

**AKUT YORUCU EGZERSİZ YAPTIRILAN
RATLARDA KAN VE KARACİĞER
OKSİDAN /ANTİOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE
BILBERRY'NİN (YABAN MERSİNİ) ETKİLERİ**

Songül DOĞANAY

Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Serap YILDIRIM

Doktora Tezi - 2014

**T.C.
ATATÜR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AKUT YORUCU EGZERSİZ YAPTIRILAN RATLARDA
KAN VE KARACİĞER OKSİDAN /ANTİOKSİDAN
SİSTEMLER ÜZERİNE BILBERRY’NİN (YABAN
MERSİNİ) ETKİLERİ**

Songül DOĞANAY

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Serap YILDIRIM**

**ERZURUM
2014**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT YORUCU EGZERSİZ YAPTIRILAN RATLARDA KAN VE
KARACİĞER OKSİDAN /ANTIOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE
BILBERRY’NİN (YABAN MERSİNİ) ETKİLERİ**

Songül DOĞANAY

Tez Savunma Tarihi : 28.11.2014

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Serap YILDIRIM (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Abdulkadir YILDIRIM (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ebru BEYTUT (Erzincan Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Deniz ÜNAL (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Tuncer NACAR (Atatürk Üniversitesi)

Onay

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


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM- 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLOLAR DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Karaciğerin Anatomi ve Fizyolojisi.....	4
2.1.1. Karaciğerin Anatomisi	4
2.1.2. Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi	6
2.1.3. Karaciğerin Damar ve Lenf Sistemleri	8
2.1.3.1. Hepatik Arterler	8
2.1.3.2. Hepatik Venler	8
2.1.4. Karaciğerin Görevleri	11
2.1.4.1. Kanın Filtrasyonu ve Depolanması.....	11
2.1.4.2. Karaciğerin Metabolik İşlevleri	12
2.1.4.3. Vitaminlerin Depo Edilmesi	16
2.1.4.4. Kan Pıhtılaşması ile Karaciğerin İlişkisi	17
2.1.4.5. Karaciğerin Safra Yapımındaki Görevi	17
2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	18
2.2.1. Serbest Radikaller	18
2.2.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres	20
2.2.3. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri	22

2.2.3.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkisi.....	22
2.2.3.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkisi	22
2.2.3.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler Ve DNA Üzerine Etkisi.....	23
2.2.4. Serbest Radikal Reaksiyonlarını Etkileyen Koşullar	23
2.2.4.1. Eksojen Faktörler	23
2.2.4.2. Endojen Faktörler	25
2.2.5. Malondialdehit (MDA)	26
2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	28
2.3.1. Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	28
2.3.1.1. Süperoksid Dismütaz (SOD)	28
2.3.1.2. Katalaz	29
2.3.1.3. Glutasyon peroksidaz ve Glutasyon Redüktaz	30
2.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	31
2.3.2.1. Glutasyon (GSH).....	31
2.3.2.2. Enzimatik Olmayan Diğer Antioksidanlar	32
2.4. Egzersiz.....	37
2.4.1. Aerobik Egzersiz.....	38
2.4.2. Anaerobik Egzersiz.....	38
2.4.3. Egzersiz Sırasında Kullanılan Enerji Sistemleri	38
2.4.3.1. ATP (Adenozin Trifosfat).....	39
2.4.3.2. Laktik Asit Sistemi	39
2.4.3.3. Aerobik Glikoz Sistemi	40
2.4.4. Dinlenme ve Egzersiz Süresince Enerji Kullanımı.....	41
2.4.5. Dinlenmede Enerji Metabolizması	42
2.4.6. Egzersizde Enerji Metabolizması	42

2.4.6.1. Kısa Süreli Yüksek Efor Gerektiren Egzersizlerde Enerji.....	43
2.4.6.2. Uzun Süreli Egzersizlerde Enerji.....	43
2.4.7. Egzersizin Vücuttaki Etkileri.....	44
2.4.8. Egzersiz ve Solunum Sistemi	44
2.4.9. Egzersiz ve Dolaşım Sistemi	45
2.4.10. Egzersiz ve Kan	45
2.4.11. Egzersiz ve Serbest Radikaller	46
2.5. Yaban Mersini (Lıkapa, Vaccinum Myrtillus, Bilberry, Ayı Üzümü,.....	49
2.5.1. Yaban Mersininin Besin Değeri	51
2.5.2. Sağlık Açısından Önemi ve Faydaları	52
3. MATERYAL VE METOT.....	54
3.1. Deney Hayvanları ve Egzersiz Protokolü.....	54
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	55
3.3. Bilberry (Yaban Mersini) Ekstresinin Hazırlanması	56
3.4. Antioksidan Kapasitesinin Ölçümü İçin Numunenin Hazırlanması.....	56
3.5. Toplam Fenolik Madde Tayini	57
3.6. Demir (III) İndirgeme / FRAP Yöntemi ile Antioksidan Kapasite Tayini	58
3.7. DPPH* Radikal Temizleme Aktivitesi	59
3.8. Numunelerin Hazırlanması	60
3.9. Malondialdehit (MDA) Ölçümü	61
3.10. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Aktivitesi Ölçümü	62
3.11. Glutasyon (GSH) Ölçümü	63
3.12. Protein Ölçümü	64
3.13. İstatistiksel Analiz.....	64
4. BULGULAR.....	65

4.1. Serum GSH Değerleri.....	66
4.2. Serum GPx Aktivitesi	67
4.3. Serum MDA Değerleri.....	68
4.4. Karaciğer Dokusunda Ölçülen GSH Değerleri.....	69
4.5. Karaciğer Dokusunda Ölçülen GPx Aktivitesi.....	71
4.6. Karaciğer Dokusunda Ölçülen MDA Değerleri	72
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	84
KAYNAKLAR	85
EKLER	106
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	106
EK 2. YÖNETİM KURULU KARARI.....	107
EK 3. ETİK KURUL ONAY FORMU	108

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim, değerli bilgi ve katkıları ile tez çalışmamı yöneten, tezimin her aşamasında yanımda olan ve desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Serap YILDIRIM'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim süresince yetişmemde değerli katkıları olan, Fizyoloji Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa GÜL'e ve Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Tuncer NACAR'a, tez çalışmamın biyokimyasal analizleri ve istatistiksel açıdan değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a, tezin biyokimyasal analizlerinin çalışılması esnasında yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı Uzman Dr. Esra LALOĞLU ve Araştırma Görevlisi Elvin ALİYEV'e, Yaban Mersini'nin toplanması ve ekstrenin hazırlanması aşamasında yardımcı olan Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Arzu ŞAHİN'e, deneysel çalışmaların yürütülmesi ve numunelerin toplanması aşamasında yardımcı olan Sayın Delali CAMGÖZ'e, bu çalışmayı 2012/39 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, lisansüstü eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Başhemşiresi Sayın Halime GÖZÜBÜYÜK ve yardımcılara, bu süreçte sabır ve özveri ile hep yanımda olan tüm sevdiklerime ve son olarakta maddi, manevi desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen başta annem Gülhanım DOĞANAY'a ve sevgili aileme en içten duygularıyla teşekkürü bir borç bilirim.

Songül DOĞANAY

ÖZET

Akut Yorucu Egzersiz Yaptırılan Ratlarda Kan ve Karaciğer Oksidan /Antioksidan Sistemler Üzerine Bilberry'nin (Yaban Mersini) Etkileri

Amaç: Bu çalışmada, ratların kan ve karaciğer dokularında akut yorucu egzersize bağlı oluşan oksidatif stresin azaltılmasında güçlü bir antioksidan olan bilberry (yaban mersini) ekstresinin herhangi bir etkisinin olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: 27 adet Spraque-Dawley cinsi erkek rat kontrol, egzersiz, bilberry ve bilberry+egzersiz grubu olmak üzere dört (4) gruba ayrıldı. Bilberry ekstresi her bir rata 100 mg/kg/gün dozunda günde bir kez gavaj yoluyla verildi. Kan ve karaciğer dokuları alınmadan önce ratlara 0 eğimde 25 m/dk (1.5 km/h) hızda yaklaşık 1 saat veya tükeninceye kadar koşu bandında koşturularak hemen sonrasında doku örnekleri uygun şekillerde alınarak MDA ve GSH düzeyleri ile GPx aktiviteleri ölçüldü.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilberry, egzersiz ve bilberry+egzersiz gruplarının serum GSH düzeyleri ve GPx aktivitelerinde anlamlı bir değişiklik belirlenmezken; ancak serum MDA düzeylerinin önemli oranda azaldığı görüldü. Karaciğer dokusunda GPx aktivitesinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilberry grubu ve bilberry+egzersiz grubunda anlamlı olarak arttığı, karaciğer GSH seviyesinin ise bilberry+egzersiz grubunda anlamlı olarak arttığı, buna karşılık MDA konsantrasyonunun önemli düzeyde değişmediği görüldü.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları bilberry ekstresi uygulamasının akut yorucu egzersiz yaptırılan ratlarda karaciğer GPx aktivitesi ve GSH düzeylerini etkileyerek artışa sebep olması nedeniyle, oluşacak oksidatif hasara karşı antioksidan koruma sağlayabileceğini göstermektedir. **Anahtar Kelimeler:** Antioksidanlar, akut yorucu egzersiz, bilberry, glutatyon, glutatyon peroksidaz, malondialdehit

ABSTRACT

The effects of bilberry on blood and liver oxidative and antioxidative systems of Sprague-Dawley rats following acute exhaustive exercise

Aim: In this study it is aimed to determine whether there is an antioxidant effect of bilberry extract against oxidative stress appearing on blood and liver tissues of rats following acute exhaustive exercise.

Material and method: 27 Sprague-Dawley male rats were divided into four groups: control, exercise, bilberry and bilberry+exercise group. 100 mg/kg/daily dose of bilberry extract was given to each rat using the gavage method. Before taking blood and liver tissue samples, the rats were made to run on a treadmill, with no slope, for approximately one hour at 25 m/minute (1.5km/h) or until they were exhausted. Samples were taken immediately and MDA, GSH levels and GPx activities were measured.

Results: Compared to the control group, it was observed that GSH serum levels and GPx activities in bilberry, exercise and bilberry+exercise groups did not change significantly. However there was a significant decrease in MDA serum level in these groups. Compared to the control group, liver GPx activities were increased in bilberry and bilberry+exercise groups and the liver GSH level only increased in the bilberry+exercise . The change in liver GSH level in the bilberry+exercise group was considerable, but the MDA concentration did not change significantly.

Conclusion: As a result, it can be said that bilberry extract provides antioxidant protection against oxidative damage, due to augmenting liver GPx activities and GSH enzyme levels when applied to Sprague-Dawley rats before they undertake acute exhaustive exercise.

Key Words: Antioxidants, acute exhaustive exercise, bilberry, glutathione, glutathione peroxidase, malondialdehyd

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A_VO₂	: Arteriyovenöz oksijen farkı
ADP	: Adenozin difosfat
ATADEM	: Atatürk üniversitesi tıbbi deneysel uygulama ve araştırma merkezi
ATP	: Adenozin trifosfat
°C	: Santigrat
CAT	: Katalaz
cc	: Santilitre
CP	: Kreatin Fosfat
dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DPPH	: 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil radikal süpürme kapasitesi
DTNB	: 5,5'ditiyobis-2-nitrobenzoik asit
ELISA	: Enzim immünotest (Enzyme-linked immunosorbent assay)
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
FRAP	: Demir indirgeme antioksidan kapasitesi
g	: Gram
GPx	: Glutatyon peroksidaz
GR	: Glutatyon redüktaz
GSH	: Glutatyon
GSSG	: Glutathione disulfit
GST	: Glutatyon -S- transferaz
H₂O	: Su
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
KCl	: Potasyum klorür

km/h	: Kilometre / saat
m/dk	: Metre / dakika
MDA	: Malondialdehit
µl	: Mikrolitre
mg / kg	: Miligram / kilogram
ml	: Mililitre
MPA	: Metafosforik asit
NaCl	: Sodyum klorür
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO₂	: Azot dioksit
O₂^{•-}	: Süperoksit radikali
O₃	: Ozon
•OH	: Hidroksil
OF	: Ozmotik frajilite
ORAC	: Oksijen radikal absorbans kapasitesi (Oxygen Radical Absorbans Capacity)
PHGPx	: Fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz
POD	: Peroksidaz
RES	: Retiküloendotelyal sistem
RNA	: Ribonükleik asit
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SO₂	: Kükürt dioksit

SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TAS	: Totan antioksidan seviye
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TBARS	: Tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri
TNB	: 5-tiyo-2-nitro benzoik asit
TOS	: Total oksidan seviye

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Serbest Radikal Oluşum Mekanizması ⁴⁴	19
Şekil 2.2. Oksidatif stres oluşumu ve etkileri	21
Şekil 2.3. Oksidatif DNA hasarının belirteci olan 8-Hydroxy-deoxyguanosine	23
Şekil 2.4. Lipit peroksidasyonunun kimyasal yolu.....	27
Şekil 2.5. GSH oluşum mekanizması ve GPx'in GSH üzerine etkisi	31
Şekil 2.6. Yaban Mersininin olgunlaşmış görünümü	49
Şekil 3.1. Dört yollu rat koşu bandı.....	54
Şekil 3.1. Toplam polifenol için Gallik asit standart çalışma grafiği	58
Şekil 3.2. Troloks standart çalışma grafiği	59
Şekil 3.3. DPPH radikali temizleme aktivitesi tayinleri sonucu elde edilen SC ₅₀ değerleri	60
Şekil 4.1. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat serum örneklerine ait GSH düzeyleri.	66
Şekil 4.2. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat serum örneklerine ait GPx düzeyleri	67
Şekil 4.3. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat serum örneklerine ait MDA düzeyleri	68
Şekil 4.4. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat karaciğer homojenatlarına ait GSH düzeyleri.....	70
Şekil 4.5. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat karaciğer homojenatlarına ait GPx düzeyleri	71
Şekil 4.6. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat karaciğer homojenatlarına ait MDA düzeyleri	72

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Toplam fenolik madde tayininde yapılan işlemler	57
Tablo 3.2. FRAP yönteminde yapılan pipetleme işlemleri	58
Tablo 3.3. MDA ölçümü aşamaları.....	62
Tablo 4.1. Çalışma gruplarındaki ratların vücut ağırlıkları.....	65
Tablo 4.2. Çalışma gruplarında ölçülen serum GSH, GPx ve MDA değerleri.....	65
Tablo 4.3. Çalışma gruplarında ölçülen karaciğer dokusu GSH, GPx ve MDA değerleri	69

1. GİRİŞ

İskelet kaslarının kasılması sonucunda üretilen, bazal düzeyin üzerinde enerji harcamayı gerektiren hareketlere egzersiz denir. Egzersiz, planlı, istemli, fiziksel uygunluk gibi unsurları geliştirmeyi planlayan sürekli aktivitelerdir.¹ Egzersizin sağlık üzerine birçok yararlı etkisi olmasının yanı sıra,² egzersiz sırasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve serbest radikal üretiminin özellikle şiddetli egzersiz sırasında arttığına, kas, karaciğer, kan ve diğer dokularda oksidatif hasarın oluştuğuna dair pek çok bulgu mevcuttur.³⁻⁵

Egzersiz sırasında meydana gelen en belirgin biyolojik değişim, oksijen tüketim oranının artmasıdır.⁶ Oksijen tüketimindeki artışa paralel olarak serbest radikal üretimi hızlanmaktadır.⁷ Egzersizin yoğunluğu ne kadar yüksek olursa, serbest radikal oluşumu da o kadar fazla olmaktadır.⁸ Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ciddi şekilde antioksidan savunmayı engelleyerek, hücrel homeostazın değişmesine neden olabilir ve böylece lipitleri, proteinleri ve nükleik asitleri etkileyen farklı hücrel hasarlara neden olan oksidatif stresi başlatabilir.^{9, 10} ROS türlerinin üretimindeki artış, metabolik sızıntı veya kaçak olarak da tanımlanıp, beraberinde mitokondride süperoksit ve hidrojen peroksit üretimindeki artışa sebep olur.⁶ Egzersiz sırasında oluşan oksidan ve antioksidan molekül düzeyi egzersizin şiddeti ve süresine göre değişim gösterir.³ Akut egzersiz; kas doku hasarı, membranlarda lipit peroksidasyonu ve serbest radikal oluşumuna yol açar.⁷ Ağır ve uzun süreli egzersizlerde hasar yapıcı oksidan sistem daha fazla aktive olurken, düzenli ve kısa süreli submaksimal egzersizler, antioksidan sistemleri daha fazla aktive etmektedir.^{11,12}

Serbest radikaller, enzimatik ve nonenzimatik antioksidan mekanizmalarla etkisiz hale getirilirler.¹³ Vücutta doğal metabolik yollarla serbest radikaller oluşmaktadır. Bununla birlikte radikal parçalayan antioksidan sistemlerle serbest

radikaller ortadan kaldırıldığından, fizyolojik şartlarda herhangi bir sitotoksosite ortaya çıkmaz. Ancak bu işleyişin radikaller lehine bozulduğu durumlarda bir dizi patolojik olaylar ortaya çıkmaktadır.¹⁴

Egzersiz sırasında serbest oksijen radikallerinin seviyesinde artış, hücrelerin savunma kapasitesindeki antioksidanları geçmesi halinde, lipid peroksidasyonunun olduğu düşünülmektedir. Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan maddelerden biri olan malondialdehid (MDA) oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Oluşan MDA miktarının egzersizin şiddet ve süresiyle orantılı olarak arttığı düşünülmektedir.¹⁵

Egzersiz, ROS ve antioksidanlar arasında oksidatif stres olarak adlandırılan bir dengesizlik oluşturur.¹⁶ Fiziksel egzersizler sırasında oluşabilecek oksidatif hasarın boyutu sadece serbest radikal üretimi ile değil aynı zamanda antioksidanların savunma kapasitesi tarafından da belirlenmektedir.¹⁷ Egzersiz sırasında üretilen ROS'a karşı hücresel seviyede etkili antioksidan enzimler arasında SOD (süperoksit dismutaz), CAT (katalaz), GPx (glutasyon peroksidaz) ve GST (glutasyon -S- transferaz) bulunmaktadır.^{17, 18} Akut yorucu egzersizin bu antioksidan enzimlerin aktivitelerini olumsuz olarak etkileyebileceği belirtilmektedir.^{19, 20} Ancak egzersiz belirli şiddette ve düzenli olarak yapıldığında antioksidan savunmayı kuvvetlendirmektedir.^{9, 21}

Tükettiğimiz sebze, meyve ve tahıllarda yaklaşık 8000'den farklı fitokimyasal vardır. Bitkilerde denge halinde bulunan çok sayıdaki bu fitokimyasalların yapay olarak taklit edilmesi zordur.¹⁰ Bir çok sebze ve meyvelerde bulunan ve çok güçlü antioksidan kapasiteye sahip olan flavonoidlerin, polifenollerin doğal yollardan oluşan en büyük gruplarından biri olduğu pek çok araştırmada gösterilmiştir.^{22, 23} Antioksidan, antimikrobiyal, antiviral ve antibakteriyel özelliklere sahiptirler.²³ Flavonoidler, polifenolik bileşikler grubundan olup bütün bitkilere dağılmış durumdadır. Serbest

radikal yakalama gibi sayısız aktiviteye sahip özellikleri nedeniyle dikkatlerin flavonoidler üzerinde toplanmasına neden olmuştur.²⁴ Çeşitli bitkisel kaynaklı besin ve içeceklerde olduğu gibi bilberry (yaban mersini) de flavonoidlerden oldukça zengindir. Yaban Mersini diğer sebze ve meyvelerden daha fazla antioksidan kapasiteye sahiptir.²²,²⁵ Yaban mersini ekstrelerinde bulunan fenolik bileşikler insanda düşük dansiteli lipoprotein ve lipozom oksidasyonunu inhibe ederler.²⁶ Bu bitkinin antioksidan özelliklerinin yanı sıra kan basıncını, serum glikoz ve serum lipid düzeyini kontrol edici etkisi bulunmaktadır.²⁷ Yapılan çalışmalarda üriner antiseptik,²⁸ antidiyabetik ve antikanser etkilerinin yanı sıra²⁹ karaciğer hastalıklarının geleneksel tedavisinde de kullanıldığı belirtilmiştir.³⁰ Üç hafta boyunca günlük Yaban mersini tüketimi, sigara içenlerin kan lipid hidroperoksit düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.²⁴ Bu meyvenin tüketilmesinin yaşla ilişkili olan fizyolojik ve fonksiyonel bozuklukları yavaşlattığı yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir.¹⁶

Bu çalışmada akut yorucu egzersiz yaptırılan ratların karaciğer ve serum dokusundaki bazı oksidatif stres parametreleri üzerine yaban mersini ekstresinin antioksidan etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla karaciğer homojenatı ve serum dokusu örneklerinde MDA ve glutatyon (GSH) seviyeleri GPx aktiviteleri ölçüldü ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Anatomi ve Fizyolojisi

Gastrointestinal kanal ağızdan anüse kadar uzanan kesintisiz bir tüp gibidir.^{31, 32} Sindirim kanalı vücuda su, elektrolitler, vitaminler ve besinleri sürekli olarak sağlar.^{33, 34} Bu işlev gerçekleşirken alınan besinler hem gastrointestinal sistemin kendisinden hem de kanala drene olan pankreas, safra kesesi ve tükürük bezleri gibi organlardan gelen çeşitli salgularla karıştırılır. Benzer şekilde bağırsaklar, besinlerin parçalayıcı salgularla karıştırılmasını ve gastrointestinal sistem boyunca ilerlemesini sağlayan çeşitli motilite kalıpları da gösterir. Sonuçta emilemeyen besin artıkları, hücre döküntüleri ve lipitte eriyebilen metabolik son ürünler birlikte idrardan çok, safrayla vücuttan atılır. Bu işlevlerin tamamı besinlerin alınmasını takiben iyi bir uyum içinde düzenlenir.³²

Karaciğer sindirim kanalından gelen karbonhidratların, proteinlerin, yağların, hormonların ve yabancı kimyasalların metabolize edilmesi, kanın filtrasyonu ve depolanması, safranin oluşumu, vitaminlerin ve demirin depolanması, pıhtılaşma faktörlerinin yapımı gibi görevleri üstlenen yardımcı sindirim organıdır.³³

2.1.1. Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer karın boşluğunun en üst kısmında yer alır. Hemen hemen tamamen sağ hipokondrium ile, epigastriyumun bir bölümünü ve sol hipokondriyumu işgal eden vücudun en büyük glandüler organ kadınlarda erkeklerden biraz daha küçük olup yetişkin bireylerde 1000-2500 g ağırlığındadır.³²⁻³⁸ Karaciğer erişkinlerde vücut ağırlığının % 2' sini oluşturmaktadır. Normal uzunluğu 20-25 cm, yüksekliği ise 14-17 cm, önden arkaya doğru genişliği 10-14 cm dir. Gevrektilir, elastikiyet ve plastibilite özelliği vardır.³⁹ Vücut ağırlığına göre karaciğer oranı fetüste daha fazladır. Sindirim kanalının dışında yer alıp, salgısını sindirim kanalına boşaltmaktadır. Kırmızımtırak kahverengi olan karaciğer, dalaktan sonra ikinci sırada rüptürabl bir organdır.

Damardan zengin olan karaciğerde yırtılmalar sonucunda ciddi kanamalar meydana gelir.^{40, 41}

Karaciğerin iki kenarı ve iki yüzü vardır. Diyafragma temas eden yüzüne facies diaphragmatica, karında bulunan, organlarla komşuluk yapan yüzüne ise facies visceralis denir. Facies visceraliste organların izleri görülmektedir. Facies diaphragmatica oldukça büyük ve düzgün bir yapıya sahiptir. Büyük bir bölümü peritonla kaplıdır. Sadece çok az bir kısmı peritonsuz olup gevşek bağ dokusuyla diyafragmaya bağlanır. Bu alana area nuda denir. Bu iki yüz aşağıda ve önde margo inferior ve orta hat hizasında incisura ligamentum teretis ile birleşir.^{39, 41}

Karaciğerin aşağıya, arkaya ve sola bakan visseral yüzde H şeklinde oluklar bulunmaktadır. H kemeri, porta hepatis (portal fissür, karaciğer kapısı) olarak adlandırılan transversal bir oluk tarafından oluşturulur. Porta hepatis karaciğere girip çıkan yapılar olan vena portae hepatis, arteria hepatica propria, ductus hepaticus dexter et sinister, ductus hepaticus communis yer almaktadır. H'nin sağ-sol kolları ise sağ sagittal oluk ve sol sagittal yarıklar tarafından oluşturulur.^{39, 41, 42}

Facies diaphragmatica'dan bakıldığında karaciğerin lobus hepatis dexter ve lobus hepatis sinister olmak üzere iki lobu vardır. Bu iki lobu birbirine ligamentum falciforme hepatis ayırmaktadır. Visseral yüzde bulunan H şeklinde organize olmuş yarıklar ve oluklar karaciğeri dört loba ayırmaktadır. Sağ sagittal oluğun sağ tarafında kalan loba lobus hepatis dexter, sol sagittal yarığın sol tarafında kalan loba lobus hepatis sinister denir. H kollarının ara kısmında da önde bulunan kısım lobus quadratus, arkada bulunan kısım lobus caudatus' tur. İntraperitoneal bir organ olan karaciğer, peritoneal ve ventral mezenter orjinli bağlara sahiptir.^{39, 41, 42}

Diaphragmatik yüzde görülen, diaphragma ile karaciğer arasında rontal plan boyunca uzanan bağ ligamentum coronariumdur. Ligamentum coronarium, sağ ve solda

triangular bağlar olarak uzanır. Visseral yüzdeki özel yarıktan başlayıp ligamentum falciform' un alt serbest kenarı boyunca uzanan ve göbeğe kadar ulaşan bağ ligamentum teres hepatis adı verilir. Karaciğer hücreleri, sinüzoidlere boşalan vena portae ve vena hepatica propria ile beslenmektedir. Bu ven ve arter içerisinde olası bakteri ve toksinler buradaki Kupffer hücreleri (RES makrofajları) tarafından fagosite edilerek sistemdeki dolaşımdan atılırlar. Safra kaniliküllerine sekrete edilen safra, lobulusların köşeleri arasındaki Kiernan aralığı (glisson üçgeni)'nda bulunan ductus inter lobularis'e akar. Karaciğeri örten peritonun altında fibrosa perivascularis (Glisson kapsülü) yer almaktadır.^{41, 42}

2.1.2. Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi

Karaciğer sağ lob, sol lob ve iki merkezi lobdan oluşur. Sağ lob üzerinde bir kolik kısmı, bir böbrek kısmı ve bir duodenum kısmı vardır. Mide kısmı ve yemek borusu kısmı ise sol lob üzerindedir. Karın boşluğuna ligamanlarla asılıdır.³⁶

Karaciğerin işlevsel birimi birkaç milimetre uzunluğunda 0.8-2 mm çapında ve silindirik yapıda olan karaciğer lobülüdür. İnsan karaciğerinde 50.000-100.000 adet lobül bulunur.³² Karaciğer lobülleri, hepatik venlere, oradan da vena kavaya boşalan bir santral ven etrafındaki yapılardan oluşur. Lobül bir tekerleğin çubuklarına benzer şekilde santral venden etrafa doğru uzanan hepatik hücresel plaklardan yapıldır.³³ Her hepatik lobülde hepatik hücre tabakaları genellikle bir hücre kalınlığındadır. Hepatik arter kanı sinüzoidlere de girer. Santral venler, inferior vena cavaya akan hepatik venleri oluşturmak üzere birleşirler. Portal venülden santral hepatik vene karaciğer lobülü boyunca kanın ortalama geçiş zamanı 8.4 saniyedir.³²

Hepatik hücrelere ek olarak, venöz sinüsoidler diğer iki tip hücre ile döşelidir: (1) tipik endotel hücreleri ve (2) büyük Kupffer hücreleri (retikuloendotelyal hücre) denir. Bir makrofaj tipi olan bu hücreler hepatik sinüs kanındaki bakteri ve öteki

yabancı maddeleri fagosite ederler. Sinüsoidleri çevreleyen endotel hücrelerinde hemen hemen 1 mikron çapında çok geniş porlar bulunur. Bu tabakanın altında, endotel hücreleriyle karaciğer hücreleri arasında çok dar bir doku aralığı vardır ve bu aralığa aynı zamanda perisinüsoidal aralık olarak da bilinen disse aralığı adı verilir. İnterlobüler septalarda, milyonlarca disse aralığı lenfatik damarlara bağlanır. Bu sayede, bu aralardaki sıvının fazlası lenfatikler yardımıyla uzaklaştırılır.³ Endotelin büyük porları nedeniyle plazmadaki maddeler serbestçe disse aralığına geçebilir. Hatta plazma proteinlerinin büyük bölümleri de bu aralığa serbestçe difüze olabilir.^{31, 32}

Her karaciğer hücresi birkaç safra kanalcığı ile de karşı karşıyadır. Kanalcıklar interlobüler safra kanallarına dökülür ve bunlarda sağ ve sol hepatik kanalları oluşturmak üzere interlobüler safra kanalları aracılığıyla birleşir. Bu kanallar karaciğerin dışında birleşerek ortak hepatik kanalı meydana getirirler. Sistik kanal, içeriğini safra kesesine boşaltır. Hepatik kanal sistik kanal ile birleşerek ortak safra kanalını oluşturur. Ortak safra kanalı duodenuma, duodenal papilladan girer. Bu girişin ağzı Oddi sfinkteri ile çevrelenmiştir ve ortak safra kanalı, duodenuma girişten hemen önce ana pankreatik kanal ile birleşir. Sfinkter genellikle kapalıdır, fakat mide içeriği duodenuma girdiğinde kolesistokininin salınır ve bu gastrointestinal hormon sfinkteri gevşetir ve safra kesesini kasar.³²

Karaciğer dışı safra kanalları ve safra kesesinin duvarları fibröz doku ve düz kas içerir. Bu duvarlar aralıklı yerleşmiş olan müköz bezlerle birlikte kolumnar hücrelerin bir tabakası ile kaplanmışlardır. Safra kesesinde yüzey geniş oranda katlanmış olup bu durum yüzey alanını artırmakta ve safra kesesinin iç kısmına bal peteği görünümünü vermektedir. Sistik kanal spiral kapakçığı oluşturmak üzere katlanmıştır. Bu düzenlemenin, safranın çökme ve safra taşı oluşturma riskini azaltacak şekilde, safra kesesinin dışına, safra akışındaki türbülansı artırdığına inanılmaktadır.³²

2.1.3. Karaciğerin Damar ve Lenf Sistemleri

Karaciğer iki ayrı damar sisteminden kan alır.

