz yapılan egzersizlerin metabolizma üzerine zararları vardır. Egzersiz çeşitlerinden olan akut egzersiz insan ve hayvanlarda uygulanan ve uzun süreli olmayan yoğun egzersiz olarak tanımlanmıştır. Naringin birçok bitki ve meyvelerde bulunan doğal bir moleküldür. Naringin özellikle, günlük hayatımızda tükettiğimiz turunçgillerde yaygın olarak bulunmaktadır. Naringin'in en büyük farmakolojik özelliklerinden antioksidan, antikanserojen ve antiinflamatuvar gibi birçok özelliği mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı, akut egzersiz uygulanan sıçan karaciğer dokuları üzerine Naringin molekülünün lipid peroksidasyon ve antioksidan savunucu enzimler üzerine etkilerinin araştırılması yapıldı.

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Kullanılan Kimyasallar

5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoik asit, etanol, Tris-EDTA, EDTANa₂, HCl, TBA, TCA, fosfat tamponu, GSH ve distile su kullanıldı.

3.2. İnceleme Materyali

Deneysel çalışmada, *Sprague Dawley* erkek sıçanların karaciğer dokuları incelendi.

3.3. Deneyde Kullanılan Cihazlar

Karıştırıcı, homojenizatör, soğutmalı santrifüj, Mikroplate Ataçmanlı UV/VIS cihazı, otomatik pipet çeşitleri, su banyosu, - 80 °C derin dondurucu, değişik tipte santrifüj tüpleri.

3.4. Deney Hayvanları

Sprague Dawley sıçanlar, Deney Hayvanları Üretim Merkeziden gerekli müracaatlar yapıldıktan sonra sıçanlar teslim alındı. Etik kurul izni bu kurumdan alındı (Etik Kurul No: 2024/41). Sıçanlar standart özel yapılmış kafeslerde barındırıldı. Yemler, özel yapılmış uygun çelik kaplarda verilirken, suları ise cam şişelerde biberonlarla verildi. Sıçanların yaşam alanı olan odanın sıcaklığı 24 °C olup, 12'şer saat ıslıklı ve karanlık ortamda barındırıldı. Çalışma 15 gün sürdü ve her grupta 7 sıçan kullanarak gerçekleştirildi. Araştırmada 28 adet yetişkin, erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Her grupta 7 sıçan kullanıldı.

1. Kontrol grubu (KO)
2. Naringin grubu (40 mg/kg) (N)
3. Egzersiz grubu (E)
4. Naringin + Egzersiz grubu (NE)

Naringin 40 mg/kg dozda distile su içerisinde oragastrik gavaj yöntemiyle uygulaması yapıldı [35]. Ascensao tarafından geliştirilen akut egzersiz iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde sıçanlar 2 haftalık alıştırmaya egzersizi yaptırıldı. İkinci aşamada ise, üç fazda uygulanan programla akut egzersiz oluşturuldu [36]. Deneysel metodu şu şekilde

detaylandırılabiliriz. Egzersiz yapılan gruplardaki hayvanlar 2 hafta boyunca koşu bandı egzersizine alıştırıldı. İlk hafta süresince hayvanlar günde 10 dakika, haftada 3 gün (10 m/dak hız, % 0 eğim) koşturuldu. İkinci hafta süresince, sıçanlar günde 10 dakika, haftada 3 gün (20 m/dak hız, % 0 eğim) koşturuldu. Alıştırma protokolünden yirmi dört saat sonra, sıçanlar, 3 aşamada, bölünmüş 60 dakikalık kısa bir koşu bandı koşusu yaptırıldı. Birinci aşamada (dakika 0-5): hayvanlar 15 m/dakika hızla ve % 0 eğimle koşturuldu; ikinci aşamada (dakika 5-10): hayvanlar 23 m/dak hızla ve %0 eğimle koşturuldu ve üçüncü aşamada (dakika 10-60): hayvanlar 25 m/dakika hızla ve %5'lik bir eğimle koşturuldu. Egzersiz yapılmayan gruplardaki hayvanlar, 60 dakika boyunca hareket etmeyen koşu bandı üzerine yerleştirilerek ve böylece koşu bandının kendisi tarafından tetiklenen potansiyel kullanım ve çevre streslerine maruz bırakıldı. Deneysel uygulamalar tamamlanınca hayvanlar servikal dislokasyon uygulanarak elde edilen doku örneklerinde aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi. Dokular -80 °C de deneysel sürece kadar saklandı. Karaciğer dokularında yapılacak biyokimyasal analizler aşağıda belirtilmiştir.

3.5. Karaciğer Dokusu Enzim Aktivitelerinin Analizi

Karaciğer dokusu enzim aktivite ölçümlerinde Mikroplate cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmada, ölçümü yapılan enzimlerin birimi nmol/dk/mg protein olarak belirtilerek, okuma işlemi üç tekrarlı yapıldı.

3.6. Karaciğer Dokularının Parçalanması

Örnek karaciğer dokuları homojenizatörde 5000 rpm'de parçalandı. Parçalama işlemi 30 saniye süreçte tamamlandı. Parçalama işleminde standart olarak tartılan dokuların dört katı kadar tampon kullanıldı. Fosfat tamponu olarak, pH: 7.4 olan potasyum fosfattan 0.1M kullanıldı. Parçalanmış doku örnekleri ependorf tüplerinde 4 °C ve 16000xg devirde 20 dakika santrifüjleri yapıldı. Enzim aktiviteleri süpernatant bölümünden alınarak ölçümleri yapıldı.

3.7. Karaciğer Dokuları GSH Düzeyi Tespiti

Örneklerin GSH düzeyi Sedlak metoduna göre 412 nm de ölçümleri yapıldı. %50 TCA ile 5 dk 1000xg de santrifüjleri yapıldı. Alınan süpernatantların üzerine ve Tris-EDTA tamponu eklendi. 5 dk sonra, cihazda 412 nm de absorbans değerleri okundu ve hesaplanması yapıldı [37].

3.8. Karaciğer Dokuları GST Enzim Aktivite Düzeyinin Tespiti

Habig ve arkadaşlarının belirttiği yöntemle göre GST enzim aktivitesi düzeyleri tespit edildi [38]. Analizde %96'lık etil alkol ve CDNB substrat kullanıldı. Kofaktör olarak redükte GSH kullanıldı. Örnekler 344 nm'de cihazda okutuldu.

