



**RHEUM RİBES (IŞKIN OTU)'İN METANOL
EKSTRESİNİN DÜZENLİ AEROBİK YÜZME
EGZERSİZİ UYGULANAN RAT DOKULARINDA
ANTIÖKSİDAN VE HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ**

Yavuz AKKUŞ

Kış Sporları ve Spor Bilimleri Enstitüsü

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Elif ŞİKTAR**

Doktora Tezi-2018

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
KIŞ SPORLARI VE SPOR BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RHEUM RİBES (IŞKIN OTU)'İN METANOL EKSTRESİNİN
DÜZENLİ AEROBİK YÜZME EGZERSİZİ UYGULANAN RAT
DOKULARINDA ANTIOKSİDAN VE HİSTOPATOLOJİK
ETKİLERİ**

Yavuz AKKUŞ

**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Elif ŞIKTAR**

**ERZURUM
2018**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
KIŞ SPORLARI VE SPOR BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

RHEUM RİBES (IŞGIN OTU)'İN METANOL EKSTRESİNİN
DÜZENLİ AEROBİK YÜZME EGZERSİZİ UYGULANAN RAT
DOKULARINDA ANTIOKSİDAN VE HİSTOPATALOJİK
ETKİLERİ

Yavuz AKKUŞ

Tez Savunma Tarihi : 09/12/2018

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Elif ŞIKTAR (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. M. Bünyami HALICI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. İlhan ŞEN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğrt. Üyesi. Hüseyin EROĞLU (K. Maraş Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğrt. Üyesi. İzzet UÇAN (Bayburt Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Fatih KIYICI
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM - 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Işkın (Rheum ribes)	4
2.1.1. Farmakolojik Özellikleri.....	5
2.2. Serbest Radikaller	6
2.2.1. Serbest Radikaller	6
2.2.2. Serbest Radikallerin Oluşumu	7
2.2.3. Serbest Radikallerin Sınıflandırılması	8
2.2.3.1. Süperoksit (O ₂)	8
2.2.3.2. Hidroksil Radikalleri (OH ⁻)	9
2.2.3.3. Hidrojen peroksit (H ² O ²)	10
2.2.3.4. Singlet Oksijen (¹ O ₂)	10
2.2.4. Lipit Peroksidasyon ve Malondialdehid (MDA)	10
2.2.5. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	11
2.2.6. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkisi.....	12
2.2.7. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri.....	12
2.2.8. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri	13
2.2.9. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri.....	14

2.3. Serbest Radikaller ve Egzersiz	14
2.4. Antioksidanlar.....	16
2.4.1. Enzimatik Antioksidanlar	17
2.4.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	18
2.4.1.2. Katalaz (KAT)	18
2.4.1.3. Sitokrom Oksidaz	19
2.4.1.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	19
2.4.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	19
2.4.2.1. Glutasyon (GSH).....	19
2.4.2.2. Vitamin E (Alfa Tokoferol)	20
2.4.2.3. Vitamin C (Askorbik Asit)	20
2.4.2.4. Melatonin	21
2.4.2.5. Ürik Asit	22
2.4.2.6. Albümin	22
2.4.2.7. Bilirubin	22
2.5. Antioksidanlar ve Egzersiz	22
2.6. Oksidatif Stres.....	25
2.7. Egzersiz ve Oksidatif Stres	26
3. MATERYAL VE METOT.....	28
3.1. Çalışma Grupları.....	28
3.2. Egzersiz Protokolü.....	28
3.2.1. Adaptasyon Antrenmanı	28
3.2.2. Kademeli Yüklenmeli Aerobik Yüzme Antrenmanı	29
3.3. Işkın Otu Ektresinin Hazırlanması ve Uygulanması.....	29
3.3.1. Bitki Materyali	29

3.4. Denek Hayvanlarından Doku Örneklerinin Alınması	31
3.5. Histopatolojik Değerlendirmeler	31
3.6. Biyokimyasal Analizler	31
3.6.1. Dokuların Biyokimyasal İncelenmesi.....	31
3.6.2. Deneylerde Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları.....	32
3.6.2.1. Lipit Peroksidasyon Seviyesinin Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler.....	32
3.6.2.2. Glutasyon Seviyesinin Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler.....	32
3.6.2.3. Süperoksit Dismutaz Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler	32
3.6.2.4. Katalaz Aktivitesini Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler	33
3.6.3. Lipit Peroksidasyon Seviyesinin Ölçümü.....	34
3.6.4. Total Glutasyon (GSH) Miktarı Ölçümü:	34
3.6.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Ölçümü.....	35
3.6.6. Katalaz (KAT) Aktivitesinin Ölçümü.....	36
3.7. İstatistiksel Analizler	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Kas, Kalp ve Karaciğer Dokusu MDA Değerleri	38
4.2. Kas, Kalp ve Karaciğer Dokusu SOD Değerleri	41
4.3. Kas, Kalp ve Karaciğer Dokusu KAT Değerleri	43
4.4. Kas, Kalp ve Karaciğer Dokusu GSH değerleri	45
4.5. Sedanter, Egzersiz ve Egzersiz +Işkın Otu Ekstresi Grubuna Ait Kas Dokusu Histopatolojik Bulgular.....	47
4.6. Sedanter, Egzersiz ve Egzersiz +Işkın Grubuna Ait Kalp Dokusu Histopatolojik Bulgular	50
4.7. Sedanter, Egzersiz ve Egzersiz +Işkın Grubuna Ait Karaciğer Dokusu Histopatolojik Bulgular.....	52

5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
KAYNAKÇA.....	67
EKLER	85
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	85
EK 2. ETİK KURUL ONAYI.....	86



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tezimin tamamlanması süresince her türlü bilgi birikimi ve akademik tecrübesini benimle paylaşan danışman hocam; Atatürk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Elif ŞIKTAR'a, doktora tezimin içerikle ilgili konularında istatistiksel ve histopatolojik analizlerinin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen; Atatürk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Bölümü Öğretim Üyeleri; Prof. Dr. M. Bünyami HALICI ve Dr. Öğretim Üyesi; H. Serkan EROL hocalarıma, tezimle ilgili biyokimyasal analizlerin ve histopatolojik sonuçların değerlendirilmesinde önemli katkısı olan Atatürk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi; Doç. Dr. Serkan YILDIRIM hocama, tezimle ilgili bitki ekstrelerinin hazırlanmasında yardımcı olan; Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi; Dr. Öğretim Üyesi Tuba AYDIN hocama, içtenlikle teşekkür ederim.

Doktora dersleri ve tez aşaması süresince her konuda bilgi aldığım Atatürk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Öğretim Üyesi; Prof. Dr. İlhan ŞEN hocama, yine tezimin her aşamasında yardımcı olan Atatürk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Öğretim Üyesi; Doç. Dr; Yunus ÖZTAŞYONAR hocama, tezimin düzeltilmesi konusunda yardımını esirgemeyen, Öğretim Görevlisi; Zübeyr CİNİSLİ hocama sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Bu çalışmanın yürütüldüğü ve çalışma süresince kullanılan ratların bakımının sağlandığı ATADEM deneysel hayvan araştırma merkezi müdürü ve tüm personeline, ayrıca teşekkür ederim.

İlköğretimden başlayıp doktora eğitimimi sonuçlandırıncaya kadar geçen uzun eğitim öğretim döneminde emeği geçen bütün hocalarıma ve hayatımın her safhasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme ve biricik eşime sevgi, saygı ve muhabbetlerimi sunarım.

Yavuz AKKUŞ

ÖZET

Rheum Ribes (Işkın Otu)'in Metanol Ekstresinin Düzenli Aerobik Yüzme Egzersizi Uygulanan Rat Dokularında Antioksidan ve Histopatolojik Etkileri

Amaç: Bu çalışma, ışkın otu ekstresinin egzersiz uygulanan ratlarda kalp, kas ve karaciğer gibi organlara ait farklı dokularda oksidatif hasara, antioksidan enzim seviyelerine ve histopatolojik değişikliklere etkisinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Araştırma 220-280 gr ağırlığında, 3-4 aylık, Wistar Albino türü 18 adet dişi rat üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma grupları şu şekilde oluşturuldu. Egzersiz grubu (E) ; 26 °C±2 havuz suyu sıcaklığında 8 hafta, haftada 7 gün egzersiz programına tabi tutulan grup (n=6). Egzersiz + ışkın (EI); 26 °C±2 havuz suyu sıcaklığında 8 hafta, haftada 7 gün egzersiz programına tabi tutulan ve ışkın otu ekstresi (20 mg/kg/gün) verilen grup (n=6). Sedanter grup (S); hiçbir uygulama yapılmayan grup (n=6).Çalışmada ışkın otu ekstresi egzersizden hemen sonra oral gavaj yöntemiyle verildi. Egzersizden sonra alınan doku örneklerinde MDA, SOD, GSH ve KAT ölçümleri spektrofotometrik yöntemle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada, Sedanter gruba göre egzersiz grubunda kas dokusundaki MDA değerleri anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). Işkın + egzersiz grubunda MDA seviyesi kalp ve karaciğer dokuda istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Işkın + egzersiz grubunda, SOD değerleri kas dokusunda azalırken ($p<0,05$), kalp dokusunda değişmemiş ($p>0,05$) karaciğer dokusunda istatistiksel olarak artış göstermiştir ($p<0,05$). Işkın + egzersiz grubunda, GSH değerleri kas, kalp ve karaciğer dokusunda sedanterlere oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Işkın + egzersiz grubunda, KAT değerleri sedanter gruba göre kas dokusunda artmış ($p<0,05$), kalp ve karaciğer dokusunda istatistiksel olarak düşüktür ($p<0,05$). Kas dokusunda, ışkın + egzersiz grubunda, egzersizin bir sonucu olarak, hipertrofi, myozitis, yağ dokusu atrofisi, bozulmuş saturasyon, damarlarda hiperemi görülürken egzersiz grubunda görülen hiyalin dejenerasyonu tespit edilmemiştir. Kalp dokusunda, ışkın + egzersiz grubunda intersitisyel damarlarda hiperemi bulunurken, egzersiz grubunda görülen kaybolmuş saturasyon ve dejenerasyon tespit edilmemiştir. Karaciğer dokusunda, ışkın + egzersiz grubunda sinüzoidlerde hafif dilatasyon ve hiperemi tespit edilirken, egzersiz grubunda görülen asinar bölgede az sayıda hepatositlerde hidropik dejenerasyona rastlanmamıştır.

Sonuç: Bu bulgular doğrultusunda, egzersizin süre ve şiddetiyle alakalı olarak ışkın otu ekstresinin çeşitli dokularda farklı etki göstererek bazı antioksidan seviyelerini artırdığı ve oksidatif hasarı önlediği tespit edilmiştir. Yine ışkın otu ekstresinin egzersizin yaratmış olduğu doku hasarı üzerinde olumlu etki yaratarak tüm dokularda doku dejenerasyonuna neden olan etkiler üzerinde ve oksidatif hasara karşı iyi bir antioksidan etki yaratarak koruyucu etkiye sahip olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, egzersiz, hiyalin dejenerasyonu, oksidatif hasar, rat.

ABSTRACT

The Effects of Antioxidant and Histopathological of Rheum Ribes' Methanol Extract in Rat Tissues Applied Regular Aerobic Swimming Exercise

Aim: This study was carried out to determine the effect of extract of Rheum Ribes on oxidative damage, antioxidant enzyme levels and histopathological changes in different tissues of organs such as heart, muscle and liver in exercised rats.

Material and Method: The study was carried out on 220-280 g weight, 3-4 month old female Wistar Albino kind 18 female rat. Working groups were created as follows. Exercise group (E); 26 °C±2 in pool water temperature, 8 weeks, 7 days a week the group subjected to exercise program (n = 6). Exercise + Rheum Ribes (EI); 26 °C±2 in pool water temperature, 8 weeks, 7 days a week the group subjected to exercise program and given weed extract (20 mg / kg / day) (n = 6). Sedentary group (S); group with no application (n = 6). In the study, extract of Rheum Ribes was given by oral gavage method immediately after exercise. In the tissue samples taken after exercise, MDA, SOD, GSH and CAT measurements were measured by spectrophotometric methods.

Results: In the study, in exercise group compared to sedentary group, MDA values were significantly increased ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found in MDA level in heart and liver tissue in the Rheum Ribes + exercise group ($p > 0.05$). In the Rheum Ribes + exercise group, while SOD values decreased in muscle tissue ($p < 0.05$), unchanged in heart tissue ($p > 0.05$) showed a statistically increase in liver tissue ($p < 0.05$). In the Rheum Ribes + exercise group, GSH values were found significantly higher in muscle, heart and liver tissues than sedentary groups ($p < 0.05$). In the Rheum Ribes + exercise group, CAT values were increased in muscle tissue compared to sedentary group ($p < 0.05$) and statistically low in heart and liver tissues ($p < 0.05$). In the Rheum Ribes + exercise group, as a result of exercise, while in muscle tissue, showed hypertrophy, myositis, fat tissue atrophy, impaired saturation, and hyperemia in the vessels, hyaline degeneration seen in exercise group was not detected. In the Rheum Ribes + exercise group, while hyperemia was found in interstitial vessels in heart tissue, lost saturation and degeneration seen in the exercise group was not detected. In hepatic tissue, in the Rheum Ribes + exercise group, while mild dilatation and hyperemia were detected in sinusoid, but hydropic degeneration was not detected in few hepatocytes in asinar region seen in exercise group.

Conclusion : In accordance with these findings, it was determined that the extract of the Rheum Ribes, which is regarding to the duration and severity of the exercise, showed different effects in various tissues and increased some antioxidant levels and prevent oxidative damage. Again, it can be said that the extract of the Rheum Ribes has a positive effect on the tissue damage caused by the exercise and has a protective effect on the effects of tissue degeneration in all tissues and by creating a good antioxidant effect against oxidative damage.

Keywords: Antioxidant, exercise, hyaline degeneration, oxidative damage, rat.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$^1\text{O}_2$: Singlet Oksijen
DNA	: Deoksiribonükleik asit
E	: Egzersiz grubu
EI	: Egzersiz + Işık Grubu
ETS	: Elektron transport zinciri
GPH	: Glutasyon
GPX	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GST	: Glutasyon-S-transferaz
H·	: Hidrojen
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HO·	: Hidroksil radikali
KAT	: Katalaz
MDA	: Malondialdehid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NBT	: Nitroblue tetrazolium
O₂	: Oksijen
O₂⁻	: Süperoksit anyon
PUFA	: Doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
S	: Sedanter
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SOD	: Süperoksit dismutaz

SR : Serbest radikaller

TBA : Tiyobarbütirik



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Işkın (Rheum ribes)	4
Şekil 2.2. Serbest Radikal Oluşum Mekanizması.....	7
Şekil 3.1. Işkın otu ekstresi.....	30
Şekil 3.2. Oral gavaj uygulaması.....	30
Şekil 3.3. MDA miktarının hesaplanmasında kullanılan standart grafik	34
Şekil 3.4. GSH miktarının belirlenmesinde kullanılan standart hesaplama	35
Şekil 4.1. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait kas dokusu lipit peroksidasyonu (MDA) düzeyleri	39
Şekil 4.2. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait kalp dokusu lipit peroksidasyonu (MDA) düzeyleri	40
Şekil 4.3. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait karaciğer dokusu lipit peroksidasyonu (MDA) düzeyleri	41
Şekil 4.4. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait kas dokusu SOD düzeyleri.....	42
Şekil 4.5. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait kalp dokusu SOD düzeyleri.....	42
Şekil 4.6. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait karaciğer dokusu dokusu SOD düzeyleri	43
Şekil 4.7. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait kas dokusu dokusu KAT düzeyleri	46
Şekil 4.8. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait kalp dokusu dokusu KAT düzeyleri	47

Şekil 4.9. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait karaciğer dokusu dokusu KAT düzeyleri.....	47
Şekil 4.10. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait kas dokusu GSH düzeyleri.....	44
Şekil 4.11. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait kalp dokusu GSH düzeyleri.....	44
Şekil 4.12. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait Karaciğer dokusu GSH düzeyleri.....	45
Şekil 4.13. Sedanter grubuna ait histopatolojik görünüm. Gluteal kas gluteal kas dokusu, normal histolojik görünümü, H&E, Bar:20µm.	48
Şekil 4.14. Egzersiz grubuna ait histopatolojik görünüm. Gluteal kas dokusu, hafif düzeyde myozitis (ok başları), kas liflerinde saturasyon kaybolmuş ve hiyalin dejenerasyonu (oklar), yağ dokularında atrofi, H&E, Bar:20µm. ...	49
Şekil 4.15. Egzersiz+ışkın grubuna ait histopatolojik görünüm. Gluteal kas dokusu, çok hafif düzeyde myozitis (ok başları), H&E, Bar:20µm.	50
Şekil 4.16. Sedanter grubuna ait kalp dokusu histopatolojik görünümü. Kalp dokusu, normal histolojik görünümü, H&E, Bar:20µm.	51
Şekil 4.17. Egzersiz grubuna ait kalp dokusu histopatolojik görünümü. Kalp dokusu, kas liflerinde struasyon kaybolmuş ve dejenerasyon (oklar), damarlarda hiperemi (ok başı), H&E, Bar:20µm.	51
Şekil 4.18. Egzersiz+ışkın grubuna ait kalp dokusu histopatolojik görünümü. Kalp dokusu, damarlarda hiperemi, H&E, Bar:20µm.	52
Şekil 4.19. Sedanter grubuna ait karaciğer dokusu histopatolojik görünümü. Karaciğer dokusu, normal histolojik görünümü, H&E, Bar:20µm.....	53

Şekil 4.20. Egzersiz grubuna ait karaciğer dokusu histopatolojik görünümü.

karaciğer dokusu, asinar bölgede az sayıda hepatositlerde dejenerasyon

(Oklar), sinüzodlerde hafif dilatasyon ve hiperemi, H&E, Bar:20µm..... 53

Şekil 4.21. Egzersiz+ışkın grubuna ait karaciğer dokusu histopatolojik görünümü.

Karaciğer dokusu, sinüzodlerde hafif dilatasyon ve hiperemi, H&E,

Bar:20µm. 54



TABLULAR DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Reaktif oksijen türleri	8
Tablo 2.2. Reaktif azot türleri	8
Tablo 2.3. Antioksidan sistemleri	17
Tablo 4.1. Çalışma gruplarındaki ratların vücut ağırlıkları.....	38
Tablo 4.2. Çalışma gruplarında ölçülen doku MDA, SOD, KAT, GSH, değerleri	38



1. GİRİŞ

Temel bir ihtiyaç olan besinlerin vücudumuzda çeşitli reaksiyonlar sonucunda yakılarak kimyasal enerjiye dönüşmesi, organizmanın etkin olabilmesindeki gerekli mekanik enerjinin kaynağını oluşturmaktadır.¹ Enerji bütün fiziksel aktivitelerin gerçekleşmesinde başrol oynar. Egzersiz şiddeti ne kadar artarsa, enerji gereksinimi de o doğrultuda artar.² Dolayısıyla da egzersizdeki bu artış, çalışan kaslarda kan akımını artırmakta ve tüketilen oksijen miktarını da önemli derecede yükseltmektedir.³

Sarfedilen efor şiddeti ve süresi istirahate göre, çalışan kaslarda neredeyse yüz kat daha fazla oksijen tüketimine neden olur.⁴ Fiziksel aktivite esnasında kaslarda çok fazla kasılma yaşanır ve oksijen tüketim miktarını artırır. Buna bağlı olarak da vücutta çeşitli metabolik olayların oluşmasını hızlandırır.⁵ Yoğun fiziksel egzersizin normal organizma basamaklarında, besinlerin oksijenle oksidasyonu sonucunda enerjiye dönüşümüyle, oksijen molekülü indirgenir.⁶ Vücuttaki oksijen metabolizmasının varlığı hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit anyon (O_2^-) ve hidroksil radikalinin (HO) oluşmasını sağlar. Serbest oksijen radikalleri (ROS) adı verilen bu maddeler, vücutta fazla aktif olmalarından dolayı DNA'ya, hücre membranına ve birçok hücre dokusuna zarar verirler.

Canlı organizmada serbest radikaller endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Egzersiz, yaşlılık, stres ve kronik hastalıklar gibi endojen kaynaklı durumlar vücuda antioksidan alımını engeller ve hücresel düzeyde serbest radikal oluşumunu açığa çıkarır.⁷ Sigara dumanı, çevre kirliliği, antineoplastik ve kimyasal maddeler, ozon, ultraviyole ışınları gibi çevresel faktörler ise eksojen kaynaklı faktörler arasında gösterilebilir.⁸

Hemostatik dengenin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi, canlı organizmanın yaşamını ve bütünlüğünü olumlu şekilde etkiler. Hemostatik denge hem iç hem de dış etkenlerle sürekli risk altındadır. Serbest radikallerin zararlı etkilerinden dolayı, tüm

hücreler antioksidan sistem tarafından korunurlar. Antioksidan savunma sistemi içerisinde bulunan katalaz (KAT), glutatyon (GPX) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimler serbest radikallerin oluşumuna engel olur ya da oluşan serbest radikallerin yıkıcı etkilerini ortadan kaldırmakla görevlidirler.⁹

Fiziksel aktivite esnasında kas aktivitesinin şiddeti metabolizma hızını artırmaktadır. Kassal aktivitenin yoğunluğu ve süresi oksidatif stresin oluşmasına neden olmaktadır. Oksidatif stresin oluşumuna bağlı olarak fiziksel aktivite esnasında serbest radikaller seviyesinde artış meydana gelir. Bu artıştan dolayı serbest radikaller hücrelerin savunma mekanizmasını aşarak lipid peroksidasyona sebep olduğu düşünülür. Malondialdehid (MDA), lipid peroksidasyon sonucu ortaya çıkan maddelerdendir ve oksidatif stresin bir belirleyicisi olarak kullanılır. Oksidatif hasarın vücuda verdiği etkinin boyutu sporcularda rejenerasyon süresini de etkilemektedir. Ancak düzenli yapılan fiziksel egzersizler antioksidan savunma sistemini güçlendirerek hasarın en aza indirilmesinde önemli fayda sağlar.¹⁰

İnsanlarda olduğu gibi hayvanlarda da serbest radikallerin oluşumu sonucu ortaya çıkan oksidatif hasara bağlı olarak patolojik durumlarda artış meydana gelir. Bu artış beraberinde kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer, akciğer hastalıkları, çeşitli nörolojik durumlar, diyabet, ve kanser gibi birçok hastalığın sebebi olduğu tespit edilmiştir.¹¹

Oksidatif strese bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar çoğu stres parametrelerini kronik olarak artırmaktadır. Yapılan egzersizler şiddet ve yoğunluğa göre bu belirteçleri akut olarak artırmasına rağmen, egzersizden sonra normal değerlere döndüğü belirtilmiştir. Bu sebeple fiziksel aktivite sonucu ortaya çıkan oksidatif stres durumu geçici olmakla birlikte, herhangi bir kronik hastalığa yol açmayacağı düşünülmektedir.¹²

Günümüzde modern tıp uygulamalarının yanı sıra halk tarafından da keşfedilmiş alternatif tıp kaynaklarının da oluşturulduğu bilinmektedir. Tüm dünya tarafından kabul

edilmiş olan alternatif tıpla ilgili çalışmalarda halen devam etmektedir. Geleneksel tıpta kullanılan en temel tedavi yöntemi bitkisel tedavidir.¹³ Tıbbi bitkiler daha çok insan sağlığı açısından tedavi edici özelliğe sahiptirler.¹⁴ Bu yüzden de günümüzde antioksidan etki gösteren bitki ekstrelerine daha da fazla önem verilmiştir.¹⁵ Bitkilerin doğal bir antioksidan kaynağı olarak kullanımlarını araştıran çalışmalara olan ilgi gün geçtikçe daha fazla artmaktadır.¹⁶

Bu bağlamda yapılan araştırmalarda bitkisel materyallerin güçlü birer antioksidan ve antimikrobiyal aktivite içerdiği ve çok fazla miktarda fitokimyasal bileşkene sahip olduğu belirtilmiştir.¹⁷

Bu bitkiler arasına giren ışkın otu (rheum ribes), başta doğu Asya olmak üzere Çin, Türkiye, İran ve farklı birkaç ülkede yetişen bir bitkidir. Genellikle yenilebilir bir meyve olarak kabul edilir ve halk tarafından da reçel veya şurup yapımında kullanılır. Geleneksel tıpta kullanılan popüler bir bitkidir. Işkın otunun hidroalkolik etkisi sayesinde orta dereceli majör depresif bozukluklara karşı bazı anti depresif etki göstererek¹⁸ çeşitli psikolojik bozuklukları tedavi ettiği bununla beraber obezite, hipertansiyon, ishal ve çeşitli semptomlar da tedavi edici olarak tercih edildiği bilinmektedir.¹⁹

Bu çalışmanın amacı, birçok farmakolojik etkiye sahip ve alternatif tıp alanında kullanılan ışkın otu ekstresinin egzersiz uygulanan ratlarda kalp, kas ve karaciğer dokusu gibi farklı hücre yapısına sahip olan organlarda histopatolojik ve antioksidan etkilerinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Işkın (Rheum ribes)

Işkın (Rheum ribes) Polygonaceae familyasından olup, başta Asya ülkeleri olmak üzere Afganistan, Pakistan, Irak, İran ve Rusya'da bulunan ılıman ve subtropikal alanlarda yetişen bir bitki türüdür.²⁰ Özellikle ilkbahar aylarında dağların genellikle taşlık alanlarında yetişir. Geniş yapraklı ve ekşimsi bir tadı vardır.²¹



Şekil 2.1. Işkın (Rheum ribes)

Bu bitkinin boyu yaklaşık olarak 40 cm ye kadar uzar, alt kısımlarında yaprakları yere yakın ve paralel olarak açılır ve ortasında yapraksız uzun gövdesi vardır.²² Bitkinin uç kısımlarında sarı renkte çiçekler vardır, sap kısımları kırmızımsı renkte olup tüylüdür.²³ Polygonaceae familyasının yaklaşık olarak 70 türü bulunmaktadır ama bunlardan ülkemizde sadece yetişen türü Rheum ribes' tir ve 1800- 2800 rakımları arasında yetişir.²⁴

Ülkemizin özellikle Doğu bölgelerinde Gaziantep, Adıyaman, Diyarbakır, Erzurum ve Siirt çevresinde yetişen bu bitki, çiğ ve pişmiş olarak yemekler de tüketilmektedir.²¹ İlkbahar ve yaz aylarında yöre pazarlarında genellikle satışı yapılmaktadır. Dış kabuğu soyulup yenilen bu bitki, ayrıca kök ve sap kısmı kaynatılıp tüketilebilir.²⁵

Yüksek miktarlarda antrokinon içermesinden dolayı Asya ve Orta Doğunun en önemli ilaç hammadde kaynaklarından birisidir.²⁶ Geleneksel tıpta ve halk arasında hipertansiyon, şeker, ülser ve çeşitli bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.²⁷ Ayrıca kolesterol düşürücü etkisinin yanında sindirimi kolaylaştırma ve iştah açıcı özellikleri de bulunmaktadır.²⁸ Bitki kökleri müshil ilacı olarak kullanılmasının yanısıra²⁴ geleneksel olarak hemoroit, ishal ve balgam söktürücü olarakta kullanılmaktadır.²⁸ Bitki kökleri kaynatılarak alternatif tıpta anemi, anoreksiya, mental yorgunluk, enfeksiyonel apse, kangren ve hipertansiyon tedavisinde kullanılır.²⁹