1. Hepatik arterler
2. Hepatik venler

2.1.3.1. Hepatik Arterler

Truncus coeliacus'dan ayrılan a. Hepatica communis, a. Gastroduodenalis dalını verdikten sonra arteria hepatica propria olarak karaciğer'e girer. Solunda ductus choledochus, önünde vena porta olmak üzere porta hepatis'e gelir. Burada iki uç dalına ayrılır. a. Hepatica dextra; sağ lobu, a. Hepatica sinistra; sol lobu besler. A. Hepatica dextra'dan ise safra kesesini besleyecek olan a.cystica çıkar. A.cystica anterior ve a.cystica posterior olmak üzere iki dala ayrılır.³⁹

2.1.3.2. Hepatik Venler

Karaciğer parankimasının venöz kanı, lobulus'ların içinde bulunan v. centralis'ler tarafından toplanır, onlar birleşerek v. sublobularis'leri yaparlar. Bunların birleşmelerinden v. hepatica dextra, v. hepatica media ve v. hepatica sinistra oluşur. Bunlarda v. cava inferior'e dökülür.³⁹

Bu iki ana damarın karaciğer içindeki dalları, sinüzoidlerde birleşir ve karaciğerin santral lobüler venlerine açılır. Hepatik arter genel dolaşımdan gelen oksijenli kanı ve besleyici maddeleri karaciğere iletir. Hepatik ven, karın bölgesinin kanını toplar.³⁶ Karaciğerin işlevsel ünitesi asinüstür. Her bir asinüs portal venlerin terminal dallarını, hepatic arterleri ve safra kanallarını içeren bir vasküler yatağın sonundadır. Kan, bu işlevsel birimin merkezinden periferdeki hepatic venlerin uç dallarına doğru akar.^{32, 43}

Karaciğerde kan akımı yüksek, vasküler direnç düşüktür. Karaciğere yaklaşık olarak dakikada 1050 ml kan portal ven yoluyla gelir ve sinusoidlere dökülür. Buna ek olarak dakikada 300 ml kan hepatic arter yoluyla gelir ve böylece toplam kan hacmi

1350 ml/dk'ye ulaşır. Bu miktar kalp debisinin yüzde 27'sini oluşturur. Karaciğere giren portal vendeki basınç ortalama 9 mmHg iken, karaciğerden çıkarak vena kavaya giren hepatik vendeki basınç ortalama 0 mmHg'dır. Bu 9 mmHg'lık küçük basınç farkı, sinusoidlerdeki kan akımına direncin çok düşük olduğunu gösterir. Bu durum özellikle bu yoldaki kan akımının dakikada 1350 ml olduğu düşünüldüğünde çok önem kazanmaktadır.³³

Karaciğerin lenf akımı çok yüksektir. Hepatik sinusoidlerin porları çok geçirgen olduğundan hem sıvı, hem de proteinler disse aralıklarına kolayca geçebilirler, karaciğerden gelen lenf yaklaşık 6 g/dl protein içerir ve bu da plazmadaki protein konsantrasyonundan biraz düşüktür. Ayrıca, karaciğer sinusoid epitelinin aşırı permeabilitesi çok fazla miktarda lenf oluşumuna yol açar. Böylece dinlenme koşullarında, vücutta oluşan lenfin yaklaşık yarısı karaciğerden kaynaklanmaktadır.³³

Yüksek hepatik damar basıncı karaciğer ve portal kapillerlerden karın boşluğuna sıvı geçişine yol açabilir (assit). Hepatik venlerdeki basınç sadece normalin 3-7 mmHg üzerine çıktığı zaman, lenfe aşırı miktarda sıvı sızmaya başlar ve karaciğer kapsülünün dış yüzünden karın boşluğuna da sızma olur. Bu sıvı, yüzde 80-90 oranında plazma proteini içeren hemen hemen saf plazma sıvısıdır. Vena kavanın basıncı 10-15 mmHg olduğunda, hepatik lenf akımı normalin 20 katı kadar artar ve karaciğerin yüzeyinden sızan sıvı o derece artar ki bu durum karın boşluğunda büyük miktarda serbest sıvı oluşmasına neden olur. Bu durum assit olarak adlandırılır. Portal akımın karaciğerde engellenmesi gastrointestinal kanalın portal vasküler sistemindeki kapiller basıncı yükselterek barsak çeperinde ödem yaratır ve barsağın seroza tabakasından abdominal boşluğa sıvı transüstasyonu olur. Bu da assite neden olabilir.³³

Karaciğerin içindeki portal ven köklerinin duvarında düz kas vardır, bunlar 3. ve 11. torakal ventral kökler ve splanklik sinirlerle karaciğere gelen nöradrenarjik

vazokonstriktör innervasyonu, karaciğerin sempatik pleksusundan gelir. Karaciğere vazodilatatör liflerin geldiğine dair bilgi yoktur. Sistemik venöz basınç arttığında, portal ven kökleri pasif olarak genişler ve karaciğerdeki kan miktarı artar.³²

Konjestif kalp yetmezliğinde hepatik venöz konjesyon aşırı olabilir. Aksine, sistemik kan basıncındaki düşüğe cevap olarak yaygın nöradrenarjik deşarj olduğunda, intrahepatik portal kökler kasılır, portal basınç artar ve karaciğerdeki kan akımı hareketlenerek organın çoğuna uğramadan geçer. Karaciğerdeki kanın büyük kısmı sistemik dolaşıma girer. Karaciğer arteriyollerinin kasılması, kanı karaciğerden uzaklaştırır ve mezenterik arteriyollerin kasılması, portal yolla gelen akımı azaltır. Ağır şok durumunda, karaciğer kan akımı karaciğerde nekroz olacak şekilde ileri derecede azalabilir.³²

Karaciğer sirozu kan akımına direnci büyük ölçüde artırır. Karaciğerin parankim hücreleri tahrip olduğunda, bunların yerini fibrotik doku alır. Fibroz doku kan damarlarını daraltır ve portal vende kan akımını azaltır. Bu hastalık durumu karaciğer sirozu olarak bilinir. Sıklıkla alkolizme bağlıdır. Ancak, karbon tetraklorüre bağlı zehirlenmeler, enfeksiyöz hepatit gibi viral hastalıklar, safra kanallarının tıkanması ve safra kanallarının enfeksiyonları da siroza neden olabilir.³³

Portal sistem sıklıkla portal vende veya ana dallarında gelişen büyük pıhtılar ile tıkanabilir. Portal sistem aniden tıkanıldığında, barsak ve dalaktan portal sistem yoluyla sistemik dolaşıma dönen kan büyük ölçüde engellenir ve buna bağlı olarak barsak duvarındaki kapiller basınç normalin 15-20 mmHg üzerine çıkar. Genellikle kapillerden ince barsak lümenine veya duvarına aşırı sıvı kaybı nedeniyle bu hastalar birkaç saat içinde kaybedilir.³³

Karaciğer tek bir organ olmasına karşın birçok farklı işlev gerçekleştirir, üstelik bu işlevlerin birbiriyle bağlantısını da sağlar. Bu, özellikle karaciğer anormalliklerinde belirginleşir, çünkü işlevlerinin çoğu eşzamanlı olarak bozulur.³³

Karaciğerin görevleri:

- (1) Kanın filtrasyonu ve depolanması,
- (2) Karbonhidratların, proteinlerin, yağların, hormonların ve yabancı kimyasalların metabolize edilmesi,
- (3) Safranin oluşumu,
- (4) Vitaminlerin ve demirin depolanması ve
- (5) Pıhtılaşma faktörlerinin yapımıdır.^{31-35, 37, 43}

2.1.4. Karaciğerin Görevleri

2.1.4.1. Kanın Filtrasyonu ve Depolanması

Karaciğer genişleyebilen bir organ olduğu için, kendi kan damarlarında büyük miktarlarda kan depolayabilir.³²⁻³⁵ Hepatik venlerdeki ve hepatik sinüslerdeki kan ile birlikte karaciğerin normal kan volümü 450 mililitre yani yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin yüzde 10'u kadardır. Sağ atriyumda basınç yükseldiği zaman karaciğerde de basınç artar ve karaciğer genişleyerek 0.5 ile 1 litre daha fazla kan çok az olarak hepatik venler ve sinüslerde depo edilir.³³ Aslında karaciğer, kan hacmi azaldığında ek kan sağlama yeteneği olan ve kan hacmi aşırı şekilde arttığında ise önemli bir kan deposu olarak görev yapabilen büyük, genişleyebilen bir venöz organdır.^{33, 34}

Karaciğer aynı zamanda, ince bağırsaklardan veya vücudun başka bir yerinden kandaki maddeleri detoksifiye eder. Bu işlevin bir kısmı doğal olarak fizikseldir; bakteri ve diğer partiküller stratejik yerleşime sahip Kupffer hücreleri tarafından yakalanıp yıkılır.³² Hepatik venöz sinüslerde yer alan, büyük fagositik makrofajlar olan Kupffer

hücrelerinin hızlandırılmış özgül video filmleri, bu hücrelerin sinüsler içinden geçen kanı son derece etkili bir şekilde temizleyebildiklerini göstermiştir. Bu bakteri Kupffer hücresine temas ettiği zaman, bakteriler 0.01 saniyeden daha az sürede Kupffer hücrelerinin duvarından içeriye girerek sindirilinceye kadar orada tutulur. Barsaklardan portal kana girerek karaciğer İçinden geçip sistemik dolaşıma ulaşmayı başaran bakterilerin sayısı muhtemelen yüzde birden fazla değildir.^{32,33}

2.1.4.2. Karaciğerin Metabolik İşlevleri

Karaciğer hücreleri çok yüksek bir metabolizma hızına sahip kimyasal aktif bir havuz oluştururlar. Burada çeşitli metabolik sistemler, substrat ve enerjilerini paylaşırlar. Vücudun diğer bölgelerine taşınacak birçok madde sentez edilir, işlenir ve diğer birçok metabolik işlev yürütülür.³³ Karbonhidrat, lipid, protein metabolizması glikoneogenez ve β oksidasyon gibi önemli olaylarda karaciğer santral rol oynamaktadır. Postprandial; portal vendeki glikoz konsantrasyonu yüksek olduğu durumlarda glikojen sentezlenir ve depo edilir. Glikoz yağ asitlerine çevrilir ve adipoz dokuya taşınır. Açlık durumlarında glikoz düzeyinin sabit kalmasını sağlamak için glikojeneze ara verilir ve glukogenetik yolla gliserol, laktat, amino asid gibi substratlardan glikoz sentezlenir. Yağ asitleri lipoliz olur ve depolardan karaciğere ulaşır.⁴⁴

Karbonhidrat Metabolizması

Karbonhidrat metabolizmasında karaciğer şu işlevleri yürütür:

1. Büyük miktarlarda glikojen depolama
2. Galaktoz ve fruktozu glikoza çevirme
3. Glikoneojenez

Karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddelerin oluşturulması.³³

Karaciğer özellikle kanda normal glikoz konsantrasyonunun devamı bakımından önemlidir. Örneğin, glikojenin depo edilmesiyle karaciğer glikozun fazlasını kandan alıp depo eder ve glikoz konsantrasyonu düşmeye başladığı zaman da tekrar kana verir. Buna karaciğerin glikoz tamponlama işlevi adı verilir. Büyük miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten hemen sonra, karaciğeri çalışmayan kişide kan şekeri konsantrasyonu normal olana göre üç kat artış gösterebilir. Glikoneojenez de, kanda glikozun normal düzeyde kalmasına yardımcı olur. Glikoz konsantrasyonu normalin altına düşmeye başladığı zaman önemli miktarda glikoneojenez gerçekleşir. Bu durumda büyük miktarda amino asidin glikoza çevrilmesi de kandaki glikoz konsantrasyonunun normale döndürülmesine katkıda bulunur.^{33, 43}

Yağ Metabolizması

Yağ metabolizması vücuttaki bütün hücrelerde yürütülmesine rağmen, bu metabolizmanın bazı işlemleri başlıca karaciğerde yapılmaktadır.

Karaciğerin yağ metabolizmasındaki özgül işlevleri;

1. Diğer vücut işlevleri için enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonu,
2. Büyük miktarda kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezi,
3. Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi.³²⁻³⁷

Enerji elde etmek üzere nötral yağlar ilk olarak gliserol ve yağ asitlerine ayrılır. Daha sonra yağ asitleri beta oksidasyonla iki karbonlu asetil köklerine ayrılır. Bunlar da asetilkoenzim A (asetil CoA)'yı oluştururlar. Asetil ko-enzim A, sitrik asit döngüsüne girerek okside olur ve büyük miktarda enerji sağlar. Beta oksidasyon vücuttaki bütün hücrelerde yapılırsa da karaciğer hücrelerinde bu olay özellikle hızlıdır. Karaciğer oluşan asetil-CoA'nın hepsini kullanamaz; bunun yerine, iki molekül asetil CoA'nın birleşmesiyle oluşan asetoasetik asit çok kolay erir bir asittir ve karaciğer hücrelerinden hücre dışı sıvılara geçip, bütün vücuda taşınarak dokular tarafından absorbe edilir.

Dokular da asetoasetik asidi tekrar asetil-CoA'ya çevirerek normal yoldan okside ederler. Bu nedenlerle, karaciğer yağ metabolizmasından büyük ölçüde sorumludur.³³

Karaciğerde sentezi yapılan kolesterolün yaklaşık yüzde 80'i safra tuzlarına çevrilerek safraya salgılanır. Geri kalanı lipoproteinler içinde kanla vücudun tüm doku hücrelerine taşınırlar. Fosfolipitler de karaciğerde aynı şekilde sentez edilerek başlıca lipoproteinler içinde taşınırlar. Kolesterol ve fosfolipitler hücrelerde zarların, hücre içi yapılan oluşumunda ve hücre işlevleri için önemli olan kimyasal maddelerin yapımında kullanılırlar.³³

Karbonhidratlardan ve proteinlerden yağ sentezi karaciğerde gerçekleşmektedir. Sentezi yapılan yağ, lipoproteinler içinde yağ dokusuna taşınarak depo edilir.⁴⁴

Protein Metabolizması

Vücut, karaciğerin protein metabolizmasına katkısı olmaksızın, ancak birkaç gün ölmeden dayanabilir.³³ Karaciğerin protein metabolizmasındaki başlıca işlevleri şöyle sıralanabilir.

1. Amino asitlerin deaminasyonu
2. Üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması
3. Plazma proteinlerinin oluşumu

Vücuttaki metabolik olaylar için önemli amino asitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleri.³²⁻³⁷

Amino asitlerin, enerji için kullanılmadan ya da karbonhidrat veya yağlara çevrilmeden önce deaminasyonu gerekir. Vücutta öteki dokularda, özellikle böbreklerde az miktarda deaminasyon olursa da, ekstrahepatik deaminasyon karaciğerdekine kıyasla çok önemsizdir. Aminoasitleri kullanmadan önce deaminasyonu gerekmektedir. Dokularda, böbreklerde az miktarlarda, ekstrahepatik deaminasyon karaciğerde yüksek oranda gerçekleşmektedir.^{33, 43}

Karaciğer, vücutta amonyağın kullanılması için önemlidir. Dolaşımdaki amonyak, birincil olarak kolondan, böbrekten daha az oranda eritrositlerin yıkımından ve kaslardaki metabolizmadan gelir. Barsaklarda bakterilerin yaptığı, kana absorbe edilen amonyak ile deaminasyon sonucunda oluşan amonyak birleşir. Eğer karaciğerin bu işlevinde bir problem olursa yükselen amonyak konsantrasyonuna bağlı olarak hepatik koma ya da ölüm gerçekleşir. Hepatik ensefelopatiye karaciğer amonyak metabolizmasının klinik önemi, karaciğer yetmezliğindeki artmış amonyak düzeyleri hepatik ensefalopatiye sebep olduğu zaman görülür. Başlangıçta hastalarda önemsiz derecede zihin karışıklığı görülürken tedavi edilmezse durum komaya ve anlama yeteneğinde geri dönüşümsüz değişikliklere yol açabilir. Bu hastalıkta yalnızca hepatositlerin işlev kaybı değil, aynı zamanda sertleşmiş karaciğer kısmına portal kanın uğramadığı görülür. Bu durumda, kandan daha az amonyak temizlenebilecektir.^{32, 33, 43}

Karaciğer tarafından normal olarak detoksifiye edilen ilave bileşiklerde aynı zamanda zihinsel durum değişikliklerine aracılık eder. Bu durum kolondan karaciğere gelen amonyak yükünün azaltılması ile minimuma indirilebilir. Karaciğer kan akımı çok azaldığı zaman bile seyrek olarak, portal venle vena kava arasındaki santiar da görülür ve çok miktarda amonyak kanda birikerek toksik bir durum yaratır.³¹⁻³³

Plazma proteinlerinin % 90'ı karaciğer hücrelerinde yapılmaktadır. Bir kısım yapılmayan gamaglobulin antikoru ise lenfatik dokularda plazma hücrelerinde yapılmaktadır. Plazma proteinlerinin yarısı kaybolursa bile, günde 15-50 g yapılan bu proteinler bir gün ya da bir haftada yerine konulabilir. Plazma proteinlerinin azalması, karaciğerde mitozu hızlandırır ve böylece karaciğerde büyüme görülür. Normal düzeye ulaşıncaya kadar proteinler karaciğerden kana verilir. Siroz gibi kronik karaciğer hastalığında albumin gibi plazma proteinlerinin seviyeleri düştüğü zaman vücutta genel ödem görülür.³³

Karaciğerin en önemli işlevlerinden biri de, bazı amino asitlerin sentezini yapması ve amino asitlerinden önemli kimyasal bileşikleri oluşturmasıdır. Örneğin, esansiyel olmayan amino asitlerin hepsi karaciğerde sentez edilebilir. Bu amaçla ilk olarak, yapılacak amino asitle aynı bileşimde keto asit (keto oksijen dışında) sentez edilir. Daha sonra amino kökü, uygun amino asitlerden birçok transaminasyon aşamalarından sonra transfer edilerek keto oksijen grubunun yerine yerleştirilir.³³

İlaçların, Hormonların ve Diğer Maddelerin Karaciğerden Atılımı

İlaçları ve diğer maddeleri detoksifiye ve itrahe etmeye yarayan enzimlerin çoğu karaciğerde bulunur. Bu enzimler biyotransformasyon adı verilen ve bazı toksinlerin modifiye edilerek suda çözünür halde idrarda veya yağda çözünür halde safrada itrahlara imkan tanıyan süreçlerden sorumludur. Sulfanomid, penisilin, ampicilin ve eritromisin gibi ilaçlar safra ile vücuttan atılır. İç salgı bezlerinden salgılanan östrojen, kortizol, aldosteron gibi hormonlar, tüm tiroid hormonları ve tiroksin karaciğer tarafından ya kimyasal olarak değiştirilir yada atılır. Karaciğer harabiyetinde hormonların vücut sıvılarında birikmesi hormonal istemin aşırı faaliyetine yol açar. Kalsiyum da önce safrayla karaciğerden salgılanır daha sonra barsaktan dışkıyla atılır.^{31,}

33, 45

2.1.4.3. Vitaminlerin Depo Edilmesi

Karaciğerin vitaminleri depo etme özelliği vardır. Hastaları tedavi etmede karaciğerin iyi bir vitamin kaynağı olduğu uzun süredir bilinmektedir. Karaciğerde en fazla depo edilen A vitamini dir. Ancak, normal olarak büyük miktarlarda D vitamini ve B₁₂ vitamini de depo edilir. A vitamini eksikliği on ay gibi uzun bir süre önlemeye yetecek kadar A vitamini depo edilebilir. D vitamini eksikliğini üç-dört ay önleyecek kadar, B₁₂ vitamini ise en az bir yıl ya da daha uzun süre eksikliği önleyecek kadar depo edilebilir.³³

Demirin büyük bölümü normalde karaciğerde ferritin şeklinde depo edilir. Karaciğer hücrelerinde, demirle az ya da çok miktarlarda birleşebilen bir protein olan apoferritin bol miktarlarda bulunur. Böylece, vücut sıvılarında demir miktarı arttığı zaman, apoferritinle birleşerek ferritini oluşturur ve gerektiğinde başka bir yerde kullanılmak üzere hepatik hücrelerde saklanır.^{33, 44} Karaciğerde transferin sentezinin azaldığı protein-kalori malnutrisyonunda serum transferin konsantrasyonu azalmaktadır.⁴⁵

2.1.4.4. Kan Pıhtılaşması ile Karaciğerin İlişkisi

Karaciğerde yapılan ve pıhtılaşma işleminde kullanılan maddeler fibrinojen, protrombin, akselerator globülin, Faktör VII ve birçok diğer önemli koagülasyon faktörleridir. Karaciğerde protrombin, faktör VII, IX ve X'un oluşumundaki metabolik olaylar K vitamini gerektirir. K vitamini yokluğunda bu maddelerin konsantrasyonu çok düştüğünden pıhtılaşma hemen hemen tamamen ortadan kalkar.^{31, 33, 37}

2.1.4.5. Karaciğerin Safra Yapımındaki Görevi

Karaciğerin sindirim sistemine en önemli katkısı safranın salgılanmasıdır. Karaciğer hücresi tarafından üretilen safra pankreatik sıvıya benzeyen bir alkali elektrolit solüsyonda çözülmüş safra asitleri, safra pigmentleri ve diğer maddelerden meydana gelmiştir. Günlük salgılanan miktar yaklaşık 500ml'dir.⁴³ Safranın bazı bileşenleri barsakta geri emilir ve daha sonra karaciğer tarafından tekrar salınır (enterohepatik dolaşım). Yağların sindirim ve emilimindeki rolüne ek olarak, safra ağda çözünebilen atık ürünlerin temel atılım yoludur.³²

Karaciğerde sentezlenerek safra kesesinde biriktirilen ve glisin, taurin gibi moleküllerle tuz oluşturan safra asitlerinin yardımı ile yağların sindiriminde çok önemli olan yağ emülsifikasyonu olmaktadır. Safra tuzlarının hidrofilik yüzeyi suyla,

hidrofobik yüzeyi ise yağlarla temasta bulunacak şekilde triaçilgliserol partiküllerini çevirerek yerleşmektedir.⁴⁵

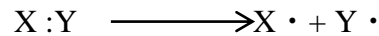
2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

2.2.1. Serbest Radikaller

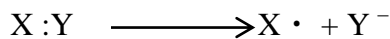
Yörüngesinde bir veya birden çok eşlenmemiş elektron bulunduran molekül veya moleküler parçalar olarak tanımlanan serbest radikaller, insan ve hayvanlarda fizyolojik aktivitenin doğal sonucu olarak ortaya çıkan ürünlerdir.⁴⁶ Ömürleri çok kısa olan ve kararsız bir yapı gösteren bu tanecikler, etrafındaki moleküllerle etkileşime girerek elektron almaya çalışır ve bir an önce kararlı hale ulaşmak ister.⁴⁷

Serbest radikaller organizmada metabolik olaylar sırasında; hücre içinde mitokondriyal solunum zincirinde ya da hücre dışında özellikle de fagositler tarafından oluşturuldukları gibi radyasyon, ilaçlar, ve zararlı kimyasal maddeler gibi çeşitli dış etkenler nedeniyle oluşur. Bu radikallerin çok önemli bir bölümü oksijen ve azot kaynaklıdır. Organizmada ayrıca karbon ve kükürt merkezli radikallerde oluşur.^{46, 47} Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir;

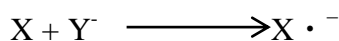
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu radikal oluşumuyla, (bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır)



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesiyle,

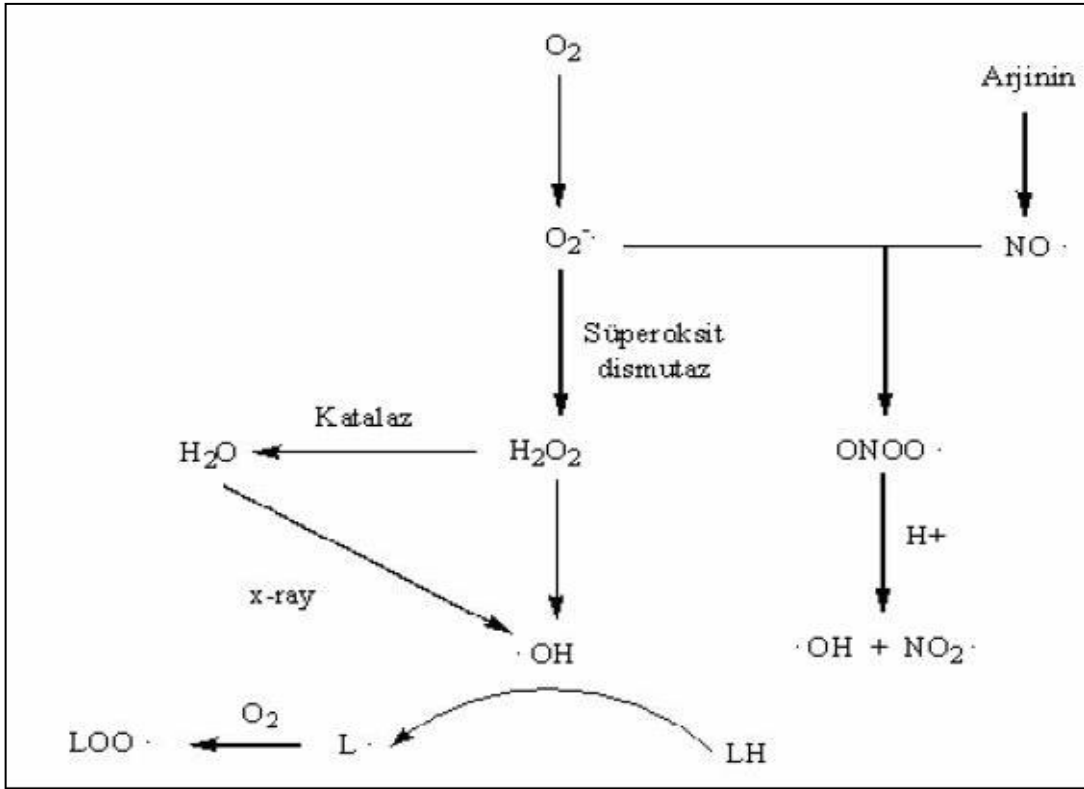


3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesiyle oluşabilir.⁴⁸



Serbest radikaller organizmada mitekondride ve hücrenin diğer fraksiyonlarında membrana bağlı ve serbest halde bulunan pek çok enzimin katalizlediği reaksiyonlar

sırasında oluşur. Bunlar arasında mikrozomal karma fonksiyonlu oksidaz sistemi stoplazmik ksantin oksidaz, hücre membranına bağlı NADPH oksidaz ve lipooksijenazlar gibi enzimlerin kataliz ettiği reaksiyonlar sayılabilir. Aerobik organizmalarda serbest radikallerin çoğu oksijen ve azot kaynaklıdır. Bunlardan bir kısmı radikal niteliklidir, bir kısmı ise bazı reaksiyonlara katıldıktan sonra radikallere dönüşür.⁴⁷



Şekil 2.1. Serbest Radikal Oluşum Mekanizması⁴⁴

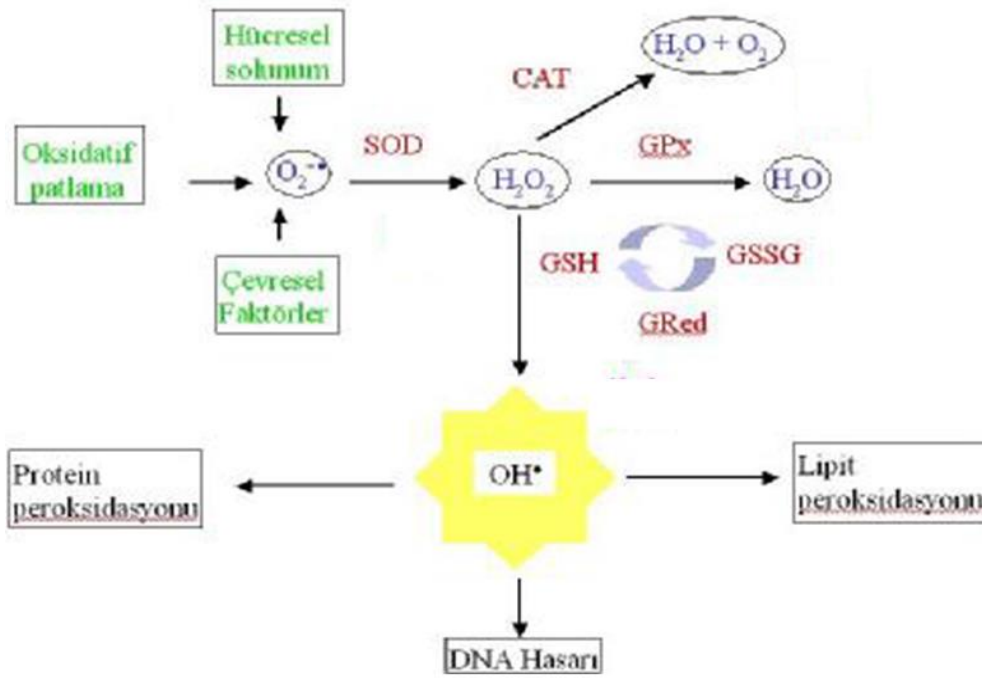
Serbest radikaller genellikle reaktif oksijen veya reaktif azot türleridir. Bunlar kendi aralarında radikal olanlar ya da olmayanlar şeklinde gruplandırılırlar. Radikal olan reaktif oksijen türleri; süperoksit, hidroksil peroksit, alkoksi ve hidroperoksilerdir. Radikal olmayan reaktif oksijen türleri ise hidrojen peroksit, hipokloröz asit, hipobromöz asit, ozon ve singlet oksijendir. Radikal olan reaktif azot türleri; nitrik-oksit ve azot-dioksit, radikal olmayan reaktif azot türleri ise nitröz asit, nitrozil katyonu,

nitroksi anyonu, diazot tetraoksit, peroksinitrit, peroksinitröz asit, nitronyum katyonu ve alkilperoksi nitritlerdir.⁴⁹

2.2.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres

Oksijen canlıların yapısında yer almakla birlikte aerobik canlıların enerji metabolizması için de gereklidir.⁵⁰ Diradikal olarak isimlendirilen oksijen, iki tane eşleşmemiş elektrona sahiptir. Bundan dolayı diğer serbest radikallerle ve radikal olmayan maddelerle kolaylıkla reaksiyona girer. Oksijenin katıldığı ortamlarda bazı toksik ürünler de ortaya çıkabilir. Oksijen moleküllerinin % 95-99'u oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondrial sitokrom oksidazlar ile suya dönüştürülmekte ve sonuçta ATP elde edilmektedir.⁵¹ Serbest radikaller ve oksijenin radikal olmayan türleri birlikte reaktif oksijen türleri olarak adlandırılır. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir.⁵²

Organizmanın prooksidan-antioksidan dengesinin korunması sağlıklı bir yaşam sürdürülmesi için çok önemli ve gereklidir. Oksijenle sürekli temas halinde olmak serbest radikal oluşumunu da beraberinde getirir. Serbest radikal oluşumundaki artışa ve/veya antioksidan sistemdeki yetersizliğe bağlı olarak organizmada oksidatif stres gelişir.⁴⁷



Şekil 2.2. Oksidatif stres oluşumu ve etkileri

Aerobik organizmalar yaşamlarını sürdürmek için oksijene mutlak gereksinim duyar. Oksijen hücrede bir dizi reaksiyondan geçerek suya dönüşür ve bu sayede hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Fakat bu süreçte oksijenin %2-3 kadarı suya dönüşmeyip oksijen kaynaklı radikaller oluşur. Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile süperoksit radikali, iki elektron alarak indirgenmesi ile hidrojen peroksit oluşur. Üçüncü elektronun eklenmesi ile yüksek derecede reaktif hidroksil radikali, dördüncü elektron eklenmesi ile su oluşur.⁴⁷

Süperoksit radikali kuvvetli bir indirgeyicidir. Fenton ve Haber Weiss reaksiyonları olarak tanımlanan reaksiyonlar sonucunda son derece etkili hidroksil radikaline dönüşür. Bu dönüşümde bir geçiş metali olarak demir önemli bir rol oynar. Dolayısıyla süperoksit radikalini süratle ortamdaki uzaklaştırılması gerekir. Bu radikal süperoksit dismutaz etkisi ile hidrojen peroksit'e (H_2O_2) dönüşür. H_2O_2 ise radikal niteliğinde olmayan zayıf etkili indirgeyici bir bileşiktir. Ancak H_2O_2 'de Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile hidroksil radikaline dönüşebilir.⁴⁷

2.2.3. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri

Serbest radikaller reaktif yapıları nedeniyle başta lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme ve onlara zarar verebilme özelliğindedir.