3.9. Karaciğer Dokuları MDA Düzeylerinin Tespiti

MDA düzeyleri tespiti Placer'ın tarafından geliştirilen yöntemle göre yapıldı. %0.375 TBA çözeltisi 0.25 N HCl içerisinde hazırlandı. Ayrıca; % 15 TCA hazırlandı. Karaciğer dokuları MDA düzeyleri 532 nm'de okunarak hesaplaması yapıldı [39].

3.10. Karaciğer Dokuları Ces Enzim Aktivite Düzeyinin Tespiti

Karaciğer doku örneklerindeki Ces enzimin aktivitesinde substrat olarak PNPA bileşiği kullanıldı. Karışım 405 nm ayarlanarak spektrofotometrede absorban değişimleri okundu [40,41].

3.11. Karaciğer Dokuları AChE Enzim Aktivite Düzeylerinin Tespiti

Bu enzimin aktivitesi Ellman tarafından geliştirilen ve Özmen tarafından modifiye edilen yöntemle göre ölçümler yapıldı. Asetilkolin iodid substrat olarak kullanıldı. Mikroplaka kuyucuklara 10 µl süpernatant, 0.701 mM asetilkolin iodid, trizma çözeltisi içinde hazırlanmış 0.136 DTNB çözeltisinden ilave edilerek 412 nm dalga boyunda enzim aktivitesi hesaplandı [42,43].

3.12. Total Protein Analizi

Bradford'un belirttiği yöntemle göre karaciğer doku örneklerin protein analizleri okundu [44].

4. BULGULAR

Sıçan karaciğer dokularının biyokimyasal parametrelerinin ve bu parametrelerin enzim aktivite düzeylerine etkileri tablo ve şekillerde verilmiştir.

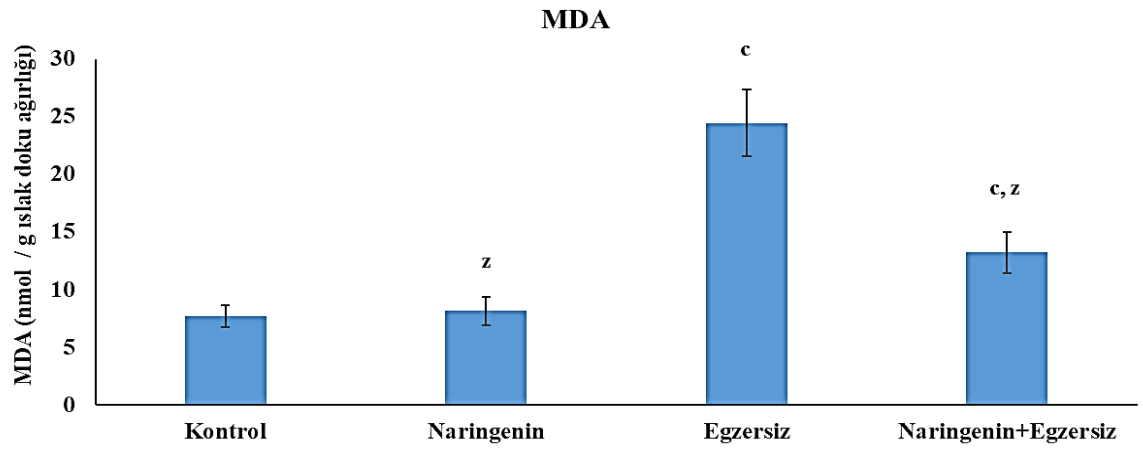
Tablo 4.1. *Sıçan karaciğer dokularında tespiti yapılan biyokimyasal parametreler*

Gruplar	MDA	GSH	AChE	GST	Ces	GR
KO	7,71±0,98	0,21±0,008	3,86±0,20	83,74±3,11	2307,43±132,22	5,99±0,52
N	8,15±1,25 ^z	0,28±0,007 ^{cz}	5,66±0,37 ^b	92,34±2,60 ^z	2772,42±176,69 ^z	8,39±0,68 ^{az}
E	24,46±2,89 ^c	0,19±0,009	6,91±0,40 ^c	66,88±3,56 ^b	4043,67±182,56 ^c	4,22±0,43
NE	13,25±1,78 ^{cz}	0,23±0,009 ^x	5,69±0,24 ^{bx}	82,55±1,94 ^y	3325,61±142,57 ^{cx}	12,81±0,57 ^{cz}

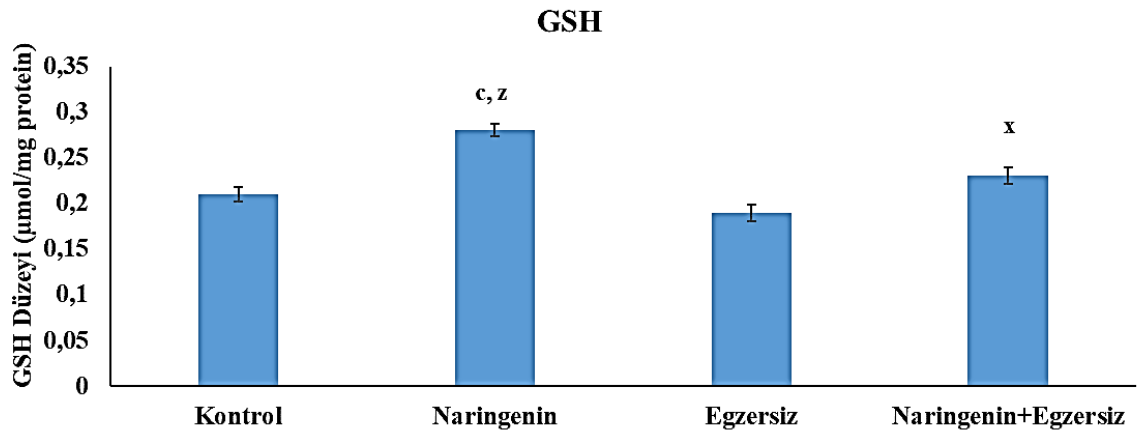
KO grubuna göre istatistiksel karşılaştırma: a: p<0.05; b: p<0.01; c: p<0.001