2.1.1. Farmakolojik Özellikleri

İngilizce adı (rhubarb) olarak bilinen ıskın türleri, ikincil metabolitler içeren önemli şifalı bitki türlerindedir ve içerisinde birçok kimyasal bileşenin bulunmasında dolayı da farmakojik olarak önemlidir. Bitkisel ilaç yapımında ham madde olarak kullanılan ıskın (rhubarb), içerisinde antropinonlar (emodin, krysophanol, physcion, aloe-emodin ve emodin glikozitler), antronlar, flavonoidler, açilglukosidler, pylon stilbene, dahil olmak üzere 250 den fazla kimyasal bileşeni vardır ve biyoaktif maddelerdir. Dizanteri, anti kanser, kan koagülasyonu ve çeşitli deri hastalığının tedavisinde de kullanılmaktadır.³⁰ Bu bitkinin % 90-95' i su olmakla birlikte ,% 5.59' u kuru madde, % 0.63'ü toplam kül, % 1.3' ü protein, 1.13 çinko, 3.75 demir, 0.225 A vitamini, 0.614 E vitamini ve 98.6 selenyum içermektedir. Ayrıca içerisinde yüksek miktarda lif bulundurmaktadır.³¹

Rizomların da etken madde olarak fazla sayıda tanen ve az miktarda antrasen türevleri mevcuttur.³² Rhubarb türlerinin bazılarında hipoglisemik aktivitesi olduğu saptanmıştır.³³

2.2. Serbest Radikaller

2.2.1. Serbest Radikaller

Kökenini Latince'den 'radicalis, olarak alan Radikal terimi, 'kökü olan, anlamında kullanılmaktadır. Bu terim 20. yy'nin başlarında kullanılmaya başlamış ve serbest radikaller (SR)' nin enzimatik veya spontan mekanizmalarla elektron taşınmasında rol aldığı vurgulanmıştır.³⁴

Serbest radikaller, moleküler veya atomik yapılarında bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulunan, yüksek reaktiviteye sahip, patofizyolojik ve metabolik süreçte rol alan, değişken nitelikteki kimyasal maddelerden oluşur. Normal durumlarda aerobik sistemin bir yan ürünü olarak bütün hücrelerde sürekli olarak üretilmesine rağmen, organizmaya zarar verici etkilerinden dolayı istenilmeyen zararlı bileşiklerdir.³⁵

Canlı hayatı için önemli olan oksijen ve azot aynı zamanda önemli SR kaynağıdır. Oksijen ve azot içeren SR'ler canlıda fizyolojik düzeyde yarar sağlarken, patolojik düzeyde ise canlıya zarar vermektedir. Canlı organizmada solunum ve sinir iletimi gibi metabolik faaliyetler esnasında oluşan SR, fizyolojik düzeyde yararlı etkiler gösterirken, olumsuz dış etkenlerden dolayı patolojik seviyeye ulaşırsa katarakt, kanser, Alzheimer, kalp-damar, diyabet gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir.³⁶

Serbest radikaller lipiti, karbonhidratı, protein ve DNA'yı okside etmesinden dolayı hücre organelinde ve hücre zarında patolojik durumu değiştirir. Sonuç olarakta fonksiyon bozukluğuna neden olarak hücre ölümlerine sebep olan tümör oluşturabilirler.³⁷

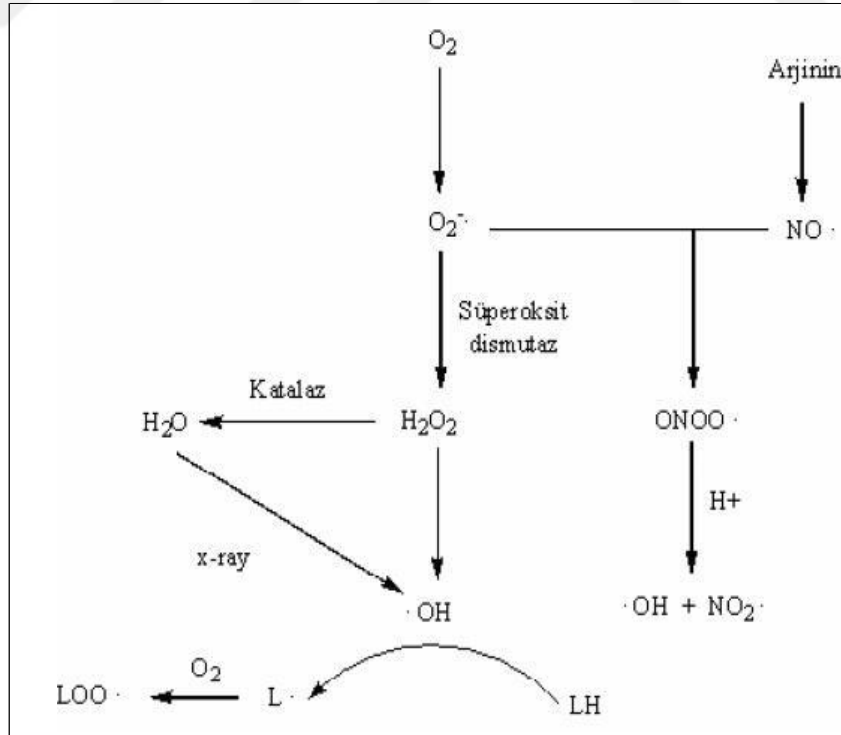
Ayrıca aşırı yağlanma, diyabet, anfiyem ve ateroskleroza bağlı olarak çeşitli dejeneratif bozukluklara neden olarak, serebrovasküler, kalp, akciğer ve sinir hastalığı gibi çeşitli patolojik durumların oluşmasında rol oynayabilir.³⁸

2.2.2. Serbest Radikallerin Oluşumu

Serbest radikallerin biyolojik sistemdeki oluşumu metabolik olguların ve bazı yabancı kimyasal maddelerin metabolize edilmesiyle çeşitli iç ve dış faktörlerin etkisi altında oluşabilirler.³⁶

Serbest radikalleri oluşturan başlıca üç ana kaynak bulunmaktadır;

- 1) Kovalent bağlardaki homolitik kırılma: Serbest radikaller bir molekül oluşturan kovalent bağlarının homolitik kırılması sonucunda eşlenmemiş elektronlardan herbirinin başka bir atom üzerinde kalması ile oluşur.
- 2) Bir molekülün elektron kaybı: Radikal olmayan bir molekülün dış orbitalinde eşlenmemiş elektron kaybindan dolayı oluşur.
- 3) Bir molekülün elektron transferi: Radikal özellik taşımayan molekül tek elektron transferi ile bir molekülün dış orbitalinde eşlenmemiş bir elektrona sahip oluyorsa, radikal oluşumu olabilir.³⁹



Şekil 2.2. Serbest Radikal Oluşum Mekanizması⁴⁰

2.2.3. Serbest Radikallerin Sınıflandırılması

Serbest radikaller reaktif azot veya reaktif oksijen olmak üzere iki türdür.

Reaktif oksijen veya azot türleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.⁴¹

Tablo 2.1. Reaktif oksijen türleri

Radikaller		Radikal olmayanlar	
Süperoksit	$O_2^{\bullet-}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksi	OH^{\bullet}	Hipokloröz asit	$HOCl$
Peroksi	ROO^{\bullet}	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksi	RO^{\bullet}	Ozon	O_3
Hidroperoksi	HOO^{\bullet}	Singlet oksijen	$^1\Delta_g \ ^1O_2$

Tablo 2.2. Reaktif azot türleri

Radikaller		Radikaller olmayanlar	
Nitrik oksit	NO^{\bullet}	Nitröz asit	HNO_2
Azot dioksit	NOO^{\bullet}	Nitrozil katyonu	NO^+
		Nitroksi anyonu	NO^-
		Diazot tetraoksit	N_2O_4
		Peroksinitrit	$ONOO^-$
		Peroksinitröz asit	$ONOOH$
		Nitronyum katyonu	NO_2^+
		Alkilperoksi nitritler	$ROONO$

2.2.3.1. Süperoksit (O_2)

Süperoksit radikal anyonu ($O_2^{\bullet-}$) neredeyse tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur.⁴²

Süperoksit radikal çevresel etkenler ve organizmalardaki enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimeler sonucunda en kolay ve en çok oluşan oksijen radikalidir. Hidrojen perokside kaynaklık eder ve metal iyonlarının indirgeyicisi olur. Uzun ömürlüdür ve lipofilik bir özellik gösterir. Bu özelliği sayesinde olduğu yerden daha uzak bölgelere difüzyonla kolayca yayılabilmektedir. Çok fazla hasar yapıcı etkiye sahip değildir. Endoplazmik retikulum, mitokondri ve kloroplast gibi hücre organellerinde, elektron transport zincirinin (ETS) çeşitli bileşkenlerinden O₂'ye elektron sızması sonucu ile olur.⁴³ Aerobik egzersiz yapan canlılarda süperoksitlerin H₂O₂'ye çevrilmesi, yüksek katalitik aktiviteye sahip bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) tarafından katalize edilir ve hücrelerde süperoksit birikimine izin verilmez.¹²

2.2.3.2. Hidroksil Radikalleri (OH⁻)

Biyolojik sistemin en güçlü ve en aktif radikali hidroksil radikali (OH⁻) dir. Dokuların radyasyona maruz kalması sonucunda, enerjinin büyük bir kısmı hücre içerisindeki su tarafından emilimi yapılır ve oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağın oluşmasına sebep olur. Sonuç olarakta biri hidrojen (H⁻), diğeri (OH⁻) olan iki radikali meydana getirir.



OH⁻, başta lipit, protein ve nükleik asitler olmak üzere hemen hemen bütün hücrel moleküllerle reaksiyona girebilmektedirler.⁴⁴

Kimyasal ve biyolojik sistemlerde oluşan bu radikal canlılarda iki tür mekanizma ile ortaya çıkar. Bunlarda birincisi radyasyonun etkisiyle su moleküllerinin iyonlaşmasıdır. Bu tür oluşan hidroksil radikal radyasyonun toksik etkisinden sorumludur. İkinci tür oluşan mekanizma ise hidrojen peroksidinin eksik indirgenmesinden kaynaklanmaktadır. Bu kaynak vücuttaki en önemli hidroksil radikal kaynağıdır.¹²

2.2.3.3. Hidrojen peroksit (H^2O^2)

Asidik ortamda moleküler oksijenin çevresindeki moleküler ortamdan iki elektron alması ya da süperoksitin bir elektron alması sonucu peroksit molekülü oluşur.⁷

Bu peroksit molekülde iki hidrojen atomuyla biraraya gelerek hidrojen peroksiti oluşturur.⁴⁵

Süperoksit radikalının dismutasyon reaksiyonu, biyolojik sistemlerdeki hidrojen peroksitin asıl kaynağıdır. Hidrojen peroksit tek başına zayıf oksidan özelliği göstermektedir. Çünkü eşlenmemiş bir elektrona sahip değildir. H^2O^2 bir serbest radikal olmamasına rağmen, ROS içerisine girerek SR içerisinde çok önemli bir rol oynar.⁷

2.2.3.4. Singlet Oksijen (1O_2)

Singlet oksijen eşlenmemiş elektronu olmadığından dolayı reaktif bir oksijen molekülüdür. Yüksek enerjili bir oksijen molekülüdür. Enerji sonucu bulunduğu orbitalden, başka bir orbitale veya kendi döngüsünün ters yönüne doğru hareket ederek yer değiştirmesiyle oluşur.

Fotokimyasal reaksiyonlar için singlet oksijenin varlığı önemlidir. Singlet oksijenin iki tür şekli vardır; delta ve sigma.⁴⁶ Oksijenin spin kısıtlanmasında dolayı reaktivite yüksektir ve almış olduğu enerjiyi çevreye dalgasal olarak verip, tekrar oksijene geri dönebilir. Başka moleküllerle etkileşim içerisine girdiğinde ya enerjiyi transfer eder ya da kovalent tepkimeye girer. Serbest radikallerin sonucu olarak oluştuğu gibi yine SR nin başlamasına da sebep olabilir.¹²

Singlet oksijen bir SR olmamasına rağmen, üretimi sırasında radikal tepkimeler oluşması ve reaktif olması sebebiyle aynı sınıftan kabul edilmektedir.⁴⁷

2.2.4. Lipit Peroksidasyon ve Malondialdehid (MDA)

Lipit peroksidasyon, hücrelerde reaktif olan oksijen ürünlerine karşı çok hassas komponent lipitlerdir ve özellikle membran lipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin

kolesteroldeki doymamış yağ asitleriyle birlikte reaktif oksijen türlerine (ROS) bağlanarak oksidasyonu sonucu oluşması olarak tanımlanır.

Serbest radikallerin sebep olduğu peroksidasyona ‘enzimatik lipit peroksidasyon, diğer radikaller sonucu oluşan peroksidasyona ise ‘enzimatik olmayan lipit peroksidasyon, olarak belirtilmektedir.⁴⁸

Malondialdehid (MDA) enzimatik olmayan lipit peroksit parçalanması sonucunda meydana gelir.⁴⁹ MDA’nın membran bileşenlerine çapraz bağlanması ve polimerizasyona neden olarak iyon taşınması, esneklik ve enzim aktivitesi gibi membran özelliklerini değiştirebileceği yeteneğini kazanarak, DNA’ nın nitrojen bazları ile reaksiyonu sonucu, amino gruplarıyla çapraz bağlanmaya yol açacağı ve bu özellikleri sayesinde mutajenik, karsinojenik ve genotoksik karakter kazanabileceği belirtilmiştir.⁴⁸

Yapılan bazı araştırmalarda MDA düzeylerinin diyabet hastalarında, kronik akciğer hastalıklarında ve serebral iskemi hastalıklar da arttığı belirtilmiştir.⁵⁰

Ayrıca MDA proteinlerinin fosfolipidler, amino grupları ve nükleik asitlere bağlanarak toksik etki gösterebileceği belirtilmiştir.⁵¹

2.2.5. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Aerobik organizmalar tarafından oluşturulan serbest radikaller, vücudun savunma sistemini zayıflatarak DNA, lipit, karbonhidrat ve protein gibi hücrelerin önemli bileşenlerine etki etmektedirler.⁵²

Serbest radikallerin birçok yararlı etkisi olmasına rağmen, fazla oluşması halinde hücre hasarına, iltihaplanmaya ve çeşitli doku bozukluklarına neden olmaktadır. Bununla ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıklarda, astım, diyabet, sinir hastalıkları ve kanser gibi önemli hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁵¹

2.2.6. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkisi

Serbest radikallerin birçok hücre sel molekül ve bileş iği etkilemesine rağmen, en belirgin etkisini yağ asitleri üzerine etki ederek göstermektedirler. Hücre membranı ve hücre bileş enleriyle lipit peroksidasyon için temel hedef tir.⁵³ Lipit peroksidasyonu serbest radikaller tarafından baş latılan ve membrandaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu (PUFA) içeren otokatalitik bir kimyasal reaksiyon zinciridir.⁵⁴

Doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle reaksiyonu sonucunda hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla lipit peroksidasyonu baş latılır. Biyolojik sistemlerde bu radikal in süperoksit ve hidroksil radikali oldu ğ u bilinmektedir ve süperoksit radikal inin hidroksil radikaline dönü ştü ğ ü bilinmektedir. Aynı şekilde hidrojen peroksit radikal inin de hidroksil radikaline dönü şmesinden dolayı lipit peroksidasyonunu hidroksil radikali baş latmaktadır.⁵⁵

2.2.7. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri

DNA hasarı, genetik materyallerin moleküler yapısında meydana gelen endojen ya da ekzojen de ğ iş ikliklerdir. DNA hasarına sebep olan ultraviyole, X-ış ınları ve kimyasal bileş ikler gibi çevresel faktörlerin yanı sıra serbest radikaller DNA'daki farklı mekanizmalarla baz-ş eker lezyonlarına, tek ve çift zincir kırıklıklarına ve DNA-protein nin ç apraz bağ lanması gibi bir takım modifikasyonlara sebep olur.⁵⁶

DNA' da karbonhidrat, lipit ve proteinler oksidatif hasara uğ rayabilirler. Buna bağ lı olarak insan vücudunda DNA günde yaklaşık olarak 103 kez bu hasara maruz kalabilir.⁵⁷ Ayrıca ROS oluş umundaki artma, DNA mekanizmasının bozulması ya da antioksidan enzimindeki azalma benzer bir şekilde DNA hasarına neden olmaktadır. DNA' daki dengeden dolayı çok küçük düzeyde de olsa, sa ğ lıklı bireylerde de hasar oluş uş u olabilir.⁵⁸

DNA içerisinde oksidatif hasara bağlı olarak oluşan ilk lezyon dal kırıklıklarıdır. Dal kırıklıkları DNA'nın onarımı esnasında nukleaz aktivitesiyle oluşabildiği için her zaman DNA hasarını göstermeyebilir.⁵⁹

SR'nin DNA'ya etkileri çeşitli mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali deoksiribozlarla ve de bazlarla kolaylıkla reaksiyona girerken, hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçebildiği için hücre çekirdeğinde bulunan DNA'ya ulaşarak hücrede fonksiyon kaybına hatta ölüme bile neden sebep olabilir.⁶⁰

İyonize ederek radyasyona bağlı hücre ölümlerinin temel nedeni nükleik asitlerin ROS ile reaksiyonudur. ROS, DNA çift sarmalının ayrılmasına yada nükleik asit baz değişikliklerine yol açabilir. Sonucunda ise kromozal mutasyonlar ve sitotoksisite oluşur.⁶¹

2.2.8. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

Reaktif oksijen türleri (ROS) ile direkt olarak ya da oksidatif stresin sekonder ürünleri ile etkileşimi sonucu indirek olarak indüklenmesi ve proteinlerin kovalent modifikasyonu “protein oksidasyonu” olarak tanımlanmaktadır.⁶² ROS üretimine neden olan tüm reaksiyonlar protein oksidasyonuna neden olabilir.⁶³

Proteinler, serbest radikallerden lipitlere göre daha az etkilenir. Bu etkilenme derecesi içeriğindeki amino asit kompozisyonuna göre değişmektedir. Triptofan, Tirozin, Fenil Alanin, Histidin, Metiyonin, Sistein gibi sülfür içeren amino asitlerle doymamış bağlardan oluşan proteinler SR'den daha çabuk etkilenmektedirler. Radikaller ile reaksiyona giren proteinler karbon merkezli radikalleri ve sülfür radikallerini oluştururlar. Karbon merkezli radikallerin ölçülmesi, proteinlerde meydana gelen oksidatif hasarın ölçülmesine öncülük eder.⁶⁴

Serbest radikaller ile etkileşime giren protein molekülü üzerindeki amino grupları ya da sülfhidril proteinlerde 3 çeşit yapısal değişiklik oluşur; **1).** Protein fragmantasyonu, **2).** Amino asitlerin modifikasyonu, **3).** Proteinlerin agregasyonu ve çapraz bağlanmalar.⁶⁵

2.2.9. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Serbest radikaller, monosakkaritlerin oksidasyona uğramasına yol açarlar ve sonucunda da peroksitler, hidrojen peroksitler ve okzoaldehitlerin oluşumunu meydana getirirler. Bu radikaller diyabet ve sigara ile ilişkili kronik hastalıkların patolojik süreçlerinde önemli rol oynarlar.⁶⁶

Ayrıca DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak birbirleriyle çapraz bağlar oluşturabilme özelliği bulunan Okzoaldehitlerin antimitotik etkileri mevcuttur. Bu etkiler kanser ve yaşlanma olaylarında öneme sahiptirler.⁶⁷

Karbonhidratlarda oksidatif hasarın ölçülmesiyle ilişkili bir yöntem geliştirilmiştir ve bu yöntemle deoksiriboz şekerine olan hasar ölçülmektedir.⁶⁸

Glukozun, proteinlerin amino grubuna bağlanmasıyla proteinlerin glikolizasyonu başlar. Bununla birlikte bir takım kimyasal modifikasyon geçirir ve protein-glukoz kompleksine dönüşür. Biyokimyasal reaksiyonlar sonucu olarak meydana gelen glikolize proteinler ise, Cu (bakır) ve Fe (demir) varlığında, O₂'ye elektron verir ve böylece ROS'ların oluşmasına sebep olurlar.⁶⁹

2.3. Serbest Radikaller ve Egzersiz

Egzersiz sırasında serbest radikallerin potansiyel zararları egzersizin şiddetine ve süresine göre değişiklik gösterir. Egzersizin süresi ve şiddetine bağlı olarak metabolik süreçler ve oksijen tüketimi artarak daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olabilir.⁷⁰

Özellikle yoğun ve akut egzersizlerin oksidatif strese neden olduğu vurgulanırken, düzenli olarak yapılan dayanıklılık antrenmanlarının egzersiz sonrasında oksidatif stresi ve kas hasarını azalttığı ve antioksidan savunma kapasitesini geliştirdiği belirtilmiştir.⁷¹

Performans antrenmanlarında enerji tüketimi ve oksijen ihtiyacı vardır. Enerji tüketiminin en temel ilkesi oksidasyondur. Oksidasyon esnasında hidrojen peroksit ve serbest radikaller üretilir.⁷² Oluşan bu serbest radikallerde enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemi tarafından nötralize edilmektedir. Egzersiz, reaktif oksijen türleri ve antioksidanlar arasında oksidatif stres olarak ifade edilen bir dengesizlik oluşturmaktadır.⁷³

Serbest radikallerde meydana gelen artış, antioksidan savunma sistemini aşarak lipid peroksidasyonun zincir reaksiyonunu harekete geçirir. Böylece lipid peroksidasyon da fiziksel yorgunluğa neden olacak düzeydeki yüklenmelerde, çok iyi antrenmanlı sporcularda bile, kas dokusunda hasar oluşturmaktadır.⁷⁰

Serbest radikallerin seviyesi antioksidan kapasitesini aşması durumunda proteinler, yağlar ve diğer hücre bileşenleri oksitlenir.⁷⁴ Ağır ve yorucu fiziksel egzersizlerin tüm vücutta, özellikle de iskelet kaslarında, hızlı bir oksijen artışı meydana getirdiği belirtilmiştir.⁷⁵ Böylece vücutta serbest radikal oluşumu tetiklenmektedir.⁷⁶

Serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin üretimindeki artışa düzenli yapılan fiziksel egzersizlerin etkisi olduğu bilinmektedir. Kas hasarı ve yorgunlukla sonuçlanan egzersize bağlı kas homeostaz bozukluklarının temelinde reaktif oksijen türlerinin olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.

Fiziksel aktivite sırasında meydana gelebilecek oksidatif hasarın boyutu hem serbest radikal üretimi ile ilgili hem de antioksidanların savunma kapasitesi tarafından da ilişkilendirilmektedir. Kas aktivitesi esnasında üretilen reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı ilk savunma blokunu katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) sağlamaktadır. Bundan dolayı egzersizin direkt olarak bu enzimleri etkileyebileceği düşünülmektedir.

Sportif performans sırasında katekolamin hormonlarının salınımında artış bulunmaktadır ve otooksidasyon serbest radikalleri üretmektedir. Yorucu sportif performansı takiben görülen kas hasarı nötrofil NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase) oksidazdan süperoksit salınımına sebep olmaktadır. Yüklenme esnasında metabolizmaya alınan oksijen miktarı 15 kat daha fazla artar ve aktif kas hücrelerine kanın yönlendirilmesiyle birlikte oksijen kullanımı da bu bölgelerde 10 katın üzerine çıkabilir ve böylece mitakondrial reaktif oksijen miktarında artma meydana gelir. Metabolik aktivite ile birlikte mitakondrial transfer sistemindeki elektron sızıntısının artmasıyla serbest radikallerin üretiminde artış olur. Bununla birlikte sportif yüklenmede serbest radikal üretimini arttıran başka bir alternatif mekanizmada iskemi reperfüzyondur. Egzersize başlandığında kan akımı aktif iskelet kaslarına doğru yönlendirilir. Bundan dolayı özellikle yoğun sportif aktiviteler bazı organlarda (böbrekler- splanknik bölge vb) hipoksiyanın oluşmasına neden olur. Kısacası serbest radikallerin kas kasılmasında, enerji üretiminde ve fiziksel performanstaki etkisiyle egzersizle olan ilişkisini tahmin edebiliriz.⁷⁷

2.4. Antioksidanlar

Hücre ve dokularda, serbest radikal ürünleri ve bunların reaksiyonlarını inhibe edebilecek, bu nedenle bunların oluşturduğu hasarı önleyebilecek bir sisteme sahiptirler. Bu sistem içerisinde yer alarak serbest radikallerle hızlı bir şekilde reaksiyonlara girerek otooksidasyon ve peroksidasyonun ilerlemesini önleyebilen maddelere “antioksidan” adı verilmektedir. Bir radikal metabolit üretiminin önlenmesi, radikallerin temizlenmesi, hücrede oluşan harabiyetin onarılması ve endojen antioksidan kapasitenin artırılması gibi oluşan mekanizmalara da “antioksidan savunma sistemi” denilmektedir.⁷⁸

Oksidatif strese karşı organizmayı koruyan antioksidan moleküller eksojen ve endojen kaynaklı yapılardır. Bu moleküllerin neden olduğu hasarı, hücre içi ve hücre dışı

savunma mekanizmalarla etkisiz hale getirilirler. Albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli moleküller hücre dışı savunmadan sorumlu iken serbest radikal toplayıcı enzimler ve temel antioksidanlar hücre içi savunmayı yapmaktadırlar. Bu enzimlere örnek olarak süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPX), glutatyon redüktaz (GR), katalaz (KAT) verilebilir. Antioksidan enzimlerin fonksiyonları için bakır, çinko ve selenyum gibi elementler gereklidir⁷⁹.

Antioksidanlar; tüm radikaller ile reaksiyona girip zincir kırarak, hidroksil radikallerini temizledikten sonra lipid peroksidasyonun başlamasını engelleyerek, metal iyonları bağlayıp etkisizleştirerek ve peroksitlerin alkol gibi radikal olmayan ürünlere dönüşümünde aktif rol alarak etkilerini gösterirler⁸⁰.

Yapı ve işleyiş mekanizmalarına göre, antioksidan sistemde rol alan moleküller; enzimatik ve enzimatik olmayan, antioksidanlar olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir⁸¹.