2.2.3.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkisi

Serbest radikaller; peroksidasyona veya membran lipitlerinin çapraz bağının bozulmasına ve hücrenin yaşlanıp ölmesine neden olurlar. Bu normal hücre yaşlanması olmasına rağmen oksidatif stresin artması olgunlaşmamış hücrenin erken yaşlanmasına neden olur.⁵³ Lipit peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve hücre membranlarında çok doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açan kimyasal bir olaydır.⁴⁷

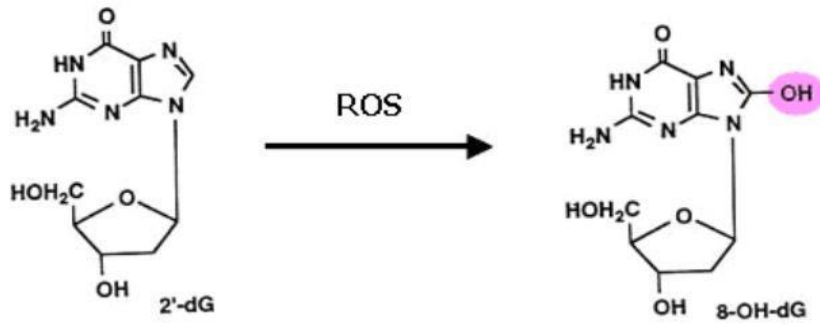
Hücre membranlarında lipit peroksidasyonu sonucu transport sistemi etkilenir, hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozulur. Bunun sonucunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve buna bağlı olarak proteazlar aktive olur. Bu olaylar hücre hasarında etkin bir rol oynar. Ayrıca lipit peroksidasyonu son ürünü olan aldehitler de stotoksik etkilere sahiptir.⁴⁷

2.2.3.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkisi

Serbest radikaller proteinler üzerinde doğrudan veya dolaylı etki gösterebilir. Peptit bağları, prolin ve lizin gibi amino asitler serbest radikallerden oldukça kolay etkilenir. Protein lipit peroksidasyonunu aldehit yapıdaki ürünleri, sisteinin sülfidril grupları ile veya lizin ve histidinler ile kovalent bağlar oluşturarak proinlerde çapraz bağlanmalara yol açar. Bu olaylar proteinlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanır.⁴⁷

2.2.3.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler Ve DNA Üzerine Etkisi

Serbest radikallerin etkisi ile DNA yapısında yapısal değişimler olur. Bu yapısal değişimler pürin ve pirimidin bazlarında parçalanma, zincir kırılmaları, DNA denatürasyonu gibi çeşitli olayları kapsar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan H_2O_2 , membranından kolayca geçebildiğinden dolayı DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta ölümüne neden olabilir. Serbest radikaller ayrıca DNA polimerazı da inhibe ederler.^{47, 53}



Şekil 2.3. Oksidatif DNA hasarının belirteci olan 8-Hydroxy-deoxyguanosine

2.2.4. Serbest Radikal Reaksiyonlarını Etkileyen Koşullar

Organizmada prooksidan-antioksidan denge birçok faktöre bağlı olup, eksojen ve endojen faktörlerden etkilenir.⁴⁷

2.2.4.1. Eksojen Faktörler

Besinler ve çevresel etkenler ve ilaçlar organizmada serbest radikal reaksiyonlarını etkiler.

1) Besinler: Besinlerin içeriği ve miktarı organizmanın prooksidan-antioksidan dengesini değiştirir.

Yağların miktarı ve bileşimi: Omega 3 ve omega 6 yağ asitleri dayanıklı olmayıp kolayca otooksidasyona uğrar. Bu olay organizmada serbest radikal ve lipit peroksit oluşumuna neden olur. Bu nedenle çok doymamış yağ asitleri ile zengin beslenme

organizmada lipit peroksidasyonuna duyarlılığı artırır ve organizmanın antioksidan kapasitesini bozar. Buna karşılık, tek doymamış yağ asitleri oto oksidasyona dirençlidir ve düşük dansiteli lipoprotein'nin oksidasyona duyarlılığını azaltır.

Alkol: Fazla miktarda ve uzun süre alkol alınmasıyla birçok toksik etki ortaya çıkmaktadır. Bunlar içerisinde özellikle karaciğer hastalığı önemlidir. Alkolün hepatotoksik etkisinde büyük oranda serbest radikaller rol oynar. Alkol karaciğerde lipit peroksidasyonunu artırır, antioksidan sistemi etkiler.

Kalori miktarı: Fazla kalorili beslenme ile radikal oluşumu arasında doğrudan bir ilişki vardır. Yüksek kalorili beslenme özellikle mitekondri kaynaklı serbest radikal oluşumunu artırır. Düşük kalorili diyetle beslenmenin yaşam süresinin uzattığı, DNA, protein ve lipitlerde daha az oksidatif hasara yol açtığı, DNA tamir kapasitesini yükselttiği bulunmuştur.

Hayvansal ve Bitkisel Protein Oranı: Bitkisel proteinler hayvansal proteinlere oranla otooksidasyona daha dirençlidir.

Sebze ve Meyve Miktarı: Sebze ve meyveler önemli oranda antioksidanlar ve çeşitli kofaktörler içerir ve organizmanın antioksidan gücünü oluşturmada çok önemli bir kaynaktırlar.

Yiyeceklerin Hazırlanma ve Saklanma Koşulları: Yiyeceklerin çok doymamış yağ asidi içeriği, oksidasyonu kolaylaştırıcı metallerin düzeyi, ısı ışık gibi bir çok faktör serbest radikal reaksiyonlarını etkiler. Yiyeceklere konulan bazı koruyucular da zararlı etkiler yaratabilir. Uzun süre kullanılan kızartma yağları, çok pişirilmiş ızgara etler, kavurma ve tütsülenmiş etler, yağda kızartılmış yiyecekler, kavrulmuş kahve, karamelleşmiş şeker radikal reaksiyonları için uygun ortamlar yaratır.⁴⁷

2) Çevresel Faktörler

Sigara: Sigaranın gerek duman gerekse katran fazında çeşitli radikaller oluşur.

Sigara kullanımı DNA hasarına yol açar ve bu olay yalnız aktif sigara içenleri değil, pasif içenleri de etkiler. Sigara organizmanın antioksidan kapasitesini azaltır, kanser ve kalp-damar hastalıklarının oluşumunda önemli rol oynar.

Çevre Kirliliği: Ozon(O₃), azot dioksit (NO₂), kükürt dioksit (SO₂) ve hidrokarbonlar, asbest ve böcek ilaçları önemli bir çevre sorunudur. Ozon gerçekte bir serbest radikal olmamasına rağmen güçlü bir oksitleyicidir. Çok doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipitlerin otooksidasyonuna neden olur. NO₂ ise egzoz gazında mevcut olup ozon oluşturur. O₃ ve NO₂'ye maruz kalan deney hayvanlarında akciğer hasarının olduğu ve bu hasarın antioksidanlar tarafından önlenemediği bildirilmiştir. SO₂ ise akciğer hastalığının önemli bir nedenidir. Sülfür trioksit radikalinin oluşumuna yol açar. Yiyeceklerde koruyucu olarak kullanılan sülfür, sülfür trioksit radikaline dönüşebilir. Asbest akciğer fibrozu ve kanseri oluşturan çok zararlı bir bileşiktir.⁴⁷

2.2.4.2. Endojen Faktörler

Egzersiz/Sedanter Yaşam: Ağır egzersiz organizmada oksijen türevi radikal oluşumunu artırır. Buna karşılık düzenli egzersiz antioksidan enzim aktivitelerini artırır, DNA tamir mekanizmalarını indükler ve LDL'nin oksidasyona duyarlılığını azaltır.

Stres: Soğukta bırakma veya hareketsiz bırakma gibi stres modelleri deney hayvanlarının çeşitli dokularında lipitler, proteinler ve DNA'da hasara yol açar. Serbest radikaller strese aşırı miktarda salgılanan katekolaminlerin otooksidasyonundan kaynaklanır.

Yaşlanma: Serbest radikaller yaşlanmada önemli bir rol oynar. Yaşlanma ile DNA'da oksidatif bir hasarın göstergesi olan 8-dioksiguanozin düzeyleri ile protein hasarı ve lipit peroksit düzeyleri artar. Oksidatif stres ile yaşam süresi arasında yakın bir

ilgi vardır. Kısa yaşam üreli canlılar oksidatif strese daha duyarlıdır. Yaşlanma ile birlikte antioksidan sistemde bazı değişiklikler görülür.

Doku Hasarı ve Kronik Hastalıklar: Ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi durumlarda organizmada prooksidan-antioksidan dengesi prooksidanlar lehine bozular.

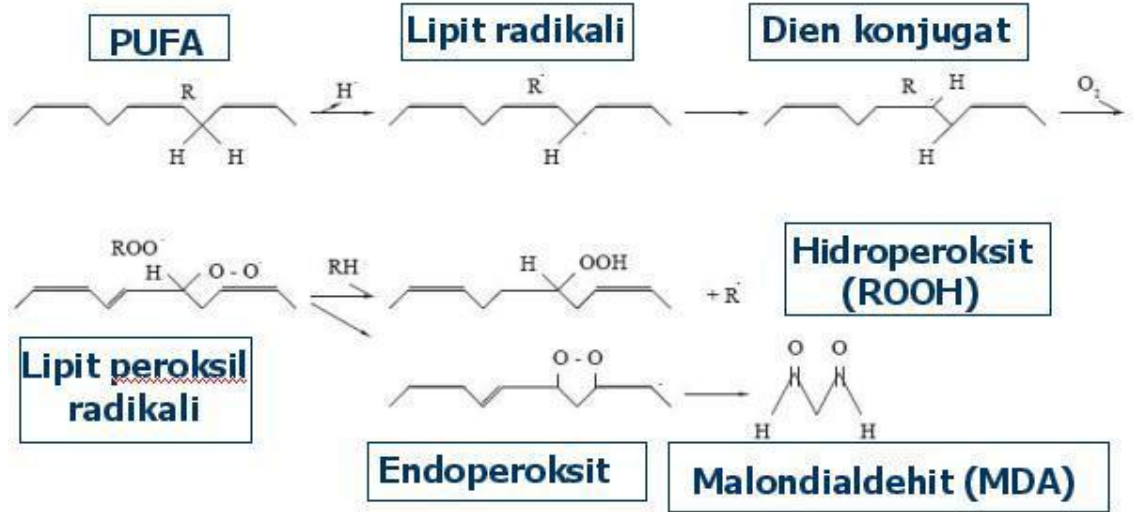
Besinsel Antioksidanların Sağlanmasını Etkileyen Koşullar: İştahsızlık, kolestaz, malabsorbsiyon gibi koşullarda antioksidan alımı olumsuz yönde etkilenir.^{47, 53}

2.2.5. Malondialdehit (MDA)

Serbest radikaller, bir atom ya da molekül yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içeren yüksek oranda reaktif kimyasal ürünlerdir. Vücutta doğal metabolik yollarla serbest radikaller oluşur, ancak radikal parçalayan antioksidan sistemlerle oluşan serbest radikaller ortadan kaldırıldığından, herhangi bir sitotoksiste ortaya çıkmaz. Ancak bu işleyişin radikaller lehine bozulduğu durumlarda bir dizi patolojik olay ortaya çıkar. Organizmada serbest radikal oluşturan doğal olayların başlıcaları, mitokondrial elektron transportu, heksoz monofosfat yolu, ksenobiotiklerin metabolizması, doğal uyararla fagositik hücrelerin aktivasyonu, biosentetik ve biokimyasal yıkım olaylarıdır. Serbest radikallerin hücre dışı etkileri arası boşluk ve sıvılarda ortaya çıkar.⁹

Özellikle eklem ve beyin omurilik sıvılarında antioksidan savunmanın yetersiz olması nedeniyle, bu bölgelerde serbest radikallere bağlı yıkımın daha fazladır. Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda lipid peroksidasyonu gelişir. Oluşan lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi sonucunda gelişen MDA, oksidatif hasarın, sistemik dolaşımda düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstergesidir. Malign tümör patogenezinde serbest oksijen radikalleri'nin (SOR) potansiyel rol oynayabileceği bildirilmiştir. Yaşlanma, koroner kalp hastalıklarında peroksidasyonunun önemli rol

oynadığı bilinmektedir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA doku reaksiyon zincir hızının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. SOR'nin seviyesinin tespitinde kullanılan önemli bir göstergedir. Plazma MDA konsantrasyonu enzimatik olmayan oksidatif lipid peroksidasyonu parçalanması sonucu oluşur. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir.⁵⁴



Şekil 2.4. Lipit peroksidasyonunun kimyasal yolu

Lipid hidroperoksitler doğrudan DNA zincirini kırabilir ve lipid peroksil ve alkoksil radikalleri DNA'da oksidasyona sebep olabilir. Okzoaldehidler DNA, ribonükleik asit (RNA) ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece, kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar. MDA düzeyindeki artmanın kansinomda yetersiz damarlaşmadan meydana gelen nekroz oluşumu ile ilgili olabileceği ve kanser hücrelerinde serbest oksijen radikallerinin artmasının enzimlerin aşırı ekspresyonuna sebep olabileceği, artmış antioksidan enzim aktivitesinin de hücrelerin kanserojen ajanlara hassasiyeti ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Kanserli hastalarda MDA düzeyleri artarken, antioksidan enzim aktiviteleri artma yada azalma gösterebilmektedir.

SOR'un yaptığı yıkımın ürünü olan MDA'nın kendisi de mutajen ve potansiyel karsinogen etkilidir.⁵⁵

2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen, yok eden veya kısmen azaltan bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Direkt etki ile oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar adı verilmektedir. Tüm antioksidanlar etkilerini başlıca dört farklı şekilde gerçekleştirmektedir.⁴⁵

Enzimler oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürür. Vitaminler ve flavanoidler gibi bileşikler, oksidanlara bir hidrojen aktararak onları etkisiz hale getirir. Oksidanların oluşturduğu hasarı onaran antioksidanlar da vardır. Ağır metaller, hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini, oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engeller. Antioksidan moleküller, doğal antioksidanlar ve ilaçlar olmak üzere iki gruba ayrılır.⁴⁵

2.3.1. Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri

2.3.1.1. Süperoksid Dismütaz (SOD)

Oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunan SOD, süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonunu katalizleyen bir metallo enzimdir.⁴⁵ Metabolizma sırasında, hem kan hücreleri hem vücuttaki diğer çoğu hücrelerde birçok güçlü oksidan üretilir. Bunlar arasında süperoksit (O_2^+), hidrojen peroksit (H_2O_2), peroksit radikalleri ve hidroksil radikalleri vardır. Özellikle hidroksil radikalleri etkin bir moleküldürler ve yapılarını değiştirmek ve doku harabiyeti oluşturmak üzere proteinler, nükleik asitler, lipitler ve diğer moleküllerle etkileşebilir.⁵⁶

Alyuvarlardan hemoglobinin methemoglobine otooksidasyonu ile süperoksit oluşur; diğer dokularda bu sitokrom P450 redüktaz ve ksantin oksidaz gibi enzimlerin etkisi ile oluşur. Nötrofiller, bakteri ile temas ettirilerek uyarıldığında bir solunum

patlaması gösterir ve NADPH-oksidaz ile kataliz edilen bir tepkime ile süperoksit üretir. Süperoksit kendinden H_2O_2 ve O_2 vermek üzere dismutasyona uğrar, öte yandan aynı tepkimenin hızı, süperoksit dismutaz enziminin etkisiyle korkunç derecede artar. Birçok tip hücrede bulunan katalaz bunu H_2O_2 ve O_2 'ye çevirir. Nötrofiller hipohalöz asitleri vermek üzere H_2O_2 ve halidleri kullanan özgül bir enzim olan miyeloperoksidaza sahiptir. Selenyum içeren enzim glutatyon peroksidaz da okside olmuş glutatyon ve H_2O_2 vermek üzere indirgenmiş glutatyon ve H_2O_2 'ye etki yapacaktır.⁵⁶

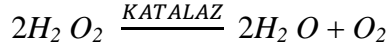
Kimyasal bileşikler ve potansiyel olarak toksik oksit türleri üretme yeteneği olan tepkimeler prooksidanlar olarak bilinir. Normal bir hücrede uygun bir prooksidan: antioksidan dengesi bulunur. Öte yandan, bu denge, oksijen türlerinin üretimi büyük çapta arttığında veya antioksidanların düzeyi azaldığında prooksidanlara kayabilir. Oksidatif stres denen bu durumun yoğun veya uzun süreli olması ciddi hücre harabiyeti ile sonlanabilir.⁵⁶ Süperoksit anyonu serbest radikallerin yer aldığı zincir tepkimesinin kuvvetli bir tetikleyicisi olduğundan, oksidatif strese karşı primer savunma mekanizmasını SOD oluşturmaktadır.⁵³

Günümüzde oksijen türlerinin birçok tip hücre hasarlanmasında önemli rol oynadığı düşünülmekte olup bunların bir kısmı hücre ölümü ile sonuçlanabilir. Bu türlerin hücre ölümü oluşturmada rol oynadıklarına dair dolaylı kanıt, süperoksit dismutaz veya katalaz gibi bir enzimin kullanılmasının, incelenen tablolarda hücre hasarlanmasına karşı korunma sağladığının bulunması ile elde edilmiştir.⁵⁶

2.3.1.2. Katalaz

Hidrolen peroksit bir kez oluştu mu bunun fenton tepkimesi veya Haber Weis tepkimelerinde hidroksil radikali oluşturmasını önlemek için suya indirgenmesi zorunludur. Hidrojen peroksiti indirgeyebilen enzimlerden bir tanesi katalazdır. Katalaz esas olarak peroksimlerde ve daha az miktarda hücrenin sitozol ve mikrozomal

kısmında bulunur. En yüksek aktivite yüksek peroksizomal içeriğe sahip dokularda (böbrek veya karaciğerde) bulunur. Bağışıklık sisteminin hücrelerinde katalaz hücreyi kendi solunum patlamasına karşı korumada hizmet görür.⁵⁷



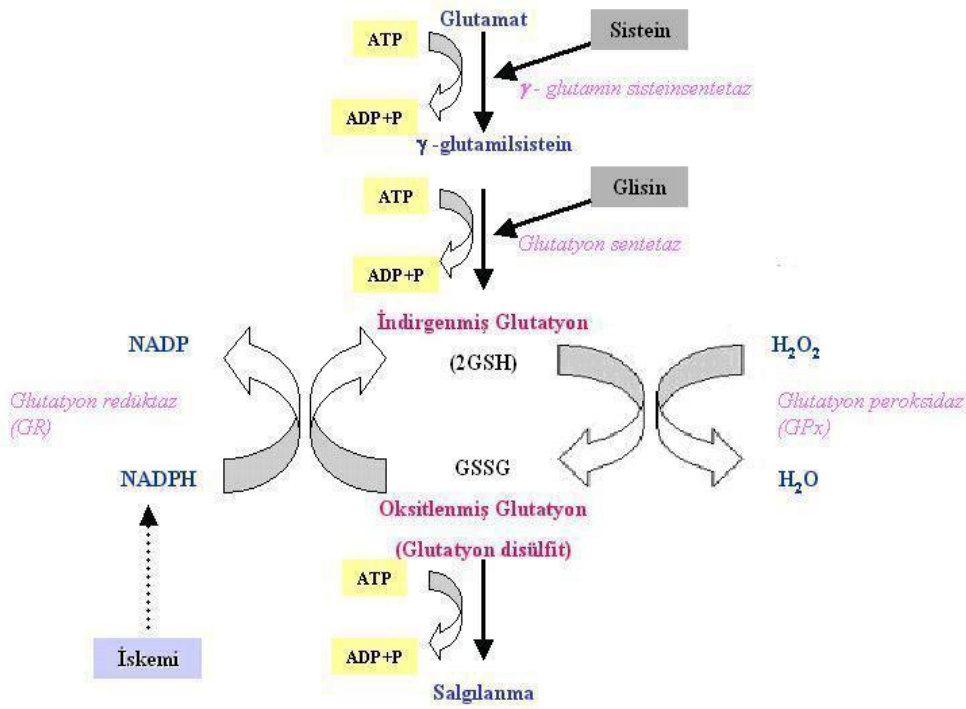
2.3.1.3. Glutasyon peroksidaz ve Glutasyon Redüktaz

Glutasyon (γ glutamilmilsisteinil-glisin) vücudun oksidatif harabiyete karşı korunmada kullandığı ana araçlardan bir tanesidir. Glutasyon glutamat sistein ve glisinde kurulu bir tripeptit olup sisteinin peptit bağı glutatın karboksil grubuna peptit bağı ile bağlanmıştır. Glutasyon peroksidazlar tarafından katalize edilen tepkimelerde tepkici sülfidril grupları hidrojen peroksiti suya ve lipit peroksitleri toksik olmayan alkollere indirger. Bu tepkimelerde iki glutasyon molekülü tek bir glutasyon disülfid yapmak üzere okside edilir. Sülfidril grupları organik radikallerle enzimatik olmayan zincir sonlandırma tepkimelerinde okside edilir.⁵⁷

Glutasyon peroksidazlar bir selen enzimleri ailesi halinde bulunmakta olup birbirlerinden bir ölçüde farklı nitelik ve doku yerleşimi gösterir. Hücreler içinde bunlar esas olarak sitozol ve mitokondrilerde yer almakta olup peroksizomlar dışında oluşan H_2O_2 'nin giderilmesinde kullanılan ana araçtır.⁵⁷



Okside olmuş glutasyon (GSSG) bir kez oluştu mu bunun bir redoks döngüsünde glutasyon redüktaz tarafından sülfidril haline gerisin geri indirilmesi zorunludur. Glutasyon redüktaz bir Flavin adenin dinükleotid (FAD) içerir ve elektronları NADPH'dan GSSG'nin disülfid bağına aktarılmasını katalize eder. Yani serbest radikal örsentisinden korunmada NADPH vazgeçilemez önem taşır. Bu tepkimedeki NADPH'in ana kaynağı pentoz fosfat yoludur.⁵⁷



Şekil 2.5. GSH oluşum mekanizması ve GPx'in GSH üzerine etkisi

2.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlar serbest radikalleri radikal olmayan zehirsiz şekillere çevirir. Enzimatik olmayan antioksidanların çoğu, serbest radikale bir hidrojen atomunu, bir elektronla birlikte bağışlayarak serbest radikali nötralize eden bileşiklerdir. Dolayısı ile antioksidanlar serbest radikalleri azaltır ve tepkime sırasında okside olurlar. Diyetdeki serbest radikal süpürücüleri (yani E vitamini, askorbik asit, karotenoitler ve flavonoitler) vücutta üretilen serbest radikal süpürücüleri (yani urat ve melatonin) ortak bir çatı niteliğinde sahip olup buda aromatik bir halka olabilen konjuge edilmiş bir çift bağ sistemidir.⁵⁷

2.3.2.1. Glutatyon (GSH)

GSH hücre için en önemli nonenzimatik antioksidan molekülüdür. Glutamat, sistein ve glisinden sentezlenen bir tripeptittir ve sülfidril grupları açısından oldukça zengindir. Başta karaciğer olmak üzere pek çok dokuda büyük oranda bulunmaktadır.⁴⁷ Akciğer, böbrek, kalp gibi organlarda da 2-3 mM GSH bulunur. Kırmızı kan hücreleri,

plazma ile karşılaştırıldığında daha fazla GSH' a sahip oldukları ve oksidatif strese karşı daha koruyucu oldukları görülür.⁵⁸

En önemli görevi, enzim ve proteinlerin tiyol gruplarının indirgenmesi ile redükte formlarının yeterli düzeylerde kontrolünü sağlamaktır. Tiyol grubuna sahip birçok enzim düşük hızda fakat okside olarak ya da oksijenin direk etkisi ile hızla aktivitelerini yitirirler. İşte GSH kendisi okside olup tiyol gruplarını tekrar indirgeyerek bunların aktivasyonunu sağlar. Özellikle H₂O₂'nin elemine edilmesinde GSH'ın oksitlenebilirliğinden faydalanılır. Serbest radikaller ve peroksitler ile reaksiyona girerek oksidan hasara karşı hücreleri korur. Bazı enzimlerin substratı veya kofaktörü olarak görev yapar.⁵⁸

2.3.2.2. Enzimatik Olmayan Diğer Antioksidanlar

Metal İyonlarının Etkisizleştirilmesini Sağlayan Antioksidanlar: Bu grupta metal iyonlarını bağlayarak elektron transferini engelleyen bileşikler bulunmaktadır.