E grubuna göre istatistiksel karşılaştırma: x: p<0.05; y: p<0.01; z: p<0.001

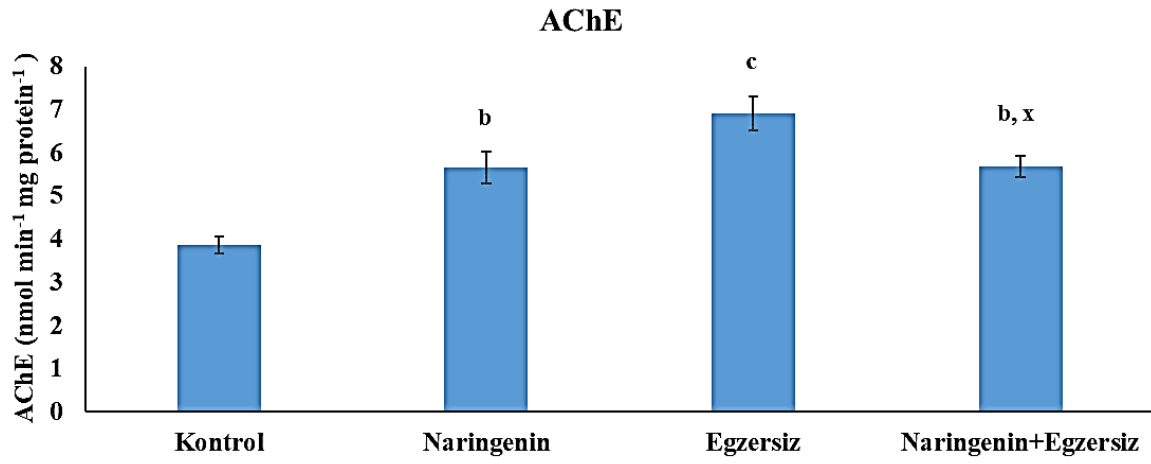
Karaciğer dokusu biyokimyasal parametreler Tablo 1’de gösterilmiştir. KO MDA seviyesine göre E ve NE gruplarında artmalar gözlemlendi. E grubu MDA düzeyine göre N ve NE MDA düzeyinde azalma saptandı. KO GSH düzeyine göre N artış tespit edildi. NE ve N GSH düzeyleri E grubuna göre yükseldiği gözlemlendi. KO AChE enzim aktivite düzeyine göre N, E ve NE önemli düzeyde yükselme saptandı. E AChE enzim aktivite düzeyine göre NE azalmalar tespit edildi. KO GST enzim aktivite düzeyine göre E azalma gözlemlendi. E GST enzim aktivitesine göre N ve NE artış saptandı. KO Ces enzim aktivite düzeyine göre E ve NE önemli artışlar gözlemlendi. KO GR enzim aktivite düzeyine göre N ve NE önemli yükselmeler gözlenirken, KO GR enzim aktivitesine göre E nispi azalma tespit edildi (p>0.05). E GR enzim aktivitesine göre N ve NE yükselme gözlemlendi.



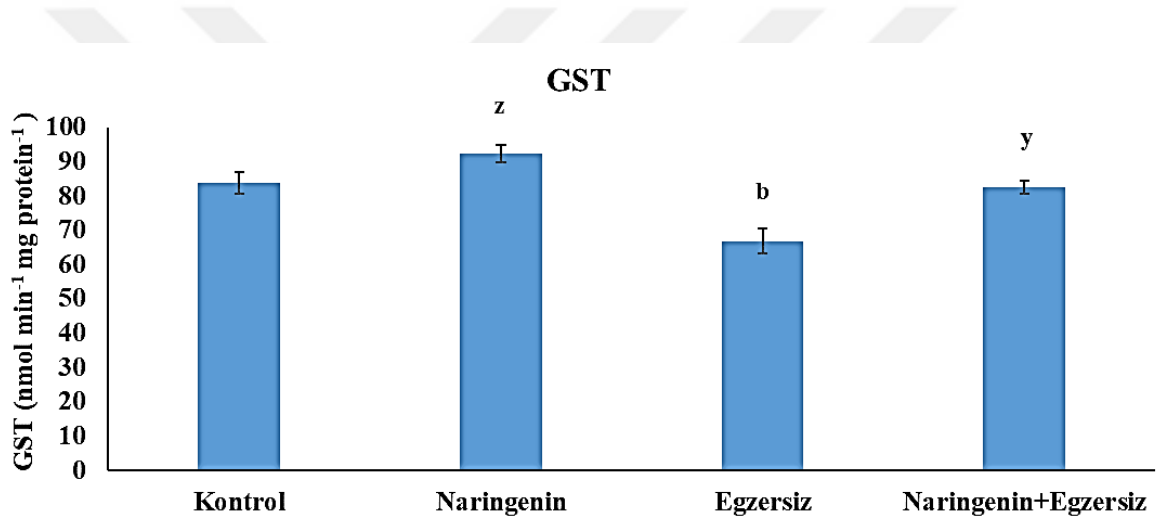
Şekil 4.1. *Sıçan Karaciğer dokuları MDA düzeyi*



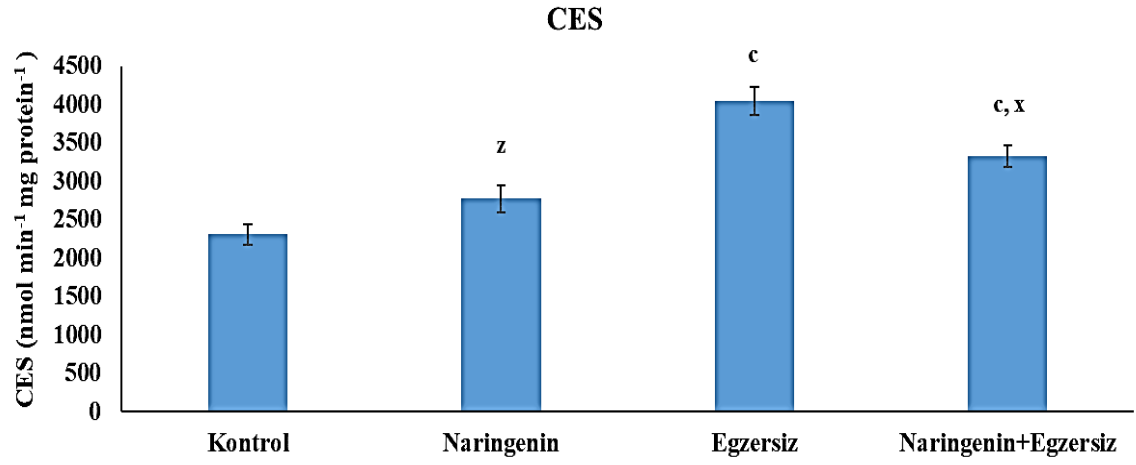
Şekil 4.2. *Sıçan Karaciğer dokuları GSH düzeyi*