2.4.1. Enzimatik Antioksidanlar

Tablo 2.3. Antioksidan sistemleri

ANTIÖKSİDAN SİSTEMLER			
Süpürücü Antioksidanlar	Enzimatik Antioksidanlar	Sentetik Antioksidanlar	Koruyucu Antioksidanlar
Askorbik asit	Katalaz	N-asetilsistein	Transferrin
α -Tokoferol	Süperoksit dismutaz	Allopurinol	Albumin
Tiyoller	Glutatyon peroksidaz	Probakol	Seruloplazmin
β -karoten	Paraoksonaz	Penisilamin	Ferritin
Ürik asit		Deferoksamin	
Flavonoidler		Butil-hidroksitoluen	
Ko-enzimQ			

2.4.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen enzimdir. Bu enzim (SOD) yaşa paralel olarak artar ve hemen hemen bütün canlılarda bulunur.⁸²

SOD enziminin canlılardaki dağılımını katalaz ile birlikte ele almak gerekir. Çünkü SOD ile katalizlenen ve bu tepkime sonucunda oluşan ürün, oksijenin toksik ürünlerinden biridir ve katalaz tarafından birikimi önlenmektedir.⁸³

SOD enzimi dokulara göre değişiklik göstermektedir. Bu aktivite karaciğerde kalbe göre dört kat daha fazladır. SOD enziminin 3 farklı boyutu bulunmaktadır.

- a. Manganez içeren dismutazlar (Mitokondrial SOD).
- b. Bakır ve çinko içeren dismutazlar (Sitozolik SOD).
- c. Demir içeren dismutazlar (Fe- SOD).⁸⁴

2.4.1.2. Katalaz (KAT)

Hidrojen peroksiti oksijen ve suya kadar parçalanmasını katalizler. Hayvansal organizmaların aerobik hücrelerinde, eritrositlerin stoplazmasında, diğer hücrelerin ise peroksizomlarında yer alır. Yapısında dört tane alt grup vardır ve her grubu 60,000 dalton ağırlığında olan bir enzimdir.⁸⁵

KAT enziminin peroksidaz aktivitesi vardır. Hidrojen peroksit gibi küçük moleküllere etki ederken, lipid hidroperoksitlerine etki etmez.⁸⁶ Bu enzim, SOD enziminin süperoksit radikallerden oluşturduğu H_2O_2 ile metabolik yollardan oluşan H_2O_2 ' yi indirgeyerek suya dönüştürür. Bu reaksiyon iki basamakta gerçekleşir. Birincisi; H_2O_2 ' nin enzime bağlanmasıyla bir ara ürün oluşturulması, ikincisi; bu ara ürünün daha sonra ikinci bir H_2O_2 molekülüyle reaksiyona girerek tekrardan su ve moleküler oksijen oluşturması şeklindedir.⁸⁷

2.4.1.3. Sitokrom Oksidaz

Bakır içeren bu enzim, mitokondrilerde solunum zincirinin en son basamağında yer alır. Süperoksit radikalini suya düşürmesinin yanında solunum zincirindeki görevini de sürdürür.

Normal koşullarda sürekli cereyan eden bu reaksiyon, yakıt maddelerinin oksidasyonunu sağlar ve enerji üretir. Fakat süperoksit üretimi enzim kapasitesini aşar ve bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerini engeller.⁸⁸

2.4.1.4. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Peroksidaz, hidrojen atomlarını verme eğilimi gösteren bileşiklerle, bu atomları alma durumunda olan H₂O₂ bileşiği arasındaki reaksiyonu katalizleme görevi üstlenen bir oksiredüktazdır. Canlı organizmalarda görev yapan farklı peroksidaz enzimler bulunmaktadır. Peroksidaz enzimleri arasında en önemli enzimlerden biri olan glutatyon peroksidazın ilk önceleri sadece hayvanlarda yaygın olarak bulunduğu söylene de son yapılan araştırmalarda bitkilerde de H₂O₂'nin giderilmesinde görev aldığı belirlenmiştir.⁸⁹

Dört atom selenyum bağladığı için seleno - sistein bileşiği sınıfına giren glutatyon peroksidaz, bu özelliği sayesinde katalitik aktivite sağlar. Ko-substrat olarak glutatyona gereksinim duyar.⁹⁰

2.4.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.4.2.1. Glutatyon (GSH)

Karaciğer başta olmak üzere pek çok dokuda yüksek düzeyde bulunur. Sistein, glutamat ve glisinden sentezlenen bir tripeptiddir. Suda çözünen önemli bir antioksidandır ve hayvanlarda, bitkilerde ve bazı bakterilerde yüksek düzeyde bulunur. GSH, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücrelerde oksidatif hasarın

oluşmasına engel olur. Aminoasitlerin membrandan taşınmasını sağlar ve protein yapısında bulunan sülfhidril (-SH) gruplarını tutar ve böylece pek çok proteinin ve enzimin inaktivasyonunu sağlar.⁹¹

Ayrıca glutatyon, redoks döngüsünün substratı olarak singlet oksijenin ve hidroksil radikallerin temizlenmesine yardımcı olur.⁹²

Yapılan birçok araştırmada, glutatyon (GSH) eksikliğinin oksidatif strese neden olduğu ve buna bağlı olarak ta Parkinson, Alzheimer, epilepsi, çeşitli karaciğer hastalıkları, anemi, kanser, kistik fibrozis, kalp hastalıkları gibi birçok önemli hastalıklara neden olabileceği belirtilmiştir.⁹³

2.4.2.2. Vitamin E (Alfa Tokoferol)

Yağda eriyebilen güçlü bir antioksidan kaynağıdır. Serbest radikallere karşı hücre zarı fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini korur. Organizmada selenyum kaybını önleyerek ya da selenyumu aktif şekilde tutarak, selenyum metabolizmasında önemli rol oynar.⁹⁴

İnsan vücudu için temel bir antioksidan olması nedeniyle dışarıdan alınması gerekmektedir. Vitamin E yağlarda, fındıkta ve çimenlenen tohum ve tahıllarda bulunmaktadır. Diğer vitaminlerin enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak kullanılmasına rağmen vitamin e'nin böyle bir özelliği yoktur. Bu nedenle de vitamin e bir antioksidan olarak tarif edilir.⁹⁵ Günlük alınması gereken ortalama doz miktarı 3-11 mg'dır. Pıhtılaşmayı önleyerek kolesterol seviyeni düzenleyici etkisi vardır. Ayrıca felç ve kalp hastalıkları riskini azaltır ve bağışıklık sistemini güçlü kılar.⁹⁶

2.4.2.3. Vitamin C (Askorbik Asit)

Turunçgiller, domates, patates ve yeşil yapraklı sebzelerde bulunan suda kolayca çözünebilen bir antioksidandır.⁹⁵ Bu özelliği sayesinde detoksifikasyon metabolizması

enasında oluşan serbest radikalleri (SR) ve reaksiyon oksijen türlerini (ROS) etkisiz hale getirir.⁹⁷

Askorbik asitin oksidan etkiside mevcuttur. Proteine bağlı olan ferrik demiri indirgeyerek veya uzaklaştırarak fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile ekileşime sokar ve sonucunda ferröz demire dönüştürerek hidroksil radikali oluşturur. Bu özelliği sayesinde serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü ya da prooksidanı olarak değerlendirilir.⁹⁸ İnsanlarda sentezlenmediğinden doğal yollarla alınması gerekir. Hormonların sentezinde, doku yapımında ve aminoasit metabolizmasında önemli rol oynar. Suda fazla bulunmasına rağmen, lipid peroksidasyonu başlatan radikalleri temizleyerek lipitleri ve zarları oksidatif hasara karşı korur. Ayrıca hidroksil radikali, singlet oksijeni ve süperoksit radikaliyle kolayca reaksiyona girerek onların etkisini ortadan kaldırır.⁹¹

Vitamin C'nin antioksidan etkisinin konsantrasyona bağımlı olduğu belirtilmiştir. Böylece düşük kan konsantrasyonlarında antioksidan etkisinin azalarak, prooksidan etkisinin arttığı ortaya çıkmıştır.⁹⁹

2.4.2.4. Melatonin

Memelilerde pineal bez başta olmak üzere lens, kemik iliği ve safra ile gastroitestinal sistemden sentezlenip salgılanan hormondur. Karaciğerde metabolize edilerek idrar yoluyla atılır. En zararlı serbest radikallerden biri olan hidroksil radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Hidroksil radikaliyle reaksiyona girdikten sonra indolil katyon radikaline dönüşür ve böylece süperoksit radikalini tutarak antioksidan etki gösterir. Melatoninin lipofilik etkisinden dolayı tüm organellere ve hücre çekirdeğine ulaşarak kan- beyin engelini de kolayca aşar.¹⁰⁰

2.4.2.5. Ürik Asit

Adenozin ve guanozin katabolizmasının son ürünüdür ve purin nükleozidlerine sahiptir. Et ve sakatatlar besinsel kaynağını oluştururlar. Singlet oksijeni, süperoksit, hidroksil ve peroksi radikallerini temizlemesinden dolayı fizyolojik bir antioksidan olduğu kabul edilir. Ürik asit kanda ya da serumda albümine bağlı veya serbest olarak iki şekilde bulunur.¹⁰¹

2.4.2.6. Albümin

Moleküllerinin herbirinde sülfhidril taşıdığı için serbest radikallere karşı tek başına savaşan savunma sisteminin ana üyesidir. Bakır iyonunu bağlama yeteneğinin dışında pek çok fonksiyona sahiptir. Bu sayede hidroksil oluşumunu ve lipit peroksidasyonu inhibe eder. Kanda serbest yağ asitlerinin taşıyıcısıdır.¹⁰²

2.4.2.7. Bilirubin

Hemoglobinin son yıkım ürünü olarak görev yapar. Albümine bağlı olarak karaciğer parankimal hücrelerine taşınır. Çok efektif bir lipit antioksidan olup, peroksil radikalini yakalar ve zincir kıran antioksidan olarak davrandığı belirtilmiştir.¹⁰³

2.5. Antioksidanlar ve Egzersiz

Egzersiz, çeşitli kas hareketlerini tanımlaması yönünde ifade edilen bir terim olmasının yanısıra bununla birlikte ortaya çıkan sonuçların hareketin şiddetine, türüne, süresine ve harcanan enerjinin tekrardan kazanılmasına bağlı olarak ifade edilebilir.¹⁰⁴ Egzersiz ve spor insanlığının stresten uzak bir şekilde hayat standartlarını yükseltmesi ve beden zindeliğinin korunmasına yönelik uygulanmaya devam eden bir fiziksel aktive te olarak hala devam etmektedir.¹⁰⁵

Fiziksel aktivitenin oksijen ve diğer serbest radikallerin üretiminde artışa neden olduğu belirtilmiştir. Fakat egzersizin antioksidan enzimleri üzerine etkisi konusunda

literatür de görüş birliği yoktur. Bazıları bu konuda enzim aktivitelerinde artış olduğunu belirtirken diğerleri herhangi bir değişimin olmadığını belirtmişlerdir.¹⁰⁴

Antioksidanlar, radikallerle tepkimesi sonucunda bunların başlattığı zincir reaksiyonunu durduran ya da bunları tamamen yok eden ve böylece vücudumuzdaki hayati fonksiyonların zarar görmesini engelleyen moleküllerdir.¹⁰⁶

Fiziksel aktivite esnasında kassal aktivite şiddeti ile metabolizma hızı birbirine bağlı olarak artmaktadır. Fiziksel egzersiz süre ve şiddetine göre oksidatif strese yol açmaktadır. Bu durumda serbest oksijen radikallerinin seviyesindeki artış, antioksidan savunmayı aşarsa lipit peroksidasyonun oluşmasına zemin hazırlar. Peroksidasyon sonucunda da malondialdehid (MDA) oksidatif stresin bir indikatörü olarak kullanılmaya başlar. Vücutta ne kadar hasar oluşursa rejenerasyon süresini etkiler. Fakat düzenli bir şekilde ve belirli bir şiddette yapılan egzersiz antioksidan savunma sistemini kuvvetlendirmektedir.¹⁰⁷

Oksijen kullanım miktarı düşük olduğunda süperoksit ve türevi radikaller antioksidan mekanizma ile hasar oluşumunu etkisiz hale getirebilir. Ancak oksijen kullanım miktarının yüksek düzeylere ulaştığı egzersiz durumlarında savunma mekanizmaları serbest radikallere ayak uyduramaz ve hücre hasarı oluşumuna engel olamaz.⁴⁵

Araştırmacılar akut egzersizin kronik egzersize göre sıçan kalbi antioksidan enzim seviyesinde daha fazla artışa neden olduğunu göstermiştir. Düzenli yapılan egzersiz, akut egzersizin neden olduğu stresi azaltmak için adaptasyona sebep olabilir. Egzersizlerin yeteri düzeyde ve şiddette tekrarlanması egzersizin adaptasyon etkileri sonucunda gerçekleşmektedir. Kısacası uzun süreli antrenmanlar egzersizin neden olduğu stresi baskılar ve antioksidan üretimini destekler.¹⁰⁸ Düzenli yapılan egzersizlerin, glutatyon

peroksidaz ve süperoksit dismutaz vb. antioksidan aktivitelerini artırmak kaydıyla oksidatif stresin yol açtığı zararlı etkileri yok ettiği belirtilmiştir.¹⁰⁹

Fiziksel egzersiz öncesi, egzersiz esnası ve sonrasında çeşitli antioksidan vitamin kullanımı kas hasarını giderebilir ve yorgunluğun azalmasına sebep olabilir. Akut fiziksel egzersizlerin akut antioksidan alınımı etkisi üzerine yapılan bazı çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda fiziksel aktiviteyle bağlantılı olarak serbest radikal üretim oranının azaltıldığı belirtilmiştir. Bunun yanısıra uzun süre devam eden antioksidan kullanımının serbest radikaller üzerine ve doku hasarına etkisi bilinmemektedir.¹¹⁰

Orta şiddette ve düzenli bir şekilde yapılan sportif aktiviteler ılımlı düzeyde oksidatif stresle karşı karşıya gelir ve antioksidan savunma mekanizmasını güçlendirir.¹¹¹ Araştırmacılar düzenli yapılan fiziksel aktivitelerin antioksidan sisteminin bazı elamanlarını artırarak değiştirileceği yönünde görüş bildirmişlerdir. Fakat bu enzimlerin hangisi ya da hangileri olabileceği ve hangi şartlar altında oluşabileceği tartışma konusudur.¹¹²

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda egzersiz ile birlikte miyokardial ve karaciğer enzimleri sistemindeki değişiklikler fazla değilken, iskelet kası antioksidan enzimlerinde adaptif artışlara yol açabileceği belirtilmiştir. 12 hafta boyunca egzersiz yaptırılan genç ve yaşlı sıçanlarda da benzer bulgulara rastlanılmıştır.¹¹³

Düzenli bir şekilde yapılan fiziksel aktivite akut egzersizin neden olduğu oksidatif hasarı azaltmak için adaptasyona sebep olabilir. Yeterli süre ve şiddette tekrar edilen egzersizlerin biriken etkilerinin sonucu olarak adaptasyon gerçekleşir. Kısacası, aerobik egzersizlerin sebep olduğu oksidatif hasarı baskılamaya ek olarak antioksidan üretimini de uyarır. Erkek sıçanlarda bir saatlik süreyle yapılan yüzme antrenmanının katalaz seviyelerini kalpte % 320, karaciğerde % 462, akciğerde % 253, böbrekte % 598 artış gösterirken bu oran dişi sıçanlarda kalpte % 251, karaciğerde % 436, böbrekte % 760 ve

akciğerde % 271 oranında artış göstermiştir.¹¹⁴ Yapılan bir başka çalışmada ise egzersizin neden olduğu antioksidan seviyesindeki artış kasa özgü olduğu saptanmıştır. Yüksek ve orta düzeydeki egzersizin ventrikül kasında SOD aktivitesini artırdığı belirtilmiştir.¹¹⁵

2.6. Oksidatif Stres

Antioksidan ve oksidan arasındaki dengenin oksidan sistem lehine bozulması, serbest radikal türlerinin açığa çıkması ve lipit peroksidasyonu sonucu organizmada hücrel hasar oluşturması oksidatif stres olarak ifade edilir. Organizmanın savunma mekanizmaları oksidatif strese karşı yetersiz kalırsa, hücrelerde hasar gelişir ve fonksiyonlar önemli derecede aksar.¹¹⁶ Bu fonksiyonların bozulması canlıda önemli patolojik sonuçlar doğurur. Organizmaya ani bir şekilde aşırı derecede oksijen girişinin artması, laktik asit, kreatin fosfokinaz ve laktat dehidrogenaz gibi glikolitik aktivitelerin yükselmesi, yaşlılık ve gebelik gibi fizyolojik durumlar, aşırı stres, çevre kirliliği, alkol ve sigara kullanımı, antioksidan savunma sistemi yetmezliği ya da savunma durumunun artması, antioksidan ile oksidan arasındaki denge durumunu oksidan lehine çeviren hallerdir. Bu olay serbest radikal artışından veya antioksidan seviyesi yetersizliğinden ileri gelebilir.⁸⁸

Jamaika'da yapılan bir araştırmada protein eksikliği hastalığı olan çocuklarda oksidatif hasara bağlı birçok problemin olduğu ve buna ek olarak düşük glutatyon seviyesi ve yoğun demir birikiminin eşlik ettiği belirtilmiştir.¹¹⁷ Ayrıca yüksek konsantrasyonlarda oksijene maruz kalmanın ROS üretiminde artışa neden olduğu bir başka örnektir. Serbest radikallerin zararları etkileri antioksidan sistemleri tarafından azaltılmaktadır. Normal bir sürede üretilen serbest radikallere karşı yeterli etkinlikte savunma mekanizması mevcuttur. Fakat antioksidan sistemlerinin bir yedek savunma sistemi bulunmamaktadır. Az oksidan stres sonrası hasarlı hücre molekülleri tespit edilir, uzaklaştırılır ya da yerine yenisi yapılır. Fakat şiddetli oksidan streste, hücrede hasar

meydana gelir. Sonuç olarakta oksidan stresle adaptasyon veya hücre ölümü gerçekleşir.¹¹⁸

Oksidatif stres, hücrelerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirerek hasara neden olabilirler. Oksidatif stresin hücrelerdeki başlıca hedefleri arasında çoklu doymamış yağlar, proteinler, şekerler ve nükleik asitler bulunmaktadır. Oksidatif stres, hücre içi haberleşmeyi iyon dengesini ve gen transkripsiyonunu etkileyerek sonucunda hücrelerin ölümüne sebep olur.¹¹⁹

2.7. Egzersiz ve Oksidatif Stres

Sportif aktivitenin sağlık açısından birçok faydalı etkisi olduğu bilinmektedir. Fakat akut egzersizlerin serbest radikal üretimini artırarak, antioksidan savunma sistemini farklı şekillerde etkileyip, hücrel hasara neden olduğu belirtilmiştir.¹²⁰ Fiziksel egzersiz sırasında termal ısıya, kas hasarına ve iskemi refüzyona bağlı olarak dokularda hasar meydana gelebilir. Egzersizde yüklenme esnasında artan kas kasılmaları enerji tüketimini ve metabolik aktiviteyi önemli ölçüde hızlandırmaktadır. Egzersiz esnasında artmış metabolik hız dokularla birlikte kalp ve lokomotif kaslarda oksijen tüketimini artırır. Buna bağlı olarak ta kullanılan oksijen ve mitokondriyel ETS' den (elektron taşıma zinciri) elektron sızıntısı artmakta ve birçok reaktif oksijen türünü açığa çıkarmaktadır. Aşırı fiziksel egzersizlerde organizmada oksijen türevi radikal oluşumu artmaktadır. Bu artışta, elektron taşıma zincirinde elektron akışı hızlanmakta, lokal inflamasyon, demirin sertleşmesi ve antioksidan tüketimi rol almaktadır.⁸⁸

Akut egzersizlerin oksidatif hasara neden olduğu bilinmesine rağmen, düzenli ve sürekli yapılan fiziksel aktivitelerin lipit peroksidasyonu ve tiyobarbiturik asit reaktif substant (TBARS) seviyesini azalttığı, antioksidan enzim aktivitelerini artırdığı belirtilmiştir. Bu durum fiziksel egzersizin adaptasyonu sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.¹²¹

Bazı araştırmacılar fiziksel egzersiz nedeniyle oksidatif stresin sadece yüklenme bitkinliğinin veya laktif asit miktarının fazla olmasıyla ortaya çıkacağını savunmaktadır.⁸⁸



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AÜHADYEK) tarafından verilen 08.01.2018 tarihli ve 70400699-000-E.1800006691 sayılı etik kurul kararı onayı ile başlandı.

Çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 220-280 g ağırlığında, 3-4 aylık Wistar Albino türü 18 adet dişi rat, kullanıldı. Çalışma süresince ratlar, 12/12 saat aydınlık/karanlık ışık döngüsünde, sıcaklığı $24^{\circ}\text{C}\pm 1$, nem oranı % 50-60 olan ortamlarda, tel kafeslerde tutularak, standart pellet yem (ad libitum) ve musluk suyu ile beslendi. Gruplar oluşturulurken tesadüfi örnekleme uygun olarak ve her kafeste 6 rat olacak şekilde 3 gruba ayrılarak yerleştirildi.

Çalışma grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

1. Grup; $26^{\circ}\text{C}\pm 2$ havuz suyu sıcaklığında 8 hafta, haftada 7 gün egzersiz programına tabi tutulacak grup (n=6). (Egzersiz grubu (E))

2. Grup; $26^{\circ}\text{C}\pm 2$ havuz suyu sıcaklığında 8 hafta, haftada 7 gün egzersiz programına tabi tutulacak ve ışkın otu ekstresi (20 mg/kg/gün) verilecek grup (n=6). (Egzersiz + Işkın (EI))

3. Grup; Hiçbir uygulama yapılmayan sedanter grup (S) (n=6)

3.2. Egzersiz Protokolü

Deney grubundaki egzersiz (E) ve egzersiz + ışkın verilen (EI) gruplarına (n=12)

1. haftası adaptasyon antrenmanı olmak üzere toplam 8 hafta süresince aynı egzersiz programı uygulandı.

3.2.1. Adaptasyon Antrenmanı

Başlangıçta ratların uyum sağlaması için 1 hafta boyunca 5–10 dk süreyle 50 cm X 120 cm X 70 cm ebatlarında cam havuzda yüzme egzersizi yaptırıldı. Adaptasyon

antrenmanı 26 °C deki egzersiz için uygun su sıcaklığında ve her sabah 9:00- 10:00 saatleri arasında uygulandı.

3.2.2. Kademeli Yüklenmeli Aerobik Yüzme Antrenmanı

1 haftalık adaptasyon antrenmanından sonra 7 hafta süresince, haftada 7 gün egzersiz gruplarına kademeli olarak artan aerobik yüzme antrenmanı programı uygulandı.

Çalışmada aerobik kapasiteyi artıran sürekli yüzme antrenman metodu uygulandı.

Birinci hafta	Süre: 10 dk yüzme egzersizi (adaptasyon antrenmanı)
İkinci hafta	Süre: 20 dk yüzme egzersizi
Üçüncü hafta	Süre: 30 dk yüzme egzersizi
Dördüncü hafta	Süre: 40 dk yüzme egzersizi
Beşinci hafta	Süre: 45 dk yüzme egzersizi
Altıncı hafta	Süre: 50 dk yüzme egzersizi
Yedinci hafta	Süre: 60 dk yüzme egzersizi
Sekizinci hafta	Süre: 60 dk yüzme egzersizi

Ratların yüzme egzersizi sırasında havuz içerisinde sürekli takip ve müdahale edilerek aktif kalmaları sağlandı. Sedanter grubundaki ratlara çalışma süresince hiçbir egzersiz programı uygulanmadı ve deney odasında diğer hayvanlarla beraber tutuldu.

3.3. Işkın Otu Ektresinin Hazırlanması ve Uygulanması

3.3.1. Bitki Materyali

Işkın otu (*Rheum ribes*) bitkisinin toprak üstü kısımları 1-20 Mayıs 2018 tarihleri arasında Erzurum şehrinden toplandı. Bitkinin tür teşhisi Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Murat KOÇ tarafından yapıldı. Bitkinin gövde kabukları soyulduktan sonra kalan yenilebilen kısımları güneşe maruz bırakılmadan gölgede kurutulduktan sonra blender yardımıyla öğütüldü.

3.3.2. Ekstraksiyon

Öğütülmüş bitki (100 g), 500 ml metanol ile oda sıcaklığında 24 saat bekletilerek tüketildi ve adi süzgeç kağıdıyla süzüldü. Aynı işlem 5 defa tekrarlandıktan sonra süzüntüler birleştirildi, rotari evaporatör yardımıyla metanol uzaklaştırıldı. Elde edilen ekstrenin miktarı 5,2 g olarak belirlendi.



Şekil 3.1. Işkın otu ekstresi

Ratlara, çalışmada kullanılan ekstre egzersizden hemen sonra oral gavaj yöntemiyle verildi.



Şekil 3.2. Oral gavaj uygulaması

3.4. Denek Hayvanlarından Doku Örneklerinin Alınması

8 haftalık çalışma sonunda ratlar yüksek doz anestezi altında, kardiak punksiyon yöntemi kullanılarak kanları alınıp servikal dislokasyon ile ötenazi gerçekleştirildi. Ötenazi sonrası ratlardan gastrocnemius kası ile kalp ve karaciğer dokuları alınarak örneklerde biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler yapıldı.

3.5. Histopatolojik Değerlendirmeler

Yapılan nekropsi sonucu histopatolojik değerlendirme amacıyla alınan karaciğer, kalp ve kas dokularına ait doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonunda 48 saat tespit edildi. Rutin doku takip işlemleri sonucu parafin bloklara gömüldü. Her bloktan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoksilin-eozin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi (Leica DM 1000, Germany). Kesitler histopatolojik bulgulara göre yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi.

3.6. Biyokimyasal Analizler

3.6.1. Dokuların Biyokimyasal İncelenmesi

Egzersiz uygulamasından sonra alınan örnekler biyokimyasal incelemeler için -20°C'de saklanan kalp, karaciğer ve gastrocnemius kas dokularındaki enzim aktivitelerini ölçmek üzere bu dokularından homojenatlar hazırlanmıştır. Doku homojenatlarından elde edilen süpernatantlarda SOD ve KAT enzim aktiviteleri ile GSH ve LPO miktarları literatürlere dayalı, uygun metotlar kullanılmak suretiyle tespit edilmiştir. Tüm ölçümler oda sıcaklığında, üç veya dört paralel tekerrür olarak gerçekleştirilmiştir.

3.6.2. Deneylerde Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları

3.6.2.1. Lipit Peroksidasyon Seviyesinin Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler

Reaktif 1. Bir miktar saf suda 10 g KCl çözülmüş ve hacmi saf su ile birlikte 100 ml'ye tamamlanmıştır.

Reaktif 2. LPO Ölçüm Karışımı:

- a. 0.8 g Sodyum dodesil sülfat (SDS) bir miktar saf suda çözülerek, hacmi saf su ile 10 ml'ye tamamlanmıştır.
- b. 0.48 g Tiyobarbütirik (TBA) içerisine 1-2 damla 1 M NaOH çözeltisi ilave edilerek bir miktar saf suda çözüldükten sonra hacmi distile su ile 60 ml ye tamamlanmıştır.
- c. % 20 Asetik asit: 13 ml %100'lük glasiyel asetik asit'e 65 ml saf su eklenmiştir.

3.6.2.2. Glutasyon Seviyesinin Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler

Reaktif 1. 200 ml saf suda 1.514 g Tris-HCl çözüldükten sonra pH'sı bir pH metre kullanılarak 7.4'e ayarlanmış ve hacmi saf su ile 250 ml ye tamamlanmıştır.