- Demir bağlayan bileşikler: Transferrin, laktoferrin, ferritin
- Bakır bağlayan bileşikler: Seruloplazmin, albumin
- Hem proteinleri: Hemoglobin, haptoglobulin, hemopeksin

Diğerleri: Metalotioneinler (5-7 adet Zn, Ag, Cu, Cd veya Hg).⁴⁵

Karotenoidler ve Fenolik Yapılar: Karotenoidler A vitamini öncülüdürler. Epikateşin (yeşil çilek ve soğan), antosiyaninler (renkli meyveler, kırmızı şarap, çilek, vişne), kafeik asit (zeytin ve kahve) gibi bazı bitkisel fenolik maddeler diyettedir bulunmaktadır. Fenollerin LDL oksidasyonunu önlediği gösterilmiştir.⁴⁵

Bu bileşikler antioksidan etkiler gösterebilir ve keza O₂ singletini (singlet oksijen ileri derecede tepkici oksijen olup dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunmamasına karşın tamamen boşalmış bir yörüngeye sahiptir) söndürür. Epidemiyolojik araştırmalara meyve ve sebzeden zengin diyet yenilmesiyle sağlıklı

olmak arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiş olup bu da karotenoidlerin zinciri kıran antioksidanlar olarak etki yaparak kanser, ateroskleroz ve diğer dejeneratif hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabileceği varsayımının ileri atılmasına yol açmıştır. Öte yandan klinik deneyleri β -karotenoid verilmesinin ya hiç etkisi bulunmadığını veya istenilmeyen etkilere neden olduğunu göstermiştir. Bunun etkisiz kalması serbest radikal şeklinin prooksidan etkinliğine bağlı olabilir.⁵⁷

Diyetle Alınan Düşük Moleküler Ağırlıklı Antioksidanlar: E vitamini ve analogları lipit peroksidasyon zincirini kırmaktadır. O_2 ve OH^- tutucusu olan C vitamini E vitamini rejenere etmektedir. Hücre büyümesi farklılaşması ve görme için esansiyel bir vitamin olan A vitamini, peroksiller üzerine doğrudan etkili olmaktadır.⁴⁵

E Vitamini: Sadece zarlarda aktif bir antioksidan olan vitamin E, zincir kırıcı antioksidan olarak görev yapar ve serbest radikalleri etkisiz hale getirir. Hücresel membran fosfolipidlerinde çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin etkisinden koruyan çok güçlü bir antioksidan maddedir. Serbest radikalleri stabil hale getirerek peroksidasyon zincirini kırar ve bu olgu singlet oksijenin çoğunlukla hidroksil radikale ya da süperoksit radikale indirgenmesi ile gerçekleştirilir.^{59, 60} Mitokondri ve mikrozomlar gibi zarlı yapılar bakımından zengin hücre fraksiyonlarında bulunur ve miyokard membranlarındaki miktarı da oldukça fazladır. E vitamininin en önemli depo yeri yağ dokusudur ve en çok bitkisel kaynaklı yağlarda, kuruyemişler, tahıllar, sebzeler, bazı baharatlar, karaciğer ve yumurtada bulunan E vitamininin eksikliğine, erişkinlerde yağ emilimi bozukluklarında rastlanmaktadır.^{45, 59, 61}

Askorbik Asit (C vitamini): Birçok fizyolojik fonksiyon için hayati önem taşıyan askorbik asit insanlarda sentezlenemediği için dışarıdan alınması zorunudur. Kollajenin sentezi, karnitinin üretimi, tirozin yıkılım reaksiyonları, safra asidi oluşumu,

adrenal kortekste steroid sentezi, adrenal sentezi, demir emilimi ve antioksidan mekanizma için gereklidir.⁶²

Vitamin C çoğu dokuda ve plazmada askorbat şeklinde bulunur. Yapı itibariyle en basit vitaminlerden biridir ve bir şeker asidinin laktonundan oluşur. Isıtılarak ya da hava basıncıyla kolayca parçalanabilir. Suda çözünebilen bu vitamin ince bağırsaktan kolayca emilir, kanda ve hücre dışı sıvısında serbest halde bulunur. Başta turunçgiller olmak üzere meyvelerde ve yeşil sebzelerde bol miktarda bulunur. Askorbik asit C vitamininin meyvelerde bulunan en baskın formudur.^{57, 59} Normal metabolizma sırasında ve güneş ışığı, ozon, sigara dumanı ve diğer çevresel kirlilikler ile ve normal metabolizma sırasında oluşan lipid membranlara, proteinlere, hücresel DNA moleküllerine zarar verebilen reaktif oksijen metabolitlerinin etkilerine karşı C vitamini koruyucu görev yapmaktadır.⁴⁵

A Vitamini: Vitamin A veya retinol, bir siklohekzeni halkası içeren bir poliizorenoit bileşiktir. Bu vitamin, esas olarak karaciğerde, retinol esterleri halinde depolanır. A vitamininin vücuttaki ana işlevleri retinol ve bunun iki türeviden oluşan retinal ve retinoik asit tarafından gerçekleştirilir. β -karoten, vitamin A'nın provitaminidir.⁶³

β -karoten'e benzer bileşikler karotenoidler olarak bilinir. β -karoten bir antioksidandır ve peroksit radikallerinin dokularda hapsedilmesinde rol oynayabilir. β -karoten düşük oksijen derişimlerinde etkili olduğundan, daha yüksek oksijen derişimlerinde etkili olan E vitamininin antioksidan özelliklerini tamamlar.⁶³

Epidemiyolojik kanıtlar vitamin E, β -karoten ve C vitamini içeren besinleri fazla miktarda alan kişilerde kanser ve ROS ile ilişkili diğer bazı hastalıklara ait riskin bu vitaminlerden yoksun diyetle beslenen kişilere göre daha düşük olduğunu düşündürmektedir.⁵⁷

İn Vivo Sentezlenebilen Düşük Moleküler Ağırlıklı Antioksidanlar

Ürik asit: O_2 , OH ve peroksit radikali tutucusu.

Ubikinon (koenzim Q): Serbest radikal tutucusu.

Bilirubin: Peroksil radikali ve singlet oksijeni yok etmektedir.

α -Ketoasitler: Piruvat ve α -Ketoglutarat H_2O_2 ile non enzimatik tepkimeye girmektedir.

Cinsiyet hormonları: Dişi cinsiyet hormonları (östradiol, östron, ve östriol) lipit peroksidasyonunu inhibe eder.

Melatonin: Antioksidan enzim sentezini uyarmaktadır.

Lipoik asit: Melanin polimerleri yapılarındaki eşlenmemiş elektronlar ile UV radyasyonun absorbe edilmesini sağlamaktadır.

Histidin içeren dipeptidler: Bakır iyonlarını şelatlayan karnozin, homokarnozin ve anserin, lipit peroksidasyonunu önlemektedir.

Tiyol içerenler (glutasyon, N-asetilsistein, metilyonin, kaptopril): Serbest radikal ve HOCl tutucusu.⁴⁵

Endojen Antioksidanlar: Diğer işlevler için vücutta sentez edilen bir grup bileşik veya idrarla atım ürününün enzimatik olmayan antioksidasyon işlevi de bulunmaktadır.⁵⁷

Ürik Asit: Ürik asit pürinlerin yıkımından oluşmakta ve kan, tükürük ve akciğeri kaplayan sıvı dahil hücre dışı sıvılara salınmaktadır. Bu madde tiyol proteinleri ile birlikte plazmanın serbest radikal yakalama kapasitesinin büyük bir kısmından sorumludur. Diğer antioksidanların ancak az bulunduğu üst solunum yolunda özellikle önemlidir. Hidroksil radikallerini, hemoglobin ve peroksi radikalleri arasındaki tepkime sonucu oluşan oksihem oksidanlarını ve bizzat peroksi radikallerini direkt olarak süpürebilir.⁵⁷

Melatonin: Melatonin karanlıkta pineal bezden salgılanan; uyku, üreme, immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur. Melatoninin OH^- , H_2O_2 gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye ettiği ve böylece onların biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini önleyebildiği bildirilmektedir. Melatoninin antioksidan özelliği, yapısında bulunan pirol halkasından kaynaklanmaktadır.⁶⁴

Farmakolojik ve muhtemelen fizyolojik düzeylerdeki melatoninin; SOD gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ya da aktivitelerini artırdığı ve bu yolla oksidatif stresi baskıladığı bildirilmektedir. Ayrıca melatoninin bazı prooksidan enzimleri inhibe ederek, serbest radikal oluşumunu azalttığı ve bu yolla da antioksidan sistemi desteklediği öne sürülmektedir. Bunların dışında melatoninin hem suda ve hem de lipit fazda çözünebildiğinden, organizmada çok geniş alanda antioksidan etki gösterebilmektedir. Kolaylıkla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilen melatoninin için, bilinen hiçbir morfofizyolojik bariyerin olmaması, melatoninin tüm intraselüler komponentlere rahatlıkla ulaşabilmesini sağlamaktadır. Böylece melatoninin hücre zararını, organelleri ve çekirdeği etkin bir şekilde serbest radikal hasarından koruyabilmektedir. Hücre membranı ile temas ettiğinde, fosfolipit tabakanın dış yüzeyine tutunan melatoninin, radikallerle membrandan önce temasa geçerek onları detoksifiye eder ve membranı korur.⁶⁵

Melatoninin varlığında, mitokondriyal solunum zincirinden kaynaklanan radikallerin üretimi de azalmaktadır. Çekirdeğe kadar ulaşabilme özelliği, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında, melatoninine bir üstünlük sağlamaktadır. Daha da önemlisi, diğer antioksidanların aksine, çok yüksek dozlarda (300 mg/gün) ve 5 yıl gibi uzun süre kullanımda bile, melatoninin intoksik bir etki göstermemesidir.⁶⁴

2.4. Egzersiz

Egzersiz, İskelet kaslarının kasılması sonucunda üretilen, bazal düzeyin üzerinde enerji harcamayı gerektiren bedensel hareketlerdir.⁶⁶ Pek çok hayvan için hareketlilik yaşamın temelidir. İnsanlar için ise egzersiz; bir süredir yaşamın anlamı, bir yaşam biçimi, bazen eğlence, bazen de tedavi anlamına gelmektedir.³ Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde kullanılan egzersizin, kalp damar hastalıklarının, diabet hastalığının, kanser ve birçok hastalığın iyileştirilmesi ve önlenmesinde, obezitenin azaltılması, hipergliseminin önlenmesi, kan lipidlerinin, sistemik kan basıncının düşürülmesi gibi metabolik etkilerinin yanında, dengeyi geliştirmesi gibi genel etkileri de bulunmaktadır.^{3,67}

Hareketlerin oluşumunda kasın kasılması için ATP, kreatin fosfat gibi yüksek enerjili moleküller kullanılır.

- $ATP - ADP + P_i + Enerji$ (ATP-az enzim aracılığı ile)

ATP' in re-sentez için fosfokreatin (PCr) kullanılır.

- $PCr + ADP \rightarrow ATP + Creatin$ (kreatin kinaz enzimi aracılığı ile)

ATP-PCr ise aerobik oksidasyon ile yenilenir.

- $Glikoz \text{ veya } glikojen + O_2 \rightarrow ATP + CO_2 + H_2O + Enerji$

Yiyecek substratların oksidasyonu ile 1 mol glikozdan 39 mol ATP oluşur.

- $Glikoz \text{ veya } glikojen \text{ anaerobik oksidasyonu ile } ATP \text{ oluşur.}$

1 mol glikozdan 3 mol ATP sentezlenir.⁶⁷

Egzersiz sırasında kasılan iskelet kası, adenozin trifosfat (ATP) üretmek için, kreatin fosfat (CP), kas glikojeni, kan glukozu, laktat, yağ dokudaki veya kas içi trigliserit depolarındaki serbest yağ asitleri gibi çeşitli intra ve ekstramusküler maddeleri kullanabilir. Bu maddelerin kullanımında her ne kadar antrenman durumu, diyet ve çevresel faktörlerin rolü olsa da, özellikle önemli olan faktörler egzersiz süresi

ve şiddetidir. Egzersiz kullanılan enerji kaynağına göre aerobik ve anaerobik olmak üzere ikiye ayrılır.^{68, 69} Şiddeti giderek artan egzersizde kasa gelen O₂'nin azalması ile enerji metabolizması anaerobik yola kayar, bu kaymanın ilk başladığı yere anaerobik eşik denir. Bu eşigin altındaki şiddetteki egzersizlere aerobik, üstündeki şiddetteki egzersizlere ise anaerobik egzersiz denir.⁷⁰

2.4.1. Aerobik Egzersiz

Büyük kas gruplarının kullanıldığı, maksimum kalp hızının % 50-80' i ile yapılan, hafif veya orta şiddette uzun süre yapılan tekrarlı ritmik hareketlerden oluşur.⁷¹ Aerobik egzersiz, daha uzun süreli fakat daha az kuvvet harcanarak yapılır. Aerobik egzersizde sadece kastaki depolanmış enerji kaynaklarının yanısıra, yağ dokusundaki yağ ve karaciğer glikojeni kullanılmaktadır.⁷⁰ Yürüyüş, jogging, bisiklet sürme, yüzme aerobik egzersize örnek olarak verilebilir.⁷¹

Aerobik egzersiz kardiyovasküler ve respiratuar sistemin etkinliğini ve kapasitesini arttırmaktadır. Yararlı etkileri daha çok kardiyovasküler sistem üzerine olduğu için aerobik egzersize kardiyovasküler egzersiz de denir.⁷¹

2.4.2. Anaerobik Egzersiz

Kaslar ihtiyacı olan enerjiyi oksijenin kullanılmadığı anaerobik mekanizmalardan elde etmektedir. Anaerobik egzersizde, maksimum kalp hızı %85-90'ı arasında, kısa süreli yapılan yüksek şiddetli aktivitelerdir. Anaerobik egzersizde antrenmanlar genellikle egzersiz dayanıklılığını, kas gücünü ve kütlesini arttırmaya yönelik planlanmaktadır. Ağırlık kaldırma, sprint, sıçrama egzersizleri, yüksek şiddette kısa süreli yapılan interval egzersizler anaerobik egzersiz örnekleridir.^{71, 72}

2.4.3. Egzersiz Sırasında Kullanılan Enerji Sistemleri

Kas aktivitesi ATP molekülü şeklinde depolanmış olan kimyasal enerjinin miyoflamentler tarafından mekanik enerjiye dönüştürülmesi ile gerçekleştirilir.⁷³

ATP yıkımından açığa çıkan enerji kas kasılması için hazır enerji kaynağını oluşturur. Ancak kaslarda depolanmış olan ATP, maksimal kasılmayı sadece 5–6 saniye kadar sürdürebildiği için ATP'nin sürekli olarak sentezi gereklidir. ATP'nin yeniden yapımından üç sistem sorumludur.

1. ATP-PC sistemi (hazır enerji)
2. Anaerobik glikoliz, laktik asit sistemi (kısa süreli enerji)
3. Aerobik glikoliz sistemi (uzun süreli enerji).⁷⁴

2.4.3.1. ATP (Adenozin Trifosfat)

Kısa süreli ve yüksek şiddette yapılan egzersizlerde acil ve hızlı bir enerji kaynağına ihtiyaç duyulur. Maksimum performansla yapılan kısa süreli egzersizlerde, kaslarda depo edilen fosfat miktarı, (ATP-PC) sporcunun kısa sürede yüksek miktarda enerji meydana getirmesinde önemli rol oynamaktadır.⁷⁵

Hemen hemen tüm vücut hücrelerinde enerji oluşumu ATP molekülü vasıtasıyla sağlanmaktadır. Hücre içerisinde depolanmış halde bulunan ATP miktarı sınırlı olup bu madde, kişinin günlük aktivitelerinin şiddetine ve süresine bağlı olarak devamlı bir şekilde yenilenmektedir. Kas hücreleri ancak 3 mol ATP depo edebilirler. Bu da birkaç saniyelik egzersiz için yeterlidir. Bir mol ATP parçalandığında yaklaşık 7–12 kcal açığa çıkmaktadır.⁷⁶

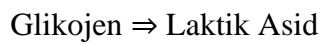
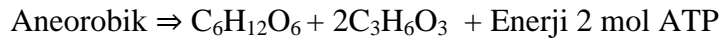
2.4.3.2. Laktik Asit Sistemi

Bütün karbonhidratlar vücutta glikoz adı verilen basit şekere dönüşür. Glikoz ya hemen kullanılır ya da daha sonra kullanılmak üzere kaslarda ve karaciğerde glikojen olarak depolanır. Glikoliz, glikozun veya glikojenin parçalanması olayıdır. Anaerobik glikoliz ise glikozun hücrede oksijensiz ortamda yıkılması ile enerji oluşmasıdır.⁷⁷

Anaerobik glikoliz (glikojenin anaerobik yolla parçalanması) olarak bilinen bu metabolik yolla karbonhidratlar parçalanarak ATP resentezi için gerekli enerji

sağlanırken son ürün laktik asit olduğundan bu isim verilmiştir. Laktik asit bulunduğu gibi kaslarda ve kanda yüksek bir yoğunluğa ulaşırsa yorgunluğa yol açmaktadır. Asit ortam pH'ı düşürmekte ve mitokondrilerdeki bazı enzimlerin aktivitesini engellemektedir. Bu ise, karbonhidratların yıkım hızını yavaşlatmaktadır.⁷⁸

Anaerobik yolla glikojenin yıkımı, anaerobik yolla kıyaslandığında, daha sınırlı sayıda ATP yenilenebilmektedir (1 mol glikojenden 3 mol ATP). Oysa aerobik yolla 1 mol (180 g.) glikojenden 38 mol ATP elde edilmektedir.⁶⁸ Anaerobik kapasite, anaerobik enerjinin daha çok laktat komponenti ile ilgilidir. 5-10 sn den fazla süren, özellikle 3 dk'ya kadar yapılan sporlardaki maksimal yüklenmelerde, alaktik komponente ilaveten, laktik komponentinde devreye girmesiyle, enerji üretilir ve kanda laktik asit yükselmeye başlar. Egzersizin 3. dakikasından sonra aerobik güç kullanılmaya başlanır. Kısa süreli yoğun egzersizin devamı için ATP'nin yeniden sentezlenmesi gerekmektedir. ADP' in fosforilize edilmesi, kas dokusundaki glikojenin, prüvik asitten laktik asite kadar yıkılmasını sağlayan anaerobik glikozis yolu ile olmaktadır. Bu yolla sınırlı sayıda ATP oluşmaktadır.^{78, 79}



2.4.3.3. Aerobik Glikoz Sistemi

Temelde karbonhidrat ve yağın yakıt olarak kullanıldığı enerji sistemi olup, az da olsa proteinden de enerji elde edilir. Burada en etkin yakıt karbonhidrattır ve ATP yavaş ancak daha fazla üretilir. Bu oksijenli enerji elde etme sisteminde enerji aerobik yoldan üretilmekte yorgunluk ise ilerleyen zaman içerisinde vücut karbonhidrat depoları azalınca veya boşalınca oluşmaktadır.⁸⁰

Aerobik yol tamamen submaksimal seviyedeki uzun süreli egzersizlerde kullanılır. Bu tür egzersizlerde yeteri kadar oksijenin kas hücrelerine taşınabilmesi için

oldukça uzun bir zaman vardır. Yüzme, kayak, kros, maraton, bisiklet gibi dayanıklılık spor dallarında enerji oluşumu aerobik yolla olur.⁷⁷

Bu tür egzersizlerde oksijen kullanımı egzersizde ihtiyacı duyulan enerjiyi sağlamak için yeterlidir, bu nedenle laktik asit çok üst düzeyde birikmez. Oksijen gereksinimi ile tüketilen oksijen miktarı kararlı denge olarak adlandırılan düzeyde eşitlendiği zaman enerji üretimi tamamen aerobik yol ile devam eder. Uzun süreli egzersizlerden sonra dinlenme düzeyinin 2-3 katı kadar laktik asit oluşur. Bu yüzden yorgunluk laktik asit birikiminde daha çok karaciğer ve kaslardaki glikojen ve kandaki glikoz seviyelerinin azalması, yüksek vücut ısıyla oluşan su ve elektrolit kaybından kaynaklanır.^{77, 81}

Aerobik sistem tepkimeleri mitokondride gerçekleşir. Tepkimeler sistemi aerobik glikoz, krebs döngüsü ve elektron transferinden oluşur. Glikojen karbondioksit ve suya yıkılır. Bu sistemde karbonhidratların yanı sıra yağlar da metabolize olur. Aerobik glikolizde laktik asit birikimi olmaz. Anaerobik glikolizde 1 mol glikojenden 3 mol ATP elde edilirken, aerobik glikolizde 39 mol ATP elde edilir. Yavaş ancak verimli bir sistemdir. Uzun süreli düşük şiddetli egzersizlerde ana enerji kaynağıdır.⁸²

2.4.4. Dinlenme ve Egzersiz Süresince Enerji Kullanımı

İnsan organizmasında enerji kaynağı olarak karbonhidratlar, yağlar ve proteinler kullanılmaktadır. Fakat egzersizde enerji kaynaklarının kullanımı egzersizin şiddeti, süresi, tipi gibi faktörlere bağımlı olarak istirahat düzeyindeki enerji üretiminden farklı boyutlarda gerçekleşmektedir.⁸³

Dinlenme ve egzersizde kullanılan aerobik ve anaerobik mekanizmaların belirlenmesi,

1. Egzersizde kullanılan enerji kaynakları,
2. Her sistemin egzersizdeki oransal rolü ve düzeyi,

3. Egzersizdeki kan laktik asit düzeyidir.^{70, 83, 84}

2.4.5. Dinlenmede Enerji Metabolizması

Dinlenme şartlarında enerjinin 2/3'ü yağlardan, 1/3'ü ise glikozdan elde edilir. Proteinin katkısı önemsenmeyecek kadar azdır. Dinlenme durumunda sadece aerobik yol ile enerji üretimi gerçekleşmektedir. Laktik asit miktarı sabit kaldığından kanda ve kasta laktik asit birikimi olmamaktadır.⁷⁰

2.4.6. Egzersizde Enerji Metabolizması

Enerji genel olarak iş yapabilme kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. İnsan vücudunun çeşitli hareketleri yapabilmesi için enerjiye ihtiyaç duyar. Bu, yaşamsal organların çalışmasından düşünmeye, konuşmaya, yürümeye, 2–3 saniyelik ani ve çok hızlı enerji üretimi gerektiren sıçrama hareketinden, iki saat kadar süren maraton koşusu gibi tüm hareketler için enerji gereklidir.⁸⁵

Egzersiz de enerji kaynaklarının kullanımı egzersizin şiddeti, tipi ve süresi gibi faktörlere bağımlı olarak istirahat düzeyindeki enerji kazanımından farklı boyutlarda gerçekleşmektedir. Antrenman veya müsabakadaki her türlü bedensel yüklenmelerde kaslarda meydana gelen enerji oluşumu büyük önem taşır. Kaslar insan metabolizmasındaki enerji oluşumu ve dönüşümünün son istasyonudur. Kasların çalışması sonucunda kimyasal enerji mekanik enerjiye dönüşür. Çünkü her türlü kas kasılması, kas dokusundaki enerji dönüşümlerine bağlıdır. Kaslardaki kasılmanın temel şartı bu enerji değişimleridir.⁸⁵

Fiziksel aktivite yüksek düzeyde enerjiye ihtiyaç duyar. Sprint, koşu, bisiklet, yüzme, v.b. gibi egzersizler enerji ihtiyacını 120 kat artarken, maraton koşusunda ise enerji tüketimi, istirahatin 20-30 katı bir düzeye çıkarır. Egzersiz sırasında aerobik ve anaerobik enerji metabolizmalarıyla ATP üretimi yapılmakta ve enerji kaynağı olarak karbonhidratlar ve yağlar kullanılmaktadır. Egzersizde kullanılan enerji kaynağı yapılan

egzersizin türü, şiddeti, süresi ve sporcunun performans düzeyi ve beslenme şekli ile yakından ilişkilidir.^{70, 83, 84}

Enerji sistemlerinin yapılan egzersize katkıları, egzersizin türü ve şiddeti bakımından iki farklı egzersiz türünü içerir.

- Kısa süre devam eden ve maksimal yüklenme şiddetiyle yapılan egzersizler,
- Uzun süre devam eden ve daha az güç gerektiren egzersizler.⁸³

2.4.6.1. Kısa Süreli Yüksek Efor Gerektiren Egzersizlerde Enerji

Bu gruba 100, 200, 400 metre gibi sürat koşuları ile 800 metre koşu, şnav ve bunlara benzer sadece 2-3 dakika yüksek şiddette devam eden egzersizler girer. Burada en önemli besin kaynağı glikoz, yağlar daha az önemli, proteinlerin katkısı ise önemsizdir.⁸³

Bütün kas aktivitelerinin gerçekleşmesi için enerji kaynağını oluşturan ATP'ye ihtiyaç vardır. Birkaç saniye sürecek bir aktivite artışını karşılamak için kaslarda yeterli miktarda ATP bulunmaktadır. Enerji kaynağı olarak kullanılan ATP yine hızlı bir şekilde fosfokreatinin yardımıyla yeniden oluşur.⁸⁶

Yüksek eforlu aktivite sırasında glikozun anaerobik kullanılması iki dakika sürmektedir. Bunun sonucunda vücut ATP gereksinimini karşılayamaz ve laktik asit vücutta birikir.⁸⁶

2.4.6.2. Uzun Süreli Egzersizlerde Enerji

110 dakikayı aşan uzun süreli egzersizlerde temel enerji kaynağı karbonhidrat ve yağlardır. Kullanılan enerji kaynağının türü egzersizin şiddeti ve süresine bağlıdır.⁸³ Yüksek tempolu koşu veya futbol gibi egzersizlerde düşük aktiviteli sporlara kıyasla daha fazla enerji tüketimi olmaktadır. Bu artan enerji ihtiyacı karbonhidratlar tarafından karşılanmaktadır. Düşük efor gerektiren yürüyüş v.b. gibi egzersizlerde ise enerjinin çoğunluğu yağlar tarafından karşılanır.⁸⁶ Bu tür egzersizlerde oksijen kullanımı

egzersizde ihtiyaç duyulan enerjiyi sağlamak için yeterlidir. Bu nedenle laktik asit çok üst düzeyde birikmez.⁸³

2.4.7. Egzersizin Vücuttaki Etkileri

Fiziksel aktivite, fiziksel ve psiko-sosyal sağlığı olumlu yönde etkilemekte, çocukluktan yaşlılığın en son dönemine kadar yaşamın tüm aşamalarında büyük önem taşımaktadır. Sedanter yaşam şekli çeşitli damar ve metabolik hastalıkların başlangıcı, ilerlemesi ve bu hastalıklardan iyileşmeyi etkilemektedir. Düzenli fiziksel aktivite yapma oranı arttıkça bu hastalıklara yakalanma riski azalmaktadır.⁸⁰

Yeterli fonksiyonel kas iskelet sistemi, fonksiyonel kapasite, bağımsız yaşam sürdürebilme, kaliteli bir yaşam için temel faktördür. Egzersiz kas iskelet sisteminin fonksiyonel kapasite ve dejeneratif hastalık riskleri ile ilişkili yapılarının pek çoğunu pozitif yönde etkilemektedir. Sağlıklı kişilerde orta düzeyde fiziksel aktivite immün fonksiyonları artırırken yoğun ve uzun süreli egzersizler ve yoğun antrenmanlar immün sistemi baskılamaktadır. Düzenli fiziksel aktivite solunum yolları enfeksiyonları riskini azaltırken, uzun süreli yoğun egzersizler bu riski artırmaktadır.⁸⁰

2.4.8. Egzersiz ve Solunum Sistemi

Solunum sistemi, dokulara gerekli oksijeni sağlamak, biriken karbondioksiti dokulardan uzaklaştırmak ve kan asiditesinin kontrolünü sağlamaktadır. Akciğerlerde genel olarak difüzyon alveollerde gerçekleşmektedir. Egzersiz sırasında, dinlenme esnasında oluşan karbondioksit ve oksijen miktarları 25 kat artabilir.^{84, 87}

Egzersiz sırasında ventilasyonda gözlenen değişiklikler egzersizin şiddetiyle ilişkilidir. Yapılan düzenli antrenmanlar ile solunum volümü istirahat ve submaksimal egzersizlerde pek değişmez isede maksimal bir egzersizde artış görülür.⁸⁴

Maksimal egzersizlerde ventilasyon, üretilen oksijenden ziyade üretilen karbondioksit ile belirlenir. Submaksimal egzersizlerde kararlı denge düzeyine ulaşınca

ventilasyonda hafif bir artış görülür. Fakat maksimal egzersizlerde kararlı denge görülmemektedir. Ventilasyonda ki artış da egzersiz sonuna kadar devam etmektedir. Egzersiz sırasında akciğer hacim ve kapasitelerinde değişiklikler olur.⁸⁷

Ventilasyon artışını sağlayabilmek için soluk volümü artar, soluk alma ve verme yedek kapasitesinde azalma olur. Total akciğer kapasite ve vital kapasite de azalma görülür. Difüzyon kapasiteleri yükselir.⁸⁷

2.4.9. Egzersiz ve Dolaşım Sistemi

Egzersiz sırasında artan doku oksijen ve besin gereksinimini karşılamak üzere dolaşım sisteminde akut uyumlar gerçekleşmektedir. Bu uyumlar, perifere gönderilen kan miktarında artış ve gönderilen kanın dokulara dağılımındaki düzelmeye izlenmektedir. Kalp, egzersiz sırasında atım hızı ve kısmen atım hacmini artırır ve böylece kalp debisi yükselir.⁸⁷

2.4.10. Egzersiz ve Kan

Egzersizde dokuların metabolik ve O₂ ihtiyaçlarını karşılamak kanın görevidir. Egzersizde kalp atım hızı, hacmi ve debisinin artışının yegane sebebi dokulara daha fazla kan gitmesidir. Kas dokuya olan bölgesel kan akımının sinirsel ve lokal düzenlemeler yoluyla artırılması da yine bu ihtiyaçları karşılamaya yöneliktir. Kasların kan akımı lokal ihtiyaca göre büyük bir değişiklik gösterir. Egzersizde kalp debisi gereksinim ile doğru orantılı olarak artar. Dinlenim halinde iskelet kaslarına giden kan, kalp debisinin %15-20'sini oluştururken, egzersizde bu oran %85-88'e kadar yükselir. Diğer taraftan karın organlarına giden kan miktarı azalırken, beyne giden miktar değişmez. Koronerlerden geçen kan miktarı ise gereksinim oranında artar.^{88, 89}