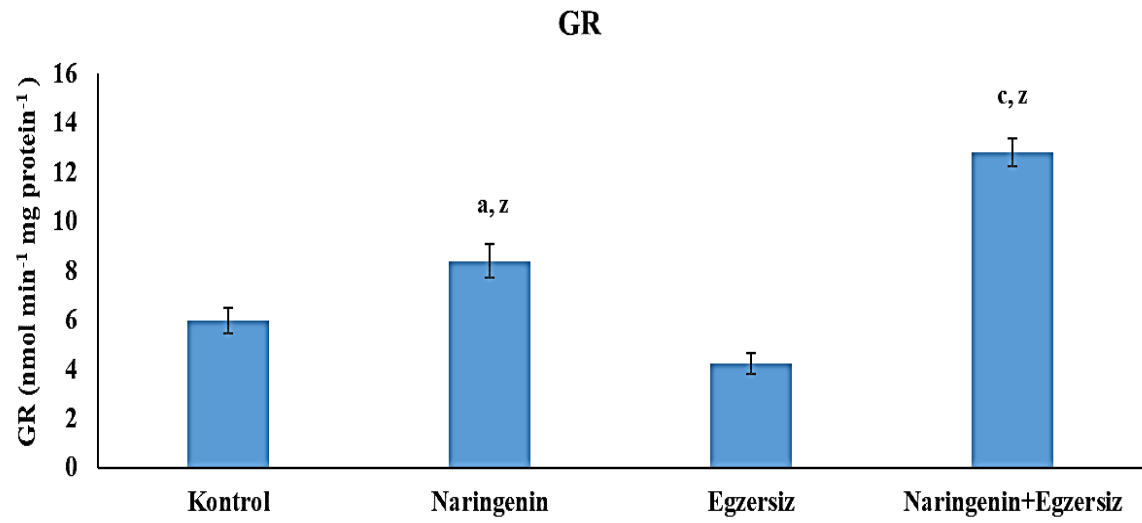
Şekil 4.3. Sıçan Karaciğer dokuları AChE enzim aktivite düzeyi



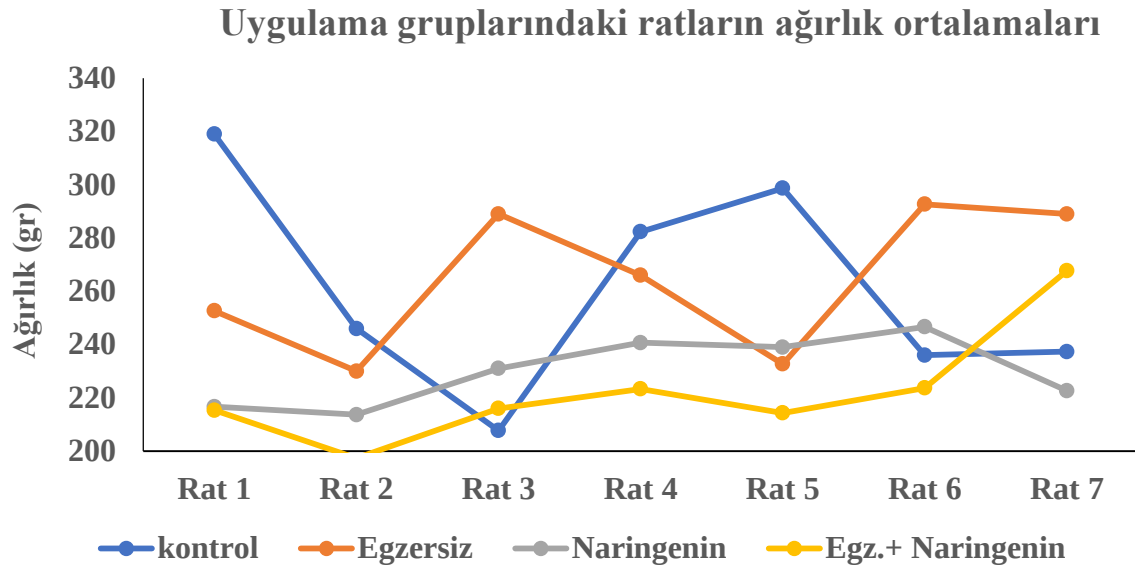
Şekil 4.4. Sıçan Karaciğer dokuları GST enzim aktivite düzeyi



Şekil 4.5. *Sıçan Karaciğer dokuları CES enzim aktivite düzeyi*



Şekil 4.6. *Sıçan Karaciğer dokuları GR enzim aktivite düzeyi*



Şekil 4.7. *Sıçan Grupların ağırlık değişimi*

5. SONUÇ

Bu tezde, akut egzersiz uygulanan 3 aylık erkek *Sprague Dawley* sıçanlara Naringin'in antioksidan enzim sistemleri ve lipid peroksidasyon antioksidan enzim sistemleri ve lipid peroksidasyon üzerine etkileri araştırıldı.