Reaktif 2. 200 ml saf suda 6.05 g Tris-HCl ve 0.0146 g EDTA çözülmüş, pH'sı bir pH metre kullanılarak 8.2'ye ayarlanmış ve hacmi saf su ile 250 ml ye tamamlanmıştır.

Reaktif 3. 0.03963 g DTNB bir miktar metil alkolde çözülerek, hacmi metil alkol ile 10 ml ye tamamlanmıştır.

3.6.2.3. Süperoksit Dismutaz Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler

Reaktif 1. 200 ml saf suda 1.7 g KH_2PO_4 ve 0.73 g EDTA çözülmüş, pH'sı bir pH metre kullanılarak 7.8'e ayarlanmış ve hacmi saf su ile 250 ml'ye tamamlanmıştır.

Reaktif 2.

- a. Bir miktar saf suda 0.0018 g Ksantin çözülmüş ve hacmi saf su ile 40 ml'ye

tamamlanmıştır.

- b.** Bir miktar saf suda 0.0035 g EDTA çözülmüş ve hacmi saf su ile 20 ml'ye tamamlanmıştır (2 damla 5 M NaOH ile çözünmektedir).
- c.** Bir miktar saf suda 0.0024 g Nitroblue tetrazolium (NBT) çözülmüş ve hacmi saf su ile 20 ml'ye tamamlanmıştır.
- d.** Bir miktar saf suda 0.5088 g 0.4 M Na₂CO₃ çözülmüş ve hacmi saf su ile 12 ml'ye tamamlanmıştır.
- e.** Bir miktar saf suda 0.0061 g Bovine Serum Albumine (BSA) tartılarak çözülmüş ve hacmi saf su ile 6 ml'ye tamamlanmıştır.

Reaktif 3.

- a.** Ambalajından orijinal olarak alınan (1 ml sinde 32 mg protein ve 0.3 U enzim ihtiva eden enzim) 34.79 µl üzerine, 2 ml soğuk 2 M (NH₄)₂SO₄ çözeltisi eklenmiştir.
- b.** Bir miktar saf suda 0.7928 g (NH₄)₂SO₄ çözülmüş ve hacmi saf su ile 3 ml ye tamamlanmıştır. Her kullanımda bu çözelti taze olarak hazırlanmış ve +4°C'de saklanarak kullanılmıştır.
- c.** Bir miktar saf suda 0.0108 g CuCl₂ alınmış çözülmüş ve hacmi saf su ile 100 ml ye tamamlanmıştır.

3.6.2.4. Katalaz Aktivitesini Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler

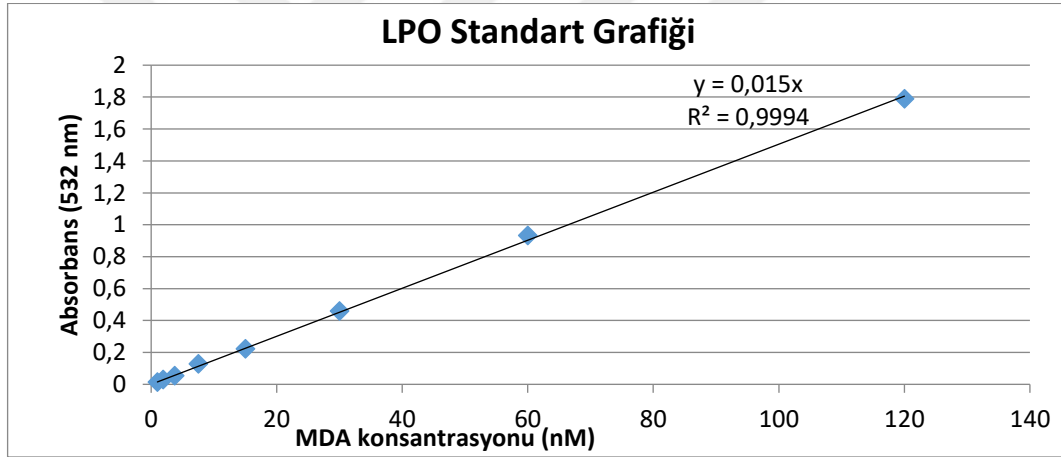
Reaktif 1. 200 ml saf suda 1.7 g KH₂PO₄ ve 2.5 ml Triton X-100, çözülmüş, pH'sı bir pH metre kullanılarak 7.8'e ayarlanmış ve hacmi saf su ile 250 ml'ye tamamlanmıştır.

Reaktif 2. 200 ml saf suda 1020 µl H₂O₂ ve 1.7 g KH₂PO₄ çözülmüş, pH'sı bir pH metre kullanılarak 7.0'a ayarlanmış ve sonra hacmi 250 ml'ye tamamlanmıştır.

3.6.3. Lipit Peroksidasyon Seviyesinin Ölçümü

LPO ölçümü, Ohkawa ve ark (1979)¹²² metoduna göre MDA'in asidik ortamda TBA ile oluşturduğu rengin 532 nm'de ölçülmesi prensibine dayanarak yapılmıştır.

Ölçüm: 0.025 g doku üzerine 1.5 ml %10 KCl ilave edilerek homojenize edilmiştir. Homojenatlar, 5000 g 4° C'de 20 dakika santrifüj edilmiş ve bu süpernatantlar LPO miktarının belirlenmesinde kullanılmıştır. Kapaklı deney tüpleri içerisine 250 µl homojenat, 100 µl % 8 sodyum dodesil sülfat (SDS), 750 µl % 20 asetik asit, 750 µl % 0.08 TBA ve 150 µl distile su pipetlenerek vortekslenmiştir. Karışım 100° C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra üzerine 2.5 ml n-bütanol ilave edilmiş ve ölçüm alınmıştır.



Şekil 3.3. MDA miktarının hesaplanmasında kullanılan standart grafik

Miktarın hesaplanması: Oluşan kırmızı renk miktarları 532 nm'de 96 kuyulu kuartz plate kullanılarak okunmuştur ve seyreltme katsayıları dikkate alınarak önceden hazırlanan MDA stok çözeltisi kullanılarak oluşturulan standart grafikten yararlanarak ölçümler yapılmıştır (Şekil 3.3). Numunelerin LPO miktarları, nmol MDA/g doku olarak tarif edilmiştir. Her bir faktörün etkisi 3 tekrar yapılarak verilmiştir.

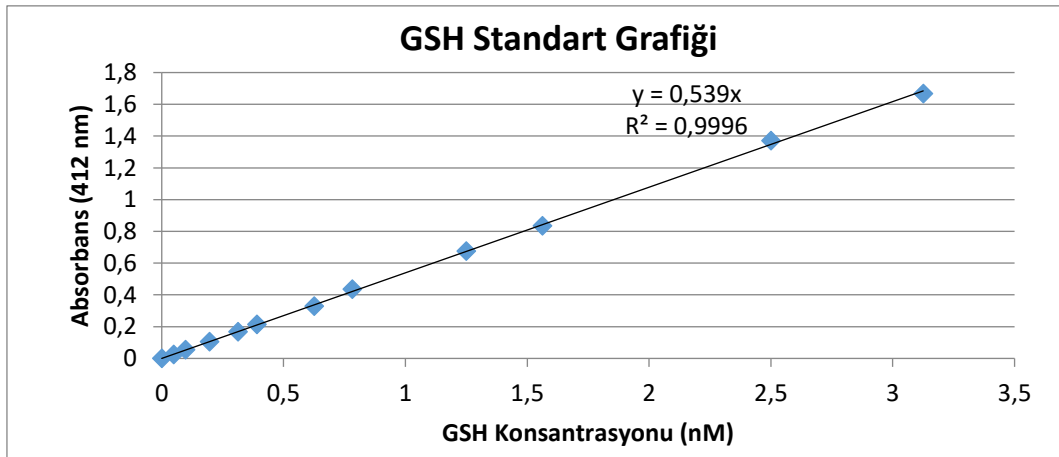
3.6.4. Total Glutasyon (GSH) Miktarı Ölçümü:

Ölçüm prensibi: Ölçüm ortamındaki DTNB [5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)] disülfid bir kromojendir ve sülfhidril gruplu bileşikler tarafından kolayca

indirgenmektedir. Meydana gelen sarı renk 412 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülebilmektedir.

Ölçüm: Sedlak ve Lindsay’in (1968) ¹²³ geliştirdiği yöntem esas alınarak gerçekleştirilmiştir. 0.025 g doku üzerine 1.5 ml 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) ilave edilerek homojenize edilmiştir. Homojenatlar, 12.000 g 4°C’de 10 dakika santrifüj edilmiş ve süpernatantlar, GSH miktarının belirlenmesinde kullanılmıştır. Kapaklı deney tüpleri içerisine 1500 µl ölçüm tamponu (0.2 mM EDTA içeren 200 mM Tris-HCl, pH = 8.2), 500 µl süpernatant, 100 µl DTNB ve 7900 µl metanol pipetlenerek vortekslenmiştir. Karışım 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakılmış ve sonra ölçümleri alınmıştır.

Miktarın hesaplanması: Oluşan sarı rengin 412 nm’de absorbansları 96 kuyulu kuartz plate kullanılarak okunmuştur. Seyreltme katsayıları dikkate alınarak önceden hazırlanan GSH stok çözeltisi kullanıldı ve oluşturulan standart grafikten (Şekil 3.4) yararlanarak hesaplamalar yapıldı. Numunelerin GSH miktarları, nmol/mg doku olarak tarif edildi. Her bir faktörün etkisi 3 tekrar yapılarak belirlendi.



Şekil 3.4. GSH miktarının belirlenmesinde kullanılan standart hesaplama

3.6.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Ölçümü

Ölçüm prensibi: Ksantin, XO enzimi vasıtasıyla ürik aside dönüştürülürken meydana gelen süperoksit radikalleri, şayet ortamda NBT (nitrobluetetrazolium) mevcutsa, NBT ile reaksiyona girerek formazon boyası oluşturmaktadırlar. Bu bileşik

560 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermektedir. Şayet ortamda SOD enzimi varsa süperoksit radikalleri bu enzim tarafından H₂O₂'ye dönüştürüldüğü için formazon oluşumu azalacak, buna bağlı olarak da 560 nm'de ölçülen absorbans azalacaktır. Absorbanstaki azalmanın miktarı SOD aktivitesini vermektedir. Özetle; SOD aktivitesi aşağıda verilen II nolu reaksiyonun inhibe edilme derecesiyle ölçülebilmektedir.

Ölçüm: SOD aktivitesi Sun ve ark (1988)¹²⁴ tarafından tarif edilen yöntemle ölçülmüştür. Mide dokuları homojenize edildikten sonra 18.000 g'de 1 saat santrifüj edilmiştir. Deney tüpüne 980 µl ölçüm karışımı (0.3 mM ksantin, 0.6 mM EDTA, 150 µM NBT, 0.4 M Na₂CO₃, 1.2 g/L BSA), 200 µl supernatant, 20 µl XO eklendikten sonra karıştırılarak yaklaşık 20 dakika inkübasyon bırakılmış ve 400 µl 0.8 mM CuCl₂ ilave edilerek reaksiyon sonlandırılmıştır.

Aktivitenin hesaplanması: Oluşan formazon miktarları 560 nm'de kuartz plate kullanılarak okunmuştur. Seyreltme katsayıları dikkate alınarak aşağıdaki geliştirilen formülden aktivite değerleri (EÜ) elde edilmiş ve SOD aktivitesi mmol/dakika/mg doku olarak tarif edilmiştir. Her bir faktörün etkisi 3 tekrar yapılarak verilmiştir.

$$\text{EU/mg doku} = \frac{\Delta A_{\text{kör}} - \Delta A_{\text{numune}}}{\Delta A_{\text{kör}}}$$

3.6.6. Katalaz (KAT) Aktivitesinin Ölçümü

Ölçüm Prensipleri: Aktivite, ölçüm ortamındaki H₂O₂'nin KAT vasıtasıyla suya dönüşümü sağlanırken meydana gelen absorbans azalmasının 240 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Ölçüm: KAT'ın aktivitesi Aebi'nin (1984)¹²⁵ belirttiği metoda göre ölçülmüştür. 0.025 g doku alınmış, üzerine 1.5 ml 50 mM K-fosfat tamponu (pH 7) ilave edilerek homojenize edilmiştir. Oluşan homojenat 10.000 g'de 4 °C'de 60 dakika santrifüj edilerek supernatantlar katalaz aktivitesi ölçümünde enzim kaynağı olarak kullanılmıştır.

Kuartz plate içerisine H₂O₂ çözeltisinden 100 µl konularak numune çözeltisinden 200 µl ilave edildiği anda kronometre çalıştırılmıştır. Kuartz plate, okuyucuda 240 nm dalga boyunda 15 saniye aralıkla 3 dakika süreyle ölçülerek absorbans azalması köre karşı kaydedilmiştir.

Aktivitenin hesaplanması: Ölçümler, lineer olarak absorbans azalması olan aralıkta dakika başına absorbans azalması olarak hesaplanmıştır. Işık yolu (b)= 10mm, azalma katsayısı ($\epsilon_{H_2O_2}$), 0.00394 (mmol⁻¹ x mm⁻¹) alınarak $A = \epsilon \cdot b \cdot c$ formülünden 240 nm'de, dakikada 1 mmol H₂O₂ in harcanmasını sağlayan enzim miktarı (=EÜ) hesaplanmıştır. Formülde seyreltme faktörleri dikkate alınmış, 25 mg doku için mmol/min= 60/25 x A/0.00394 şeklinde oluşturulan formülde bütün aktiviteler yerine konularak absorbans değerlerinden hesaplanmıştır. KAT aktivitesi, µmol/dakika/mg doku olarak tarif edilmiştir. Deneyle 3 paralel tekrar halinde yapılmıştır.

3.7. İstatistiksel Analizler

Biyokimyasal istatistiksel analizler IBM SPSS 20.0 yazılım programı kullanılarak yapılmıştır. Bütün ölçümlerde istatistiksel farklılıklar ve önem seviyeleri "One-way Analysis of Variance (ANOVA)" testi ile belirlenmiş ve p<0.05 seviyesindeki sonuçlar önemli kabul edilmiştir. Çoklu karşılaştırmalarda Duncan testi uygulanmıştır.

Histopatolojik incelemede semikantitatif olarak elde edilen verilerin gruplar arasındaki farklılıkların analizi için nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi, ikili grupların mukayesesi için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bu istatistik analizleri için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Çalışma gruplarındaki ratların vücut ağırlıkları

Gruplar	Ortalama rat vücut ağırlıkları				
	n	İlk Tartım (1. Gün)	Son Tartım (8. Hafta sonu)	Fark	%
Sedanter	6	229	243	14	+ 5,76
Egzersiz	6	255	268	13	+ 4,85
Egzersiz+Işkın Otu ekstresi	6	252	275	13	+ 4,72

Tablo 4.2. Çalışma gruplarında ölçülen doku MDA, SOD, KAT, GSH, değerleri

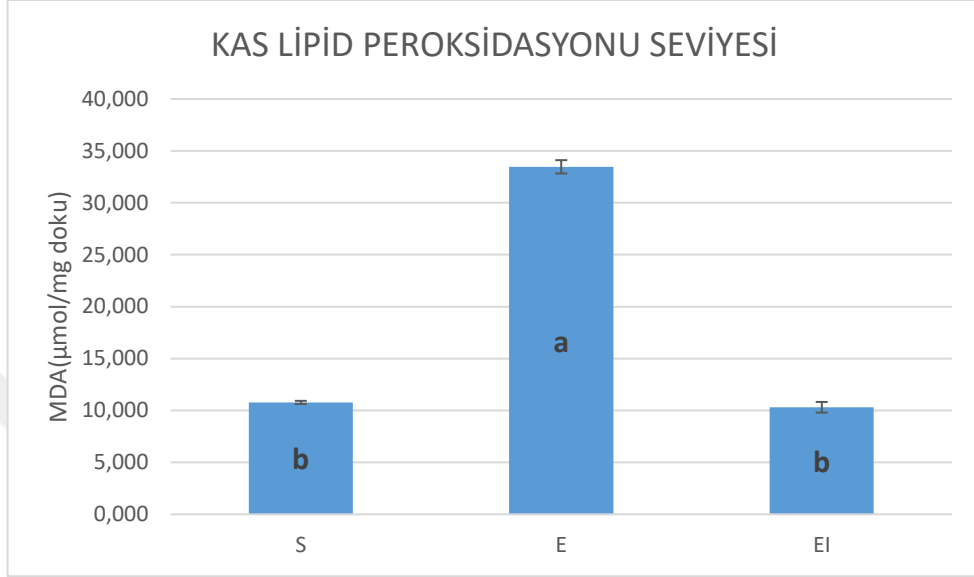
PARAMETRELER	DOK U	S Ort. ±Ss	E Ort. ±Ss	EIOE Ort. ±Ss	p
MDA(μ Mol/mg/doku)	Kas	10,79 \pm 0,4 ^b	33,47 \pm 1,6 ^a	10,31 \pm 1,2 ^b	<i>p</i> <0,05
	Kalp	22,36 \pm 0,6 ^c	28,93 \pm 1,7 ^a	20,07 \pm 0,4 ^b	
	Karaciğer	21,25 \pm 0,9 ^b	22,96 \pm 1,1 ^a	20,51 \pm 0,8 ^b	
SOD(μ Mol/dk/mg/doku)	Kas	2,28 \pm 0,06 ^a	1,91 \pm 0,08 ^c	2,15 \pm 0,04 ^b	<i>p</i> <0,05
	Kalp	1,89 \pm 0,05 ^a	1,71 \pm 0,05 ^b	1,90 \pm 0,03 ^a	
	Karaciğer	1,50 \pm 0,05 ^c	1,72 \pm 0,03 ^a	1,90 \pm 0,08 ^b	
GSH(μ Mol/mg/doku)	Kas	0,62 \pm 0,02 ^b	0,56 \pm 0,01 ^c	0,65 \pm 0,02 ^a	<i>P</i> <0,05
	Kalp	1,40 \pm 0,05 ^a	1,62 \pm 0,02 ^c	1,42 \pm 0,03 ^b	
	Karaciğer	1,73 \pm 0,05 ^c	1,98 \pm 0,03 ^a	1,78 \pm 0,03 ^b	
KAT(μ Mol/mg/dk/doku)	Kas	161,87 \pm 18,4 ^c	545,40 \pm 82,6 ^a	362,10 \pm 68,6 ^b	<i>p</i> <0,05
	Kalp	1145,80 \pm 96,6 ^a	762,56 \pm 86,4 ^c	1028,76 \pm 74,8 ^b	
	Karaciğer	1104,06 \pm 62,2 ^a	895,10 \pm 43,0 ^c	978,28 \pm 55,9 ^b	

(^{a,b,c}); Farklı harfler *P*<0.05 değerinde anlamlı farklılığı gösterir.

4.1. Kas, Kalp ve Karaciğer Dokusu MDA Değerleri

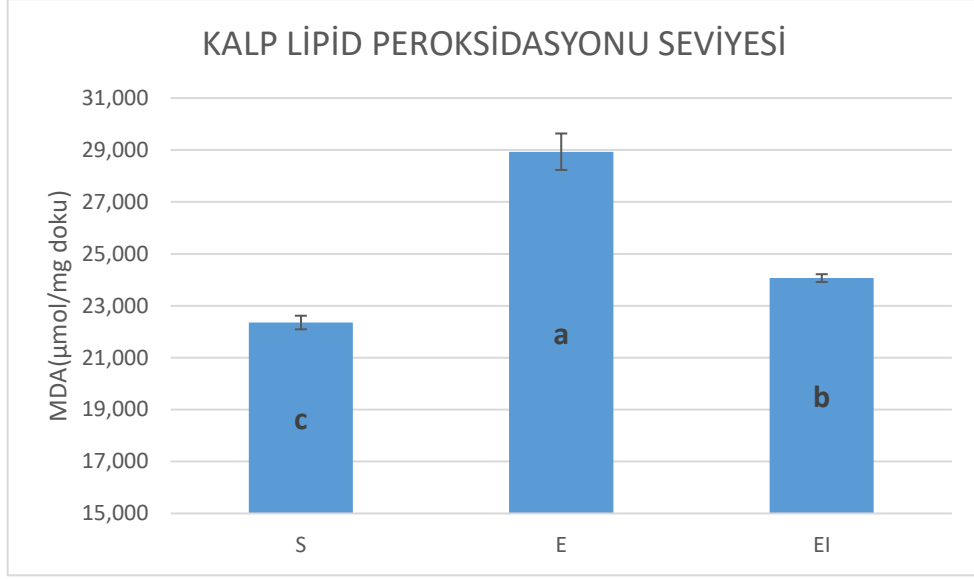
Kas dokusu MDA değerleri, sedanter grubunda 10,79 \pm 0,4 μ Mol/mg/doku, egzersiz grubunda 33,47 \pm 1,6 μ Mol/mg/doku ve egzersiz+ışkın grubunda 10,31 \pm 1,2

$\mu\text{Mol/mg/doku}$ olarak bulundu. Gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı olarak en yüksek değer egzersiz grubunda tespit edilirken ($p<0.05$), sedanter ve egzersiz+işkin grubu arasında MDA değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$), (Şekil.4.1).



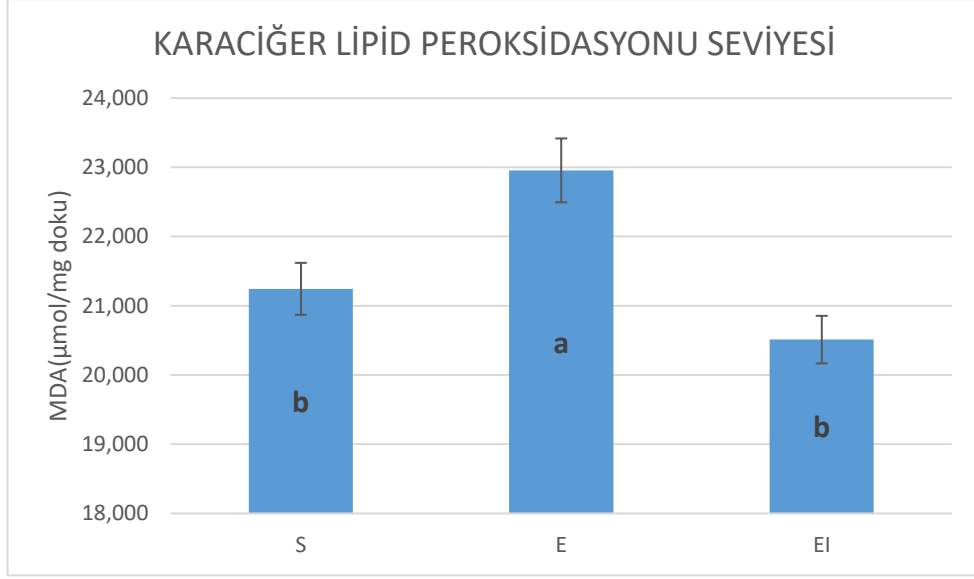
Şekil 4.1. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +işkin grubuna ait kas dokusu lipit peroksidasyonu (MDA) düzeyleri

MDA değerleri kalp dokusunda, sedanter grubunda, $22,36\pm0,6 \mu\text{Mol/mg/doku}$, egzersiz grubunda $10,79\pm0,4 \mu\text{Mol/mg/doku}$, ve egzersiz+işkin grubunda $20,07\pm0,4 \mu\text{Mol/mg/doku}$ şeklindeydi. Sedanter gruba göre egzersiz ve egzersiz+işkin grubu istatistiksel olarak farklı bulundu. Yine egzersiz ve egzersiz+işkin grubu arasında da MDA değerleri arasında anlamlı fark tespit edilirken, en yüksek artış egzersiz grubunda ölçüldü ($p<0.05$), (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışık grubuna ait kalp dokusu lipit peroksidasyonu (MDA) düzeyleri

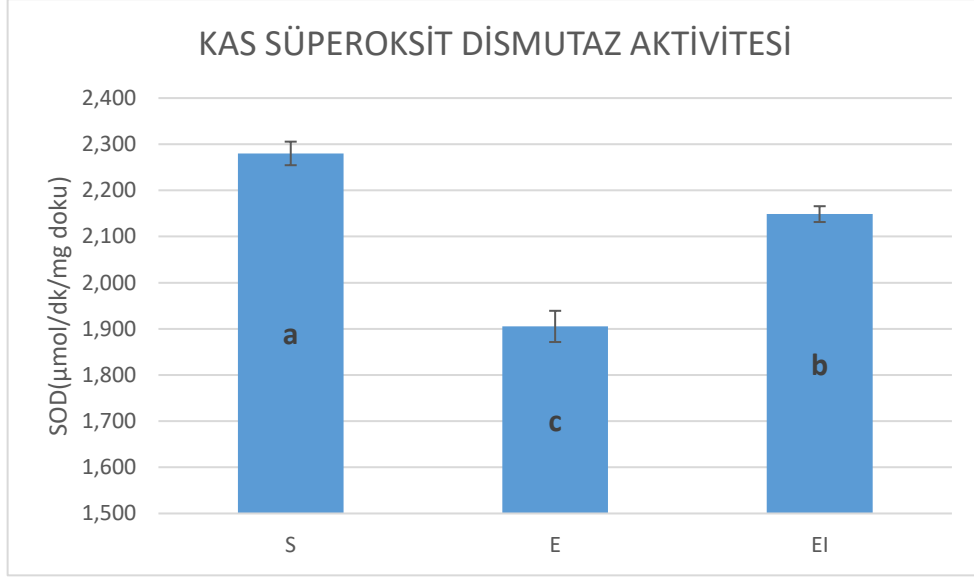
Karaciğer doku homojenatlarında ölçülen MDA değerleri, sedanter grubunda $21,25 \pm 0,9$ $\mu\text{Mol/mg/doku}$, egzersiz grubunda $22,96 \pm 1,1$ $\mu\text{Mol/mg/doku}$ ve egzersiz+ışık grubunda $20,51 \pm 0,8$ $\mu\text{Mol/mg/doku}$ olarak tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırmada kas dokusuna benzer sonuçlar elde edilmiş olup, sedanter ve egzersiz+ışık grubu arasında MDA değerleri açısından anlamlı fark bulunamazken ($p > 0.05$), egzersiz grubunun MDA değerleri anlamlı olarak artış gösterdi ($p < 0.05$), (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışık grubuna ait karaciğer dokusu lipit peroksidasyonu (MDA) düzeyleri

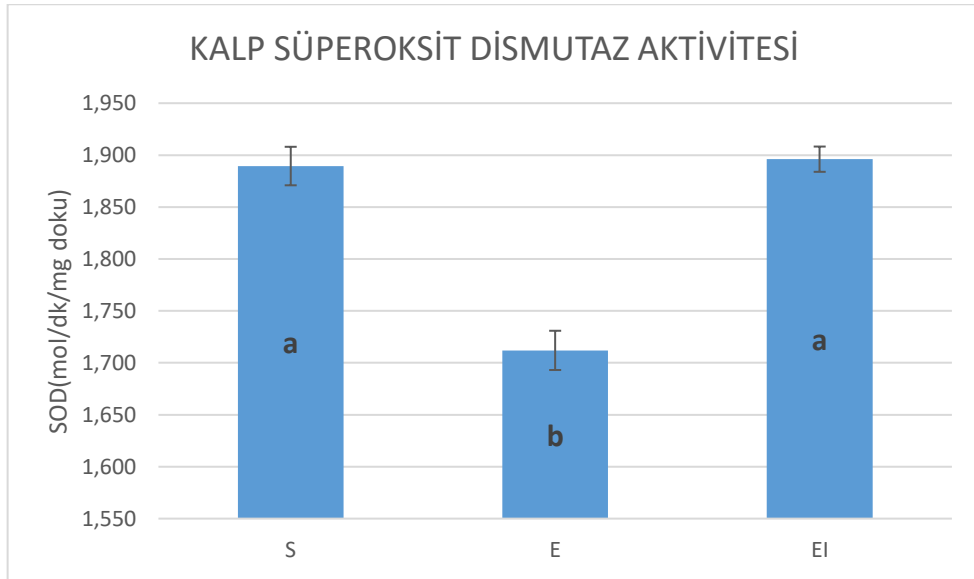
4.2. Kas, Kalp ve Karaciğer Dokusu SOD Değerleri

Kas dokusunda ölçülen SOD değerleri, sırasıyla sedanter grubunda $2,28 \pm 0,06$ $\mu\text{Mol /dk/mg/doku}$, egzersiz grubunda $1,91 \pm 0,08$ $\mu\text{Mol /dk/mg/doku}$ ve egzersiz+ışık grubunda $2,15 \pm 0,04$ $\mu\text{Mol /dk/mg/doku}$ olarak bulundu. Kas dokusu SOD değerleri açısından tüm gruplar birbirinden anlamlı olarak farklı olmakla birlikte, sedanter gruba göre, egzersiz ve egzersiz +ışık grubunda düşük tespit edildi, Ancak egzersiz +ışık grubu egzersiz grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$), (Şekil 4.4).