Deri dolaşımı, ısı düzenlenmesinde oynadığı rol gereği hafif ve orta şiddetli egzersizde artar, ağır egzersizde azalsa da istirahat değerinin altına düşmez.^{88, 89} Egzersizde A- VO₂ farkının artışı venöz O₂ içeriğinin azalmasına ve kasa kandan daha

çok O₂ bırakılmasına neden olur. Egzersizde plazma hacmi azalır. Hidrostatik basınç ve kan basınçları artırılır. Plazma hacminin azalışı osmotik basıncı artırarak hücrede atık maddelerin birikimine neden olur. Ayrıca hemokonsantrasyon gelişir. Gerçekte hemoglobin sayısı artmaz. Fakat sıvı hacim azaldığından kanın belli bir miktarına düşen hemoglobin sayısının artar. Bu da O₂ taşıma kapasitesini artırır.⁸⁴

2.4.11. Egzersiz ve Serbest Radikaller

Bedenin, ağır egzersizdeki kadar aşırı bir stresle karşılaştığı yalnızca bir kaç stres vardır. Ağır egzersizlerin bazıları bir süre devam ettiklerinde kolayca öldürücü olabilirler. Bu nedenle, spor fiziolojisinde başlıca sorun, vücut mekanizmalarına hangi sınırlara kadar stresin uygulanabileceğidir.³³ Egzersiz sırasında hidrojen ile oksijen su oluşturmak için birleşirken % 5'den fazla sayıda süper oksitler, solunum zincirinden elektronların uzaklaşması ile oluşur. Süper oksit formlar hidrojen peroksit'e dönüşürken, hızlı bir şekilde O₂ ve H₂O'ya süperoksit dismütaz enzimi yardımıyla dönüştürülür. Reaktif O₂ veya serbest radikallerin egzersizde oluşumu iki şekilde olur. Birincisi; mitokondride elektron kaybı, ikincisi; Şiddetli egzersizler sırasında dolaşım, kan ve O₂ eksikliğinden dolayıdır.⁸⁴

Eğer serbest radikallerin üretimi vücudun antioksidan savunma sistemini aşarsa istenilmeyen zararlar ortaya çıkabilir. Serbest radikaller hücreyi, hücre yapısını, proteinleri ve nükleik asitleri olumsuz bir biçime etkileyebilir. Egzersiz sırasında serbest radikalleri artıran nedenler;

1-Egzersiz süresince artmış oksijen tüketimi başlı başına serbest radikal üretimine neden olmaktadır,

2-Oksijen kısmi azalmasına bağlı olarak artış gösteren metabolik ara ürünlerin oluşumu,

3-Metabolik olarak inaktif oldukları zaman epinefrin ve katekolaminlerin artışı,

4-Metabolizma sonucu üretilen laktik asit hafif hasar oluşturan serbest radikal süperoksitin kuvvetli hasar oluşturan hidroksile çevrilmesi,

5-Egzersiz sırasında kanın büyük bölümü çalışan kaslara aktığı için birçok organ ve dokuya giden kan akımı azalmakta ve bu bölgelerde hipoksi oluşturmaktadır. Egzersiz bittikten sonra kan akımının yeniden başlaması ile tekrar oksijenlenme sonucu birden bire reaktif oksijen molekülleri artmaktadır.^{70, 84}

2.4.12. Egzersiz ve Antioksidanlar

Antioksidan durumu egzersizin tipine ve organa bağlı olarak büyüklük ve yön açısından farklılıklar gösterir. Farklı egzersiz tiplerinin farklı seviyelerde oksidatif hasarla sonuçlandığı bilinmektedir.⁹⁰

Düzenli egzersiz, akut egzersiz etkisiyle oluşan oksidatif stresi azaltmak için adaptasyona neden olabilir. Antrenmana cevap olarak antioksidan enzim aktivitesinin artması, sistemin reaktif oksijen ve nitrojen türlerine karşı korumayı kolaylaştırmak için antioksidan oluşturma ihtiyacından dolayıdır. Çok hafif egzersiz adaptasyon sağlamada başarısız olur, çünkü oluşan reaktif oksijen ve nitrojen türleri antioksidan savunma sistemi tarafından yeterince elimine edilir. Yeterli şiddet ve sürede tekrarlanan egzersizlerin biriken etkilerinin sonucunda adaptasyon gerçekleşir. Düzenli egzersiz, akut egzersizin yol açtığı oksidatif stresi azaltmak için adaptasyona neden olabilir. Yani; aerobik antrenmanlar egzersizin neden olduğu oksidatif stresi baskılamaya ilaveten antioksidan üretimini de uyarır.⁹¹

Fiziksel egzersiz sırasında meydana gelen oksidan hasarın büyüklüğü sadece serbest radikal oluşumuna değil aynı zamanda antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesine de bağlıdır. Tek seferlik akut egzersizin iskelet kası, kalp ve karaciğerde SOD, GPx ve katalazı içeren antioksidan enzim aktivitelerini artırdığı bilinmektedir.^{92,93}

SOD ve paroksidaz (POD) gibi, katalaz aktivitesinin en yüksek olarak görüldüğü kaslar yüksek oksidatif kapasiteye sahip Tip-I kasları ve en düşük aktiviteye sahip olduğu kaslar da yüksek oranda Tip-II lifleri içeren kaslardır. Serbest radikal oluşumu, antioksidan savunma kapasitesini aştığı zaman hücrede tahribat meydana gelmekte, reaktif oksijen ürünleri, protein, nükleik asit ve lipitleri hasara uğratmaktadır.⁹⁴

Sağlıklı bir vücutta oksidan düzeyi ve antioksidan savunma sistemi denge halindedir. Dayanıklılık antrenmanları aynı zamanda, enzimatik antioksidan aktivitesinde veya enzimatik olmayan antioksidan konsantrasyonlarında bazı değişikliklere yol açar. Pek çok çalışma, hem insanlar hem de hayvanlarda, aerobik egzersizden sonra dokularda veya kanda antioksidan enzim aktivitesinin (SOD, GPx, CAT) arttığını göstermiştir.^{94, 95}

Enzimatik olmayan antioksidan konsantrasyonlarındaki değişiklikler ise çoğu kez çelişkilidir. Örneğin bazı çalışmalarda GSH veya GSH/GSSG'nin egzersiz esnasında serbest radikallere karşı kullanımı nedeniyle düştüğü ileri sürülürken. Kronik egzersiz, çift yönlü etkilere sahiptir; bir taraftan oksidan oluşumu ve oksidatif stresle sonuçlanırken, diğer taraftan egzersizin neden olduğu oksidatif stresin etkilerini en aza indirmek için antioksidan enzimleri harekete geçirmektedir. Akut egzersiz karaciğer, böbrek ve kalp gibi organlarda da antioksidan sistemi etkiler.^{96, 97}

2.5. Yaban Mersini (Likapa, Vaccinum Myrtillus, Bilberry, Ayı Üzüümü, Çoban Üzüümü, Çalı Çileği)



Şekil 2.6. Yaban Mersininin olgunlaşmış görünümü

Karadeniz Bölgesin'nin yüksek dağ kesimlerindeki orman altlarında yayılış gösteren, 30-60 cm yükseklikte, kışın yapraklarını döken, meyveleri bezelye büyüklüğünde, koyu kırmızı, siyah renkte etli ve yenilebilir üzüksü tip meyveleri olan, küçük bir bitkidir. ⁹⁸⁻¹⁰² Yaprakları 2-4 cm uzunlukta, 1-2 cm genişlikte, oval veya yumurtamsı, kısa saplı, kenarları sık testere dişli ve açık sarımsı yeşil renklidir. ^{98, 100}

Yaprak koltuklarından kısa bir sapla sarkık olarak çan veya küre şeklinde tek tek çıkan çiçekler, pembe, kırmızı veya yeşilimsi pembe renklidir. Meyve önce yeşil, sonra kırmızı, olgunlaşınca siyahımsı-mavi renktedir, yaklaşık 5 mm ebatlarında, 1.2 ile 1.5 gram ağırlığında ve küresel olan meyveler çok tohumludur. ⁹⁸ Meyveler iyice olgunlaştıktan sonra elle veya özel 'tarak' la temmuz eylül ayları arasında toplanır. Yapraklar ise, bitki suyunun yürümesi sırasında, ilkbaharda toplanmalıdır. ⁹⁹

Kültürü yapılmakta olan yaban mersinleri kuzey ve güney orijinli yüksek boylu çalı formundaki yaban mersinleri (*Vaccinium corymbosum* L.), tavşan gözü yaban mersini (*Vaccinium ashei* Rehd.) ve alçak boylu çalı formundaki yaban mersini (*Vaccinium angustifolium*) türlerine giren çeşitlerdir. Karadeniz Bölgesi başta olmak

üzere (Artvin, Rize, Trabzon, Ordu, Giresun, Gümüşhane, Samsun, Sinop, Kastamonu, Zonguldak, Bolu, Bartın ve Düzce), Marmara Bölgesi (Kocaeli, Sakarya, İstanbul, Kırklareli, Bursa ve Balıkesir) ve Doğu Anadolu (Erzurum-Şenkaya ve Ardahan) florasında yabancı formları (*V. vitis-idea*, *V. myrtillus*, *V. uliginosum* ve *V. arctostaphylos*) yetişmektedir.¹⁰³

Anavatanı Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa olan bu küçük mor buğulu meyve artık ülkemizde yetiştiriliyor. Blueberry, bizdeki adı ile yaban mersini, Türk insanının yeni tanıştığı bir cevher olsada ilk etapta tanıdık izlenimi veriyor. Trabzon'da 'Trabzon Üzümü', Rize'de 'likapa', Artvin'de 'morsivit', adlarıyla tanınıyor. Botanik adı 'Vaccinium Myrtillus'. Avrupada 'bilberry' veya 'Blueberry' diye bilinirken Türkiye'de ise 'ayı üzümü' denilmektedir.¹⁰⁴

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) başta olmak üzere bazı Avrupa ülkelerinde binlerce hektarlık alanlarda yaban mersini tarımı yapılmaktadır. Günümüzde ticari olarak yetiştirilen yaban mersini 1906 yılından itibaren ABD'de başlatılan seleksiyon çalışmalarının bir ürünüdür. Bu çalışmalarla seçilen yaban mersini tipleri daha sonra kendi aralarında melezlenerek yeni çeşitler elde edilmiştir. Çok hızlı bir şekilde üretilerek satışa sunulan yaban mersinleri dünyada popüler meyvelerden birisi iken ülkemizdeki yetiştiriciliği 2000'li yıllarda ancak Rize'de başlatılmıştır.^{103, 105}

Karadeniz Bölgesi'ndeki doğal asitli topraklarda mükemmel performans gösteren ve kaliteli ürün veren yaban mersini (maviyemiş-likapa) özellikle çay ve fındık gibi monokültür tarımın hakim olduğu Doğu Karadeniz Bölgesinde ürün desenine çeşitlilik katmaya başlamış ve kapama bahçe miktarı 2006 yılında 100 da'ı aşmış, aynı yıl sonlarına doğru 500 da'a kadar çıkacağı tahmin edilmektedir.¹⁰⁶

2.5.1. Yaban Mersininin Besin Değeri

Sağlık bakımından son derece yararlı olan yaban mersini gıda sanayi açısından da değerlendirilmesi gereken bir meyvedir. Taze meyve olarak, meyve suyu, ilaç, süt ve süt ürünleri sanayilerinde, kuru meyve teknolojisinde, meyveli ekmek, puding ve pastalarda, baharat sanayisinde, reğel, marmelat, jel ve konserve sanayisinde, çay, diyet mnlerinde kullanılmaktadır.^{98-102, 107}

Yapılan araştırmalarda bir bardak Yaban mersini meyvesinin 145 gram geldiği ve 21 gram Karbonhidrat, 1 gram protein, 0.5 gram yağ, 19 miligram C-vitamini, 145 IU A-vitamini ve 85 kalori içerdiği belirtilmektedir. Ayrıca, 100 gram yenilebilir Yaban mersininin % 83'ünün su, % 0.7'sinin protein, % 0.5'inin yağ, % 15'inin karbonhidrat, % 1.5'unun lif olduğu ve 62 kalori sağladığı saptanmıştır.¹⁰⁸

Yaban mersini, antioksidan madde içeriği en yüksek bahçe bitkisidir. Çok yüksek miktarda 'ellagic-asit', biyoflavonoidler ve bilhassa önemli olan antosiyanidinler içermektedir. Ellagic-asit, kanser savaşcısı bir maddedir. Antosiyanidinler ise, meyvelerdeki mavi-mor renkten sorumlu pigment ve çok kuvvetli antioksidan etkiye sahip. Yaban mersininde on beş farklı antosiyanidin bileşiği saptanmış olması nedeniyle, bu özelliği onu bilinen en güçlü antioksidanlardan yapmaktadır. Yaban mersininin içeriğinde mucizevi gece hormonu olan melaonin'i taşır ve hipofiz bezinin melatonin hormonu salgılanmasında düzenleyici etkilere sahiptir. Melatoninin kendisi de güçlü antioksidan özelliklere sahiptir ve aynı zamanda diğer antioksidanların etkisini de artırır.¹⁰⁴

Yapraklar tanen, flavonoid, glikozitler (arbutin), organik asitler,ve vitamin C taşımaktadır. Meyvelerde şekerler, organik asitler, antosiyanozitler, tanen ve delfinitin türevi renk maddeleri bulunmaktadır.^{100, 109-112}

2.5.2. Sağlık Açısından Önemi ve Faydaları

Yaban mersini sağlık ve gıdasal olarak çok farklı amaçlar için kullanılabilir. İdrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik gibi işlem görmektedir. Kansere karşı vücudu koruyan enzimleri çalıştırdığı, damarlarda yağ birikimini engelleme özelliğinde olduğu, yağlı bileşiklerin vücuttan atılmasını sağladığı belirtilmektedir.¹⁰⁷ Lösemi ve kolon kanseri hücrelerini öldürmektedir.^{104, 107}

Tıp alanında bir yandan hastalıkların tedavisinde yeni seçenekler araştırılırken bir yandan da sağlıklı bir yaşam sürdürme ve hastalıkları önleme alanında yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Dünyada beslenme imkanlarının artmasıyla insanlar yeni beslenme alışkanlıkları edinmişlerdir. Yanlış beslenme alışkanlıkları ve bunların ortaya çıkardığı tıbbi problemler arttıkça, sağlıklı yaşamın ve hastalıklarla mücadelenin en temel kurallarından birinin sağlıklı beslenme olduğu ortaya çıkmıştır.²⁰ Bu bağlamda, serbest radikal oluşumu ve antioksidan kapasitenin belirlenmesi, söz konusu hastalıklara yakalanma riskini azaltmak için antioksidan diyet uygulanması ve/veya ilaç kullanımı açısından önemlidir.²¹ Bilimsel teknolojideki gelişmeler diyet ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi anlamamıza olanak vermiştir ve antioksidan özellikli besinlerin sağlığımızın korunması ve vücudumuzdaki biyolojik düzenleyici rolleri daha çok ilgi çeker hale gelmiştir.¹⁰ Çok çeşitli besin ve besin ögesinin sağlığımız üzerinde olumlu etkileri, bazı kronik hastalıklardan korunmada ve bu hastalıkların tedavisinde katkılarının olduğu gösterilmiştir.²

Antioksidanlar, damarların en kuvvetli koruyucularıdır. Serbest radikallerin tahrip edici etkisine karşı damarları bir kalkan gibi korurlar. Yaban mersini sadece güçlü antioksidan içeriğiyle damar koruyucu değildir. Damar dokusu, sağlamlığını ve esneyebilirliğini, duvarında bulunan 'kollojen' ve 'elastin' denilen iki bağ dokusu

proteinine borçludur. Bu iki protein bazı enzimlerce yıkılıp zarar görmektedir. Yaban mersininde ise kollojen ve elastin yıkımı engelleyen, geciktiren maddeler vardır.¹⁰⁴

Yaban mersininin kalori ve sodyum içeriğinin oldukça düşük olduğu belirtilmektedir. Kan şekerini ve kolesterolü düşürdüğü, bağırsak metabolizmasını düzenlediği, damar sertliği oluşumunu engellediği ve gece görüş kabiliyetini artırır. Kansere karşı savaşan ellagic-asit miktarı en fazla olan meyvedir.¹⁰⁴

Astringen, antiseptik, tonik ve şeker hastalığında infüzyon halinde kullanılmaktadır. Meyvede bulunan bazı bileşikler retinal kanamayı azaltmakta ve bitkide bulunan krom ise yüksek şeker seviyelerini kontrol altında tutulmasını sağlamaktadır. Güçlü antioksidan, aperitif ve astrenjan etkilidir. Üriner sistem infeksiyonlarını önleyici, yaraları iyileştirici etkileri de bulunmaktadır. Ayrıca, ülsere karşı koruyucu ve yaşlılık nedeniyle oluşan görme zayıflığına olumlu etkileri nedeniyle gece görüşünü kuvvetlendirici olarak da kullanılmaktadır. Kapiller yetmezlik ve hemoroit gibi vasküler rahatsızlıklarda ve bağırsak infeksiyonu sonucu oluşan diarede; kusmada ve kanamalarda dâhilen; ağız ve boğaz yanmalarında gargara olarak; yara ve yanık tedavisinde ise haricen kullanılmaktadır.^{5, 98-103} İbn Sinâ astringen etkili olduğunu, karaciğer ve mideyi kuvvetlendirdiğini belirtmektedir.¹¹³ Halk arasında ise astringen, antiseptik, tonik ve şeker hastalığına karşı kullanılmaktadır.¹¹⁴

3. MATERYAL VE METOT

Bu tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATADEM)'nin laboratuvarlarında yapıldı. Yapılan araştırmanın tüm aşamaları Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu tarafından 20.09.2013 tarih ve 42190979-01-02/4417 sayılı yazı ile etik kurallara uygun olduğu onaylandı.

3.1. Deneysel Hayvanları ve Egzersiz Protokolü

Çalışmamızda, ATADEM'den temin edilen ortalama ağırlıkları 280-300 gram arasında değişen iki aylık 27 adet Sprague- Dawley cinsi erkek rat kullanıldı. Deneysel süresince, 12/12 saat aydınlık/karanlık ışık döngüsünde, sıcaklığı 22°C, nem oranı % 50-60 olan ortamlarda, tel kafeslerde tutulan ratlar, standart pellet yem ve musluk suyu ile beslendi.



Şekil 3.1. Dört yollu rat koşu bandı

Egzersiz yapan grubun koşu egzersizleri, elektrikli motor sürücülü dört yollu koşu bandında (May Time 0804 Animal Treadmill) yaptırıldı. egzersiz protokolüne başlamadan önce 5 gün boyunca ratlar, 0 eğimde 10 m/dk (0.9 km/h) hızda 10 dk koşturularak koşu bandına alışmaları sağlandı. Akut yorucu egzersiz ise dokular alınmadan önce 0 eğimde 25 m/dk (1.5 km/h) hızda yaklaşık 1 saat veya tükeninceye kadar koşu bandında ratlar koşturularak yaptırıldı.¹¹⁵ Egzersizden hemen sonra genel anestezi altında hayvanlardan intrakardiyak kan alınıp hemorajik şok oluşturulduktan sonra dokular alındı.

3.2. DeneY Grublarının Oluşturulması

Kontrol Grubu (K, n=6): Ratlara DeneY süresince, 12/12 saat aydınlık/karanlık ışık döngüsünde, sıcaklığı 22°C, nem oranı % 50-60 olan ortamlarda, tel kafeslerde tutuldu, standart pellet yem (ad libitum) ve musluk suyu ile beslendi ve herhangi ekstra bir işlem yapılmadı. Hayvanlardan genel anestezi altında intrakardiyak yolla kan örnekleri alındı. Gerçekleşen hemorajik şoktan sonra ise karaciğer dokuları alındı.

Bilberry Grubu (B, n=7): Standart şartlarda barındırılan ratlara her gün standart pellet yem (ad libitum) ve musluk suyuna ilaveten bilberry ekstresi 100 mg/kg/gün dozunda 2 cc gavaj yoluyla verildi. Hayvanlardan genel anestezi altında intrakardiyak yolla kan örnekleri alındı. Gerçekleşen hemorajik şoktan sonra ise karaciğer dokuları alındı.

Egzersiz Grubu (E, n=6): DeneY süresince ratlar 12/12 saat aydınlık/karanlık ışık döngüsünde, sıcaklığı 22°C, nem oranı % 50-60 olan ortamlarda, tel kafeslerde tutuldu, standart pellet yem (ad libitum) ve musluk suyu ile beslendiler. Egzersiz protokolüne başlamadan önceki son hafta 5 gün boyunca, 0 eğimde 10 m/dk (0.9 km/h) hızda 10 dk koşturularak koşu bandına alıştırmışlardır. Daha sonra dokular alınmadan önce akut yorucu egzersiz programı nezdinde 0 eğimde 25 m/dk (1.5 km/h) hızda

yaklaşık 1 saat veya tükeninceye kadar koşu bandında koşturuldular. Hayvanlardan genel anestezi altında intrakardiyak yolla kan örnekleri alındı. Gerçekleşen hemorajik şoktan sonra ise karaciğer dokuları alındı.

Bilberry + Egzersiz Grubu (B+E, n=8): Standart şartlarda barındırılan ratlara her gün standart pellet yem (ad libitum) ve musluk suyuna ilaveten bilberry ekstresi 100 mg/kg/gün dozunda 2 cc gavaj yoluyla verildi. Daha sonra egzersiz protokolüne başlamadan önceki son hafta 5 gün boyunca, 0 eğitimde 10 m/dk (0.9 km/h) hızda 10 dk koşturularak koşu bandına alıştırdılar. Akut yorucu egzersiz ise dokular alınmadan önce 0 eğitimde 25 m/dk (1.5 km/h) hızda yaklaşık 1 saat veya tükeninceye kadar koşu bandında koşturuldular.

Ratlara dokuların alındığı gün bilberry ekstresi verilmedi ve genel anestezi altında intrakardiyak yolla kan örnekleri alındı. Gerçekleşen hemorajik şoktan sonra ise karaciğer dokuları alındı.

3.3. Bilberry (Yaban Mersini) Ekstresinin Hazırlanması

Artvin yöresinden toplanan yaban mersini meyveleri analizlerden önce 40 °C'de etüvde kurutuldu. Kuru meyveler öğütüldü. Analizler için yaklaşık 400 g öğütülmüş kuru numune alınıp üzerini geçecek kadar su eklendi. Bir gün boyunca çalkalandı. Daha sonra süzülüp konsantrasyonu 100 mg/kg olacak şekilde su ile seyreltildi. Daha sonra antioksidan aktivitelere bakıldı.

3.4. Antioksidan Kapasitesinin Ölçümü İçin Numunenin Hazırlanması

Analizlerden önce meyveler 40 °C'de etüvde kurutuldu. Kuru meyveler öğütüldü. Analizler için yaklaşık 10 g öğütülmüş kuru numune alınıp üzerini geçecek kadar metanol eklendi. Bir gün boyunca çalkalandı. Daha sonra süzülüp antioksidan aktivitelere bakıldı.

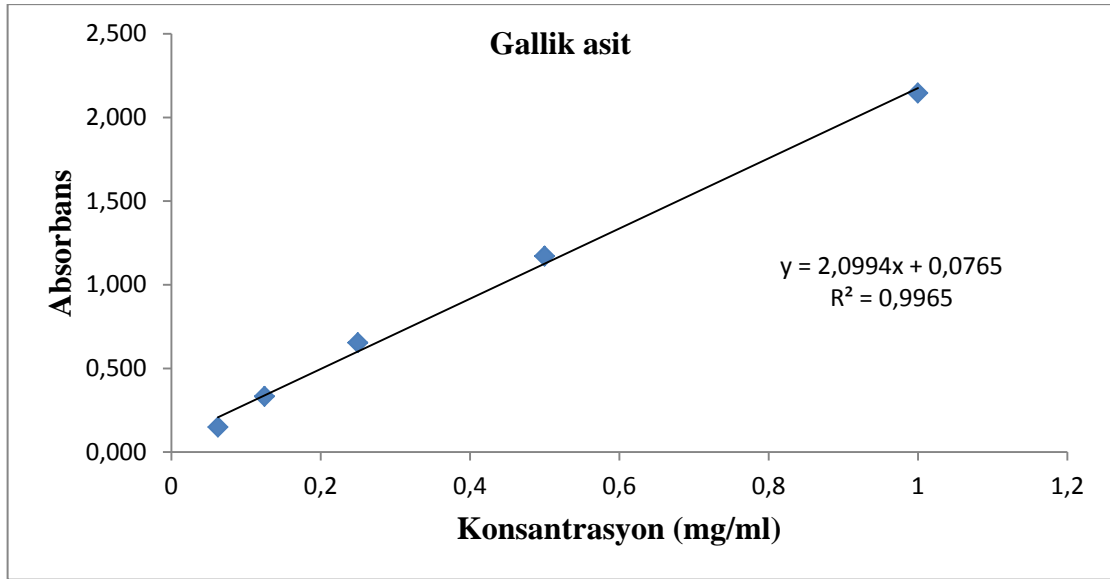
3.5. Toplam Fenolik Madde Tayini

Yöntem, suda ve organik çözücülerde çözülmüş olan fenolik bileşiklerin folin reaktifleri ile alkali ortamda renkli kompleks oluşturması esasına dayanır. Oluşan mor–menekşe renkli kompleks 765 nm’de maksimum absorbans oluşturur.¹¹⁶

Çalışmada, standart grafiğin hazırlanmasında, fenolik bir madde olan gallik asit standardı kullanıldı. Gallik asitin farklı konsantrasyonları (0.5; 0.25; 0.125; 0.0625 ve 0.03125 mg/mL) hazırlanıp, absorbansları okundu. Konsantrasyona karşılık bulunan absorbans değerleri ile grafik çizildi. Çizilen grafiğe göre yabanmersini meyvesinin toplam fenolik madde miktarı bulundu. Metodun yapılışı Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Toplam fenolik madde tayininde yapılan işlemler

	Kör	Standart	Numune
Distile su	700 µl	680 µl	680 µl
Standart	-	20 µl	-
Numune	-	-	20 µl
0.5 N Folin Reaktifi	0.4 ml	0.4 ml	0.4 ml
Tüpler karıştırılır ve 3 dakika sonra			
% 10’ luk Na ₂ CO ₃	0.4 ml	0.4 ml	0.4 ml
2 saat inkübe edildikten sonra 760 nm’de absorbans okunur.			



Şekil 3.1. Toplam polifenol için Gallik asit standart çalışma grafiği

3.6. Demir (III) İndirgeme / FRAP Yöntemi ile Antioksidan Kapasite Tayini

Metodun prensibi ferrik 2,4,6-tripiridyl-s-triazin kompleksinin (Fe^{+3} -TPTZ) antioksidanların varlığında renkli (mavi) ferrous formuna (Fe^{+2} -TPTZ) indirgenmesi esasına dayanır.¹¹⁷ Bu renkli kompleks 593 nm'de maksimum absorbans verir.

Kalibrasyon için Troloks[®]'un değişen konsantrasyonları (100–1000 mM) kullanılır. Çalışmada kullanılan FRAP reaktifi taze hazırlanır. Tayinde kullanılacak pipetlemeler Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2. FRAP yönteminde yapılan pipetleme işlemleri

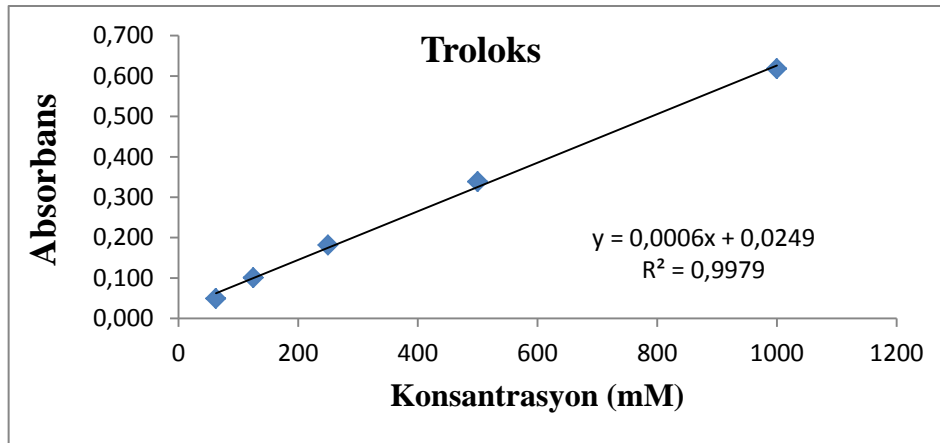
	Kör	Numune	Renk körü	Standart
FRAP reaktifi	3 ml	3 ml	-	3 ml
Numune	-	100 µl	100 µl	
Standart	-	-	-	100 µl
Saf su	100 µl	-	-	-

4 dakika sonra 593 nm de absorbans okunur.