Ağır fiziksel egzersizde metabolizmada oksijen alımında yükselme olmaktadır. Tüketilen oksijenin çoğu mitokondride ATP sentezi için kullanılır. Oksijen tüketimindeki bu artış ile reaktif oksijen türleri arasında pozitif ilişki vardır [45]. Ağır egzersiz sırasında oluşan oksijen radikali, hidrojen peroksit ve hidroksi radikalleri oluşur [46-48]. Metabolizma reaktif oksijen türleri ile başa çıkmak için yeterli antioksidan rezervlerine sahiptir. Metabolizmada antioksidan enzimler, vitaminler, GSH ve tiyoller bu olumsuz etkiyi inhibe etmek için devreye girer [49]. Ancak, egzersizin şiddetine bağlı olarak reaktif oksijen üretimi fazla olursa hücre ve doku hasarı fazla olur. Koşu bandında yapılan akut egzersizde kas dokularında radikal üretimi artarak lipid peroksidasyonu artırdığı rapor edilmiştir [47,50]. Ağır fiziksel egzersizin lenfosit, granülosit ve makrofajlar gibi lökositlerin sayısını artırdığı, plazma katekolaminler ve kortizol seviyelerinin fiziksel egzersizle paralel olarak arttığı bildirilmiştir [51]. Bilimsel uygulamalar incelendiğinde egzersizin birçok çeşidi mevcuttur. Egzersizin metabolizmada olumlu ve olumsuz etkileri bilinmektedir. Olumlu yapılan egzersizlerde vücut yağının azalması birçok hastalığın engellenmesi veya azaltılması amaçlanmaktadır. Ancak, aşırı yapılan egzersizlerden ise hücre ve doku hasarları oluşabilmektedir. Bu etkiler içerisinde hücrelerde radikal üretimi artarak etkisini gösterir. Sonuç olarak lipidler, proteinler ve DNA hasar görebilir [52-57].

Aşırı yapılan egzersiz sonucu artan radikalleri ve oluşan hücresel hasarları engellemek için hücrede savunucu antioksidan savunma sistemi devreye girer. Özellikle SOD, CAT, GR, GPx gibi enzimlerin yanında GSH ve benzeri moleküller bu radikallerin etkinliğini azaltmada önemli rol oynarlar [58,59]. Akut egzersiz sonucunda dokularda lipid peroksidasyon artar ve GSH seviyelerinde ciddi azalmalar olabilir [60-62].

Bu çalışmada, akut egzersiz yaptırılan sıçan karaciğer dokularında egzersiz uygulanan bireysel grupta MDA düzeyinin arttığı gözlemlendi. Ayrıca, egzersiz grubu GSH enzim aktivitesi anlamlı düzeyde azalırken, GR enzim aktivitesinin nispi olarak azaldığı tespit edildi. Egzersiz grubu GSH düzeyinde kontrol grubuna göre nispi düzeyde azalttığı gözlemlendi. Literatür araştırmalarında, egzersiz çalışmalarında AChE ve Ces enzim aktiviteleri çalışılmadığı tespit edilmiştir. Bu araştırmada, egzersiz grubu AChE ve Ces enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde arttığı tespit edildi. Akut

egzersiz yaptırılan sıçan karaciğer dokularında GST, GR ve GPx enzim aktiviteleri düzeylerinin kontrol grubuna yakın çıktığı bildirilmesine rağmen, diyet olarak verilen brokoli özütünün egzersiz yaptırılan kombinasyonlu grupta bu enzimleri önemli düzeyde artırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca bireysel egzersiz yaptırılan grubun CAT enzim aktivitesinin azaldığı, brokoli özütü verilen egzersiz grubunda ise CAT enzim aktivitesinin arttığı bildirilmiştir [63]. Akut yorucu egzersiz yaptırılan sıçan karaciğer dokularında GST, SOD ve CAT enzim aktivitelerinin azaldığı ve MDA düzeyi arttığı birçok çalışmada bildirilmiştir [64-68]. Yapılan bir çalışmada, akut egzersiz yaptırılan sıçan karaciğer dokularında karabuğday ekstratının doza bağlı olarak egzersizin oluşturduğu olumsuzlukları MDA, SOD, CAT, GPx, ve GR düzeyinde olumlu etkileri rapor edilmiştir [69].

Egzersiz çalışmalarında koşu hızı çok önemlidir. Yapılan testler sonucunda <16m/dk hızlarda koşturulan sıçan karaciğer dokularında CAT aktivitesinin ve GST aktivitesinin arttığı, GSH seviyesinin karaciğer ve kas dokularında azaldığı bildirilmiştir [70].

Çalışmamızda, maksimum 25m/dk hızda koşturulan sıçan karaciğer dokularında GST enzim aktivitesi ve GSH seviyesinin azaldığı tespit edildi. Ayrıca, akut yüzdürme egzersiz sonucunda sıçan karaciğer dokularında GSH seviyesi azalırken SOD ve CAT enzim aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir [71]. GSH molekülü GPx ve GST enzim aktivitesi için substrat görevini görür. GSH molekülünün azalması hücrede oksidatif stresin nedeni olarak bilinmektedir [58,59]. Çalışmamızda akut egzersiz yaptırılan sıçan karaciğer dokularında nispi olarak azalan GSH düzeyi diğer çalışmalarla da uyumlu olduğu gözlenmiştir [72,73].

Çalışmada, Naringin grubu ile kontrol grubu MDA düzeyleri yakın bulunurken, egzersiz grubu yüksek MDA düzeyini Naringinin etkisiyle kombinasyonlu grupta MDA düzeyini azalttığı tespit edildi. Naringin grubu GSH düzeyi diğer gruplara göre yüksek seviyede çıktığı gözlemlendi. Egzersiz grubu GSH düzeyi en az düzeyde çıktığı tespit edilirken, Naringin etkisiyle kombinasyonlu grupta GSH düzeyinin arttığı gözlemlendi. Naringin grubu GST ve Ces enzim aktivitelerini kontrol grubuna göre nispi oranda artırırken, AChE ve Ces enzim aktivitelerini artırdı. Çalışmanın en önemli sonuçlarından biri de egzersiz grubu GST ve GR azalan enzim aktivitelerini Naringin etkisiyle kombinasyonlu grupta önemli düzeyde artırdığı tespit edildi. Araştırmamızda, akut egzersizin oluşturduğu oksidatif strese karşı doğal antioksidanlardan olan Naringin'in etkileri yapılan literatür taramalarında daha önceden çalışılmadığı tespit edilmiştir. Naringin'in birçok farmakolojik bilinmektedir. Yapılan bir araştırmada, N-

Nitrosodietilenamin ile sıçan karaciğer karsinogenezinde Naringin'in antioksidan etkinliği açıklanmıştır. Karaciğer dokularında N-Nitrosodietilenamin'in SOD, CAT, GSH, GST ve GPx enzimlerini azalttığı ve lipid peroksidasyonun artmasına neden olurken, Naringin'in bu olumsuz etkileri normale döndürdüğü rapor edilmiştir [74].