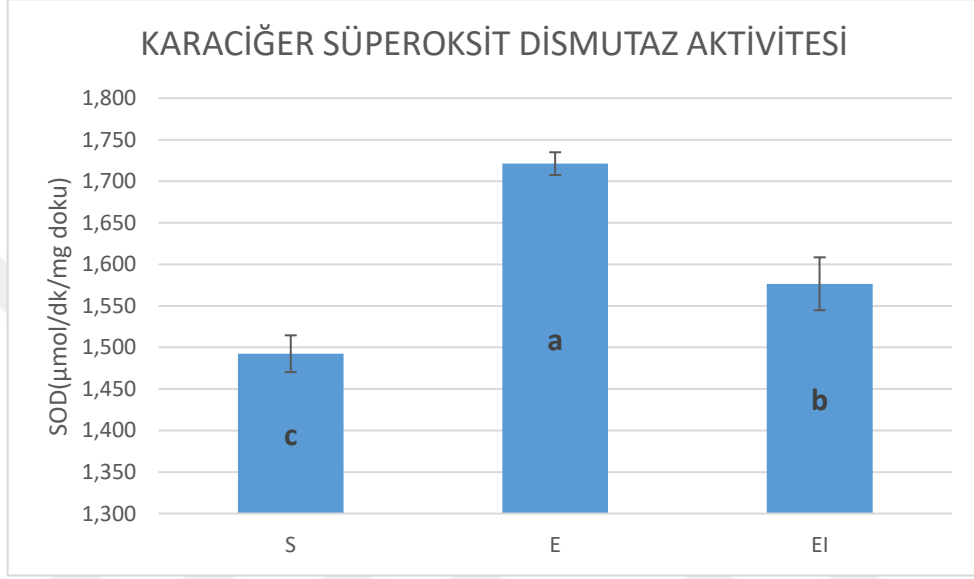
Şekil 4.4. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışık grubuna ait kas dokusu SOD düzeyleri

Kalp dokusunda ölçülen SOD değerleri, sedanter grubunda $1,89 \pm 0,05$ $\mu\text{Mol /dk/mg/doku}$, egzersiz grubunda $1,71 \pm 0,05$ $\mu\text{Mol /dk/mg/doku}$ ve egzersiz+ışık grubunda $1,90 \pm 0,03$ $\mu\text{Mol /dk/mg/doku}$ olarak bulundu. SOD değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, egzersiz grubunda, sedanter ve egzersiz +ışık grubuna göre anlamlı olarak düşük ölçüldü ($p < 0,05$). SOD düzeyleri açısından Sedanter ve egzersiz +ışık grubu arasında anlamlı olarak herhangi bir fark görülmedi ($p > 0,05$), (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışık grubuna ait kalp dokusu SOD düzeyleri

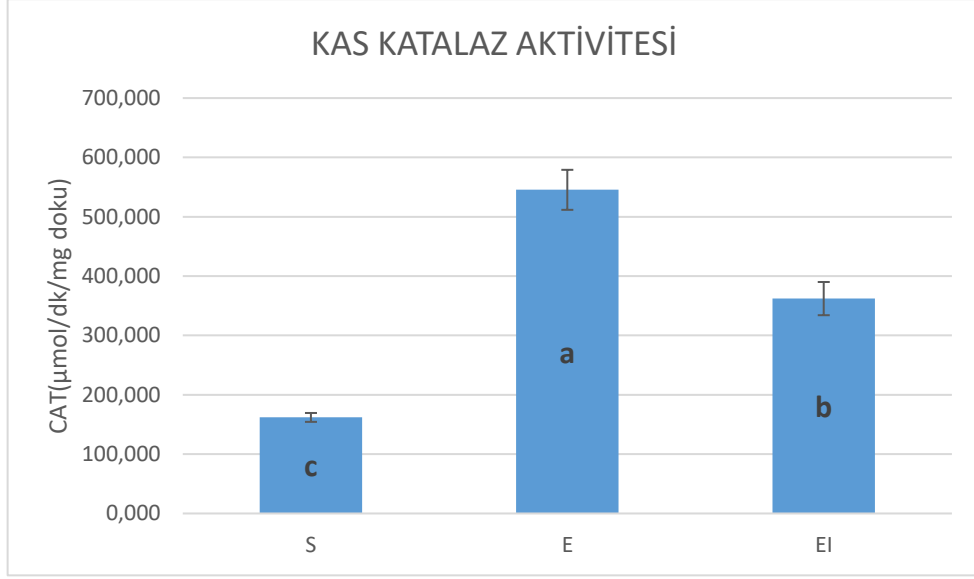
Karaciğer dokusunun SOD değerleri, sırasıyla sedanter grubunda $1,50 \pm 0,05$ $\mu\text{Mol} / \text{dk}/ \text{mg}/ \text{doku}$, egzersiz grubunda $1,72 \pm 0,03$ $\mu\text{Mol} / \text{dk}/ \text{mg}/ \text{doku}$ ve egzersiz+ışkın grubunda $1,90 \pm 0,08$ $\mu\text{Mol} / \text{dk}/ \text{mg}/ \text{doku}$ olarak ölçüldü. Bu değerlere göre SOD değerleri sedanter gruba kıyasla egzersiz ve egzersiz +ışkın grubunda anlamlı olarak arttı. En yüksek artış egzersiz grubunda görüldü ($p < 0,05$), (Şekil 4.6).



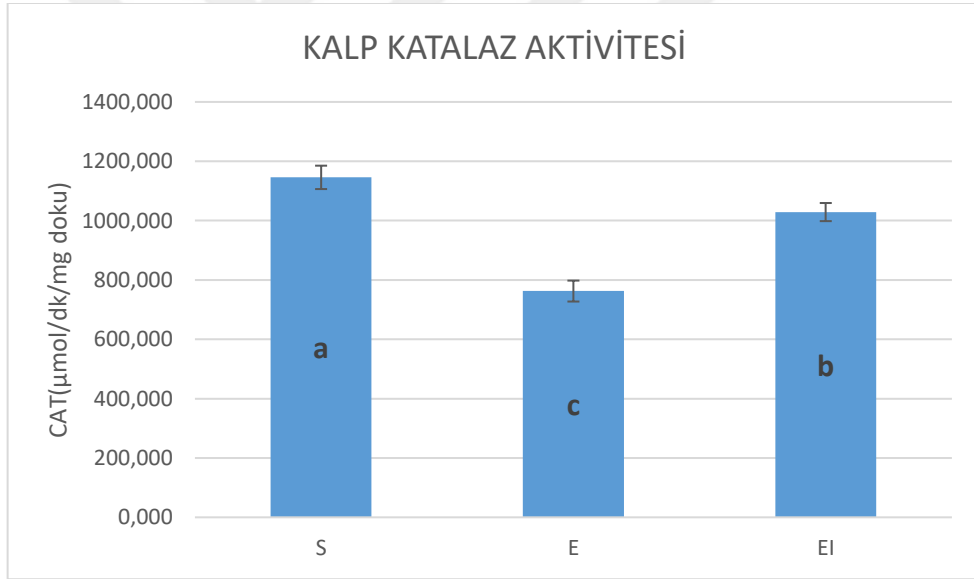
Şekil 4.6. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait karaciğer dokusu dokusu SOD düzeyleri

4.3. Kas, Kalp ve Karaciğer Dokusu KAT Değerleri

Kas dokusuna ait ölçülen KAT değerleri, sedanter grubunda $161,87 \pm 18,4$ $\mu\text{Mol} / \text{mg}/ \text{dk}/ \text{doku}$, egzersiz grubunda $545,40 \pm 82,6$ $\mu\text{Mol} / \text{mg}/ \text{dk}/ \text{doku}$ ve egzersiz+ışkın grubunda ise $362,10 \pm 68,6$ $\mu\text{Mol} / \text{mg}/ \text{dk}/ \text{doku}$ olarak bulundu. Kas dokusu KAT değerlerinde anlamlı olarak en yüksek artış egzersiz grubunda tespit edilirken, en düşük değer sedanter grupta ölçüldü. Egzersiz +ışkın grubunun KAT değerleri ise, sedanter gruba oranla anlamlı olarak arttı ($p < 0,05$), (Şekil 4.7).



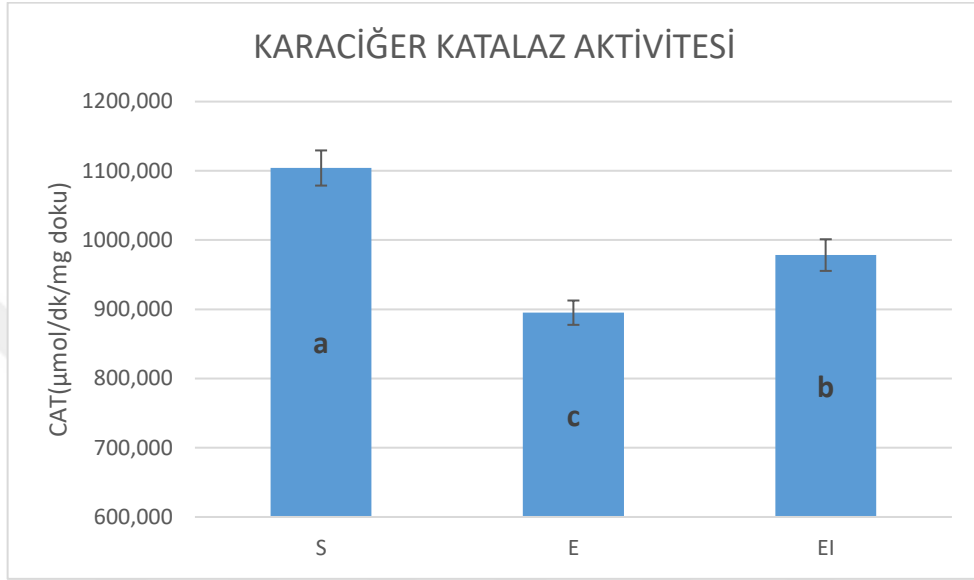
Şekil 4.7. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışık grubuna ait kas dokusu KAT düzeyleri



Şekil 4.8. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışık grubuna ait kalp dokusu KAT düzeyleri

Kalp dokusu KAT seviyesi, sedanter grubunda $1145,80 \pm 96,6$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/dk/ doku}$, egzersiz grubunda $762,56 \pm 86,4$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/dk/ doku}$ ve egzersiz+ışık grubunda $1028,76 \pm 74,8$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/dk/ doku}$ olarak, Karaciğer dokusu KAT seviyesinde sedanter grubunda $1104,06 \pm 62,2$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/dk/ doku}$, egzersiz grubunda $895,10 \pm 43,0$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/dk/ doku}$ ve egzersiz+ışık grubunda $978,28 \pm 55,9$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/dk/ doku}$ olarak ölçüldü. Kalp ve karaciğer dokusu KAT değerleri sonucuna göre gruplar arası

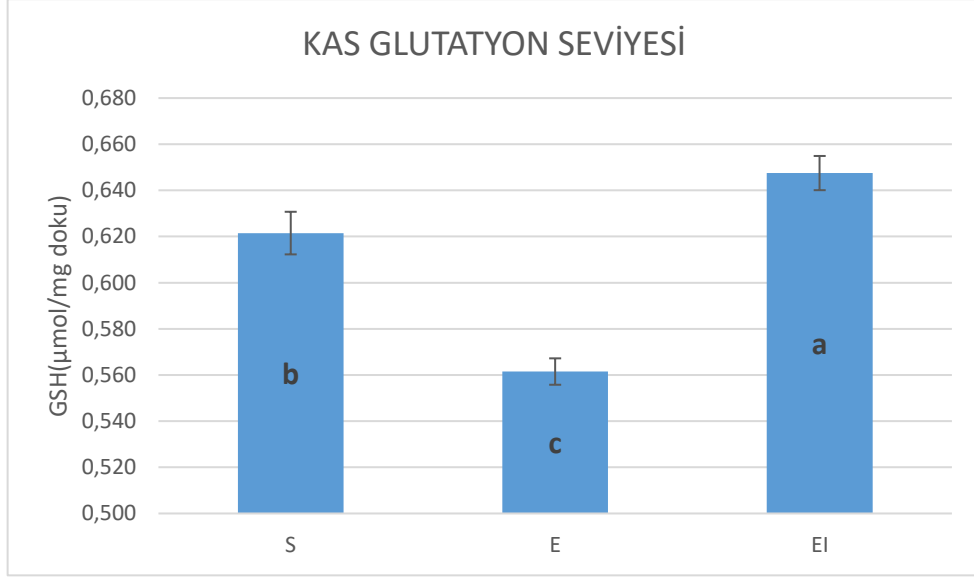
karşılaştırmada, her üç grup anlamlı olarak birbirinden farklıydı. KAT değerleri açısından egzersiz ve egzersiz +ışkın grubunun değerleri sedanter gruba göre anlamlı derecede düşük tespit edildi. Egzersiz +ışkın grubunun değerleri de egzersiz grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$), (Şekil 4.8), (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait Karaciğer dokusu KAT düzeyleri

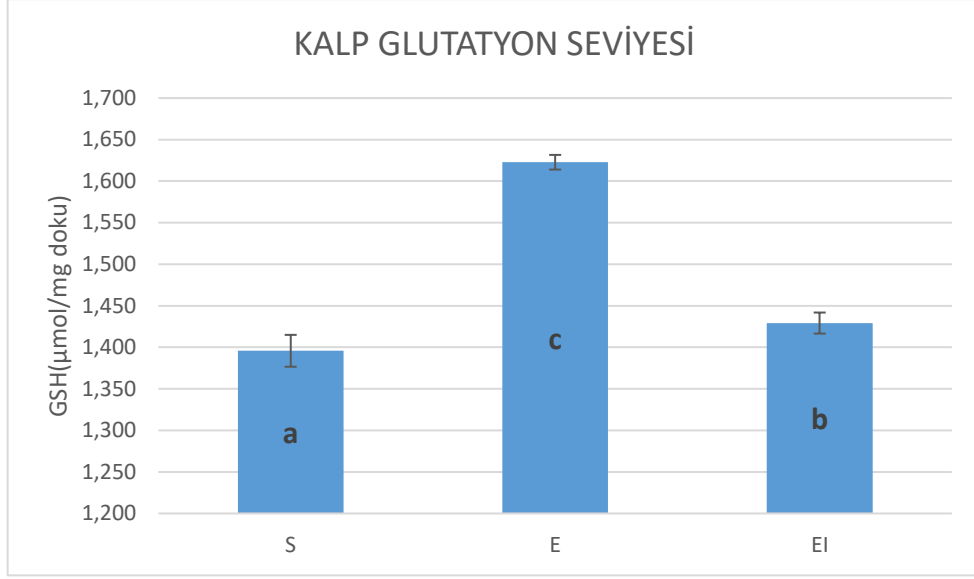
4.4. Kas, Kalp ve Karaciğer Dokusu GSH değerleri

Kas dokusuna ait GSH değerleri, sedanter grubunda $0,62\pm0,02$ µMol /mg/doku, egzersiz grubunda $0,56\pm0,01$ µMol /mg/doku ve egzersiz+ışkın grubunda $0,65\pm0,02$ µMol /mg/doku olarak tespit edildi. GSH seviyesi, egzersiz +ışkın grubunda sedanter ve egzersiz gruplarına göre anlamlı olarak artarken, en düşük GSH seviyesi egzersiz grubunda tespit edildi. ($p<0.05$), (Şekil 4.10).

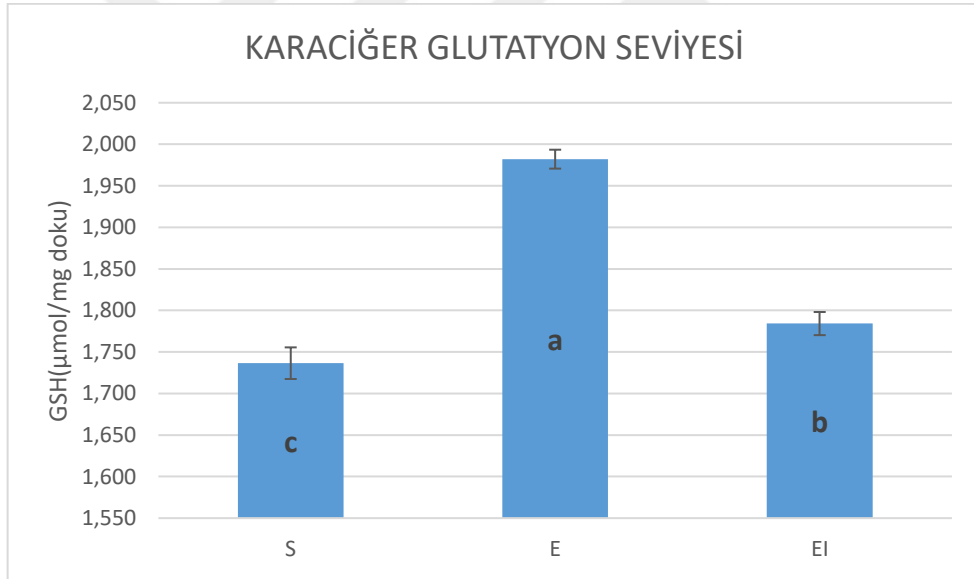


Şekil 4.10. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışkın grubuna ait kas dokusu dokusu GSH düzeyleri

GSH seviyesi kalp dokusunda, sedanter grubunda $1.40 \pm 0,05$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/doku}$, egzersiz grubunda $1,62 \pm 0,02$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/doku}$ ve egzersiz+ışkın grubuna ait $1,42 \pm 0,03$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/doku}$ olarak olarak bulundu. Karaciğer dokusunda ölçülen GSH değerleri ise, sedanter grubunda $1,73 \pm 0,05$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/doku}$, egzersiz grubunda $1,98 \pm 0,03$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/doku}$ ve egzersiz+ışkın grubuna ait $1,78 \pm 0,03$ $\mu\text{Mol} / \text{mg/doku}$ olarak olarak ölçüldü. Bu sonuçlar doğrultusunda, hem kalp dokusunda hem de karaciğer dokusunda tüm gruplar arasında anlamlı farklılık olmakla birlikte, egzersiz grubunda en yüksek artış tespit edildi. Yine egzersiz +ışkın grubunun GSH değerleri her iki dokuda da sedanter gruba göre istatistiksel olarak olumlu yönde farklıydı ($p < 0.05$), (Şekil 4.11.), (Şekil 4.12).



Şekil 4.11. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışık grubuna ait kalp dokusu dokusu GSH düzeyleri



Şekil 4.12. Sedanter, egzersiz ve egzersiz +ışık grubuna ait karaciğer dokusu dokusu GSH düzeyleri

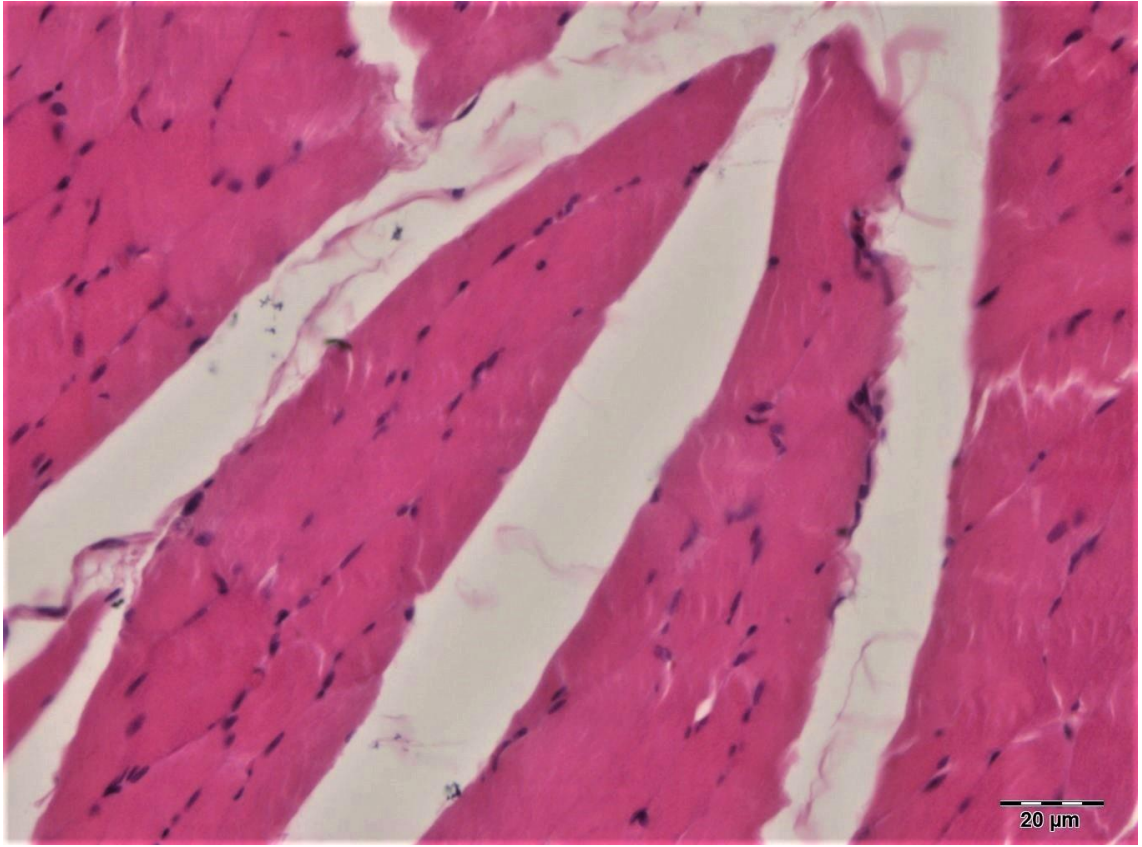
4.5. Sedanter, Egzersiz ve Egzersiz +Işık Otu Ekstresi Grubuna Ait Kas

Dokusu Histopatolojik Bulgular

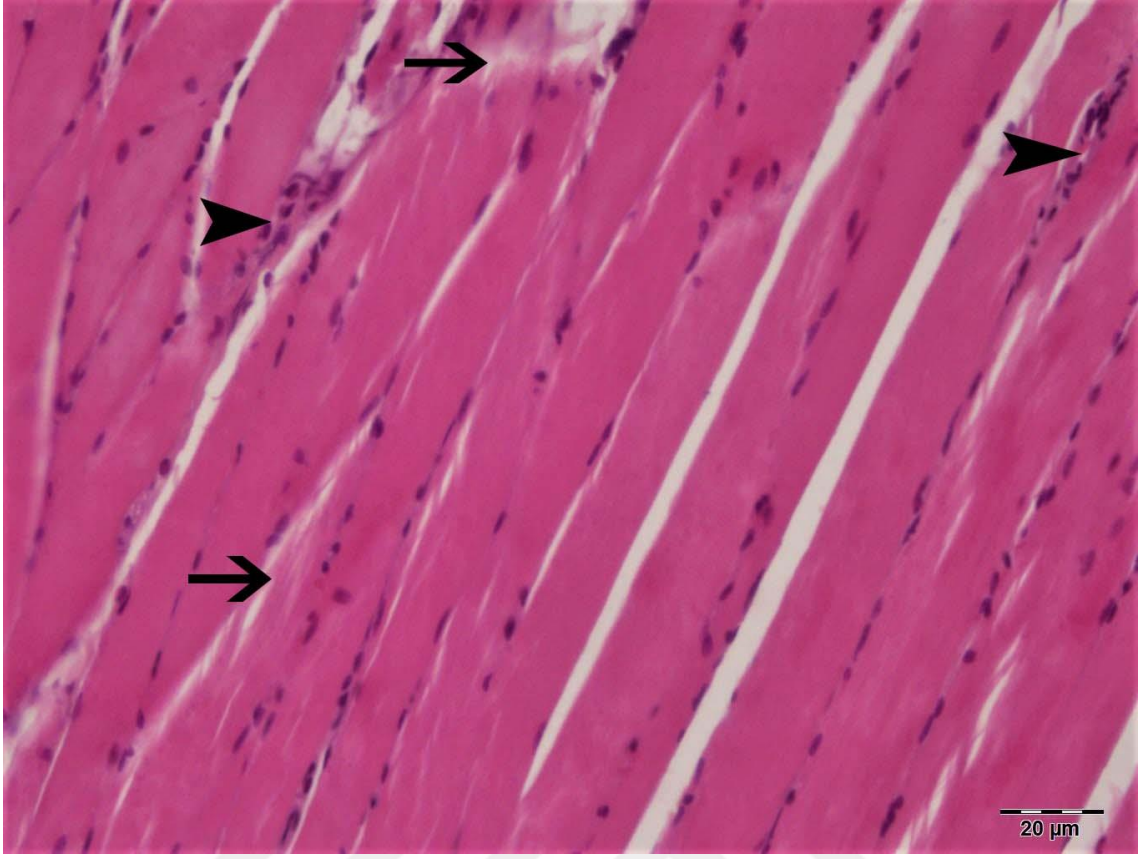
Sedanter grubunda, Gluteal kas dokuları incelendiğinde normal histolojik yapıda olduğu belirlendi (Şekil 4.13).

Egzersiz grubunda, Gluteal kas dokuları incelendiğinde, kas liflerinin hipertrofiye uğradığı, myositis, yağ dokularında atrofi, kas liflerinde saturasyon bozulmuş ve hiyalin dejenerasyonu ve damarlarda hiperemi görüldü (Şekil 4.14).