Nikel sülfatın sıçan karaciğer dokularında oluşturduğu toksisiteye karşı Naringin'in SOD, CAT, GPx, GST ve GR antioksidan enzimlerin aktivitelerini düzenleyici etkileri rapor edilmiştir. Ayrıca, nikel toksisitesi sonucunda azalan GSH, vitamin C ve vitamin E seviyelerini Naringin'in artırdığı bildirilmiştir [75].

Tiyoasetamid kaynaklı hepatik fibroz oluşturulan sıçanlarda azalan SOD, CAT, GPx enzim aktivite düzeylerini Naringin'in antioksidan etki göstererek bu enzimleri koruyucu özellikleri rapor edilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada tiyoasetamidin sıçan karaciğer dokularında oluşturduğu yüksek MDA düzeyini Naringin'in azalttığı bildirilmiştir [76]. Ferrik demir yüklemesi sonucunda sıçan karaciğer mitokondrilerinde lipid peroksidasyon, protein oksidasyonu ve DNA hasarlarında artışlar olurken, GSH, GST, GPx, CAT ve SOD aktiviteleri azalmıştır. Naringin'in ilavesiyle bu olumsuz etkileri karaciğer mitokondrilerinde düzeltici etkileri rapor edilmiştir [77]. Naringin'in birçok farmakolojik ve biyolojik aktiviteleri mevcuttur. Bunlar antioksidatif, antiinflamatuvar, anti apoptotik, nörodejenerasyon, astım, hepatotoksisiteye ve akciğer yaralanmasına karşı etkilerinden bazılarıdır [78]. Araştırmada, akut egzersiz ve diğer ağır egzersiz yaptırılan literatürlerde Ces ve AChE enzim aktivitelerinin çalışmadığı gözlemlendi. Ces enzimi detoksifikasyon enzimi olup ilaç, pestisit ve endojen bileşiklerin metabolizması için çok önemlidir [79]. Karbomat ve organofosfor pestisitleri AChE ve Ces enzimlerinin inhibisyonuna neden olmaktadır. Ayrıca, Ces enziminin AChE enzimini koruyucu etkileri bildirilmiştir [80].

Çalışmada, egzersiz grubu Ces ve AChE enzimi diğer gruplara göre en yüksek düzeyde olduğu tespit edildi. Naringin'in ise bu artışları kombinasyonlu grupta azaltıcı etkinliği olduğunu gösterdi. Egzersiz grubunda hücrelerde radikal artışı sonucunda artan MDA düzeyi ve bu toksisiteyi azaltmak için Ces enzim aktivitesinin arttığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, akut egzersiz sonucunda karaciğer dokularında MDA düzeyinin arttığını, GSH, GST ve GR düzeylerinin azaldığı tespit edildi. Bu olumsuz etkileri Naringin'in düzenleyici etkisi sonucunda düzelttiğini gözlemledik. Ayrıca, akut egzersiz sonucu artan Ces enzim aktivitesini Naringin'in azaltarak antioksidan etkisini tespit ettik.

Sonuç olarak, bu tür çalışmaların spor bilimleri alanında yapılacak yeni çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

- [1]. Mburu-Matiba, L. (2015). The Impact of Exercise (Physical Activity) And Healthy Lifestyle (Eating) Among The Youth: A Literature Review.
- [2]. Lee, I.M., Shiroma, E.J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S.N. and Katzmarzyk P.T. (2012). Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. The Lancet, 380 (9838), 219-229.
- [3]. Bivek B, Manisha S, Harshita S, Mohd H, Jasvinder S.B , Puneet K.R. and Anjana B. (2024). Naringin: “A flavanone with a multifaceted target against sepsis-associated organ injuries”. Phytomedicine, 130, 155707.
- [4]. Sultana, B. and Anwar, F.(2008).”Flavonois (kaempeferol,gurcetin,myricetin) contents of selected fruits vegetebales and medicinal plants” Food Chemistry, 108, 879-884.
- [5]. Ross, J.A. and Kasum, C.M. (2002). “Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety”. Annual Review of Nutrition, 22, 19-34.
- [6]. Mustafa, R.A., Abdul Hamid, A., Mohamed, S. and Bakar, F.A. (2010). Total phenolic compounds, flavonoids, and radical scavenging activity of 21 selected tropical plants. Journal of Food Science, 75, C28-35.
- [7]. Serafini, M., Villano, D., Spera, G. and Pellegrini, N. (2006). “Redox molecules and cancer prevention: the importance of understanding the role of the antioxidant network”. Nutrition and Cancer, 56, 232-240.
- [8]. Hollman, P.C. and Katan, M.B. (1997). “Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man”. Biomedecine and Pharmacotherapie, 51, 305-310.
- [9]. Formica, J.V. and Regelson, W. (1995). “Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids”. Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association, 33, 1061-1080.
- [10]. Robards, K. and Antolovich, M. (1997). “Analytical Chemistry of Fruit Bioflavonoids” A Review, 122, 11R-34R.
- [11]. Kagan, V.E. and Tyurina, Y.Y. (1998). “Recycling and redox cycling of phenolic antioxidants”. Annals of the New York Academy of Sciences, 854, 425-434.
- [12]. Jung, G., Hennings, G., Pfeifer, M. and Bessler, W.G. (1983). “Interaction of metal-complexing compounds with lymphocytes and lymphoid cell lines”. Molecular Pharmacology, 23, 698-702.
- [13]. Chen, Y.T., Zheng, R.L., Jia, Z.J. and Ju, Y. (1990) “Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants”. Free Radical Biology and Medicine, 9, 19-21.

- [14]. Ameer, B., Weintraub, R.A., Johnson, J.V., Yost, R.A. and Rouseff, R.L. (1996). "Flavanone absorption after naringin, hesperidin, and citrus administration". *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 60, 34-40.
- [15]. Jeon, S.-M., Park, Y.B. and Choi, M.-S. (2004). "Antihypercholesterolemic property of naringin alters plasma and tissue lipids, cholesterol-regulating enzymes, fecal sterol and tissue morphology in rabbits". *Clinical Nutrition*, 23, 1025-1034.
- [16]. Allendorfer JB. and Arida RM.(2018). "Role of physical activity and exercise in alleviating cognitive impairment in people with epilepsy". *Clinical Therapeutics*, 40 (1), 26-34.
- [17]. Kılıç, Ö. (2014). Spontan hipertansif sıçanlarda egzersiz ve onu izleyen egzersizi bırakma sürecinin hemoreolojik parametreler üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [18]. Marques-Aleixo, I., Santos-Alves, E., Balca, MM., Rizo-Roca , D., Moreira, PI., Oliveira, PJ. and Ascensao, A. (2015). "Physical exercise improves brain cortex and cerebellum mitochondrial bioenergetics and alters apoptotic, dynamic and auto (mito) phagy markers". *Neuroscience*, 301, 480-495.
- [19]. Halliwell, B. (1999). "Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning)". *Free Radical Research*, 31(4), 261-272.
- [20]. Taysi, S., Oztasan, N., Efe, H., Polat, M., Gumustekin, K., Siktir, E. and Gul, M. (2008). "Endurance training attenuates the oxidative stress due to acute exhaustive exercise in rat liver". *Acta Physiologica Hungarica*, 95(4), 337-347.
- [21]. Franson J.C., Hoffman, D.J. and Schmuts, J.A. (2002). "Blood Selenium Concentrations and enzyme activities related to glutathione metabolism", *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21(10), 2179-2184.
- [22]. Martensson, J., Lai, J.C. and Meister, A. (1990). "High affinity transport of glutathione is part of a multi-component system essential for mitochondrial function", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(18), 7185-7189.
- [23]. Stein, H.J., Oosthuizen, M.M., Hinder, R.A. and Lamprechts, H. (1991). "Oxygen free radicals and glutathione in hepatic ischemia reperfusion injury", *Journal of Surgical Research*, 50 (4), 398-402.
- [24]. İnal, M.E., Sunal, E. and Kanbak, G. (2002). "Age related changes in the glutathione redox system", *Cell Biochemistry and Function*, 20 (1), 61-66.
- [25]. Armstrong, R.N. (1997). "Structure, catalytic mechanism and evolution of the glutathione transferases", *Chemical Research in Toxicology*, 10 (1), 2-18.

- [26]. 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 Chemical Toxicology, 42 (9), 1401-1408.
- [27]. 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.
- [28]. Güven, A.(2000). "Asetilkolinesteraz'ın Önemi ve İnhibitörleri", Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 6 (1-2), 145-151.
- [29]. Kuşçuoğlu U. (2004). Deneysel omurilik yaralanmasında agmatinin doza bağımlı nöroprotektif etkilerinin incelenmesi, Uzmanlık tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi.
- [30]. Smith,E.L, Hill, R.R. and Lehmann, I.R. (1983). Principles of Biochemistry General Aspects, New York: McGraw-Hill.
- [31]. Düzgüner, V. (2005). "Deneysel olarak diyabet oluşturulan tavşanlarda çinkonun lipit peroksidasyonu ve antioksidan sistem üzerine etkisi", Yüksek lisans tezi. Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi.
- [32]. Rio, D.D., Stewart, A.J. and Pellegrin N.A. (2005). "A review of recent studies on malondialdehyde az toxic molecule and biological marker of oxidative stress", Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases, 15 (4), 316-328.
- [33]. Keha E.and Küfrevioğlu Ö.İ. (2010). Biyokimya, Erzurum:Aktif Yayınevi.
- [34]. Beütler E., (1969). "Effect of flavin compound on Glutathione Reductase Activity; In vivo and in vitro studies". The Journal of Clinical Investigation. 48, 1957-1966.
- [35]. Golechha M, Chaudhry U, Bhatia J, Saluja D. and Singh Arya D. (2011). "Naringin Protects against Kainic Acid-Induced Status Epilepticus in Rats: Evidence for an Antioxidant, Anti-inflammatory and Neuroprotective Intervention". Biological Pharmaceutical Bulletin. 34(3) 360-365.
- [36]. Ascensao, A., Lumini-Oliveira, J., Machado, N.G., Ferreira, RM., Gonçalves, I.O., Moreira, A.C. and 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.
- [37]. Sedlak, J. and Lindsay, R.H., (1968). "Essimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent", Analytical Biochemistry, 25 (1), 192-205.
- [38]. 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.

- [39]. 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.
- [40]. 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.
- [41]. Santhoshkumar, P. and Shivanandappa, T. (1999) "In vitro sequestration of two organophosphorus homologs by the rat liver", *Chemico-biological interactions*, 119, 227-282.
- [42]. 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.
- [43]. Özmen, M., Dominguez, S.E. and 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.
- [44]. 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.
- [45]. Chance B, Sies H, and Boveris A. (1979). "Hydroperoxide metabolism in mammalian organs". *Physiological Reviews*, 59, 527-605.
- [46]. Sen, C.K. (1995). "Oxidants and antioxidants in exercise". *Journal of Applied Physiology*, 79, 675-686.
- [47]. Chakraborti, T., Ghosh, S.K., Michael, J.R., Batabyal, S.K. and Chakraborti, S. (1998). "Targets of oxidative stress in cardiovascular system". *Mol Cell Biochem* 187, 1-10.
- [48]. Jenkins, R.R. (1988). "Free radical chemistry. Relationship to exercise". *Sports Medicine*: 5, 156-170.
- [49]. Machlin, L.J. and Bendich, A. (1987) "Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients". *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* 1, 441-445.
- [50]. Chakraborti, T., Das, S., Mondal, M., Roychoudhury, S. and Chakraborti, S. (1999). "Oxidant, mitochondria and calcium: An overview". *Cell Signal* 2, 77-85.
- [51]. Gabriel, H., Schwarz, L., Steffens, G. and Kindermann, W. (1992). "Immunoregulatory hormones, circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities". *International Journal of Sports Medicine*, 13, 359-366.