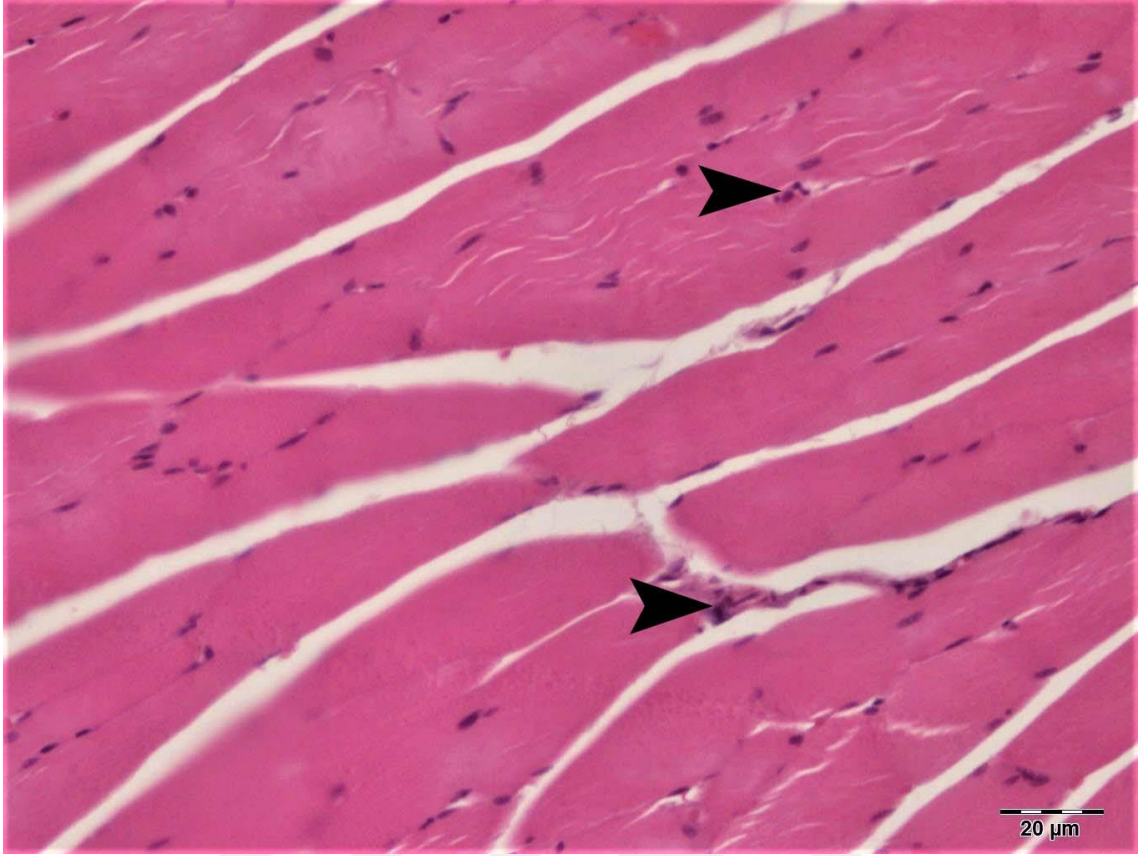
Egzersiz +ışkın grubunda, Bu grupta bulunan ratların gluteal kas dokuları incelendiğinde, intersitisyel damarlarda hiperemi, çok düşük düzde myositis ve yağ dokularında atrofi tesbit edildi (Şekil 4.15).



Şekil 4.13. Sedanter grubuna ait histopatolojik görünüm. Gluteal kas gluteal kas dokusu, normal histolojik görünümü, H&E, Bar:20µm.



Şekil 4.14. Egzersiz grubuna ait histopatolojik görünüm. Gluteal kas dokusu, hafif düzeyde myozitis (ok başları), kasliflerinde saturasyon kaybolmuş ve hiyalin dejenerasyonu (oklar), yağ dokularında atrofi, H&E, Bar:20μm.



Şekil 4.15. Egzersiz+ışkın grubuna ait histopatolojik görünüm. Gluteal kas dokusu, çok hafif düzeyde myozitis (ok başları), H&E, Bar:20µm.

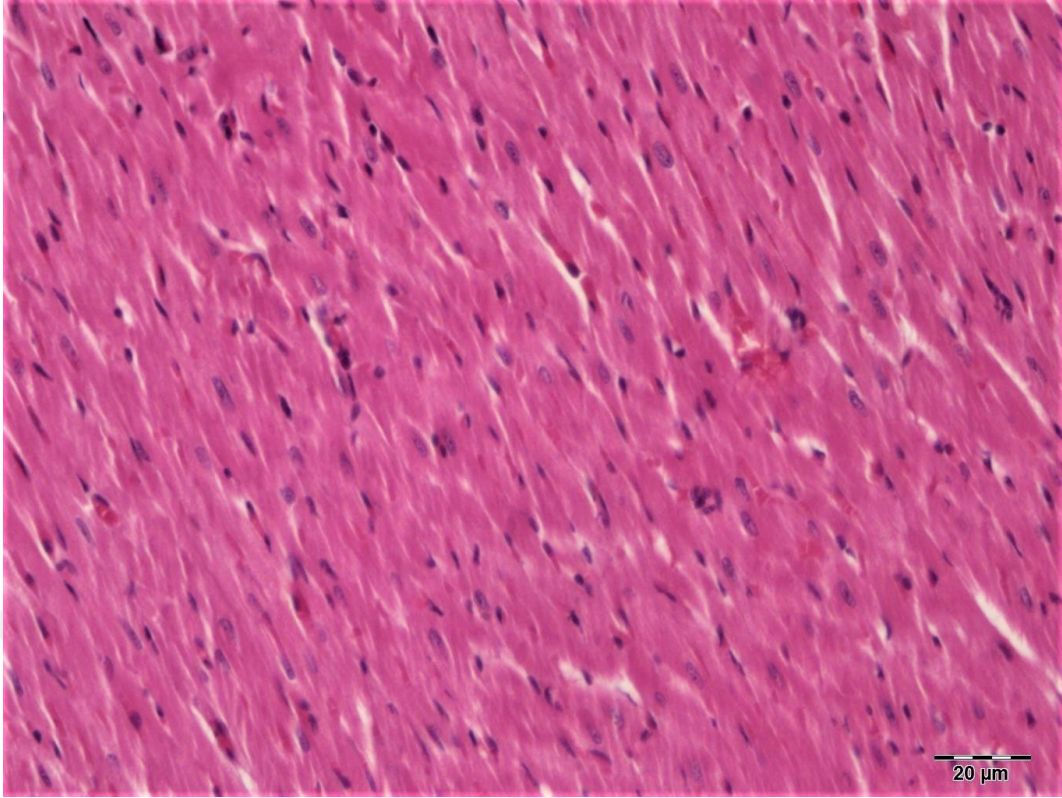
4.6. Sedanter, Egzersiz ve Egzersiz +Işkın Grubuna Ait Kalp Dokusu

Histopatolojik Bulgular

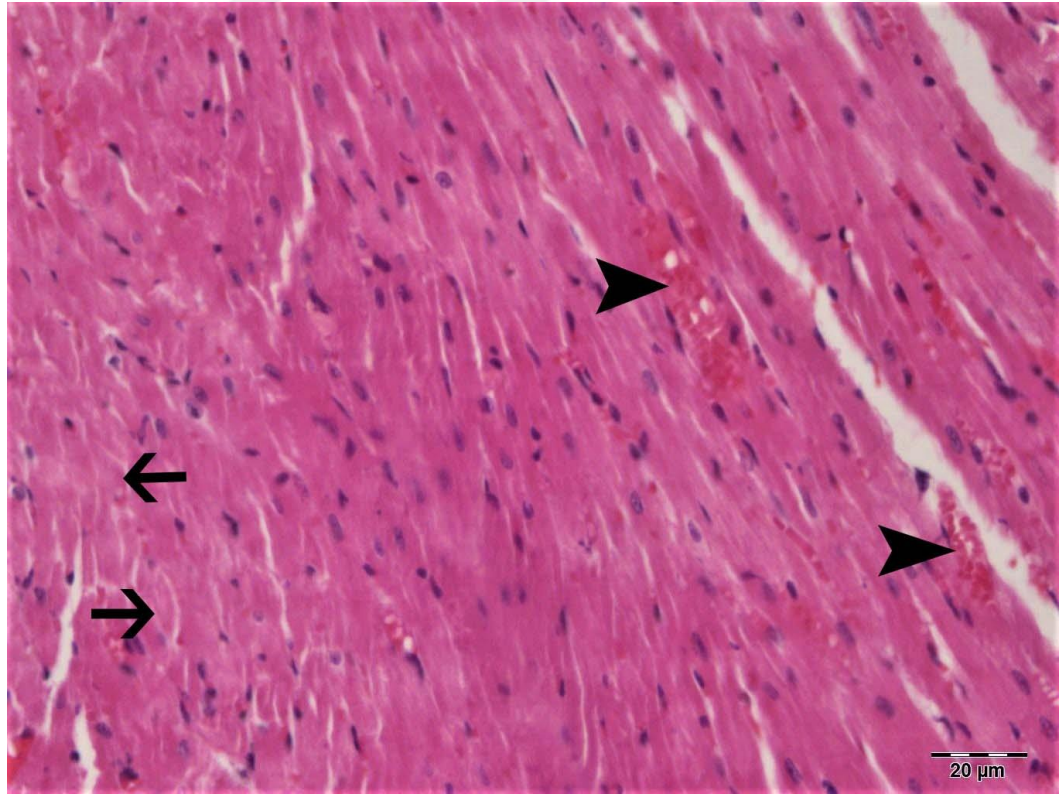
Sedanter grubunda, Kalp dokuları incelendiğinde normal histolojik yapıda olduğu belirlendi (Şekil 4.16).

Egzersiz grubunda, Kalp dokuları incelendiğinde, kas liflerinde satruasyon kaybolmuş ve dejenerasyon, damarlarda hiperemi.(Şekil 4.17).

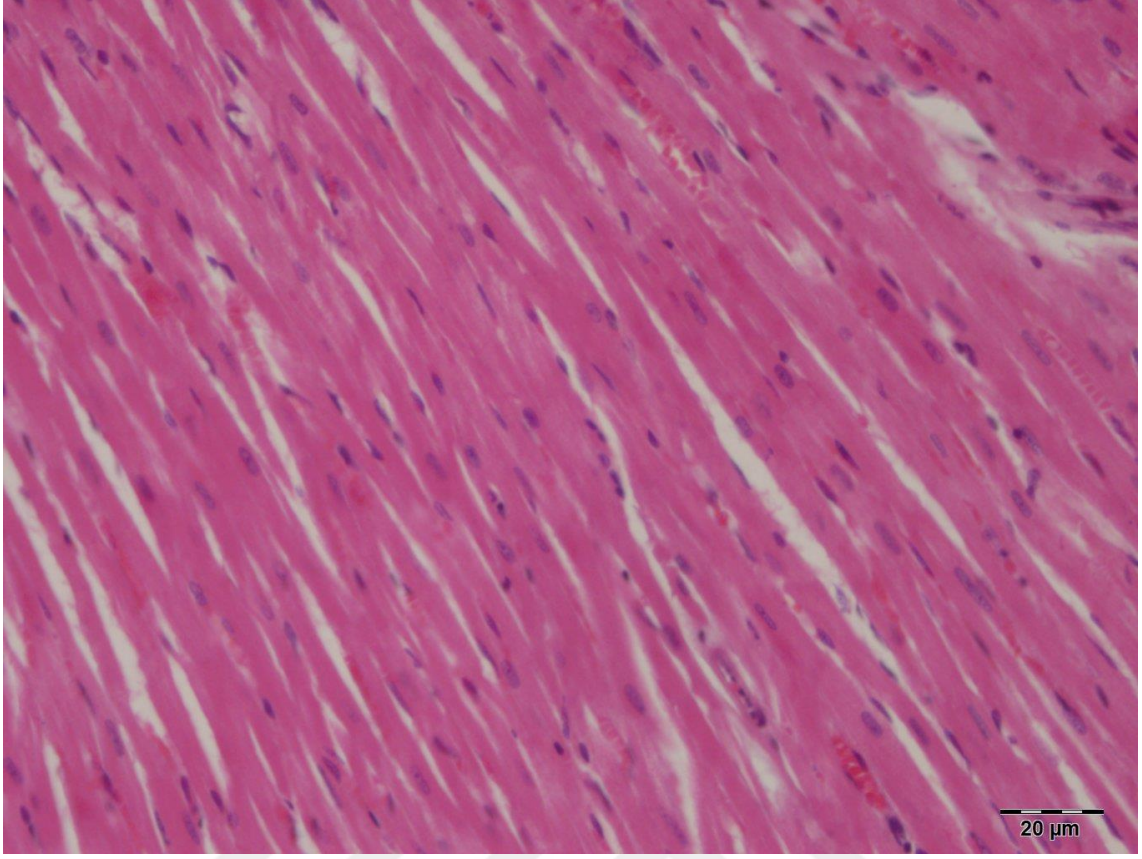
Egzersiz +ışkın grubunda, Bu grupta bulunan ratların kalp dokuları incelendiğinde, intersitisyel damarlarda hiperemi tesbit edildi (Şekil 4.18).



Şekil 4.16. Sedanter grubuna ait kalp dokusu histopatolojik görünümü. Kalp dokusu, normal histolojik görünümü, H&E, Bar:20µm.



Şekil 4.17. Egzersiziz grubuna ait kalp dokusu histopatolojik görünümü. Kalp dokusu, kas liflerinde striasyon kaybolmuş ve dejenerasyon (oklar), damarlarda hiperemi (ok başı), H&E, Bar:20µm.



Şekil 4.18. Egzersiz+ışkın grubuna ait kalp dokusu histopatolojik görünümü. Kalp dokusu, damarlarda hiperemi, H&E, Bar:20µm.

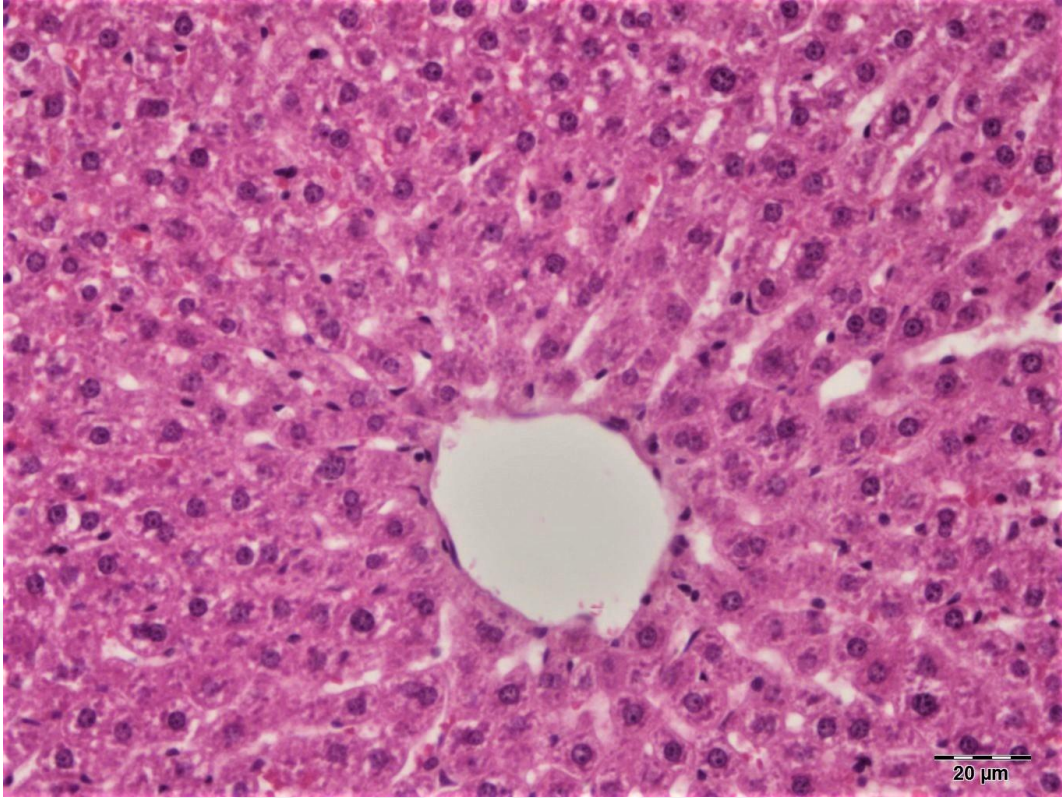
4.7. Sedanter, Egzersiz ve Egzersiz +Işkın Grubuna Ait Karaciğer Dokusu

Histopatolojik Bulgular

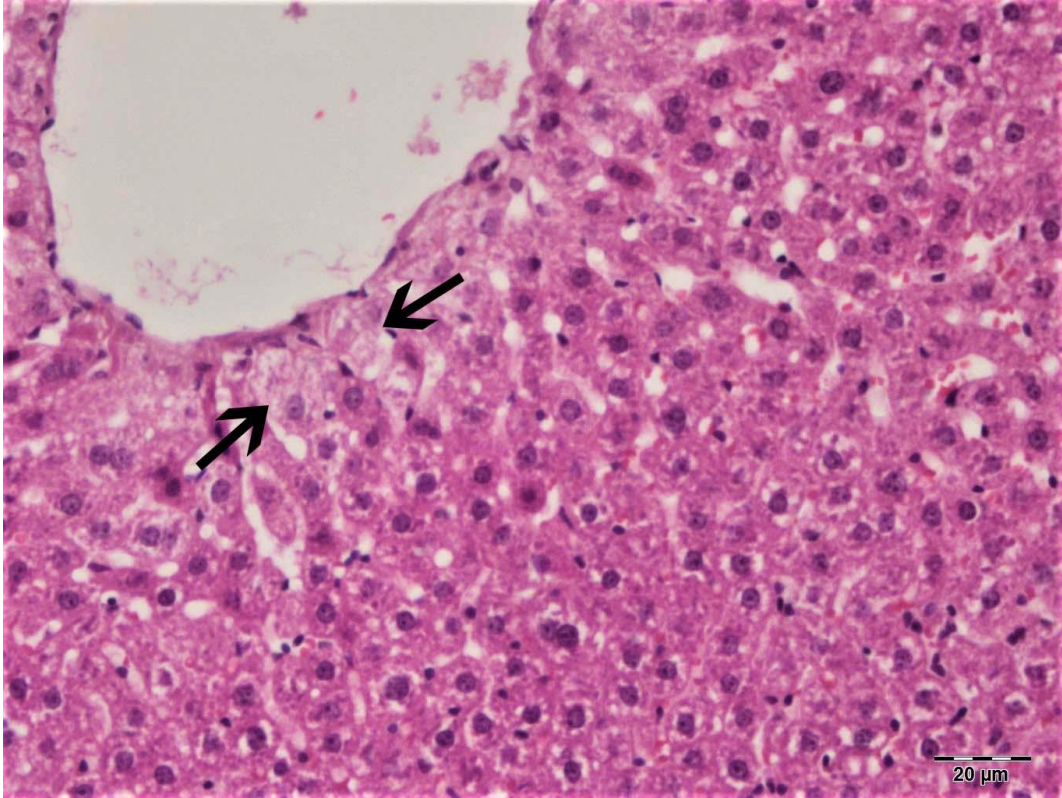
Sedanter grubunda, karaciğer dokuları incelendiğinde normal histolojik yapıya sahip olduğu belirlendi (Şekil 4.19).

Egzersiz grubunda, karaciğer dokuları incelendiğinde, asinar bölgede az sayıda hepatositlerde hidropik dejenerasyon, sinüzoidler hafif dilate ve hiperemik olduğu görüldü (Şekil 4.20).

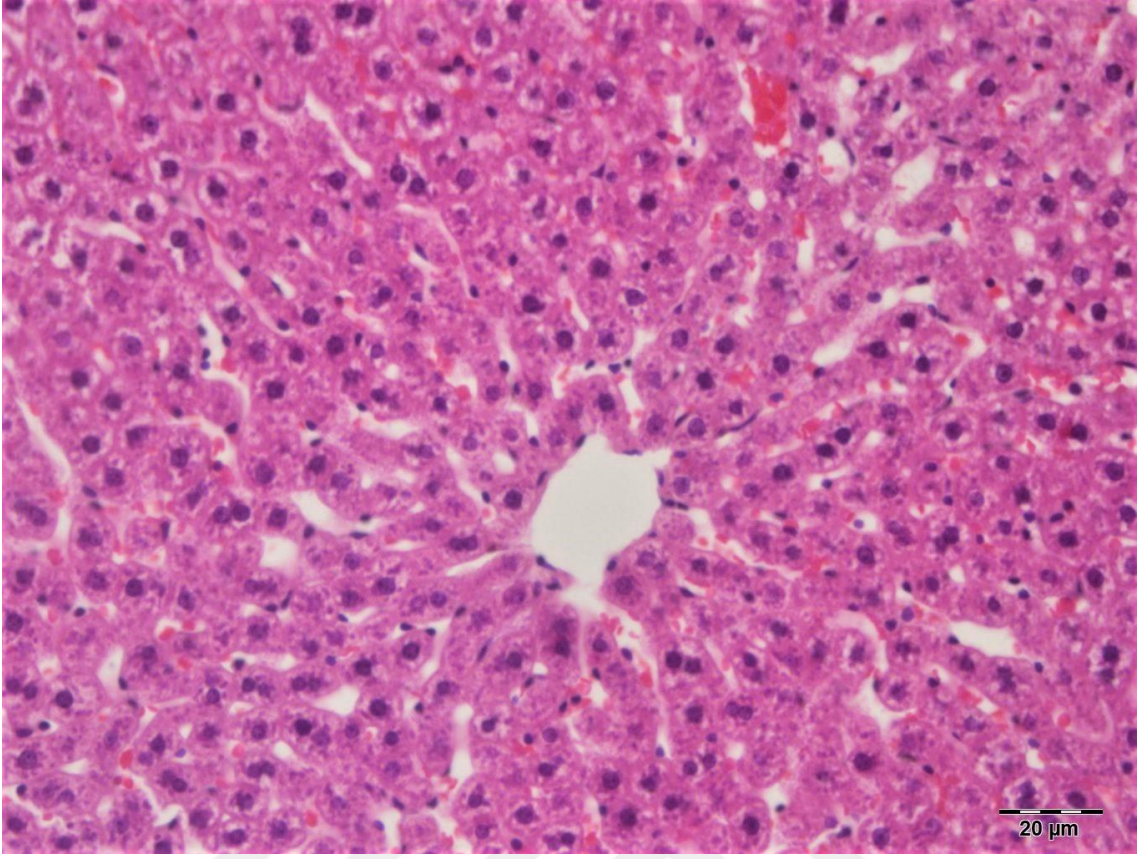
Egzersiz+ışkın grubunda, Bu grupta bulunan ratların karaciğer dokuları incelendiğinde, sinüzoidlerde hafif dilatasyon ve hiperemi tesbit edildi (Şekil 4.21).



Şekil 4.19. Sedanter grubuna ait karaciğer dokusu histopatolojik görünümü. Karaciğer dokusu, normal histolojik görünümü, H&E, Bar:20µm.



Şekil 4.20. Egzersiz grubuna ait karaciğer dokusu histopatolojik görünümü. Karaciğer dokusu, asinar bölgede az sayıda hepatositlerde dejenerasyon (Oklar), sinüzodlerde hafif dilatasyon ve hiperemi, H&E, Bar:20µm.



Şekil 4.21. Egzersiz+ışkın grubuna ait karaciğer dokusu histopatolojik görünümü. Karaciğer dokusu, sinüzodlerde hafif dilatasyon ve hiperemi, H&E, Bar:20µm.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada birçok farmakolojik etkiye sahip ve alternatif tıp alanında kullanılan ışkın otu ekstresinin egzersiz uygulanmayan ratlarda kalp, kas ve karaciğer gibi organlara ait farklı dokularda oksidatif hasara, antioksidan enzim seviyelerine ve histopatolojik değişikliklere etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçlar doğrultusunda, doku lipid peroksidasyonu (MDA) seviyesi incelendiğinde, kas, kalp ve karaciğer dokusunda en yüksek MDA değeri egzersiz grubunda tespit edilirken, kas ve karaciğer dokusunda sedanter ve egzersiz+ışkın grupları arasında anlamlı fark bulunamadı. Kalp dokusunda, egzersiz ve egzersiz+ışkın grubu arasında da MDA değerleri arasında anlamlı olarak farklıydı. (Şekil 4.1), (Şekil 4.2) ve (Şekil 4.3).

Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanan oksidatif stres, hücrelerin normal redoks durumunu değiştirerek proteinlere, lipitlere, nükleik asitlere ve deoksiribo nükleik asit (DNA)'lara zarar verebilecek serbest radikallerin ve peroksitlerin üretilmesiyle toksik etkilere yol açabilir.¹²⁶

Egzersiz ve diyet alımı gibi çevresel ve yaşamsal faktörler oksidatif denge ile ilişkilidir ancak bunların spesifik etkileri belirsizliğini korumaktadır.¹²⁷ Egzersiz sırasında ve sonrasında artan mitokondriyal aktivite, iskemi, reperfüzyon ve NAD (P) H oksidaz kompleksi ROS üretiminden sorumlu başlıca faktörlerdir.¹²⁸ Egzersiz sırasında ana kaynak olarak kas dokusundaki ROS oluşumu, kan, kalp, akciğer ve karaciğer gibi birçok dokuyu da etkileyerek total vücut ROS üretimini artırmaktadır.¹²⁹

Egzersiz sağlık açısından birçok fayda sağlasa da özellikle anaerobik akut egzersizlerin ROS üretimini arttırdığı, antioksidan savunma sistemini farklı şekilde etkileyerek oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir¹³⁰. Ancak egzersiz düzenli ve uzun süreli uygulandığında (aerobik ve/veya direnç egzersizleri) lipid peroksidasyon

(MDA, TBARS) seviyesini azalttığı¹³¹ ve antioksidan enzimlerin aktivitesini (SOD, GSH-Px, KAT) arttırdığı belirlenmiştir.¹³² ROS üretiminin artışı yapılan egzersizin yoğunluğu, süresi ve kas hücresinin tipi ile doğrudan ilişkilidir.¹³⁰ Oksidatif stresin belirteçlerinden olan MDA'nın artışı yapılan egzersizin yoğunluğu ve süresiyle doğru orantılı olduğu buna bağlı olarakta oksidatif strese yol açtığı ve lipid peroksidasyon miktarını yükselttiği ileri sürülmüştür.¹³³

Egzersizin farklı şiddet ve süre uygulanarak yapıldığı birçok çalışmada MDA değerlerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Vilela TC ve ark (2016), yaşlı sıçanlarda yaptıkları çalışmada, 8 hafta süreyle haftada 3-4 gün ve 50 dk olarak uygulanan aerobik egzersiz ve kuvvet antrenmanlarının her iki antrenman türünde de ROS seviyesindeki artışa karşı, iskelet kasında adaptasyon olduğunu ve serbest radikal üretimini azalttığını bulmuşlardır.¹³⁴ Yine uzun mesafe koşucularında yapılan başka bir çalışmada, MDA düzeyinde sedanterlere oranla anlamlı düşüş olduğunu bildirmiştir.¹³⁵

Literatürde egzersizin ROS seviyesinde herhangi bir değişiklik yapmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur.¹³⁶⁻¹³⁷ Dernbach ve ark, yaptıkları çalışmada aynı sonuçları elde etmiş olup, sporcularda 1 ay süresince uygulanan yoğun kürek çekme antrenmanından hemen önce ve sonrasında istirahat halinde alınan kan örneklerinde MDA düzeyinde anlamlı farklılık olmadığını ileri sürmüşlerdir.¹³⁸

Çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak egzersiz grubunda MDA seviyesinin artmasının sebebi düzenli bir antrenman programı uygulamamıza rağmen gitgide artan yüklenmeli egzersiz programının uygulanmasından kaynaklanmış olabilir. Nitekim uzun süreli orta düzeydeki aerobik egzersiz esnasında serbest radikal üretiminde oluşan artışın temelde oksijen kullanımındaki artıştan kaynaklandığı vurgulanmıştır.¹³⁹ Egzersiz sırasında artan oksijen tüketimine bağlı olarak elektron iletimi bozulduğundan dolayı elektron taşıma zincirinde süperoksit radikal üretimi artar. Bu artış makromoleküler

oksidasyonun artmasına neden olur.¹⁴⁰ Prostanoid metabolizması, ksantin ve NADPH oksidaz üretimi, iskemi/reperfüzyon, fagositik solunumsal patlama aktivitesi, demir içerikli proteinlerin bozulması ve aşırı kalsiyum birikimi gibi nedenlerden dolayı anaerobik egzersizler sırasında ve sonrasında oksijen ihtiyacı daha az olmasına rağmen oksidatif stres artar.¹⁴¹

Çalışmamızda da yaptığımız antrenman türüne göre egzersiz sonrasında, artan oksijen ihtiyacına bağlı olarak lipid peroksidasyonunu arttırarak MDA miktarını yükseltmesi kaçınılmaz olmuştur. Benzer şekilde Lekhi ve arkadaşları (2007) düzenli antrenman yapan elit bisikletçilerde yorucu egzersiz sonrasında sedanterlere göre daha yüksek serum MDA seviyesini bildirmişlerdir.¹⁴²

Çalışmamızda her ne kadar egzersiz grubunda MDA seviyesinde artış tespit edilse de, ışkın otu ekstresi verip egzersiz yaptırdığımız grupta (Egzersiz+ ışkın) tüm dokularda egzersiz grubuna göre önemli düşüş tespit edilmiştir. Buda egzersizin neden olduğu oksidatif strese karşı, ışkın otu ekstresinin koruyucu etkisinden kaynaklanmış olabilir. Egzersiz uygulanıp ışkın otunun etkilerinin gözlemlendiği, bu durumu destekleyebileceğimiz herhangi bir literatüre rastlanmamıştır.

Çalışmamızda antioksidan seviyeleri değerlendirildiğinde; kas dokusunda SOD değerleri sedanterlere göre düşerken, kalp dokusunda egzersiz grubunda düşük, ancak egzersiz+ ışkın grubunda değişiklik göstermemiştir. Yine karaciğer dokusunda sedanterlere kıyasla diğer iki grupta artış tespit edilmiştir. GSH seviyesi kas dokusunda egzersiz grubunda azalırken, egzersiz+ ışkın grubunda artış göstermiştir. Kalp ve karaciğer dokusunda ise egzersiz ve egzersiz+ışkın grubunda GSH seviyesi artmıştır. KAT değerleri ise her üç dokuda da egzersiz ve egzersiz+ ışkın grubunda sedanterlere oranla önemli derecede artmıştır.

Uzun süreli egzersizlerin antioksidan savunmayı güçlendirdiğini gösteren birçok araştırmalar olduğu gibi farklı sonuçlar tespit eden çalışmalarda mevcuttur.¹⁴³⁻¹⁴⁴ Nitekim 8 hafta süreyle ortalama 25 dk boyunca uygulanan artan yüklemeli aerobik antrenmanlarının çeşitli dokularda (kalp, karaciğer, iskelet kası) antioksidan enzimler üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada kalp dokusundaki enzim seviyesinde anlamlı değişikliğin olmadığı, karaciğer dokusunda sitozolik ve mitokondriyal GPx enzim düzeyinde anlamlı bir düşüşün olduğu bildirilmiştir. Ayrıca İskelet kasında SOD ve KAT seviyelerinde antrenmana bağlı anlamlı bir değişimin olmadığı sadece kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antrenmanlı sıçanlarda sitozolik ve mitokondriyal GPx aktivitesinde anlamlı bir artış olduğu kaydedilmiştir.¹⁴⁵

Azizbeigi ve ark, üç haftalık bir periyotta uygulamış oldukları dayanıklılık ve kuvvet antrenmanları uygulanmasının ardından SOD ve MDA değerlerinde artış meydana geldiğini bildirmişlerdir.¹⁴⁶ Benzer şekilde El Abed ve ark, kuvvet antrenmanı uyguladıkları bir çalışmada, sporcuların antioksidan ve oksidatif stres seviyelerinin, sedanter bireylere göre dinlenik durumda daha yüksek olduğunu, ayrıca egzersizden sonra sedanter ve sporcu grubu arasında oksidatif stres seviyeleri bakımından herhangi bir farklılığın olmadığını bulmuşlardır.¹⁴⁷ Akut olarak uygulanan yoğun interval antrenmanları, egzersizden sonraki ilk 24 saat içerisinde oksidatif stres biyo-işaretlerinin ve antioksidan savunma kapasitesinin artışına neden olduğu ve düzenli olarak üç hafta boyunca yaptırılan yoğun interval antrenmanların antioksidan savunma kapasitesini yükselterek oksidatif hasarı önlediği belirtilmiştir.¹⁴⁸

ROS üretimindeki artışa bağlı olarak, birçok çalışmada organizmada antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması sonucu, oksidatif stresin pek çok hastalığın ortaya çıkmasında rol aldığı vurgulanmıştır. Bu çalışmalarda, özellikle yaşlanma, sepsis, böbrek yetmezliği, infertilite, karaciğer hastalıkları¹⁴⁹⁻¹⁵⁰, kardiyovasküler hastalıklar¹⁵¹,

kanser¹⁵², dejeneratif nörolojik hastalıklar¹⁵³, diyabet¹⁵⁴ ve romatolojik hastalıkların¹⁵⁵ oksidatif stresle ilişkili olduğu bildirmişlerdir. Bu hastalıkların her geçen gün giderek artması son yıllarda özellikle kaliteli ve dengeli beslenmeyle birlikte bazı hastalıkların önlenmesi ya da tedavisi önem arz etmiş ve genel özellikleri ile antioksidan içeren bazı bitki ve gıdaların tedavi edici veya koruyucu etkilerine vurgu yapılmasına neden olmuştur.¹⁵⁶ Bu nedenle bu gibi besin ve bitki gruplarının ilaç yapımında hammadde kaynağı olarak veya geleneksel, tamamlayıcı veya tıbbi alanda doğrudan ilaç olarak kullanılması birçok çalışmada araştırma konusu olmuştur.¹⁵⁷ Bu amaçla kullanılan ışkın otu da tıbbi olarak önemli bitkiler arasında yer alır ve yeraltındaki köklerinde antresen türevlerini içerdiğinden dolayı ilaçlarda hammadde olarak kullanılır.²⁴ Birçok hastalıkta kullanılan ışkın otunun özellikle genç kökleri ve gövdesi mide rahatsızlıkları ve diyarenin yanı sıra bitkinin bazı kısımlarından elde edilen suyuda hemoroid, kızamık, çiçek hastalığına karşı da önemli etkileri vardır.¹⁵⁸ Ayrıca ışkın köklerinin kloroform ve metanol ekstresinin antioksidan aktivitesi tıbbi amaçla kullanılır. Her iki ekstrenin antioksidan potansiyeli farklı antioksidan testlerini değerlendirmede önemlidir.²⁴ Işkın otunun farmakolojik özellikleri birçok çalışmada araştırma konusu olup özellikle antioksidan etkileri araştırılmıştır. Işkın otunun flavonoid, kuersetin, selenyum ve yüksek fenol içerdiği¹⁵⁹⁻¹⁶⁰ ve flavonoid bileşikleri içeren otların, oksidatif stresin neden olduğu hastalıklar üzerinde terapötik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁶¹ Yine ışkın otunun nispeten strese yol açabilecek (taşlık, kayalık, yükseklik) habitatlarda yaşaması, bu bitkinin antioksidan vitaminler bakımından zengin olabileceği kanısını uyandırmıştır.²⁴

Işkın otunun bu tür farmakolojik etkileri çalışmamız da ışkının antioksidan etkiler göstererek çeşitli dokularda egzersizin olası oksidatif etkisini azaltıp, antioksidan etki göstermesinden kaynaklanmış olabilir. Nitekim bitkinin antioksidan etkilerini değerlendirdiğimiz bu çalışmada, SOD değerleri kas ve kalp dokusunda egzersiz grubuna

göre egzersiz+ ışkın ve sedanterlerde daha yüksek bulunmuştur. Karaciğer dokusunda da egzersiz ve egzersiz +ışkın grubunda sedanterlere oranla anlamlı olarak artmıştır. GSH kas dokusunda egzersiz+ışkın grubunda, kalp ve karaciğer dokuda hem egzersiz hem de egzersiz +ışkın grubunda anlamlı olarak artmıştır. KAT değerleri kas dokusunda egzersiz ve egzersiz +ışkın grubunda, kalp ve karaciğer dokusunda ise sedanterlere oranla anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir.

Çalışmamızla paralel olarak birçok araştırmada ışkın otu ekstresinin oksidatif hasara karşı antioksidan etkisi araştırılmıştır. Ratlarda sisplatin (kemoterapide kanser tedavisi için kullanılan ilaç) kaynaklı nefrotoksititeye karşı ışkın otu ekstresinin koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, serum BUN, kreatin, glukoz ve kolesterol seviyeleri incelenip, bu sonuçlara göre özellikle sisplatin kaynaklı böbrek antioksidan durumunun veya hastalığın önlenmesinde koruyucu etkiye sahip olabileceğini vurgulanmıştır.¹⁶² Yine başka bir çalışmada ratlarda Alzheimer hastalığında ışkın otunun hidro-alkolik ekstresinin bellek bozukluklarına etkisi incelenmiştir. Bu çalışmaya göre, ışkın otunun hidro-alkolik ekstraktının, radikal süpürücü aktiviteye ve ayrıca yüksek düzeyde antioksidanlara sahip olması nedeniyle NBM lezyonuna bağlı hafıza bozukluğunun azaltılmasında etkili olabilecek iyi bir antioksidan olduğu bildirilmiştir.¹⁶³ Öztürk ve arkadaşları, ışkın otu kök ve kök metanolik ekstraktların yüksek DPPH süpürücü aktivitesi gösterdiğini bildirirken¹⁶⁴, yaptıkları çalışmada antioksidanların, muhtemelen Alzheimer hastalığının ilerlemesini, serbest radikallerin zararlı etkilerinin önlenmesi veya nötralizasyonu nedeniyle geciktirdiğini tespit etmişlerdir.

Amiri ve arkadaşları (2015) ışkın otu çiçeğinde bulunan hekzan özütü çıkarılıp, Soxhlet aparatı kullanılarak hidro - damıtma yoluyla uçucu yağ bileşimi elde edilmiş ve GC-GC/MS yöntemi ile analiz etmiş oldukları çalışmada, ışkın otu çiçeği eskrelerinin önemli derecede yağlı bileşen kaynağına ve doymamış yağ asitlerine sahip olduğunu

bildirmişlerdir. Işkın otu çiçeğinin damıtılmış yağının %97.5'ini temsil eden 23 bileşik tespit edilmiş olup, bu bileşenlerin en önemlileri germacrene D (% 22.3), -pinen (% 13.5), terpinolen (% 12.4), p-cymene (% 10.6), bisiklogermasren (% 9.6) ve limonen (% 8.6) dir. Esansiyel yağ ve heksan ekstresinin antimikrobiyal aktivitesi bazı bakterilerle karşılaştırılmış ve her iki örnek bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler üzerinde ılımlı bir etkiye neden olarak bu bitki çiçeklerinin hekzan ekstraktının önemli bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir.¹⁶⁵

Benzer şekilde başka bir çalışmada ışkın otu saplarının sıçan beyninde lipit peroksidasyona karşı güçlü bir inhibe edici olduğu, ışkın otu ekstresinin serbest radikal seviyesini düşürdüğü ve DNA hasarını önemli ölçüde inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada ışkın otu ekstresinin antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve dolayısıyla da doğal sağlık ürünleri için kaynak bir potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir.¹⁶⁶

Işkın otunun antioksidan etkisinin yanı sıra histopatolojik etkilerini de araştırdığımız bu çalışmada, tüm dokularda sedanter gruba ait doku örnekleri normal tespit edilmiştir. Egzersiz grubunda egzersizin olası etkileri sonucunda dokularda farklı histopatolojik bulgular elde edilmiştir. Kas dokusunda, hipertrofi, myozitis, yağ dokusu atrofisi, bozulmuş saturasyon, hiyalin dejenerasyonu ve damarlarda hiperemi; kalpte, bozulmuş saturasyon, dejenerasyon ve damarlarda hiperemi; karaciğer dokusunda ise hepositlerde hidropik dejenerasyon, hafif dilate ve hiperemi görülmüştür. Egzersiz +ışkın grubunda ise tüm dokularda egzersiz grubuyla benzer değişimler görülürken dokularda dejenerasyona rastlanmamıştır.

Farklı tür ve şiddette yapılan egzersizler farklı boyutlarda kas hasarına neden olmakta¹⁶⁷ ve egzersize bağlı kas hasarından mekaniksel ve metabolik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Kasılma türünde mekaniksel mekanizmalar devreye girerken, kas iskemisi, hipoksi, demir konsantrasyonundaki değişiklikler ve madde varlığına bağlı

değişimler metabolik mekanizmalar olarak gösterilmektedir. Metabolik mekanizmalar içerisinde yer alan oksidatif strese kasılmaya neden olan bir durumdur. İnsan ve denek hayvanları üzerinde yapılan çok sayıda çalışmanın bulgularında, egzersizin ROS üretiminde artışa neden olduğu, aşırı oluşan reaktif oksijen türlerinin hücre yapısını ve fonksiyonunu değiştirerek kas hasarına neden olduğu bilinmektedir.¹⁶⁸ Yapılan birçok çalışmada da kas hasarı ile oksidatif stres arasındaki ilişki vurgulanmıştır. Tsai ve ark, maraton koşusu uyguladıkları çalışmada, oksidatif DNA hasarının, plazma kreatin kinaz ve plazma LPO seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve yorucu yoğun egzersizlerden sonra immün sisteminin bozulmasına neden olduğunu vurgulamışlardır.¹⁶⁹ Yine Nikolaidis ve ark, hem kas hasarı oluşturacak egzersiz türün de hem de kas hasarı oluşturmayan egzersiz türlerinde oksidatif stres düzeyinin ve kas hasarı biyo-işaretlerinin egzersizden sonra aynı zaman periyotlarında arttığını bildirmişlerdir.¹⁷⁰ Benzer şekilde hayvan deneylerinde yapılan aerobik koşu egzersiz programlarının sonrasında meydana gelen kas hasarına neden olan mekanizmanın ROS üretiminden kaynaklandığı belirtilmiştir.¹⁷¹ Literatürle benzer şekilde çalışmamızda uygulanan egzersizin SR seviyesinde artışa neden olarak dokularda dejenerasyona sebep olduğu söylenebilir. Ancak egzersiz +ışkın grubunda aynı dejenerasyonun görülmemesi ise ışkın otunun olası antioksidan etki göstermesinden kaynaklanabilir.

Işkın otunun histopatolojik etkilerini ortaya koyan literatür bilgi sınırlıdır. Çalışmamızla benzer sonuç gösteren ve egzersiz protokolü uygulayan çalışmalara rastlanmasa da ışkın otunun antioksidan etkisinin araştırıldığı araştırma mevcuttur. MOUSA-Al-Reza ve ark, ratlar üzerinde sisplatine bağlı toksit etkiye ışkın otununun etkisini araştırdıkları çalışmada, böbreklerde kontrol grubu renal doku örnekleri normal morfolojiye sahip olduğunu ancak sisplatine maruz bırakılan grupta yaygın dejenerasyon, tübüler hücre nekrozu ve dış medullada intra-tübüler döküm oluşumu içeren belirgin

paterni görüldüğünü bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada ışkın otu ekstresi ile tedavi edilen gruplarda renal bölümler, sispilin ile tedavi edilen gruptaki sıçanlarla benzerlik göstermiştir. Bu grupta tübuler hücrelerin dejenerasyonu, bazal membran bozukluğu ve tüp içi döküntü oluşumu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada ışkın köklerinin, özellikle flavonoidlerin, stilbenlerin ve antrakınonların fenolik bileşen profili göz önüne alındığında, potansiyel bir antioksidan kaynağı olduğu ve ışkın köklerinin koruyucu etkisinin, nefrotoksitede sispilin kaynaklı böbrek antioksidan durumunun azalmasının önlenmesinde kısmen aracılık edebileceği vurgulanmıştır.¹⁷²



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç

Işkın otu ekstresinin egzersiz uygulanan ratlarda kalp, kas ve karaciğer gibi dokularda oksidatif hasara ve antioksidan enzim aktivitelerine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada sonuçlar genel olarak şöyledir:

- ✓ Sedanter gruba göre egzersiz grubunda kas dokusundaki MDA değerleri artmıştır. Bu artış muhtemelen gitgide artan süreli egzersiz programının uygulanmasından dolayı kaynaklanabilir.
- ✓ Işkın + egzersiz grubunda MDA seviyesi kalp ve karaciğer dokuda değişiklik göstermemiştir. Işkın + egzersiz grubunda MDA değerlerinin egzersiz grubuna göre anlamlı olarak düşmesi ve sedanterlerle arasında farklılık olmaması ışkın otu ekstresinin olası antioksidan etkilerinden kaynaklanabilir.
- ✓ Işkın + egzersiz grubunda, SOD değerleri kas dokusunda azalmış, kalp dokusunda değişmemiş karaciğer dokusunda artmıştır.
- ✓ Işkın + egzersiz grubunda, GSH değerleri kas, kalp ve karaciğer dokusunda sedanterlere oranla artmıştır.
- ✓ Işkın + egzersiz grubunda, KAT değerleri sedanter gruba göre kas dokusunda artmış, kalp ve karaciğer dokusunda azalmıştır. Ancak egzersiz grubuna oranla anlamlı olarak yüksektir.

Bu sonuçlara göre egzersizin süre ve şiddetiyle alakalı olarak ışkın otu ekstresinin bazı antioksidan seviyelerini artırdığı ve değişik dokularda farklı etkilere sahip olduğu söylenebilir. Bu da yine ışkın otu ekstresinin antioksidan mekanizmalar üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunun bir göstergesidir.

Işkın otu ekstresinin histopatolojik etkilerinde araştırıldığı çalışmada;

- ✓ Kas dokusunda, Işkın + egzersiz grubunda, egzersizin bir sonucu olarak, hipertrofi, myozitis, yağ dokusu atrofisi, bozulmuş saturasyon, damarlarda hiperemi görülürken egzersiz grubunda görülen hiyalin dejenerasyonu tespit edilmemiştir.
- ✓ Kalp dokusunda, Işkın + egzersiz grubunda intersitisyel damarlarda hiperemi bulunurken, egzersiz grubunda görülen kaybomuş saturasyon ve dejenerasyon tespit edilmemiştir.
- ✓ Karaciğer dokusunda, Işkın + egzersiz grubunda sinüzoidlerde hafif dilatasyon ve hiperemi tesbit edilirken, egzersiz grubunda görülen asinar bölgede az sayıda hepatositlerde hidropik dejenerasyona rastlanmamıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda ışkın otu ekstresinin egzersizin yaratmış olduğu doku hasarı üzerinde olumlu etki yaratarak tüm dokularda doku dejenerasyonuna neden olan etkiler üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Öneriler

Özellikle içerdiği etken maddelerden dolayı başta kanser olmak üzere kalp hastalıkları, diyabet, böbrek ve sindirim sistemi bozuklukları ve stres gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ışkın otu ekstresi literatürde birçok çalışmada kullanılmış ve antioksidan özelliği vurgulanmıştır. Ancak egzersizin neden olduğu oksidatif hasara karşı antioksidan olan ışkın otu ekstresinin araştırıldığı benzer bir çalışmaya rastlanmadığı için sonuçlarımızı birebir değerlendirme imkanı olmamıştır. Bu nedenle farklı şiddette uygulanan egzersiz protokolleriyle ileri ve fazla çalışmalara gereksinim duyulduğu kanısındayız.

Çalışmamızda farklı dokularda antioksidan seviyelerinde farklı cevapların elde edilmesi, bazı dokularda olumlu olmasına rağmen etkinliğinin yetersiz olması uygulanan doz miktarının yeterli olmamasından kaynaklanabilir. Sonraki çalışmalarda

farklı dozlarda da ışık otu ekstresinin etkilerinin araştırılması fayda sağlayacaktır. Yine ratlar üzerinde yaptığımız bu araştırmanın sonraki dönemlerde sporcu gruplarında, farklı spor branşların da ve cinsiyet farkları da göz önünde bulundurularak yapılması özellikle sporcu performansında kullanılan ergojenik desteklerin öneminin bir kez daha vurgulaması açısından önem arz etmektedir.



KAYNAKÇA

1. Akgün, N. *Egzersiz Fizyolojisi*, İzmir, Ege Üniversitesi Yayınları, 1994: s.25-45.
2. Kalyon, T.A. *Spor Hekimliği Sporcu Sağlığı ve Spor Sakatlıkları*, 4. Baskı Ankara 1997.
3. Taşkiran D, Kutay FZ, Sözmen EY, Pöğü, Ş. “*Sex Differences in Nitrid-NitratL Levels and Antioxidant Defence in Rat Brain*”, *Neuroreport*, Vol:8 (4), 1997: 881-84.
4. Chapple I. LC. *Reactiveoxygen species and antioxidants in inflammatory diseases*. J. Clin. Period.24, 1997: 287–296.
5. Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, Wilson MT. *Exercise, free radicals and oxidative stress*. *BiochemSoc Trans*, 30, 2002: 280-284.
6. Freeman BA, Crapo JD. *Biology of disease: free radicals and tissue injury*, *Lab. Invest.* 47, 1982: 412-426.
7. Gutteridge JMC. *Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage*, *Clin Chem.* 41, 1995: 1819-1828
8. Çaylak E. *Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanla*, *Tıp Araştırmaları Dergisi.* 9 (1), 2011: 73-83
9. Akkuş İ. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*, Konya, Mimoza Yayınları, 1995:1-75.
10. Schröder H, ve ark. “*Nutrition Antioxidant Status and Oxidative Stress in Professional Basketball Players: Effects of a three Compound Antioxidative supplement*”, *Int. J. Sports Med.* 21, 2000:146-150.
11. Pinzani P, Petruzzi E, Orlando C, Gallai R, Serio M, Pazzagli M. *Serum antioxidant capacity inhealthy and diabeticsubjects as determined by enhanced chemiluminescence*. *J. Biolumin.Chemilumin.* 13, 1998:321–325.

12. Kılınç K, Kılınç A. *Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri*. Hacettepe Tıp Dergisi. 2002:110-118.
13. Salem ML. *Immunomodulatory and therapeutic properties of the Nigella sativa L. seed*. International Immunopharmacology, 2005:1749-1770.
14. Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS. *Geçmişten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi*. Kastamonu Üniversitesi, Orman Fakültesi Dergisi, 11 (1), 2011: 52 - 67.
15. Uras ŞS. *Nigella sativa L. (Ranunculaceae) Bitkisi Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognози Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi, 2009.
16. Tomaino A, Cimino F, Zimbalatti V, Venuti V, Sulfaro V, De Pasquale A and Saija, A. *Influence of heating on antioxidant activity and the chemical comparison of some spice essential oils*. Food Chemistry. 89, 2005: 549-554.
17. Kırca A, Bilişli A, Demirel NN, Turhan H, Arslan E. *Çanakkale florasındaki bazı tıbbi ve aromatik bitkilerin antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri*. TÜBİTAK Proje No: 104 0 292. Çanakkale. 2007.
18. Sayyah M, Boostanl H, Pakseresh TS, Malayeri A. *Efficacy of hydroalcoholic extract of Rheum ribes L. in treatment of major depressive disorder*. J. Med. Plants Res. 3(8), 2009: 573-575.
19. Zahedi M, Hojjati MR, Fathpour H, Rabiei Z, Alibabaei Z, Basim A. *Effect of Rheum ribes hydro-alcoholic extract on memory impairments in rat model of Alzheimer's disease*. Iran J Pharm Res. 14(4), 2015: 1197–1206.
20. Davis PH. *Flora of Turkey and East Aegean Islands*. Cullen J 2, 1967: 268–269.

21. İnaltonç T. *Türkiye'nin otları*. <http://www.turkish-cuisine.org/print.php?id=188&link=htt> <http://www.turkish-cuisine.org/ingredients-7/ingredients-used-in-turkish-cuisine-66/wild-greens-and-herbs-188.html> (Erişim Tarihi: 05.05.2015). 2015
22. Yıldız S. Yukarı Fırat Havzasında Yetişen Kenger (*Gundelia Tournefortii* L.), Güllük (*Eremurus Spectabilis* M. Bieb.) ve Işkın (*Rheum Ribes* L.) Bitkilerindeki Polifenollerin ve Bazı Metallerin Tayini. Yüksek Lisans Tezi. Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. 2014.
23. Okcu Z, Kaplan B. *Using of Weeds as Food in Eastern Anatolia Region*. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 6(3), 2018: 260-265.
24. Öztürk M, Aydoğmuş-Öztürk F, Duru ME, Topçu G. *Antioxidant activity of stem and root extracts of Rhubarb (Rheum ribes): An edible medicinal plant Food Chemistry*, 103: (2), 2007: 623-630.
25. Cakilcioglu U, Khatun S, Turkoglu I, Hayta S. *Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazığ-Turkey)*. *Journal of Ethnopharmacology*. 137, 2011: 469-486.
26. Farzami Sepehr M, Ghorbanli M. *Effects of nutritional factors on the formation of Anthraquinones in callus cultures of Rheum ribes*. 2002:171–175.
27. Razavi SM. *Medicinal Plants*. Tehran, Talash Publication, pp, 2003:165–166.
28. Tabata M, Sezik E, Honda G, Yesilada E, Fuki H, Goto K, Ikeshiro Y. *Traditional medicine in Turkey III. Folk medicine in East Anatolia, Van and Bitlis Provinces*. *Int J Pharmacog* 32, 1994: 3–12.
29. Abu-Irmaileh BE, Afifi FU. *Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbs*. *Journal of Ethnopharmacology*. 89, 2003:193–197.
30. P Singh, Pant GJN, Rawat MSM. *Phytochemistry and Biological Activity Perspectives of Rheum Species*. *The Natural Products Journal*. 2016: 84-93.