- [52]. Gradari, S., Palle, A., McGreevy, K.R., Fontan-Lozano, A. and Trejo, J. L. (2016). "Can exercise make you smarter, happier, and have more neurons? A hormetic perspective". *National Library of Medicine*, 14(10), 93.
- [53]. Guerreiro, L.F., Rocha, A.M., Martins, C.N., Ribeiro, J.P., Wally, C., Strieder, D.L., Carissimi, C.G., Oliviera, M.G., Pereira, A.A., Biondi, H.S., Monserrat, J.M. and Gonçalves, C.A.N. (2016). "Oxidative status of the myocardium in response to different intensities of physical training". *Physiological. Research*. 65, 737-749.
- [54]. Emami, S.R., Jafari, M., Haghshenas, R. and Ravasi, A. (2016). "Impact of eight weeks endurance training on biochemical parameters and obesity-induced oxidative stress in high fat diet-fed rats". *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry*, 20, 29-35.
- [55]. Vina, J., Gomez-Cabrera, M.C., Lloret, A., Minana, J.B., Pallardo, F.V. and Sastre, J. (2000). "Free radicals in exhaustive physical exercise: mechanism of production, and protection by antioxidants". *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 50, 271-277.
- [56]. Naderi, R, Mohaddes, G., Mohammadi, M., Ghaznavi, R., Ghyasi, R. and Vatankhah, A.M. (2015). "Voluntary exercise protects heart from oxidative stress in diabetic rats". *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 5, 231-236.
- [57]. Selman, C., McLaren, J.S., Collins, A.R., Duthie, G.G. and Speakman, J.R. (2002). "Antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation, and DNA oxidative damage: The effects of short-term voluntary wheel running". *Arch. Biochem. Biophys*, 401, 255-261.
- [58]. 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.
- [59]. Henriquez-Olguín, C., Renani, L.B., Arab-Ceschia, L., Raun, H.S., Bhatia, A., Li, Z., Knudsen, R.J., Holmdahl, R. and Jensen, E.T. (2019). "Adaptations to high-intensity interval training in skeletal muscle require NADPH oxidase" *Redox Biology*. 24, 101188.
- [60]. Berzosa, C., Cebrian I., Fuentes-Broto, L., Gomez-Trullen, E., Piedrafita, E., Martinez-Ballarin, E., Lopez-Pingarron, L., Reiter, R.J. and Garcia, J.J. (2011). "Acute exercise increases plasma total antioxidant status and antioxidant enzyme activities in untrained men". *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 540458, 7.
- [61]. Radak, Z., Ihasz, F., Koltai, E., Goto, S., Taylor, A.W. and Boldogh, I. (2014). "The redox-associated adaptive response of brain to physical exercise". *Free Radical Research*. 48, 84-92.
- [62]. Toval, A., Banos, R., De La Cruz, E., Morales-Delgado, N., Pallares J.G., Ayad, A., Tseng Y.K. and Ferran, L.J. (2017). "Habituation training improves locomotor performance in a forced running wheel system in rats". *Frontiers in Behavior. Neuroscience*. 11, 42.

- [63]. Cardeniaa, V., Rodriguez-Estradaa,b, M.T., Lorenzini, A., Bandinid, E., Angelonie, C., Hrelia, S. and Malaguti, M. (2017). "Effect of broccoli extract enriched diet on liver cholesterol oxidation in rats subjected to exhaustive exercise". *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 169, 137-144.
- [64]. 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.
- [65]. Taysi, S., Oztasan, N., Efe, H., Polat, M.F., Gumustekin, K., Siktari, E., Canakci, E., Akcay, F., Dane, S. and Gul, M. (2008). "Endurance training attenuates the oxidative stress due to acute exhaustive exercise in rat liver", *Acta Physiologica Hungarica*. 95, 337-347.
- [66]. 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.
- [67]. 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 Alternative Medicine. 1-8.
- [68]. 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", *Pharmacogn. Mag.* 10, 458-463.
- [69]. Fei-Wei, Y., Fang, F., Jin Hong-Mei. and Jin Ye. (2012). "Influence of Tartary Buckwheat Extracts Supplementation on Oxidative Stress Induced by Acute Exhaustive Exercise in Rats". *International Journal of Pharmacology*, 8, 695-700.
- [70]. Mousavi, S.R., Jafari, M., Rezaei, S., Agha-alinejad, H. and 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.
- [71]. Marius-Daniel, R., Dragomir, C. and Stelian, S. (2010). "The effect of acute physical exercise on liver and kidney in the Wistar rat". *Romanian Biotechnological Letters*, 15, 3.
- [72]. Bejma, J. and Ji, L.L. (1999). "Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle". *Journal of Applied Physiology*. 87, 465-470.
- [73]. Vukovic, R., Blazetic, S., Orsolic, I., Heffer, M., Vari S.G., Gajdos, M., Krivosikova, Z., Kramarova, P., Kebis, A. and Has-Schön, E. (2014). "Impact of ovariectomy, high fat diet, and lifestyle modifications on oxidative/antioxidative status in the rat liver". *Croatian Medical Journal*. 55, 218-227.
- [74]. Thangavel, P., Muthu, R., and Vaiyapuri, M. (2012). "Antioxidant potential of naringin – a dietary flavonoid – in N Nitrosodiethylamine induced rat liver carcinogenesis". *Biomedicine and Preventive Nutrition*, 2, 193-202.

- [75].Pari, L. and Amudha, K. (2011). "Hepatoprotective role of naringin on nickel-induced toxicity in male Wistar rats" *European Journal of Pharmacology*, 650, 364-370.
- [76]. El-Mihi, K.A., Kenawy, H.I., El-Karef, A., Elsherbiny, N.M. and Eissa, L.A. (2017). "Naringin attenuates thioacetamide-induced liver fibrosis in rats through modulation of the PI3K/Akt pathway" *Life Sciences*, 187, 50-57.
- [77]. Jagetia, G.C. and Reddy, T.K. (2011). "Alleviation of iron induced oxidative stress by the grape fruit flavanone naringin in vitro" *Chemico-Biological Interactions*, 190 (2-3), 121-128.
- [78]. Bajgai, B., Suri, M., Singh, H., Hanifa, M., Bhatti, J.S., Randhawa, P.K. and Bali, A. (2024). "Naringin: A flavanone with a multifaceted target against sepsis-associated organ injuries". *Phytomedicine*, 130, 155707.
- [79]. Di, L. (2019). "The impact of carboxylesterases in drug metabolism and pharmacokinetics". *Current Drug Metabolism*. 20, 91- 102.
- [80]. Soto-Mancera, F., Arellano, J. and Albendín, M. (2020). "Carboxylesterase in *Sparus aurata*: Characterisation and sensitivity to organophosphorus pesticides and pharmaceutical products". *Ecological Indicators* 109.