31. Meral N. *Farklı Sıcaklık Derecelerinin Uşkun Bitkisinin Antioksidan Aktivitesi ve Fenolik Profili Üzerine Etkisi*, Yyü Tar Bil Derg, (YYU J AGR SCI). 27(1), 2017: 88-94.
32. Tanker M. Tanker N. *Farmakognozi*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1991:1.
33. Konak A, Aktar O. *Medikal Antropoloji Çerçevesinde Tunceli / Ovacık'ta Geleneksel Sağlıkta Yöntemleri*. C.Ü. Sosyal Bilimler Dergisi, Sayı: 2, 2009: 156-187.
34. Seyhanlı M. Yeni Tanı Primer Hipertansif Hastalarda Oksidatif DNA Hasarı Göstergesi Olan 8-Hidroksi-2'Deoksiguanozin (8-OHdG) Düzeyleri ve Angiotensin II (AT1) Reseptör Antagonisti Olmesartan Tedavisinin 8-OHdG Üzerine Akut Etkisi, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin. 2008.
35. Preedy VR, Seitz HF. *Alcohol and Heart Disease*, Chapter 12. KY, USA: Taylor, 2002; 120-122.
36. Kumar S. *Free radicals and antioxidants*, Human and food system. Adv Appl Sci Res, 2: 2011: 129-135.
37. On D, *Serbest Radikaller ve Cerrahi*. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği III. Ulusal Kongresi. Afyon. 23-30 Mart 2003:6.
38. Derin D, Yazıcı A, Erkoç G. *Gizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemi elemanlarının incelenmesi*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11(3):174-182.
39. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci U S A. Sep 1;90 (17), 1993:7915-22.
40. Stahl W, Sies H. Introduction:*Reactive oxygen species*. Research Monographs, 2002:1-2.

41. Finaud J, Scislowski V, Lac G, Durand D, Vidalin H, Robert A ve ark. *Antioxidant status and oxidative stress in professional rugby players: evolution throughout a season*. Int J Sports Med 2006; 27: 87–93.
42. Jialal I, Fuller Cj. *Oxidized LDL and antioxidants*. Clin Cardiol. 16 (4 Suppl 1) 1993:I6-9.
43. Ünal D. *Serbest radikaller*, Sendrom, 1999: 68-80.
44. Dizdaroğlu M. *Mechansms of Oxidative DNA Damage; Lesion and Their Measurement*. Kluwer Academic Plenum Publihers. 1999; 302: 67 87.
45. Cheeseman KH, Slater TF. *An introduction to free radical biochemistry*. Br Med Bull. 49(3), 1993:481-93.
46. Akkuş T. *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Konya, Mimoza Yayınları, 1995: 1-80.
47. Halliwell B, Gutteridge JMC. "*Metabolism of transition metals in the human body*", *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Clarendon, 1989:111-150.
48. Özüğür K. Tip-2 diyabet tanısı alan hastalarda ilk altı aylık tedavinin oksidatif stres ve carbohydrate deficient transferrin (cdt) üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, 2007.
49. Öztürk M, Güzelhan Y, Sayar K, Tüzün Ü. *Yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda plazma malondialdehit ve glutatyon düzeylerinin araştırılması*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2001; 11: 155-9.
50. Bir LS, Demir S, Rota S. *Increased serum malondialdehyde levels in chronic stage of ischemic stroke*. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 208(1), 2006: 33-39.
51. Şıktar E. Hipertermik ve Hipotermik Su Sıcaklıklarında Yorucu Yüzme Egzersizi Yaptırılan Ratlarda L-Karnitin ve Termal Stresin Serbest Radikal Ve Antioksidan Düzeylerine Etkisi Doktora tezi. Ankara. 2008.

52. Onat T, Emerk K, Sözmen E.Y. *İnsan biyokimyası*, Ankara: Palme yayınları, 2002.
53. Pal YB. *Cellular defenses against damage from reactive oxygen species*. *Physiol Rev*,74,1994:139-62.
54. Tekkes Y. Streptozotisin ile diabe oluşturulmuş farelerde aspirin ve e vitamininin dokularda lipit peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş, 2006.
55. Ball S, Weindruch R, Walford L. *Antioxidants and immun response*. *J. Free radicals, Aging and Dejenervative Diseases*. 1986: 427 456.
56. Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, Nicotera T. *Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus*. *Lancet*, 347, 1996: 444-445.
57. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, London; Oxford University Press. 2001.
58. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. *Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease*. *Faseb J*, 17, 2003:1195–1214.
59. Dizdaroglu M. *Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin*. *Mutat Res*,75,1992: 331-342.
60. Halliwell B, Dizdaroglu M. *Free radicals and the oxidant/antioxidant balance* *J. Free Radical Res*. 1992:16: 75 87
61. Halliwell B. *Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?* *Lancet*. 344(8924), 1994:721-4.
62. Shacter E. *Quantification and significance of protein oxidation in biological samples*. *Drug Metab Rev*, 32, 2000: 307–326.
63. Berlett BS, Stadtman ER. *Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stres*. *J Biol Chem*, 272, 1997: 20313–20316.

64. Çakatay U, Kayalı R. *Protein oksidasyonunun klinik önemi*. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 35, 2004:140-149.
65. Ripine JE, Bast A, Lankharst. *Lipids I, and The Oxidative Strees Study Group: Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease*. J. Respir Crit Care Med, 156(26), 1997: 341- 347
66. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. *Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation*, J. Biochem; 286(35), 1992: 607 611.
67. Yapar K, Kart A, Karapehlivan M, Atakisi O, Tunca R, Erginsoy S, Cıtil M. *Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice*. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59, 2007: 121-128
68. Aruoma OI. *Deoxyribose assay for detecting hydroxyl radicals*, Methods Enzymol, 233, 1994:57-66.
69. Robertson RP, Harmon, J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. *Glucose Toxicity in Cell: Type II Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and The Glutathione Connection*. Diabetes, 52, 2003:581-587
70. Çolakoğlu S, Kırkalı G, Çolakoğlu M, Örmen M, Akan P. *Egzersizde E vitamini desteğinin oksidan stres ve dayanıklılık üzerine etkileri*, Klinik Gelişim, 11, 1998:412-415.
71. Finaud J, Scislowski V, Lac G, Durand D, Vidalin H, Robert A, et al: *Antioxidant status and oxidative stress in professional rugby players: evolution throughout a season*, Int J Sports Med, 27, 2006:87–93.
72. Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, Wilson MT. *Exercise, free radicals and oxidative stress*, Biochem Soc Trans, 30, 2002: 280-5.

73. Urso ML, Clarkson PM. *Oxidative stress, exercise and antioxidant supplementation*, Toxicology, 189,2000: 41–54.
74. Clarkson PM, Thompson HS. *Antioxidants: what role do they play in physical exercise and health?* Am J Clin Nutr, 72, 2000: 637–646.
75. Konig D, Wagner KH, Elmadfa I, Berg A. *Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress*. Exerc Immunol Rev, 7, 2001: 108–133.
76. Turgut A, Özgürbüz C, Azboy O, Akyüz F, İnal M, Göktürk E, Seber S. *Yüzücülerde aerobik ve anaerobik ağırlıklı yüklenmelerde oksidatif stresin karşılaştırılması*, Spor Hekimliği Dergisi, 1999: 341-10.
77. Günay M, tamer K, Cicioğlu İ, Şıktar E. *Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçüm Testleri*, Ankara 2017.
78. Memişoğulları R. *Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi*, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 2005;3:30-39.
79. Halliwell B. *Antioxidant characterization. Methodology and mechanism*. Biochemical Pharmacology 49(10), 1995:1341-1348.
80. Halliwell B, Gutteridge JM. *The antioxidants of human extracellular fluids*, Arch Biochem Biophys. 280(1) 1990:1-8.
81. Ekici L, Sağdıç O. *Serbest radikaller ve antioksidan gıdalarla inhibisyonu*, Gıda 2008;33(5):251-260.
82. Fridovich I. *Superoxide radical and superoxide dismutases*. Annual Review of Biochemistry, 1995, 64: 97-112.
83. Breckta A, Greenstock CL, Tambo M. *Advances on oxygen radicals, and radioprotectors*: Mavelli, I: Ratalio, G: *Enzymatic Protection Against Intracellular Oxidative Processes*, 1984: p. 65-80.

84. Harris ED, *Regulation of antioxidant enzymes*, J. Nutr, 122 (1992) 625-626.
85. Amorim AM, Gasques MD, Andreaus J, Scharf M. *The application of catalase for the elimination of hydrogen peroxide residues after bleaching of cotton fabrics*, Anais da Academia Brasileira de Ciencias, 2002, 74: 433-436.
86. Aoshima S, Fujisawa S, Kolsayashi A. *Changes in the sub-cellular distribution of free carnitine and its acyl derivatives in diabetic rat hearts following treatment with l-carnitine*. Jpn Heart J 1993; 34: 763-72.
87. Wheeler CR, Salzman JA, Elsayed NM, Omaye ST, Korte DW. *Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity*. Analytical Biochemistry 1990;184:193-199.
88. Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ, *Spor fizyolojisi ve performans ölçümü*, Gazi Kitabevi, Ankara, 2006.
89. Gülçin İ. *Determination of antioxidant activity, characterization of oxidative enzymes, and investigation of some in vivo properties of nettle (Urtica dioica)*, PhD Thesis, Atatürk University, 2002.
90. Garewal HS. *Antioxidants and disease prevention*. Florida: CRC Press LLC, 1997, pp 3-19.
91. Yalçın AS. *Antioksidanlar*. Klinik Gelişim 1998;11: 342-46.
92. Maher P, Lewerenz J, Lozano C, Torres JL. *A novel approach to enhancing cellular glutathione levels*, J Neurochem. 2008; 107: 690-700.
93. Ross D. *Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents* Pharmacol Ther 1988; 37: 231-249.
94. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. *Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance*, Proc Natl Acad Sci USA, 1996 93:3704-3709

95. Baskin SI, Salem H. *Oxidants, antioxidants and free radicals*, Washington DC: Taylor and Francis, 1997, pp 26-35.
96. Akkan AG, İÜ *Akılci ilaç Kullanımı Sempozyumu*, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul, 1999.
97. Carr AC, Zhu BZ, Frei B. *Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and alpha-tocopherol (vitamin E)*. Circ Res 2000; 87: 349-354.
98. Silalahi J. *Anticancer and health protective properties of citrus fruit components*. Asia Pac J Clin Nutr 2002; 11: 79-84.
99. Wayner DDM, Burton GW, Ingold KV. *The Antioxidant efficiency of vitamin C is concentrationdependent*. Biochim Biophys Acta, 1986: 884: 119-123.
100. Reiter RJ. *Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain*. FASEB J 1995; 9: 526-533.
101. Mehmetođlu İ. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. Yelken Basım Dağıtım, Konya, 2004:3. Baskı.
102. Soriani M, Pietraforte D, Minetti M. *Antioxidant potential of anaerobic human plasma: role of serum albumin and thiols as scavengers of carbon radicals*, Arch Biochem Biophys 1994; 312: 180-188.
103. Krinsky, NI. *Membrane antioxidants*. Ann N Y Acad Sci. 1988: 551:17-32.
104. Powers SK, Sen CK Part IV. *Antioxidant defenses. Physiological antioxidants and exercise training*. The Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise Amsterdam, Elsevier 2000:221-42.
105. Taş M, Kıyıcı F, Kishali NF. *Alp disiplini kayakçılarda 4 haftalık sürat egzersizlerinin nitrik oksit (no) seviyesine kronik etkisi*. Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 2008; 10: 34-41.

106. Clarkson PM, Thompson HS. *Antioxidants: what role do they play in physical exercise and health?* Am J Clin Nutr, 2000; 72: 637–646.
107. Vecchiet L, Di Lisa F, Peralisi G, Ripari P, Menabo R, Gamberardino MA, Siliprandi N. *Influence of l- carnitin administration on maximal physical exercise,* European Journal Of Applied Physiology Occupational Physiology 1990; 61: 486-490.
108. Quindry JC, Stone WL, King J, Broeder C.E. *The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress.* Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 1139–45.
109. Greathouse KL, Samuels M, Dimarco NM, Criswell DS. *Effects of increased dietary fat and exercise on skeletal muscle lipid peroxidation and antioxidant capacity in male rats.* Eur J Nutr, 2005; 44: 429-35.
110. Mercan U. *Toksikolojide serbest radikallerin önemi.* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi 2004;15: 91–6.
111. Osorio RAL, Christofani JS, Almeida VD, Picarro IC. *Swimming of pregnant rats at different water temperatures.* Comparative Biochemistry And Physiology Part A 2003;135; 605–61
112. Ramsay RR, Arduini A. *The carnitine acyltransferases and their role in modulating acyl-coa pools.* Arch Biochem Biophys 1993; 302: 307–14.
113. Reouche CJ. *Carnitine deficiency.* The Lancet 1990; 335: 631–2.
114. Terblanche SE. *The effects of exhaustive exercise on the activity levels of catalase in various tissues of male and female rats.* Cell Biol Int, 2000; 23: 749-53.
115. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Ji LL, Martin D, Herb RA, Dudley G. *Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscle,* Am J Physiol, 1994; 266: 375–80.

116. Ercan N, Fidancı UR. *Piyodermalı köpeklerde idrarda 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri*. Ankara Üniv Vet Fak Derg. 2012; 59: 163-168.
117. Golden MH and Ramdath D. *Free radicals in the pathogenesis of kwashiorkor*, Proc. Nutr. Soc., 46 1987: 53-68.
118. Gutteridge JM. *Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection*, Chem. Biol. Interact, 91 1994:133-140.
119. Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A. *Oxidants as stimulator of signal transduction*. Free Radic Biol Med 1997; 22:269-285
120. Packer L. *Oxidants, antioxidant nutrient and the athletes*. J Sports Sci. 1997;5: 353-363.
121. Vincent KR, Vincent HK, Braith RW, Lennon SL, Lowenthal DT. *Resistance exercise training attenuates exercise-induced lipid peroxidation in the elderly*. Eur J Appl Physiol. 2002; 87: 416-423.
122. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. *Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction*. Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Nagoya, Nagoya 466, Japan. 1979
123. Sedlak J, Lindsay Rh. *Estimation of Total, Protein-Bound, and Nonprotein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellman's Reagent*. Departments of Medicine and Pharmacology, University of Alabama at Birmingham, and Radioisotope Service, Veterans Administration Hospital, Birmingham, Alabama 35291, and Institute of Endocrinology SAV, Bratislava, Czechoslovakia. 1968.
124. Sun YI, W Larry, Oberley, L Ying. *A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase*. 1988.
125. Aebi H. *Catalase in Vitro*. Methods In Enzymology, Vol. 105, 1984.

126. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. *Oxidative DNA damage and disease: Induction, repair and significance*. Mutat. Res. 2004, 567, 1–61.
127. Elisabetta C, Tiziana S, Felicina B, Valeria R, Raffaella D, Daniela B, Manuela V, Maurizia D, Sara B, Giorgio Gilli. *Physical Activity, Lifestyle Factors and Oxidative Stress in Middle Age Healthy Subjects*. Int. J. Environ. Res. Public Health 2018; 15, 1152.
128. Alessandro Pingitore M.D, Giuseppina Pace Pereira Lima Ph.D, Francesca Mastorci Ph.D, Alfredo Quinones M.D, Giorgio Iervasi M.D, Cristina Vassalle Ph.D. *Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports*. Nutrition 31, 2015; 916–922.
129. Adem C. *Ginseng Uygulamasının Sedanterlerde ve Sporcularda Nitrik Oksit (No), Malondialdehit (Mda), Glutasyon (Gsh), Glutasyon Peroksidaz (Gshpx), Katalaz (Cat) ve Süperoksit Dismutaz (Sod) Üzerindeki Etkisi*. Doktora Tezi. 2009. Konya
130. Aslı D, Aylın A. *Egzersizle İndüklenen Oksidatif Strese E Vitamini Suplemanın Etkileri: Dost mu, Düşman mı?* Derleme. İstanbul Med J 2018; 19: 89-9
131. Çakır–Atabek H, Demir S, Pınarbaşı RD, et al. *Effects of different resistance training intensity on indices of oxidative stress*. J Strength Cond Res 2010; 24(9): 2491–2497.
132. Kostaropoulos IA, Nikolaidis MG, Jamurtas AZ, et al. *Comparison of the blood redox status between long distance and short distance runners*. Physiol Res 2006; 55(6): 611–616.
133. Songül D. *Akut Yorucu Egzersiz Yaptırılan Ratlarda Kan Ve Karaciğer Oksidan /Antioksidan Sistemler Üzerine Bilberry'nin (Yaban Mersini) Etkileri*. Doktora Tezi. 2014. Erzurum.

134. TC Vilela, PS Effting, GdosS Pedrosob, H Farias, L Paganini, HR Soratob, RT Nesib, VM de Andradea, RA de Pinhob. *Aerobic and strength training induce changes in oxidative stress parameters and elicit modifications of various cellular components in skeletal muscle of aged rats*. *Experimental Gerontology* 106, 2018; 21–27.
135. Selamoğlu S. *Aerobik ve anaerobik antrenmanların sporcuların savunma sistemi üzerine etkisi*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Doktora), İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2000.
136. Rahmana N, Gaenı AA, Hamedına MR. *Oxidative Stress responses in physical education students during 8 weeks aerobic training*. *Journal Of Sports Medicine Physical Fitness*. 2007;47, 1.
137. Chao WH, Askew EW, Robert DE, Wood SM, Perkins JB. *Oxidative stress in humans during work at moderate altitude*. *J Nutr* 1999;129: 2009-12.
138. Dernbach AR, Sherman WM, Simonsen JC, Flowers KM, Lamb DR. *No evidence of oxidant stress during high intensity rowing training*. *Journal of Applied Physiology*, 1993, 74(5): 2140-2145.
139. Dixon CB, Robertson RJ, Goss FL, et al. *The effect of acute resistance exercise on serum malondialdehyde in resistance-trained and untrained collegiate men*. *J Strength Cond Res* 2006; 20(3): 693–698.
140. Bloomer RJ, Goldfarb AH. *Anaerobic exercise and oxidative stress: A review*. *Can J Appl Physiol* 2004;29(3): 245–263.
141. Quindry, J. C., Stone, W. L., King, J. and Broeder, C. E. *The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress*, *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(7): 1139–1145.

142. Lekhi C, Gupta PH, Singh B. *Influence of exercise on oxidant stress products in elite Indian cyclists*. Br J Sports Med 2007; [Epub ahead of print]
143. Leeuwenburgh C, Heinecke JW. *Oxidative stress and antioxidants in exercise*. Current Medicinal Chemistry, 2001;8:829-838.
144. Düzova H, Emre MH, Karakoç Y, et al. *Orta ve yüksek düzeyde treadmill egzersizinin sıçanların kas ve eritrosit oksidan/antioksidan sistemine etkisi*. Journal of Inonu University Medical Faculty, 2006;13:1-5.
145. Ji, LL. *Antioxidant Enzyme Response to Exercise and Aging*. Med. Sci. Sports Exerc. 1993; 25:225-231.
146. Azizbeigi K, Stannard SR, Atashak S, Haghghi MM. *Antioxidant enzymes and oxidative stress adaptation to exercise training: comparison of endurance, resistance, and concurrent training in untrained males*. J Exerc Sci Fit 2014;12(1):1-6.
147. El Abed K, Rebai H, Bloomer RJ, Trabelsi K, Masmoudi L, Zbidi A, et al. *Antioxidant status and oxidative stress at rest and in response to acute exercise in judokas and sedentary men*. J Strength Cond Res 2011;25(9):2400-9.
148. Bogdanis GC, Stavrinou P, Fatouros IG, Philippou A, Chatzinikolaou A, Draganidis D, et al. *Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans*. Food Chem Toxicol 2013;61:171-7.
149. Ercan N, Fidancı UR. *Piyodermalı köpeklerde idrarda 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri*. Ankara Üniv Vet Fak Derg. 2012;59: 163-168.
150. Gutteridge JMC. *Free radicals in disease processes: A compilation of cause and consequence*. Free Radic Res Commun. 1993;19(3): 141-158.

151. Griending KK, Fitz GA. *Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies*. *Circulation*, 2003;108: 2034-2040.
152. Mehta M, Basalingappa K, Griffith J, Andrade D, Babu A, Amreddy N, Muralidharan R, Gorospe M, Herman T, Ding WQ, Ramesh R, Munshi A. *HuR silencing elicits oxidative stress and DNA damage and sensitizes human triple-negative breast cancer cells to radiotherapy*. 2016 *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.11706.
153. Ameer K. *Avocado as a Major Dietary Source of Antioxidants and Its Preventive Role in Neurodegenerative Diseases*. *Advances Neurobiology*. 2016;12: 337-354.
154. Viskupicova J, Blaskovic D, Galiniak S, Soszyński M, Bartosz G, Horakova A, Sadowska-Bartos IL. *Effect of high glucose concentration on human erythrocytes in vitro*. *Redox Biology*. 2015.5: 381–387.
155. Lucas ML, Carraro CC, Belló-Klein A, Kalil AN, Aerts N. *Oxidative stress in carotid arteries of patients submitted to carotid endarterectomy. The role of aging process*. *Acta Cirurgica Brasileria*. 2016;31(8): 564-568.
156. Yılmaz İ. *Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres*. İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya. 2010;17 (2) 143-153.
157. Kaya G. *Tıbbi Bitki Rezervi Olarak Orman Kaynaklarının Gelecek Değerinin Belirlenmesinde Kullanılan P&P Modelinin İrdelenmesi*. ZKÜ Bartın Orman Fakültesi Dergisi. 2006; 8:9.
158. Baytop, T. *Rheum ribes L.* In T. Baytop (Ed.). *Therapy with medicinal plants in turkey* (Vol. 1, pp. 319–320). Istanbul: Nobel Tıp Publication Press. 1999.
159. Andiç S, Tunçtürk Y, Ocak E, Köse S. *Some chemical characteristics of edible wild Rhubarb species (Rheum ribes L.)* *Res. J. Agric. Biol. Sci.* 2009;5:973–977.

160. Octay M, Yildirim A, Bilaloglu V, Gulcin I. *Antioxidant activity of different parts of isgin (Rheum ribes L)* Asian J. Chem. 2007;19:3047–3055.
161. Haraguchi H, Saito T, Ishikawa H, Kataoka S, Tamura Y, Mizutani K, Date H. *Antiperoxidative components in Thymus vulgaris*. Planta Med. 1996;62:217–221. [PubMed]
162. Mousa-Al-Reza Hadjzadeh, Ziba Rajaei, Zakieh Keshavarzi, Mohsen Ghasem Shirazi, and Vahedeh Toosi. *Effect of aqueous extract of Rheum ribes on cisplatin-induced nephrotoxicity in rat*. J Pharm Bioallied Sci. 2013; 5(4): 309–313.
163. Maryam Zahedi, Mohammad Reza Hojjati, Hossein Fathpour, Zahra Rabiei, Zahra Alibabaei, and Arezoo Basim. *Effect of Rheum Ribes Hydro-Alcoholic Extract on Memory Impairments in Rat Model of Alzheimer's Disease*. Iran J Pharm Res. 2015; 14(4): 1197–1206.
164. Small S, Mayeux R. *Alzheimer disease and related dementias*. In: Rowland LP, editor. Merritt's Neurology. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 771–776.
165. Amiri N, Shafagha A, Salimi F. *Screening of the Essential Oil, Hexane Extract, Chemical Composition, Antioxidant Activity, and Antimicrobial Acitivity of the Flower Rheum ribes L. from Iran*. Journal Of Essential Oil Bearing Plants. 2015; 1108-1115.
166. Tanrikut SE, Ceken B, Altas S, Pirinccioglu M, Kizil G, Kizil M. *Dna Cleavage Protecting Activity And In Vitro Antioxidant Potential Of Aqueous Extract From Fresh Stems Of Rheum Ribes*. 2015; 461-472.
167. Brown SJ, Child RB, Day SH, Donnelly AE. *Indices of skeletal muscle damage and connective tissue breakdown following eccentric muscle contractions*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1997;75(4):369-74.

168. Finaud J, Lac G, Filaire E. *Oxidative stress: relationship with exercise and training*. Sports Med. 2006;36, 327-58.
169. Tsai K, Hsu TG, Hsu KM, Cheng H, Liu TY, Hsu CF, et al. *Oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes induced by massive aerobic exercise*. Free Radical Biol Med 2001;31(11):1465-72.
170. Nikolaidis MG, Kyparos A, Dipla K, Zafeiridis A, Sambanis M, Grivas GV, et al. *Exercise as a model to study redox homeostasis in blood: the effect of protocol and sampling point*. Biomarkers 2012;17(1):28-35.
171. Aoi W, Naito Y, Takanami Y, Kawai Y, Sakuma K, Ichikawa H, et al. *Oxidative stress and delayed-onset muscle damage after exercise*. Free Radic Biol Med 2004;37(4):480-7.
172. Mousa-Al-Reza Hadjzadeh, Ziba Rajaei, Zakieh Keshavarzi, Mohsen Ghasem Shirazi, and Vahedeh Toosi. *Effect of aqueous extract of Rheum ribes on cisplatin-induced nephrotoxicity in rat*. J Pharm Bioallied Sci. 2013; 5(4): 309–313.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<p>Adı Soyadı: Yavuz AKKUŞ Doğum tarihi: 21.11.1981 Doğum yeri: Erzurum Medeni hali: Evli Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı. Tel: 0536 368 50 77 Faks: E-mail: yavuz.akkus25@gmail.com</p>
Eğitim
<p>Lise: Atatürk Lisesi (1999) Lisans: Atatürk Üniversitesi K.K.E Fakültesi (2005) Yüksek lisans: Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi. Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu. Hareket ve Antrenman Ana Bilim Dalı (2014) Doktora: Atatürk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı (2018)</p>
Yabancı Dil Bilgisi
<p>İngilizce: İELTS (60), YÖK DİL (66.250) Almanca: Rusça:</p>
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
<p>.....</p>
İlgi Alanları ve Hobiler
<p>15 YIL ATLETİZM BRANŞINDA ELİT DÜZEYDE UĞRAŞTI. İYİ DERECEDE BASKETBOL, VOLEYBOL, FUTBOL, TENİS, MASA TENİSİ BİLİYOR</p>

EK 2. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1800039942
Konu : HADYЕК Kararı.

31.01.2018

SPOR BİLİMLERİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 08.01.2018 tarihli ve 70400699-000-E.1800006691 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 25.01.2018 tarih ve 1 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 7 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYЕК Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 25.01.2018

Toplantı Sayısı : 1

KARAR N0 7: Atatürk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Dekanlığı, Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümü, Beden Eğitimi ve Spor Öğretimi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Elif ŞIKTAR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "**Düzenli Aerobik Egzersiz Yapan Ratlarda Işğın (*Rheum Ribes*) Otunun Oksidatif Stres, Antioksidan Enzim Seviyeleri, Proteinler, Yağ Metabolizması ve Bazı Hormon Düzeyleri Üzerine Etkisi**" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Spor Bilimleri Fakültesi Dekanlığının 08.01.2018 tarih ve 70400699-000-E.1800006691 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğuna, çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ

Kurul Başkanı

Ek : HADYЕК Sonuç Raporu. 1 Adet

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#!birim=veteriner-fakultesi>
Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr