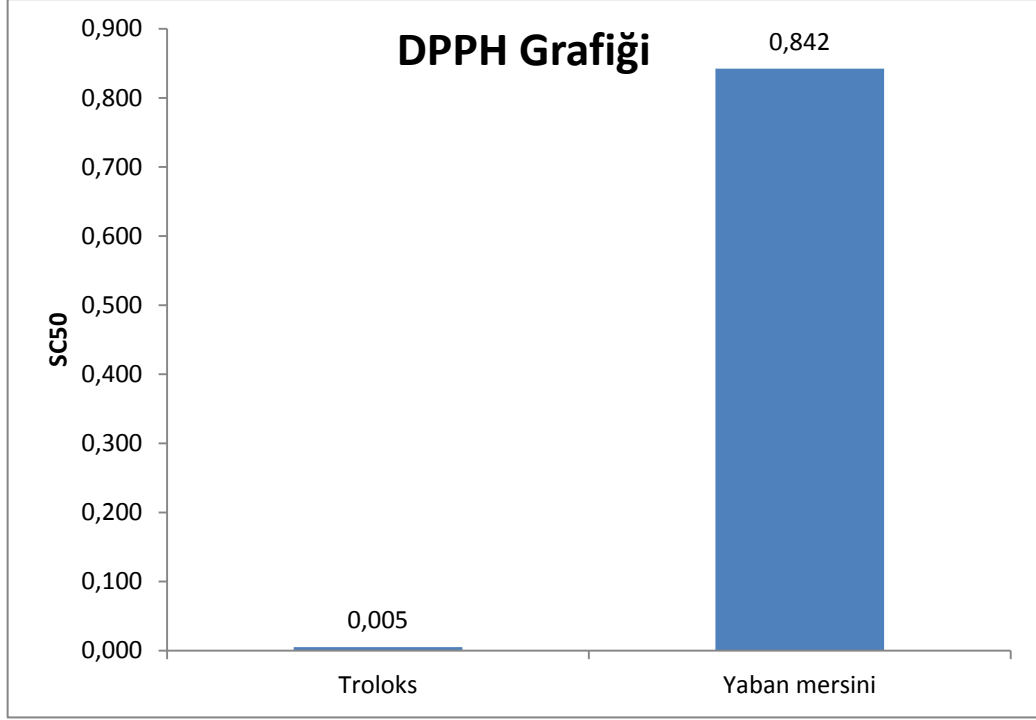
Sonuçlar (numunenin FRAP değeri) aynı şartlarda test edilmiş standart Troloks® eşdeğeri antioksidan güç olarak ifade edildi.

3.7. DPPH[•] Radikal Temizleme Aktivitesi

DPPH[•] radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ticari olarak satın alınabilen bir radikaldir. Yu ve ark.¹¹⁸ tarafından geliştirilen metod modifiye edilerek kullanıldı. Çalışmamızda 4 mg/100 ml olacak şekilde DPPH[•] radikalinin metanolik çözeltisi hazırlandı. Numune ve standart (Troloks®) değişik konsantrasyonlarda hazırlandı. 750 µL değişen konsantrasyonlardaki ekstraktlar ve 750 µL metanolik DPPH çözeltisine eklendi ve 517 nm'de absorbans ölçüldü. Absorbanslar konsantrasyona karşı grafiğe geçirildi ve % 50 DPPH miktarını scavenge (temizleyen) eden madde miktarı (SC50) belirlendi. SC50 değeri ne kadar düşük ise DPPH temizleme değeri o kadar yüksektir.



Şekil 3.2. Troloks standart çalışma grafiği



Şekil 3.3. DPPH radikali temizleme aktivitesi tayinleri sonucu elde edilen SC₅₀ değerleri

3.8. Numunelerin Hazırlanması

Kan örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere alınarak tamamen pıhtılaşıncaaya kadar oda sıcaklığında bekletildi, ardından 4°C de 3500 x g'de 5 dk santrifüj edilerek serum kısımları ayrıldı ve biyokimyasal ölçümler yapılacağı güne kadar -80°C'de saklandı.

Çıkarılan karaciğer dokusu buz soğukluğunda izotonik NaCl çözeltisi ile iyice yıkanarak kanlı kısımları temizlendi ve kurutma kâğıdı ile ıslaklığı giderildi. Dokular analiz edilinceye kadar -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Ölçümlerin yapılacağı gün yaklaşık 300 mg yaş doku GPx ve GSH ölçümleri için 3 ml fosfat tamponu (50 mM pH 7) içerisinde, MDA ölçümü için ise % 1.15 KCl çözeltisi içinde buzda homojenize edildi (OMNI International, USA). Doku homojenatları 10.000 x g'de, 4 °C'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra supernatantları alınarak GPx ve GSH ölçümleri için kullanıldı. MDA ölçümleri ise doku homojenatlarından yapıldı.

3.9. Malondialdehit (MDA) Ölçümü

Deneyin prensibi, 95°C’de inkübasyon sonucu tiyobarbitürik asit ile MDA’nın oluşturduğu pembe renkli kompleksin absorbansının 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.¹¹⁹

Sodyum dodesil sülfat (SDS) çözeltisi (% 8.1’lik), % 20’lik asetik asit çözeltisi (pH 3.5, NaOH ile ayarlandı), % 0.9’ luk tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi, n-Butanol/Piridin (15/1, v/v) çözeltisi ölçüm reaktifleri olarak hazırlandı. Standart olarak 1.1.3.3 tetraethoxypropane (Sigma) kullanıldı ve 200 µmol/L konsantrasyonunda stok standart çözeltisi hazırlandı. Stok standarttan seri dilüsyon yapılarak 0 – 200 µmol/L konsantrasyon aralığında çözeltiler elde edildi ve ölçüm standardı olarak kullanıldı.

Deney gününe kadar -80°C’de saklanan serum ve doku homojenatı örnekleri önce -20°C, daha sonra +4°C’de bir müddet bekletilerek iyice çözünmeleri sağlandı. Daha sonra kısa süreli vortekslenerek ependorf tüp içerisinde homojen olarak dağılmaları sağlandı. Ardından ısıya dayanıklı, kapaklı cam tüplere Tablo 3.3’deki pipetlemeler yapıldı.

Tablo 3.3. MDA ölçümü aşamaları

Reaktifler	Numune	Standart	Kör
SDS % 8.1	200 µL	200 µL	200 µL
Asetik Asit % 20	1500 µL	1500 µL	1500 µL
Tiyobarbitürik asit % 0.9	1500 µL	1500 µL	1500 µL
Numune	*100 / 200 µL	-	-
Standart	-	100 µL	-
Distile su	700 µL	700 µL	800 µL
Tüm tüplerin kapakları kapatıldı, vortekslendi ve sıcaklığı 95°C'olan su banyosunda 1 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonunda buzda soğutuldu. Daha sonra her bir tüpün supernatanından 600 µL alınarak karşılık gelen ependorf tüplere aktarıldı. Her bir ependorfa aşağıdaki pipetlemeler yapıldı.			
Distile su	150 µL	150 µL	150 µL
n-Butanol/Piridin	750 µL	750 µL	750 µL

* Serum örnekleri için 200 µL, doku homojenatı için 100 µL kullanıldı.

Ependorf tüpler vorteksle iyice karıştırıldıktan sonra 1600 x g'de 10 dakika santrifuj edildi. Oluşan fazlar karıştırılmadan her bir örneğin üst fazından 200'er µL alınarak mikro kuyucuklu plakaya pipetlendi. ELISA mikropleyt okuyucu cihazda (Bio-Tek PowerWave XS, USA) absorbans değerleri 532 nm dalga boyunda okutuldu. Ölçüm cihazının bilgisayar yazılımı (KC Junior software, Bio-Tek Inc., USA) yardımıyla standart grafik oluşturuldu ve her bir örneğin MDA konsantrasyonu otomatik olarak hesaplandı. MDA konsantrasyonu µmol/L (serum için) ya da µmol/L homojenat (doku için) olarak ifade edildi.

3.10. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Aktivitesi Ölçümü

GPx aktivitesinin belirlenmesinde, ticari olarak üretilmiş ölçüm kiti kullanıldı (Glutathione Peroxidase Assay Kit, Cat No: 703102, Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA). GPx aktivitesi, üretici firmanın ölçüm yöntemi ile ilgili önerileri doğrultusunda yapıldı. Metodun ölçüm prensibi, NADPH'ın NADP⁺'ye yükseltgenmesi

sürecinde oluşan absorbands azalmasının 340 nm'de spektrofotometrik olarak belirlenmesine dayanmaktadır. Spektrofotometrik okumalar ELISA mikropleyt okuyucu cihazda (Bio-Tek PowerWave XS, USA) yapıldı. Ölçüm cihazının bilgisayar yazılımı (KC Junior software, Bio-Tek Inc., USA) yardımıyla her bir örneğin lineer aralıktaki maksimum slop değerleri belirlenerek 1 dakikadaki absorbands değişimi hesaplandı ve aşağıdaki formül kullanılarak aktivite hesaplaması yapıldı:

$$\text{GPx Aktivitesi (U/mL)} = [(\Delta A_{340}/\text{dk})/0.00373 \mu\text{M}^{-1}] \times \text{Seyrelme Faktörü}$$

Enzim aktivitesi, NADPH'in molar absorbtivite katsayısı kullanılarak (0.6 cm mikropleyt ışık yolu için $0.00373 \mu\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) hesaplandı. GPx aktivitesi U/mL (serum için) ya da U/g protein (doku için) olarak ifade edildi.

3.11. Glutasyon (GSH) Ölçümü

GSH düzeyi ölçümü, ticari olarak üretilmiş kit kullanılarak (Glutathione Assay Kit, Cat No: 703002, Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) üretici firmanın ölçüm yöntemi ile ilgili önerileri doğrultusunda yapıldı. Ölçüm yöntemi, hafif alkali ortamda 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asidin (DTNB, Ellman reaktifi) tiyol bileşikleriyle reaksiyonu sonucu her molekül sülfidril grubu başına oluşan, sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asidin (TNB) 405 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Ölçüm öncesi tüm örnekler (serum ve doku supernatantı) eşit miktarda taze hazırlanmış metafosforik asit (MPA) ile (0.25 ml örnek + 0.25 ml MPA) 5 dk muamele edilerek deproteinize edildi. Örnekler $2000 \times g$ 'de 5 dk santrifüj edildikten sonra berrak supernatant kısmı ölçüm için kullanıldı. Spektrofotometrik okumalar ELISA mikropleyt okuyucu cihazda (Bio-Tek PowerWave XS, USA) yapıldı. Ölçüm cihazının bilgisayar yazılımı (KC Junior software, Bio-Tek Inc., USA) kullanılarak oluşturulan standart grafikten total GSH konsantrasyonu hesaplaması

yapıldı. GSH düzeyi $\mu\text{Mol/L}$ (serum için) ya da $\mu\text{Mol/g}$ protein (doku için) olarak ifade edildi.

3.12. Protein Ölçümü

Doku supernatant örneklerinde protein ölçümü Bradford metoduna göre yapıldı.¹²⁰ Ölçüm prensibi negatif yüke sahip Coomassie Brilliant Blue (CBB, G-250)'nin, protein üzerindeki pozitif yüklere bağlanmasıyla oluşan mavi renkli kompleksin absorpsiyonunun 595 nm dalga boyunda okutulması esasına dayanır. Bovin serum albümini ile 3 - 100 mg/dL aralığında standartlar hazırlandı ve karaciğer doku supernatantı örneklerinde protein konsantrasyonu hesaplaması yapıldı. Protein değerleri, GSH ve GPx için doku konsantrasyonu ya da spesifik aktivite hesaplamasında kullanıldı.

3.13. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar One-Way ANOVA LSD Post Hoc testi ile analiz edildi. $P < 0.05$ olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Çalışma gruplarındaki ratların vücut ağırlıkları

Gruplar	Ortalama Rat Vücut Ağırlıkları (g)				
	n	İlk Tartım (1. gün)	Son Tartım (30. gün)	Fark	%
Kontrol	6	309	339	+30	+10
Bilberry	7	303	318	+15	+5
Egzersiz	6	307	333	+26	+8
Bilberry+Egzersiz	8	305	326	+21	+7

Çalışma gruplarında ölçülen serum GSH, GPx ve MDA değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

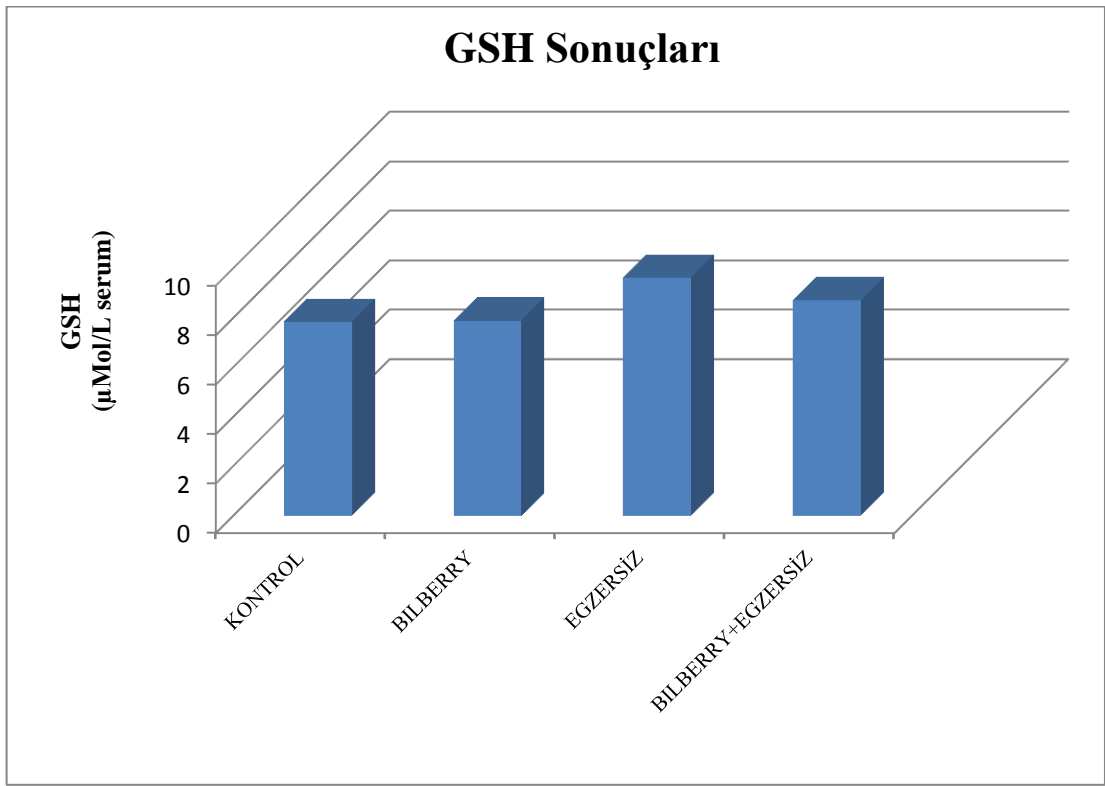
Tablo 4.2. Çalışma gruplarında ölçülen serum GSH, GPx ve MDA değerleri

	K Grubu	B Grubu	E Grubu	B+E Grubu
GSH ($\mu\text{Mol/L}$)	7.85 \pm 1.19	7.90 \pm 2.23	9.64 \pm 2.75	8.72 \pm 1.38
GPX (U/mL)	90.23 \pm 18.74	101.03 \pm 36.73	70.54 \pm 13.02	113.87 \pm 45.21
MDA ($\mu\text{Mol/L}$)	22.35 \pm 1.74	18.78 \pm 3.24	18.78 \pm 1.91	16.37 \pm 1.90

K: Kontrol; **B:** Bilberry; **E:** Egzersiz; **B+E:** Bilberry+Egzersiz **GSH:** Glutasyon; **GPx:** Glutasyon peroksidaz; **MDA:** Malondialdehit

4.1. Serum GSH Değerleri

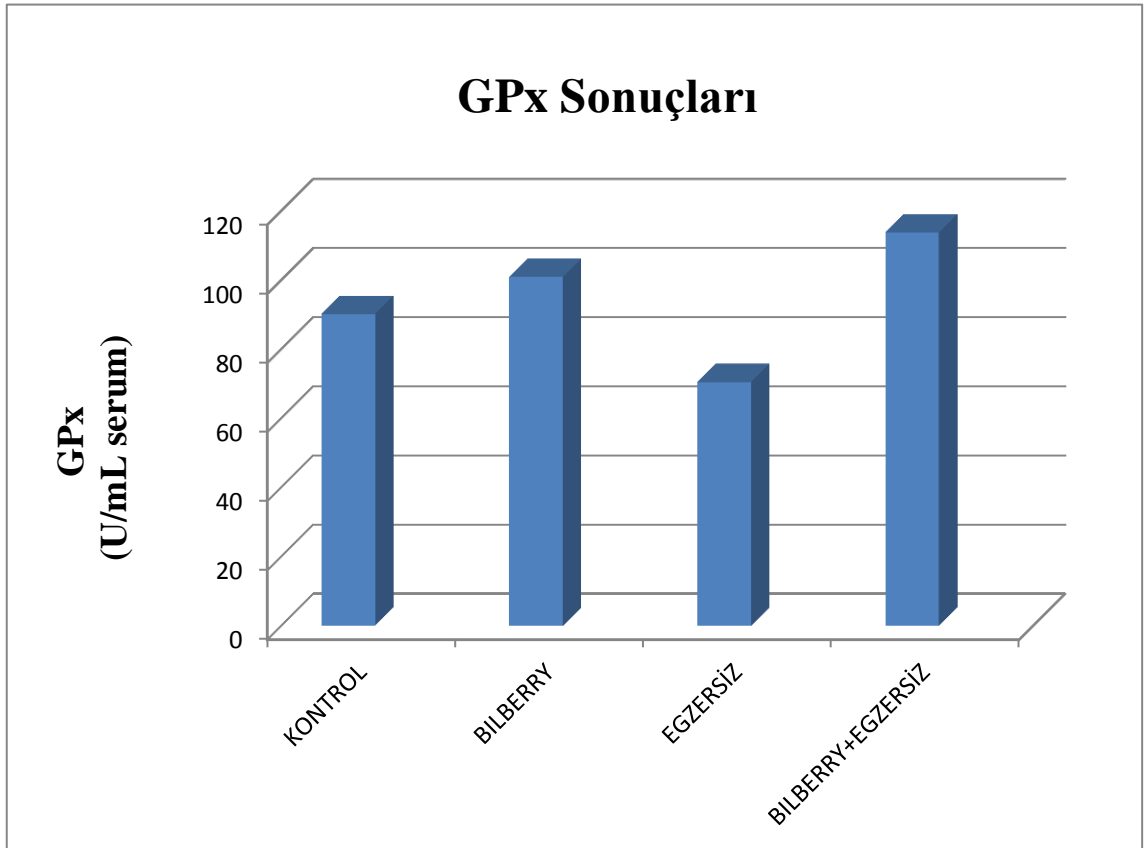
Serum GSH seviyeleri $\mu\text{Mol/L}$ cinsinden bulunmuş olup, değerler sırası ile kontrol grubunda $7.85 \pm 1.19 \mu\text{Mol/L}$, bilberry grubunda $7.90 \pm 2.23 \mu\text{Mol/L}$, egzersiz grubunda $9.64 \pm 2.75 \mu\text{Mol/L}$, bilberry + egzersiz grubunda $8.72 \pm 1.38 \mu\text{Mol/L}$ şeklindedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilberry, egzersiz ve bilberry+egzersiz gruplarının serum GSH düzeylerindeki değişikliğın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.



Şekil 4.1. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat serum örneklerine ait GSH düzeyleri.

4.2. Serum GPx Aktivitesi

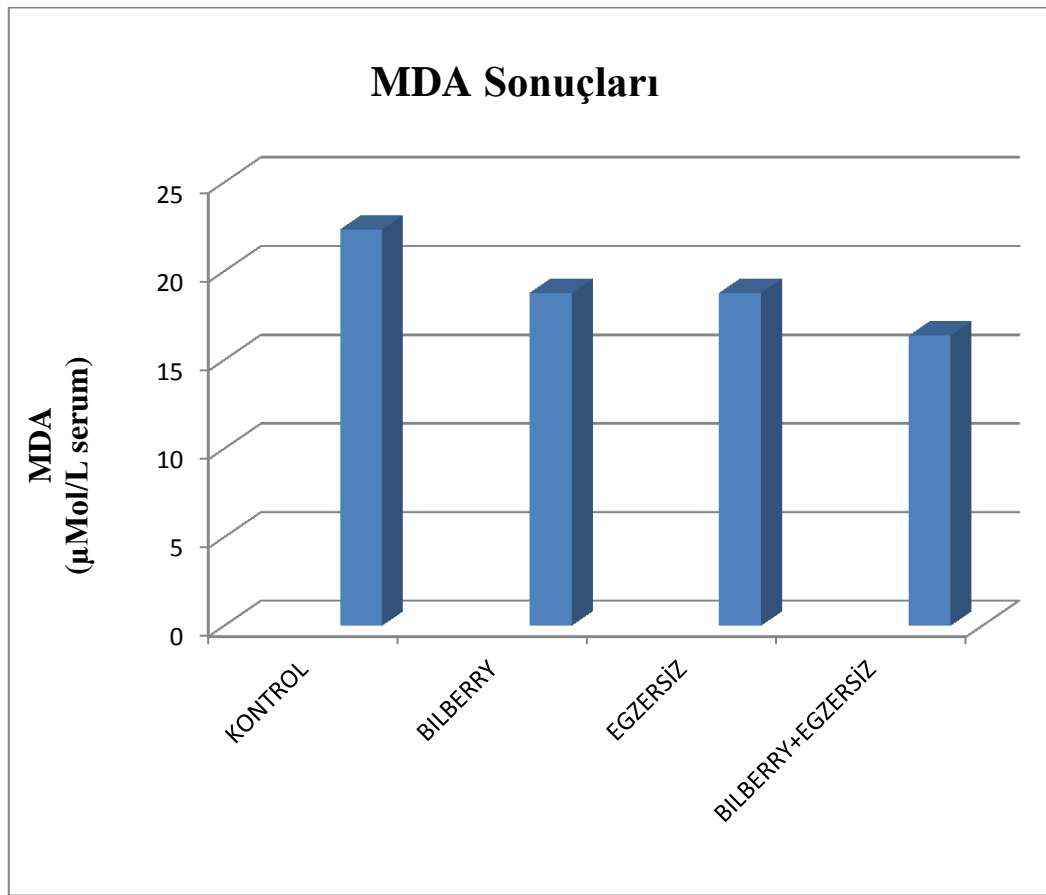
Serum GPx aktivitesi U/mL cinsinden bulunmuş olup, değerler sırası ile kontrol grubunda 90.23 ± 18.74 U/mL, bilberry grubunda 101.03 ± 36.73 U/mL, egzersiz grubunda 70.54 ± 13.02 U/mL, bilberry + egzersiz grubunda 113.87 ± 45.21 U/mL şeklindedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilberry, egzersiz ve bilberry + egzersiz gruplarının serum GPx düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemekle birlikte; bilberry ve bilberry+egzersiz gruplarının GPx aktivitesinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu, en yüksek GPx aktivitesi ise bilberry + egzersiz grubunda tespit edilmiştir. Bununla birlikte gruplar arası farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.



Şekil 4.2. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat serum örneklerine ait GPx düzeyleri

4.3. Serum MDA Değerleri

Serum MDA seviyeleri $\mu\text{Mol/L}$ cinsinden bulunmuş olup, değerler sırası ile kontrol grubunda $22.35 \pm 1.74 \mu\text{Mol/L}$, bilberry grubunda $18.78 \pm 3.24 \mu\text{Mol/L}$, egzersiz grubunda $18.78 \pm 1.9 \mu\text{Mol/L}$, bilberry + egzersiz grubunda $16.37 \pm 1.90 \mu\text{Mol/L}$ şeklindedir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında bilberry, egzersiz ve bilberry + egzersiz MDA düzeylerinin önemli oranda azaldığı (sırasıyla, $p=0.011$, $p=0.013$ ve $p=0.0001$), bilberry + egzersiz grubunda ise en düşük düzeyde olduğu saptandı.



Şekil 4.3. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat serum örneklerine ait MDA düzeyleri

Çalışma gruplarında ölçülen karaciğer homojenat GSH, GPx ve MDA değerleri

Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

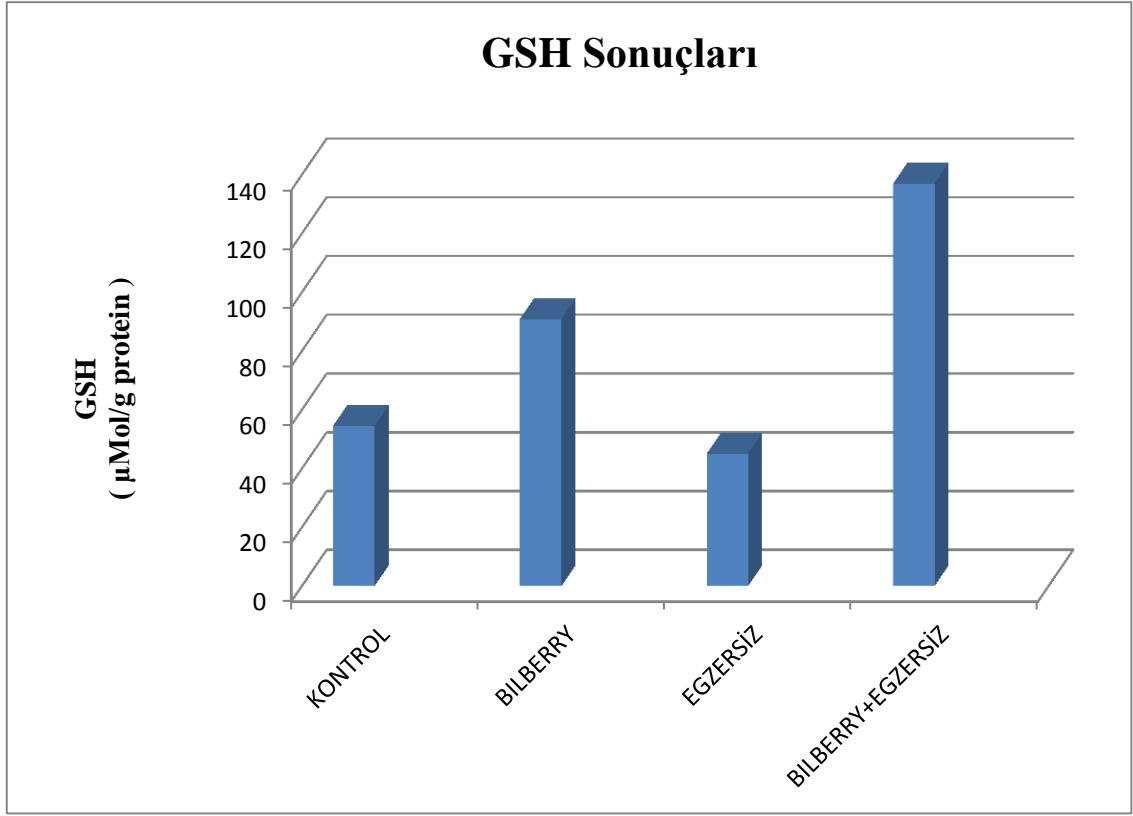
Tablo 4.3. Çalışma gruplarında ölçülen karaciğer dokusu GSH, GPx ve MDA değerleri.

	K Grubu	B Grubu	E Grubu	B+E Grubu
GSH ($\mu\text{Mol/g}$ protein)	106.53 \pm 42.61	134.01 \pm 38.24	74.78 \pm 14.03	170.67 \pm 45.05
GPX (U/g protein)	54.55 \pm 18.38	90.91 \pm 21.31	45.06 \pm 15.70	136.97 \pm 42.45
MDA ($\mu\text{Mol/L}$ Homojenat)	51.36 \pm 6.18	65.08 \pm 10.40	57.25 \pm 11.53	53.33 \pm 9.83

K: Kontrol; **B:** Bilberry; **E:** Egzersiz; **B+E:** Bilberry+Egzersiz **GSH:** Glutatyon; **GPx:** Glutatyon peroksidaz; **MDA:** Malondialdehit

4.4. Karaciğer Dokusunda Ölçülen GSH Değerleri

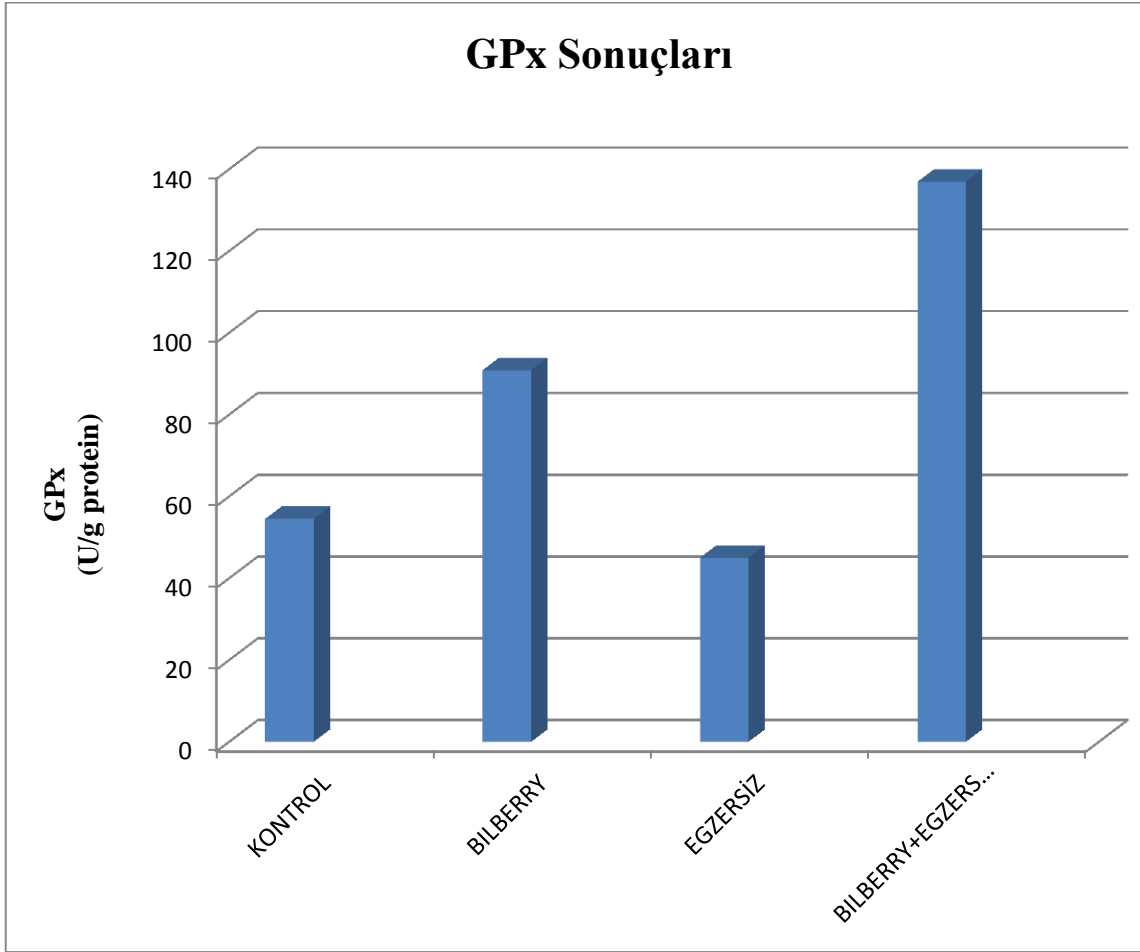
Karaciğer doku homojenatlarında ölçülen GSH seviyeleri $\mu\text{Mol/g}$ protein cinsinden bulunmuş olup, değerler sırası ile kontrol grubunda 106.53 \pm 42.61 $\mu\text{Mol/g}$ protein, bilberry grubunda 134.01 \pm 38.24 $\mu\text{Mol/g}$ protein, egzersiz grubunda 74.78 \pm 14.03 $\mu\text{Mol/g}$ protein, bilberry + egzersiz grubunda 170.67 \pm 45.05 $\mu\text{Mol/g}$ protein şeklindedir. Karaciğer GSH düzeyleri kontrol grubuna kıyasla bilberry + egzersiz grubunda anlamlı artışlar ($p=0.005$) tesbit edildi.



Şekil 4.4. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat karaciğer homojenatlarına ait GSH düzeyleri.

4.5. Karaciğer Dokusunda Ölçülen GPx Aktivitesi

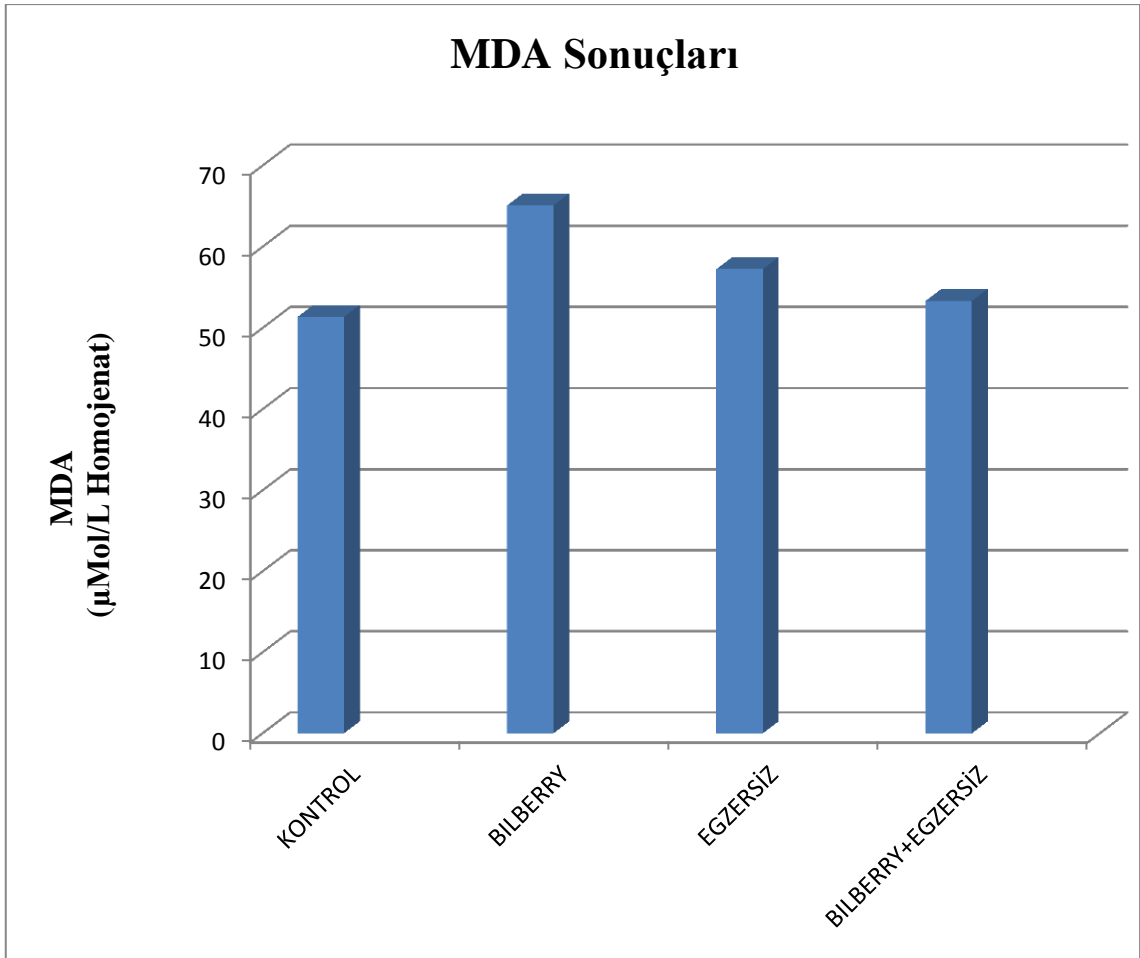
Karaciğer doku homojenatlarında ölçülen GPx aktivitesi U/g protein cinsinden bulunmuş olup, değerler sırası ile kontrol grubunda 54.55 ± 18.38 U/g protein, bilberry grubunda 90.91 ± 21.31 U/g protein, egzersiz grubunda 45.06 ± 15.70 U/g protein, bilberry + egzersiz grubunda 136.97 ± 42.45 U/g protein şeklindedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilberry ve bilberry + egzersiz gruplarında karaciğer GPx aktivitesinde anlamlı artışlar ($p=0.030$, $p=0,0001$) görüldü.



Şekil 4.5. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat karaciğer homojenatlarına ait GPx düzeyleri

4.6. Karaciğer Dokusunda Ölçülen MDA Değerleri

Karaciğer doku homojenatlarında ölçülen MDA konsantrasyonları $\mu\text{Mol/L}$ Homojenat cinsinden bulunmuş olup, değerler sırası ile kontrol grubunda 51.36 ± 6.18 $\mu\text{Mol/L}$ Homojenat, bilberry grubunda 65.08 ± 10.40 $\mu\text{Mol/L}$ Homojenat, egzersiz grubunda 57.25 ± 11.53 $\mu\text{Mol/L}$ Homojenat, bilberry + egzersiz grubunda 53.33 ± 9.83 $\mu\text{Mol/L}$ Homojenat şeklindedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arası MDA konsantrasyonunun önemli düzeyde değişmediği belirlenmiştir ($p=0.711$).



Şekil 4.6. Kontrol, Bilberry, Egzersiz, Bilberry+Egzersiz gruplarının rat karaciğer homojenatlarına ait MDA düzeyleri

5. TARTIŞMA

Serbest radikaller dış orbitalinde paylaşılmamış bir elektron taşıyan atom ve moleküllerdir. Bu moleküller kararsız yapıda oldukları için; hücrel proteinler, lipidler veya DNA'da zararlı oksidasyon reaksiyonlarını teşvik edebilen, hücrel fonksiyonları bozan ve oksidatif strese yol açan oldukça reaktif radikallerdir.^{51, 121-123} Bu serbest radikaller, glutasyon, A, E, C vitaminleri ve flavonoidler içeren sayısız non-enzimatik antioksidanlar ve glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz gibi enzimlerden oluşan karmaşık bir antioksidan savunma sistemi tarafından yok edilir.^{50, 123} Antioksidatif koruyucu sistemin iyi çalışmadığı bazı durumlarda, serbest radikallerin vücutta arttığı, Bu durumun da bazı hasarlara zemin hazırladığı bilinmektedir. Artan oksidatif stres, önce yaşlanmayı hızlandırıp, daha sonra hücre ve doku ölümü ile birlikte beyin damarlarının tahribatına kadar varan hasarlara neden olmaktadır.¹²⁴⁻¹²⁶

Serbest radikal oluşum hızı bu radikalleri etkisizleştirme hızı ile aynı olduğu sürece oluşan radikallerden organizma etkilenmemektedir. Buna karşılık antioksidan savunma azalır ya da zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa bu denge bozulmakta ve serbest oksijen radikallerine bağlı zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır.¹²⁷

Serbest oksijen radikallerinin direkt ölçümü, bu maddelerin stabil olmamaları ve kısa olan yarı ömürleri nedeniyle oldukça zordur. Oksidatif hasar üzerine yapılan çok sayıda çalışmada lipid peroksidasyonun sabit bir son ürünü, serbest radikallerin aktivitelerinin artışının bir göstergesi olan ve hücre membranındaki lipidler üzerindeki serbest radikal etkisinin ölçülebilen kimyasal bir belirteci olan MDA düzeylerinde belirgin artışlar olduğu gösterilmiştir.^{122, 128}

SOR aracılığı ile vücutta oluşan oksidan hasara karşı dokular, SOD, CAT ve GPx gibi birtakım radikal temizleyici enzimler taşırlar. Bu enzimler, H₂O₂ ve

süperoksitleri temizler veya inaktive ederler. SOD, süperoksit radikallerini H_2O_2 'e katalizler. H_2O_2 ise, dokularda bulunan CAT ve GPx gibi enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisizleştirilirler.¹²⁹ GPx, glutatyon redüktaz aracılığı ile oluşan redükte glutatyonu okside forma dönüştürür. GPx, düşük H_2O_2 konsantrasyonunda daha etkindir.¹²⁷

Oksijen canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür ve hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılır.¹²⁹ Oksijen tüketim hızı ve hücrel antioksidan sistemlerin varlığı, egzersiz sonucu meydana gelen oksidatif hasarın büyüklüğüne tesir eder.^{130, 131} Ancak oksijen tüketim hızının önemli derecede arttığı egzersiz durumunda bu savunma mekanizmaları, serbest radikal oluşumuna ayak uyduramayabilir, bu da hücre hasarı ile sonuçlanabilir.¹³²

Egzersiz serbest oksijen radikallerinin üretimini artırarak oksidatif stres oluşturan bir stres kaynağı olduğu ve buna karşın antioksidan enzim aktivitesini etkileyerek oksidatif strese karşı direnç geliştirdiği bilinmektedir.¹³³ Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse hücre membran proteinlerini yıkararak, membran lipitlerini yok ederek, hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engelleyerek, nükleer membranı geçip nükleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirerek, bağışıklık sistemindeki hücreleri yok edip bağışıklık sistemini zorlayarak vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler.¹²⁹ Yapılan birçok araştırmada¹³⁴ egzersiz süresinin bu duruma etkileri ortaya konulmuştur.

Egzersiz sırasında açığa çıkacak oksidan ve antioksidanların oranı egzersiz şiddetiyle değişim gösterir.¹³⁴ Akut tüketici (ağır) ve şiddetli egzersizlerde hasar yapıcı oksidan sistem daha fazla aktive olurken,^{135, 136} düzenli ve kısa süreli maksimal olmayan egzersizler ise antioksidan sistemleri daha fazla aktive etmektedir.¹³⁷ Kısa süren ve oksidan sistem yerine antioksidan sistemi aktive eden ya da oluşmuş olan

oksidan ürünleri süpüren bir sistem gibi egzersiz, bir antioksidan mekanizma olarak çalışabilir. Fiziksel egzersiz sırasında oluşabilecek oksidatif hasarın boyutu sadece serbest radikal üretimi ile değil aynı zamanda antioksidanların savunma kapasitesi tarafından da belirlenmektedir. Değişik antioksidan enzimlerde egzersiz sonucu olan artışlar bir çok çalışmada gösterilmiştir.¹³⁸ Egzersizin oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine etkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde çoğunlukla aerobik egzersiz formlarının kullanıldığı görülmektedir.¹³⁹⁻¹⁴²

Yaptığımız çalışmanın amacı, akut yorucu egzersiz yaptırılan ratlarda oksidan hasarın derecesini belirlemek ve yüksek oranda antoksidan bileşikleri içeren bilberry (Yaban Mersini) ekstresinin bu hasarı önlemedeki başarısını saptamaktır. Bunun için denek gruplarının serum ve karaciğer doku homojenatlarında oksidatif stres göstergesi olan MDA düzeyi ve oksidatif strese karşı savunma cevabını gösteren GSH ve GPx enzim aktivite düzeyleri ölçüldü.

Bizim çalışmamızda; akut tüketici egzersiz sonrasında gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilberry, egzersiz ve bilberry+egzersiz gruplarında serum MDA düzeylerinin önemli oranda azaldığı görülmüştür (sırasıyla, $p=0.011$, $p=0.013$ ve $p=0.0001$).

Oksidatif stresin belirteçlerinden olan TOS ve TBARS (MDA) değerlerini gösteren çalışmalarda MDA'nın egzersizin şiddet ve süresiyle orantılı olarak oksidatif strese neden olduğu ve lipid peroksidasyon reaksiyonlarını arttırdığı düşünülmektedir. MDA ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. MDA düzeylerinde saptanan farklılıkların en azından bir kısmı egzersizin plazma volümünde meydana getirdiği değişikliğe bağlı olabileceği bildirilmiştir.¹³²

Alessio ve ark.¹⁴³ tüketici aerobik egzersizde MDA'nın değişmediğini, Duffaux ve ark.¹⁴⁴ beden eğitimi öğrencilerinde yoğun koşu testinden sonra MDA'nın belirgin

bir artış göstermediğini, Leaf ve ark.,¹⁴⁵ maksimal egzersizde, egzersiz öncesi ve sonrası MDA'nın değişmediğini bildirmişlerdir. Grisham¹⁴⁶ yaptığı çalışmada akut egzersizde MDA da anlamlı fark bulamamıştır. Dernbach ve ark.¹⁴⁷ benzer şekilde 4 haftalık yoğun kürek çekme antrenmanın öncesi ve sonrasında sporcularda dinlenmede plazma MDA seviyesinde değişiklik görülmediğini bildirmişlerdir. Selamoğlu,¹⁴⁸ uzun mesafe koşucularında MDA'da istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır. Çelik ve ark.¹⁴⁹ futbolculara yaptıkları akut egzersiz sonrasında MDA düzeylerinde azalma meydana geldiğini rapor etmişlerdir (p<0.05).

Aksu ve ark.¹⁵⁰ yaptıkları çalışma sonucunda akut egzersizin rat beyinde (proferontal korteks, striatum ve hippocampus) oksidatif stres oluşturmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuç serbest radikallerin farklı organlar üzerindeki etkilerinin de farklı olabileceğini göstermektedir.

Literatür incelendiğinde çoğunlukla kısa süreli ya da akut yoğun egzersizlerin oksidatif stresi artırdığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır.

Güllü¹⁵¹ 10 dayanıklılık sporcusu ve 10 sedanter üzerinde yaptığı çalışmada maksimal akut egzersiz sonrası her iki grubun MDA değerlerinin de anlamlı düzeyde arttığını bildirmiştir.

Kanter ve ark.¹⁵² elit sporculara uyguladıkları aşırı dayanıklılık antrenmanını takiben plazma MDA da artma olduğunu bildirmişlerdir. Marzatico ve ark.¹⁵³ yaptıkları çalışmada yüksek seviyede sprint egzersizi yapmış sprinterlerde ve yüksek seviyede antrenman yapmış maratoncularda plazma MDA'sını yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda serum antioksidan parametreler incelendiğinde Tablo 4.2 ve Şekil 4.1, 4.2'den de görüldüğü gibi; serum GSH düzeyleri ve GPx aktiviteleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilberry, egzersiz ve bilberry+egzersiz gruplarında serum GSH düzeyleri ve GPx aktivitelerinde gruplar arası anlamlı farklılıklar olmadığı görülmüştür.

GPx aktivitesinin bilberry alan bilberry ve bilberry+egzersiz grubunda aktivitenin diğer gruplara oranla daha yüksek olduğu fakat bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde sadece akut egzersiz sonrası GSH ve GPx aktivitelerinde farklı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir.

Rokitzki ve ark.¹⁵⁴ yüksek antrenmanlı koşucu ve kayakçılarda uzun mesafe koşusundan 4.5 hafta önce antioksidan takviyesi yaparak yoğun egzersizin hemen peşinde MDA ve GPx seviyesine bakmışlar ve yüksek antrenmanlı koşucu ve kayakçılarda MDA'da artış gözlerken GPx düzeylerinde anlamlı değişimler olmadığını gözlemlemişlerdir. Sahlin ve ark.¹⁵⁵ ise, akut egzersizde MDA ve total GSH'ın arttığını tespit etmişlerdir. Aksine Thirumalai ve ark.¹⁵⁶ sıçanlar 5 gün yoğun ve kapsamlı bir yüzme egzersiz programına tabi tutmuş ve egzersizi yapan sıçanlarda oksidatif stresin olduğu, GPx ve GST değerlerinde anlamlı derecede azalma olduğunu bildirmişlerdir. Yine Aguilo ve ark.,¹⁵⁷ akut 171 km'lik bir bisiklet turundan sonra serum GPx değerlerinde önemli düşüşler olduğunu rapor etmişlerdir.

Elit atlerde egzersiz öncesi ve sonrası plazma antioksidan düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, egzersiz sonrasında MDA seviyesinde artış belirlenirken, GPx seviyelerinde ise önemli farklılıklar olmadığı bildirilmiştir.¹⁵⁸

Orta şiddette ve düzenli yapılan egzersizin bilinen pek çok faydasının yanısıra, akut yorucu egzersizin ise kan, karaciğer, böbrek, beyin gibi pek çok hayati organ dokusunda oksidatif stres ve buna bağlı olarakta oksidatif hasar oluşturduğu araştırmalarla desteklenmektedir. Yüksek miktarda oksijen kullanan dokularda antioksidan enzimlerin miktarının da fazla olduğu bulunmuştur. En fazla antioksidan enzim seviyesinin karaciğerde olduğu, bunu dalak ve beyin izlerken, iskelet kası ve kalpte bu seviyenin diğerlerinin ancak yarısı kadar, eritrositte ise bunlardan daha az olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁹

Kronik dayanıklılık antrenmanı antioksidan savunma sistemlerini güçlendirir.^{160,161} Burneiko ve ark.¹⁶² ratlarda 8 hafta süreyle yaptıkları bir araştırmada haftada 2 ve 5 gün egzersiz yapan ratların karaciğer dokularında SOD değerlerinin artışı, CAT değerlerinin azalış ve serum TOS seviyelerinde ise anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir.

Kronik aerobik egzersizin farklı dokularda (kalp kası, karaciğer, iskelet kası) antioksidan enzimler üzerine etkisini inceleyen bir başka çalışmada, sıçanlara sekiz hafta süreyle şiddeti giderek artan egzersiz yaptırılmıştır. Sekiz haftalık aerobik egzersizlerin (ortalama koşu zamanı 25 ± 1 dakika) kalp kası antioksidan enzim aktivitesi üzerine önemli değişikliklere neden olmadığı, karaciğer enzimlerinden ise sadece sitozolik ve mitokondrial GPx aktivitesinde anlamlı bir düşüş oluşturduğu kaydedilmiştir.¹⁶³

Akut tüketici egzersizin serbest radikalleri artırdığı, bu artışı ise lipid peroksidasyonu, glutasyon oksidasyonu ve oksidatif protein hasarındaki artış ile kanıtlanabildiği ifade edilmektedir. Akut tükenme egzersizi sonrası plazma stozolik enzim aktivitesinde artış olduğu bilinmektedir. Bu durum kas hücrelerinde hasar oluştuğunun önemli bir işaretidir.¹⁶⁴

Antioksidan ajanların kullanımı egzersizin neden olduğu serbest radikal oluşumunu kısmen önleyerek, radikallerin zararlı etkilerine karşı bir koruma sağlayabilecekleri gibi ortaya çıkabilecek yan etkilerde de azalma meydana getirebilirler. Örneğin C ve E vitaminleri gibi antioksidanların kullanımı hem insan hem de ratlarda egzersiz aracılı oksidatif hasara karşı kısmen koruma sağladığı araştırmalar sonucunda bildirilmiştir.¹⁶⁵

Sıçanlara 60 dakikalık treadmill egzersizine tabi tutulmadan 30 dakika önce antioksidan ajan olarak kg başına 1 mg verilen melatonin kaslarda akut egzersiz

nedeniyle oluşan oksidatif hasara karşı melatoninin potansiyel koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁶

Fıçıcılar ve ark.¹⁶⁷ ratlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada akut yorucu egzersizin TAS değerini anlamlı derecede düşürdüğünü bildirmişlerdir. Yoğun egzersiz stresi oluşturulan ratlarda melatonin ve askorbik asidin kaslarda oluşan DNA hasarı ve oksidatif stres üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; egzersizin TOS değerlerini artırdığı askorbik asidin bunu düşürdüğü, egzersiz ve askorbik asidin TAS'ı artırdığı ifade edilmekle birlikte, melatoninin TOS ve TAS üzerinde etkisi olmadığı, egzersizin hem tek başına hem de melatonin takviyesiyle DNA hasarını artırdığı belirlenmiştir. Egzersiz stresi ile kas dejenerasyonunun arttığı, melatonin ve askorbik asidin egzersiz stresi ile indüklenen oksidatif stresten kaynaklı kas hasarlarını azalttığı tespit edilmiştir.¹⁶⁸

Bir başka çalışmada ise, yorucu egzersiz uygulanan sedanter sıçanların eritrositlerin osmotik frajilitesi (OF) ile lipit peroksidasyonu (tiyobarbitürik asit-reaktif maddesi -TBARS- ölçülerek belirlendi) düzeylerinde sedanter kontrollerdekilerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış olduğu tespit edilmiştir. Antioksidanın (vitamin C ve E) koşturulmadan önce verilmesi sedanter sıçanlarda OF'ü önlerken TBARS'ı azalttığı ifade edilmiştir. Önceden 1 ay boyunca koşu bandında koşturularak antrenman yaptırılan sıçanlar sedanter kontroller ile karşılaştırıldığında ise OF değerlerinde fark bulunmamıştır. Yorucu egzersiz yaptırılan antrenmanlı sıçanların TBARS düzeyleri egzersiz öncesi vitamin uygulanan ve kontrol antrenmanlı sıçanlardakine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, sedanter hayvanlarla karşılaştırıldığında ise herhangi bir artış tespit edilemediği bildirilmiştir.¹⁶⁹

Venditti ve ark.¹⁷⁰ da ratlarda 10 hafta boyunca haftada 5 gün, süresi giderek artan yüzme programının rat karaciğerinde oluşturacağı oksidatif strese karşı E

vitaminin etkisini arařtırdıkları çalıřmada, ratları sedanter (grup 1), sedanter- E vitamini alan (grup 2), egzersiz yapan (grup 3) ve egzersiz yapan- E vitamini alan (grup 4) řeklinde 4 gruba ayırmıřlar. Karacięer homojenatlarında GSH deęeri egzersiz yapan ve E vitamini alan grup 4' te en dūřuk seviyede iken, sadece egzersiz yapan grup 3 te ise en yūksək; GPx seviyelerinin ise grup 3'te en yūksək sevide olduęu bildirilmiřtir. Davies ve ark.¹⁷¹ akut tūketici egzersizi yaptırılan ve antioksidan diyetle beslenen farelerin karacięer ve kas homojenatlarındaki serbest radikal konsantrasyonu, MDA ve mitekondrial hasarın akut tūketici egzersiz yaptırılan fakat antioksidan takviyesi almayan egzersiz grubu ile kıyaslandığında sadece E vitamini alan ratlara gōre daha yūksək olduęunu, MDA dūzeylerinde ise % 100 artıř gōzlemlendięini belirtmiřlerdir.

Knez ve ark.¹⁷² yarı ve tam mesafeli triatlon kořucularında yaptıkları çalıřmada oksidatif stresin bir gōstergesi olarak MDA'yı kabul etmiř ve GPx antioksidan aktivitelerini incelemiřler ve her iki grubun MDA dūzeylerinde önemli ölçūde artıř saptarken, GPx' te ise azalma olduęunu bildirmiřlerdir. Yine, Vigue ve ark.¹⁷³ kısa sūreli tūketici egzersizin de GSH'da artıř bildirmiřlerdir.

Kronik karacięer hastalığının oksidatif stres ile bařladıęı ve yoęun stresin önemli DNA hasarına, karacięerde yapısal bozukluklara ve hepatosellūler kansere sebep olduęu belirtilmiřtir.^{174, 175} Ūzūmsū meyvelerde ve bitkilerde bulunan antosiyaninler ve dięer fenolik bileřiklerin alkol veya dięer toksinler yoluyla karacięerde oluřan hem hasar hemde inflamasyonda antioksidan etki gōsterdikleri gōzlenmiřtir.^{176, 177} Genel olarak, karacięer dokusunun toplam antioksidan kapasitesi GSH, C, E vitaminleri ve muhtemelen çeřitli dięer endojen halindeki bileřenler de dahil olmak ūzere homeostatik mekanizması ile dūzenlenir. GSH dokularda bulunan çok önemli bir antioksidandır. GSH endojen içerikli olmasına raęmen, bir oksidatif durumu geliřtirmek için yeterli deęildir. Bu nedenle GSH dūzeyini artırmak reaktif oksijen tūrlerinin sōndürülmesinde

hücre için yararlı olabilir.^{178, 179} GSH hücre içinin en önemli enzimatik olmayan antioksidan molekülüdür ki serbest radikaller ve peroksitler ile reaksiyona girerek oksidan hasara karşı hücreleri korur.⁴² Birçok hastalığın patofizyolojisinde yer alan glutasyonun eksikliğinin, GSH veya GSH öncülleri verilerek önlenildiği veya geriye döndürülebildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.¹⁸⁰

Son zamanlarda yaban mersini ekstrelerinin, çeşitli in vitro modellerle oluşturulan oksidatif hasara karşı hücrel koruyucu ve antioksidan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.^{181, 182} Yaban mersininin içerisinde bulunan antosiyaninlerin bir polifenol sınıfı flavonoidlerden zengin yiyecek olması nedeniyle antioksidan diyet çalışmalar için oldukça iyi bir seçimdir.^{183, 184} Bu nedenle egzersizin neden olduğu oksidatif stresin önlenmesinde antioksidan besin diyet takviyeleri katkıda bulunabilir.

Bu çalışmada, karaciğer homojenat GSH, GPx aktivite sonuçları Tablo 4.3 ve Şekil 4.4, 4.5’de gösterilmiştir. Gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilberry grubu ve bilberry+egzersiz grubunun karaciğer GPx aktivitesinde anlamlı bir artış olduğu; bilberry+egzersiz grubunun karaciğer GSH seviyelerinde de kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğu, buna karşılık MDA konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik gözlenmedi. Bilberry alan grupların GSH ve GPx aktivitesinin karaciğer homojenatlarındaki artışın, güçlü bir antioksidan olan bilberryden kaynaklanmış olabileceğifikrini akla getirmektedir. Yapılan literatür araştırmaları bizim karaciğer homojenatlarında bulduğumuz değerlerimizle uyumluluk göstermektedir.

Talavera ve ark.¹⁸⁵ antosiyaninlerin çeşitli organlardaki dağılım oranlarını inceledikleri bir çalışmada, 15 gün boyunca antosiyaninden zengin bir diyetle beslenen sıçanların karaciğer antosiyanin miktarını oldukça yüksek bulmuşlardır. Kalt ve ark.¹⁸⁶, 4 hafta boyunca yaban mersini diyeti verilen domuzların karaciğer, göz, korteks ve beyinciklerinde yüksek oranda antosiyanin olduğunu belirlemişlerdir.

Tavera ve ark.¹⁸⁷ bilberry ekstresinin biyoyarlanımının ve plazma antioksidan kapasitesine etkisinin incelendiği bir çalışmada, bilberry ekstresi ile beslenen grupta antosiyaninlerin, 30 dk içinde ratların plazmalarında görüldüğünü ve beslenmeden 3-6 saat sonra plazma antioksidan seviyesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde arttığını bildirmişlerdir ($P < 0.05$).

Bao ve ark.¹⁸⁸. 18 saat sınırlandırılmış açlık stresi uyguladıkları farelerin karaciğer dokularında MDA, plazma alanin aminotransferaz (ALT), GSH, oksijen radikal absorban kapasitesi (ORAC) ve C vitamini düzeylerini incelemişler. Fareler rast gele kontrol (1. Grup), açlık stresi oluşturulan (2. Grup), C vitamini verilen ve açlık stresi oluşturulan (3. grup), 50 mg/kg/gün dozunda yaban mersini verilen (4. Grup), 100 mg/kg/gün dozunda yaban mersini verilen (5. Grup), ve 200 mg/kg/gün dozunda yaban mersini ekstresi alan (6. grup) şeklinde 6 gruba ayrılmıştır. Beş gün boyunca 18 saat aç bırakılmadan önce farelere yaban mersini ekstresi ve C vitamini oral yolla verilmiş, açlık stresinden sonra dokular ve kanlar alınmış. Çalışmanın sonunda gruplar karşılaştırıldığında 200 mg/kg/gün dozunda yaban mersini ile beslenen farelerde plazma ALT ve MDA seviyelerinin en düşük olduğu, karaciğer GSH ve C vitamini düzeyinin en yüksek, MDA seviyesinin en düşük grup olduğu belirtilmiştir.

Dulebohn ve ark.¹⁸⁹ kurutulmuş yaban mersini özleri ile takviye edilmiş diyetle 3 hafta boyunca beslenen genç ve sağlıklı erkek farelerde karaciğer ve kolon mukozasında glutation-S-transferaz (GST) aktivitelerini incelemişler. Yaban mersini ile beslenen farelerin karaciğer GST aktivitesinin kontrol grubuna göre yaklaşık olarak %25 oranında yüksek olduğu, DNA'a hasarının ise %1 oranında daha az olduğunu göstermişlerdir.

Sakakıbara ve ark.¹⁹⁰, Lchiyanagi ve ark.¹⁹¹ farelerin çeşitli organlarında bilberry ekstralarında bulunan antosiyaninlerin dağılım ve emilimini inceledikleri çalışmalarda antosiyanin birikim miktarının en fazla karaciğerde olduğunu bildirmişlerdir.

Hassimotto ve Lajolo.¹⁹² antosiyaninlerin uzun dönem etkilerini araştırmak için 35 gün boyunca böğürtlen ile besledikleri Wistar sıçanlar'ın karaciğer dokularında GPx değerlerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Del ve ark.¹⁹³ 32 adet sıçanı 4 ya da 8 hafta boyunca yaban mersininden zengin diyetle besleyip, sıçanların plazma, idrar, dışkı, beyin, karaciğer antosiyanin profilini ölçmüş ve 8 haftanın sonunda antosiyanin oranının sıçanların dışkı ve idrarlarında yüksek fakat karaciğer, plazma ve beyin dokularında antosiyanin miktarını tesbit edememişlerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada akut yorucu egzersiz stresine bağlı olarak oksidatif stresin oluşmadığı, bilberry ekstresi verilmesinin serum antioksidan değerlerinde anlamlı değişimler oluşturmadığı, fakat karaciğer dokusunda antioksidan enzim aktivitesini artırdığı belirlendi.

Egzersiz stresinin tetiklendiği durumlarda baskılanan antioksidan savunma sisteminin dışardan antioksidan uygulaması ile dengelenebileceği ve bunun doğal sonucu olarak oksidatif stresin azaldığı birçok çalışma sonucunda ortaya koyulmuştur.

Yapılan çalışma sonuçları genel olarak;

1. Akut yorucu egzersiz sonrası oksidatif stres gelişmediği, serum MDA düzeylerinde düşme olduğu, antioksidan enzimlerde herhangi bir farklılık olmadığı,
2. Karaciğer doku homojenatlarının MDA düzeylerinde anlamlı farklılıkların olmaması ile birlikte, antioksidan enzim aktivitelerinde ise anlamlı artış olduğu,
3. Bilberry ile beslenen ratların karaciğer antioksidan aktivitelerinin ise hem egzersiz, hem de kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi.

Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmakla birlikte literatürde akut yorucu egzersiz stresinin oluşturduğu oksidatif strese karşı bir antioksidan olan yaban mersininin etkisinin araştırıldığı herhangi bir araştırmaya rastlanılmadığından dolayı sonuçlarımızı birebir karşılaştırma imkânı olmamıştır. Bu nedenle daha ileri ve fazla çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Packer L. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *Journal of Sports Sciences*, 2010, 15: 353-363.
2. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1999, 222:283-292.
3. Ji LL, Leeuwenburgh C, Leichtweis S, Gore M, Fiebig, R, Hollander J, Bejma J. Oxidative stress and aging: role of exercise and its influences on antioxidant systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006, 854:102-117
4. König D, Wagner KH, Elmadfa I, Berg A. Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress. *Exercise Immunology* , 2001, 7:108-133.
5. Koçyiğit Y,1, Aksak M C, Atamer y, Aktaş A. Futbolcu ve basketbolcularda akut egzersiz ve C vitamininin karaciğer enzimleri ve plazma lipid düzeylerine etkisi. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, 2011, 2 (1): 62-68
6. Arslan R. Sedanterlerde Akut ve Programlı Submaksimal Egzersizin Eritrosi Membran Lipit Peroksidasyonu ve Antioksidan Savunma Sistemi Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 1997.
7. Palmer FM, Nieman DC, Henson DA, Mcanulty SR, Mcanulty L, Swick, NS, Utter AC, Vinci DM, Marrowet JD. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and salivary ıga changes following an ultramarathon. *European Journal of Applied Physiology*, 2003, 89: 100-107.
8. Öztürk M, Güzelhan Y, Sayar K, Tüzün U. Yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda plazma malondialdehit ve glutatyon düzeylerinin araştırılması. *Psikofarmakoloji Bülteni*, 2001, 11: 155-159.

9. Coşkun T. Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi*, 2005, 48: 69-84
10. Duncan K, Harries S, Ardies CM. Running exercise may reduce risk for lung and liver cancer by inducing activity of antioxidant and phase II enzymes. *Cancer Letters*, 1997, 116: 151-158.
11. Öztuna F. Sigaranın hücresel etkileri. *Akciğer Arşivi*, 2004, 2: 111-116.
12. Yıldırım A, Şahin YN, Süleyman H. Sıçan eritrosit ve mide dokusunda oksidatif stres parametreleri üzerine adrenaletominin etkisi. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2006, 38 : 19-23
13. Papandreou MA, Dimakopoulou A, Linardaki ZI, Cordopatis P, Klimis-Zacas D, Margarity M, Lamari FN. Effect of a polyphenol-rich wild blueberry extract on cognitive performance of mice, brain antioxidant markers and acetylcholinesterase activity. *Behavioural Brain Research*, 2009, 198: 352-358.
14. Eroğlu Y, Dağlioğlu O. The effect of submaximal exercise on oxidant and antioxidant mechanisms in judokas and sedentary. *International Journal of Sport Studies*, 2013, 3 (5): 480- 486
15. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise and antioxidant. *Supplementation Toxicology*. 2003, 189(1-2): 41-54.
16. Selçuk M. Sedanterler ile kuzey disiplini yapan antrene bireylerde programlı aerobik ve anaerobik egzersizlerin bazı antioksidan profiller üzerine etkilerinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı.Doktora tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2003.
17. Aydın A, Sayal A, Isimer A. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi. *Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi*. 2001, 20: 48

18. Abed KE, Rebai H, Bloomer RJ, Trabelsi K, Masmoudi L, Zbidi A, Sahnoun Z, Hakim A, Tabka Z. Antioksidant status and oksidative stres at rest and in response to acute exercise in judokas and sedantary men. *Journal of Strength & Conditioning Research*. 2011, 25(9):2400-2409.
19. Sabbağ Ç, Sürücüoğlu MS. likopen: insan sağlığında vazgeçilmez bir bileşen. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2011, 6(3): 27-41.
20. Fang YZ, Yang S, Wu G, Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition* 2002, 18:872-879.
21. Giovanelli G, Buratti S. Comparison of polyphenolic composition and antioxidant activity of wild Italian blueberries and some cultivated varieties. *Food Chemistry*. 2009, 112: 903–908.
22. Ünal M. Sporcularda kreatin desteği ve egzersiz performansı üzerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi*, 2005, 15 (1): 43-50.
23. Ayla S, Oktar H, Tanrıverdi G. Doksorubisin nedenli sıçan hepatotoksisitesine nikotinamidin koruyucu etkisi. *Anadolu Universitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2009, 10(1): 229-238.
24. Miyak S, Takahashi N, Sasaki M, Kobayashi S, Tsubota S, Ozawa Y. Vision preservation during retinal inflammation by anthocyanin-rich bilberry extract: cellular and molecular mechanism. *Laboratory Investigation*, 2012, 92: 102-109.
25. Naczki M, Grant S, Zadernowski R, Barre E. Protein precipitating capacity of phenolics of wild blueberry leaves and fruits. *Food Chemistry*, 2006, 96: 640–647
26. Jaksevic M, Aaby K, Borge GIA, Jeppsson B, Ahrne S, Molin G. Antioxidative protection of dietary bilberry, chokeberry and *Lactobacillus plantarum* HEAL19 in mice subjected to intestinal oxidative stress by ischemia-reperfusion. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 27: 8-11.

27. Khalili A, Khosravi MB, Nekooeian AA. The effects of aqueous extract of vaccinium arctostaphylos leaves on blood pressure in renal hypertensive rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2011, 13(2):123-127.
28. Feshani AM, Kouhsari SM, Mohammadi S. Vaccinium arctostaphylos, a common herbal medicine in Iran: molecular and biochemical study of its antidiabetic effects on alloxan-diabetic Wistar rats. *Journal Ethnopharmacol*, 2011, 133: 67-74.
29. Domitrovic RJH. Effects of standardized bilberry fruit extract on resolution of CCl4-induced liver fibrosis in mice. *Food Chemistry Toxicology*, 2011, 49(4): 848-854.
30. Ackermann U. *PDQ Fizyoloji*. Alican İ, Yeğen H, Kurtel B, (Çeviri editörü). PDQ Physiology, 1.Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: 225-336.
31. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HI. *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*, Gökbel H. (Çeviri Editörü). Ganong's Review of Medical Physiology, Ganong WF. 23 Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2013: 429-488.
32. Denli O, Şermet A, Atmaca M, Güzel C. Sindirim, İçinde: *Tıbbi Fizyoloji*. Yeğen BÇ, (Çeviri editörü). Textbook of Medical Physiology, Guyton AC, Hall JE. 12. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2013: 837-875.
33. Berne RM, Levy MN, Koppen BM, Stanton BA. *Physiology*, Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. *Fizyoloji*, 5. Baskı, Ankara, Öncü Basımevi, 2008: 405-585.
34. Noyan A. *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*, 18. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2011: 1007-1033
35. Vural F. *Anatomi Atlası*, İstanbul, Birol Yayınevi, 2.Baskı, 1997: 268-283
37. Hull R. *Anatomy & Physiology For Therapists and Healthcare Professionals*, Cambridge, The Write Idea Ltd, 2011: 371-403
38. Sancak B. *Fonksiyonel Anatomi*, Ankara, ODTÜ Geliştirme Vakfı, 1999: 32-33.

39. Süzen LB. *İnsan Anatomisine Giriş*, İstanbul, Nobel Tıp, Kitabevleri, 2013: 313-318.
40. Şimşek C. *Anatomi*, 1. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009: 253-290.
41. Büyükmumcu M. *Sistemik Anatomi*. İstanbul, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, 2011: 85-87
42. Drake LD, Vogl W, Mitchell AWM. *Gray's Anatomy for Students.*: Yıldırım M. (Çeviri editörü). Gray's Tıp Fakültesi Öğrencileri için Anatomi, 1. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2007: 285-287.
43. Berne RM, Levy MN, Koppen BM, Stanton BA. *Physiology*, Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. *Fizyoloji*, 5. Baskı, Ankara, Öncü Basımevi, 2001: 405-585-592.
44. Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T. *Klinik Biyokimya*, 1.Baskı, Ankara, Medisan Yayın Serisi, 2000: 125-215.
45. Onat T, Emerk K, Sözman EY. *İnsan Biyokimyası*, 2.Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık. 2006: 573-685
46. Tamer L, Polat G, Eskandarı G, Ercan B, Atik U. Serbest radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2000, 1: 52-58.
47. Gürdöl F, Ademoğlu E. *Biyokimya*, 1.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2010: 829-836.
48. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4th ed. New York, USA, Oxford University Press, 2007: 534–537.
49. Finaud JLG, Filaire E. Oxidative stress relationship with exercise and training. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 2006, 36: 327-358.
50. Belviranlı M, Gökbel H. Acute exercise induced oxidative stress and antioxidant changes. *European Journal of General Medicine*, 2006, 3(3): 126-131

51. Powers SK, DeRuisseau KC, Quindry J, Hamilton KL. Dietary antioxidants and exercise. *Journal of Sports Sciences*, 2004, 22: 81-94.
52. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *İnsan Biyokimyası*, 1.Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık. 2002: 666-673.
53. Aksoy M. *Beslenme Biyokimyası*, 5.Baskı. Ankara, Hatipoğlu Yayınevi, 2003: 465-510
54. Yılmaz STO. Meme kanserli hastalarda lipid peroksidasyonu ve bazı enzim aktiviteleri arasındaki ilişki. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2003, 28: 252-256.
55. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*, 29th ed. WCB/McGraw- Hill, 2012: 763-780.
56. Powers SK, Sen CK. Part IV: Antioxidant defenses. Physiological antioxidants and exercise training. In: Edited by Sen CK, Packer L, Hanninen D. *The Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. Amsterdam, Elsevier, 2000: 221-227.
57. Halliwell B, Gutteridge JM . *Production of hydroxyl radicals in living systems. Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford, Clarendon Press, 1989: 254-300.
58. Akkuş İ. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. 1.Baskı, Konya, Mimoza Yayınları, 1995: 1-75.
59. Gutteridge JM. Lipit peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 1995, 41(12): 1819-1828.
60. Jialal I, Fuller CJ. Oxidized LDL and antioxidants. *Clinical Cardiology*, 1993, 16: 16-19.
61. Cordenunsi BR, Genovese MI, Nascimento JRO, Hassimotto NMA, Santos RJ, Lajolo FM. Effects of temperature on the chemical composition and antioxidant activity of three strawberry cultivars. *Food Chemistry*, 2005, 91: 113-121.

62. Koçyiğit Y, Aksak CM, Atamer Y. Futbolcu ve basketbolcularda akut egzersiz ve C vitamininin karaciğer enzimleri ve plazma lipid düzeylerine etkisi. *Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi*, 2011, 2 (1): 62-68.
63. Yazıcı C, Köse K. Melatonin: Karanlığın antioksidan gücü. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2004, 13: 56-65.
64. Brzezinski A. Mechanisms of disease: melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine*, 1997, 336: 186-195.
65. Eroğlu E. Spor Merkezlerinde Üyelik Yöntemlerini Etkileyen Faktörlerin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitim, Yüksek Lisans, istanbul: Marmara Üniversitesi, 2006.
66. Foss ML, Keteyian SJ. *Fox's Physiological Basis for Exercise and Sport*, 6th ed. WCB/Mc Graw-Hill, 1998.
67. Hargreaves M. Skeletal muscle metabolism during exercise in humans. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2000, 27: 225-228.
68. Robergs RA Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise induced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 2004, 287: 502-516.
69. Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ. *Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü*, 2.Baskı. Ankara, Gazi Kitabevi, 2010: 317-346.
70. Powell KE Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: What kind? How much? How intense? On topof what? *Annu Review Public Health*, 2011, 32: 349-365.
71. Guyton AC. Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji Cep kitabı*, Solakoğlu Z, (Çeviri editörü). 1 Baskı. Ankara, Nobel tıp kitabevi, 2010: 55-60.

72. Astrand PO, Rodolh K. *Texbook of Work Physiology*, 3. Baskı. England, Mc Graw Hill, 1986: 128-148.
73. McArdle WD, Katch FI, Katch VL, Johnson E, Gulliver K. *Essentials of Exercise Physiology*, 2th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 170-205.
74. Mathevvs CK, Van Holde KE, Ahern KG. *Biochemistry*, 3th ed. SanFrancisco, Longman, 2000: 525-556.
75. Paker S. *Sporda Beslenme*, 4.Baskı. Ankara, Ankara Onay Ajans, 1998: 12-14.
76. Günay M. *Egzersiz Fizyolojisi*, 2.Baskı. Ankara, Kültür Ofset, 1998: 83-84.
77. Demirel H, Ergen E, Güner R, Turnagöl H, Başoğlu S, Zergeroğlu M, Ülker B, Hazır T. *Spor Fizyolojisi Ders Kitabı*, 3.Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 2011: 42-54.
78. Yıldız SA, 8. Aerobik ve anaerobik kapasitenin anlamı nedir?. *Solunum*, 2012, 14: 1-8.
79. Ersoy G. *Egzersiz ve Spor Yapanlar İçin Beslenmesi*, 4.Baskı. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, 2010: 271-303.
80. Pedersen BK, Nieman DC. Exercise immunology: İntegration and regulation. *Trends İmmunology Today*, 1998, 19(5): 204-206
81. Sönmez GT. *Egzersiz ve Spor Fizyolojisi*, Ankara, Ata Ofset Matbaacılık, 2000: 33-35
82. Günay M. Cicioğlu İ. *Spor Fizyolojisi*, Ankara, Gazi Kitabevi, 2001: 343-346.
83. Günay M. *Spor Fizyolojisi*. Baskı. Ankara, Gazi Kitabevi, 2001: 163-219.
84. Açıkada C, Ergen E. *Sporda Beslenme*, Ankara, Büro-Tek Ofset ve Matbaacılık, 1990: 154–158.

85. Applegate L. *Sağlıklı Yaşam ve Yüksek Performans İçin Beslenme ve Diyet Temel İlkeleri*, Özpınar H, (Çeviri editörü). 1.Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti, 2011: 271-314.
86. Zergeroğlu AM, Ülker B, Ergen E, Demirel H, Güner R, Başoğlu S. *Egzersiz Fizyolojisi*. 3 Baskı. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, 2012: 50-52
87. Akgün N. *Egzersiz Fizyolojisi*. 2. Baskı. İzmir, İzmir Ege Üniversitesi Matbaası, 1994: 25–45; 179–195.
88. Zergeroğlu MA. Submaksimal egzersiz ve oksidatif stres. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. (Uzmanlık tezi), Ankara: Ankara Üniversitesi, 1992.
89. Ji LL, Leichtweis S. Exercise and oxidative stress: source of free radicals and their impact on antioxidant systems. 2006, 2: 278-291.
90. Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 2004, 29: 245-63.
91. Chakraborti T, Ghosh S, Michael JR, Batabyal SK, Chakraborti S. Targets of oxidative stress in cardiovascular system. *Molecular Cellular Biochemistry*, 1998, 187: 1-10.
92. Deaton CM, Marlin D. Exercise-associated oxidative stress. *Clinical Techniques Equine Practice*, 2003, 2: 278-291.
93. Ersoy G. *Beslenme ve Egzersiz Hakkında Son Görüşler*, 3.Baskı. Ankara, S.T.D, 1996: 32-38.
94. Hoffman GL, Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response. Exercise and the immune system: a model of the stress response. *Immunology Today*, 1994, 15: 382-387.
95. Clarkson PM. Antioxidants and physical performance. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1995, 35: 131-141.

96. Boveris A, Navarro A. Systemic and mitochondrial adaptive response to moderate exercise in rodents. *Free Radical Biology and Medicine*, 2008, 44: 224-229.
97. Yıldız B, Aktoklu E. *Bitki Sistematigi*, 1. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2010: 250.
98. Özata N. *Fitioterapi ve Aromaterapi*, 1. Baskı. İstanbul, Arıtan Yayınevi, 2006: 34-35.
99. Baytop T. *Türkiyede Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün*, 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1999: 208-209.
100. Sezgin C. *Hangi Kansere Hangi Bitki*, 3. Baskı. İstanbul, Hayy kitapevi, 2011: 190.
101. İnaltana T. *Bir Ot Masalı*, 7. Baskı. İstanbul, İletişim Yayınları, 2004: 135-137; 271.
102. Çelik H. Karadeniz bölgesindeki asitli topraklar için mükemmel bir meyve, likapa (yaban mersini). Of Ziraat Odası Yayın organı - çiftçi dünyası, 2006, 2: 1-12.
103. Güveloğlu E. *Kansere Karşı Savunmasız Değilsin*, 1. Baskı. İstanbul, Postiga Yayınları, 2012: 221-224.
104. Çelik H. Yaban Mersini-Likapa. Rize, Üçel Eğitim Yayınevi, 2004: 1-4.
105. Çelik H. Karadeniz İçin Yeni Bir Meyve: Likapa (Yaban Mersini). Ekoloji Magazin, 2004, 1: 50-54.
106. Çelik H. Karadeniz bölgesi için yeni bir meyve türü yaban mersini (likapa). *Hasad Aylık Gıda, Tarım ve Hayvancılık Dergisi*, 2004, 20(235): 42-51.
107. Çelik H, Cangı R, İslam A. Rize ve Trabzon çevresinde yetişebilecek alternatif ürünler. *Gıda*, 2004, 6: 26-30.

108. Batu A, Kırmacı B. Yaban mersininin insan sağlığı bakımından önemi ve gıda sanayiinde değerlendirme olanakları. II.Ulusal Üzümsü Meyveler Sempozyumu, 2006, 32-35
109. Tanker N, Koyuncuoğlu M, Çoşkun M. *Farmasötik Botanik*, 1.Baskı. Ankara, Ankara Üniversitesi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları Basımevi, 2004: 88.
110. Hamid M, Nathan J, Pareddy K, Potter JC, Rodger K. *PDR For Herbal Medicines*. Montvale, Medical Economics Company, 2000: 75
111. Gürkan E, Öndersev DV, Ulusoylu M, Göztaş Z, Dinçşahin N. *Bitkisel Tedavi*, 1.Baskı. İstanbul, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınevi Döner sermaye İşletmesi, Teknik Eğitim Fakültesi Matbaa Birimi, 2003: 19.
112. Çubukcu B, Sarıyar G, Meriçli AH, Sütlüpnar N, Mat A, Meriçli F. *Fitoterapi Yardımcı Ders Kitabı*, 1.Baskı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, 2002: 79.
113. *İbn-i Sina El Kanun Fi't Tıbb*, Kahya E, (Çeviri editörü). 5. Baskı. Ankara, Atatürk Kültür Merkezi Başkanlığı Yayınları, 2010: 234.
114. İnaltana T. *Bir Ot Masalı*. 1.Baskı. İstanbul İletişim Yayınları, 2006: 271-273.
115. Ji LL, Wu E, Alteration of antioxidant enzymes with agigng in rat skeletal muscle and liver. *American Journal of Physiology*, 1990, 258: 918-923.
116. Slinkard K, Singleton VL. Total phenol analysis: Automation and comparison with manuel methods. *American Journal of Enology and Viticulture*, 1977, 28: 49-55.
117. Benzie IFF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for

- simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymology*, 1999, 299: 15-27.
118. Yu L, Haley S, Perret J, Harris M, Wilson J, Qian M. Free radical scavenging properties of wheat extracts. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 2002, 50: 1619-1624.
119. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 1979, 95: 351-358.
120. Bradford M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 1976, 72: 248-254.
121. Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, Wilson TM. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 2002, Volume 30(2), 210-285.
122. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health?. *American Society for Clinical Nutrition*, 2000, 72: 637-646.
123. Ögüt S, Atay E. Yaşlılık ve oksidatif stres. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2012, 19(2): 68-74
124. Tunalıer Z, Öztürk N, Koşar M, Başer KHC, Duman H, Kırmıer N. Bazı sideritis türlerinin antioksidan etki ve fenolik bileşikler yönünden incelenmesi. *Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler*, 2002, 975: 130-138.
125. Civan A, Keçeci T, Çakmakçı E. The effects of ginseng and exercise applications in sedentary individuals in women athletes on lipid hydroperoxide and nitric oxide. *Ovidius University Annals, Series Physical Education and Sport/Science, Movement And Health*, 2010, 2: 774-777.
126. Holley AE, Cheseman KH. Measuring free radical reactions in vivo. *British Medical Bulletin*, 1993, 49: 494-505.

127. Bayat Z. Hepatik İskemi reperfüzyon hasarında beta glukon ve morinda citrifolia l.'nin koruyucu etkilerinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans). Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, 2013.
128. Sachdev S, Davies KJ. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 2008, 44: 215-223.
129. Tekcan M. Oksidatif stres-antioksidan sistemler. *Infertilite, Androloji Bülteni*, 2009, 131-136.
130. Novelli GP, Bracciotti G, Falsini S. Spin-trappers and vitamin E prolong endurance to muscle fatigue in mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 1990, 8: 9-13.
131. Quintanilha AT, Packer L. Vitamin E, physical exercise and tissue oxidative damage. *Ciba Foundation Symposium*, 1983, 101:56-69.
132. Taş M. Futbolcularda sürat egzersizlerinin serum süperoksid dismutaz, katalaz ve malondialdehit düzeylerine etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı (Yüksek Lisans), Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2006.
133. Aguilo A, Tauler P, Pilar Guix M, Villa G, Cordova A, Tur JA, Pons A. Effect of exercise intensity and training on antioxidants and cholesterol profile in cyclists. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2003, 14: 319-325.
134. Radak Z Sasvari M, Nyakas C, Pucsok J, Nakamoto H, Goto S. Exercise preconditioning against hydrogen peroxide induced oxidative damage in proteins of rat myocardium. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2000, 376: 248–251.
135. Atalay M, Oksala NK, Laaksonen DE, Savita Khanna, Chitose Nakao, Jani Lappalainen, Sashwati Roy, Osmo Hanninen , Sen CK. Exercise training

- modulates heat shock protein response in diabetic rats. *Journal of Applied Physiology*, 2004, 97: 605-611.
136. Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S. Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2003, 253: 307-312.
137. White A, Estrada M, Walker, K, Wisnia P, Filgueira G, Valdes F, Araneda O, Behn C, Martinez R. Role of exercise and ascorbate on plasma antioxidant capacity in thoroughbred race horses. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A Molecular and Integrative Physiology*, 2001, 128: 99-104.
138. Timothy IM, Kevin EE, Hageman KS, Poole DC. Altered regional blood flow responses to submaximal exercise in older rats. *Journal of Applied Physiology*, 2003, 96: 81–88.
139. Kalinowska BR, Korczala KZ, Kalinowski M, Kukla M, Birkner E, Jochem J. Activity of antioxidative enzymes and concentration of malondialdehyde as oxidative status markers in women with newly diagnosed Graves -Basedow disease and after thiamazole therapy leading to euthyroidism. *Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2008, 118: 7-8.
140. Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K, Deliconstantinos G. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2004, 36: 2065-2072.
141. Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stres, *Canadian Journal of Applied Physiology*, 2004, 29(3): 245-263
142. Şemin I. Kayatekin BM, Gönenç S, Açıkgöz O, Uysal N, Delen Y, Güre A. Antrene farelerde bir saatlik egzersizin ince bağırsak, böbrek ve kas dokusunda

- lipit peroksidasyonuna ve antioksidan enzimlere etkisi. *Hacettepe Journal Sport Science*, 1998, 4(9): 33-40.
143. Alessio HM HA, Fulkerson BK, Ambrose J, Rice RE, Wiley RL. Generation of Reactive Oxygen Species after Exhaustive Aerobic and Isometric Exercise *Medicine Science, Sports Exercise*, 2000, 32(9): 1576-1581.
144. Duffaux B, Heine O, Kothe A, Prinz U, Rost R. Blood glutation status following distance running. *International Journal Sports Medicine*, 1997, 18: 89-93.
145. Leaf DA. The effect of exercise intensity on lipid peroxidation. *Medicine Sciense Sports Exercise*, 1997, 29(8): 1106–1109.
146. Grisham MB. Reactive meabolites of oxygen and nitrogen in biology and medicine. *RG Landes Company*. 1992, 5–28.
147. 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.
148. Selamoğlu S. Aerobik ve anaerobik antrenmanların sporcuların savunma sistemi üzerine etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Doktora), İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2000.
149. Çelik A, Varol R, Onat T, Dağdelen Y, Tugay F. Akut egzersizin futbolcularda antioksidan sistem parametrelerine etkisi. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 2007, 4: 167-172.
150. Aksu İ, Topcu A, Çamsari UM, Acikgöz O. Effect of acute and chronic exercise on oxidant–antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neuroscience Letters*, 2009, 452:281-285.
151. Güllü E. Sedanterlerde ve dayanıklılık sporcularında maksimal ve submaksimal egzersiz sonrası oluşan oksidan stres ve antioksidan düzeylerinin karşılaştırılması.

- Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. (Doktora Tezi), Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.
152. Kanter M, Hamlin RL, Unverferth DV, Davis HW, Merola AJ. Effect of exercise training on antioxidant enzymes and cardiotoxicity of doxorubicin. *Journal of Applied Physiology*, 1985, 59: 1298-1304.
 153. Marzatico F, Pansarasa O, Bertorelli L, Somenzini L, Della V. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in high trained aerobic and sprint athletes. *Journal of Sports Medicine Physical Fithess*, 1997, 37: 235-239.
 154. Rokitzki L, Logemann E, Sagredos AN, Murphy M, Wetzel-Roth W, Scand K. Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. *Journal Acta Physiologica*, 1994, 151: 149-158.
 155. Sahlin K, Ekberg K, Cizinsky S. Changes in plasma hypoxanthine and free radical markers during exercise in man. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1991, 141: 275-281.
 156. Thirumalai T, Viviyar Therasa S, Elumalai EK, David E. Intense and exhaustive exercise induce oxidative stress in skeletal muscle. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2011: 63-66.
 157. Aguilo A, Tauler P, Fuentespina E, Tur JA, Cordova A, Pons A. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiology & Behavior*, 2005, 84: 1-7.
 158. Uğras AF. Effect of high intensity interval training on elite athletes' antioxidant status. *Science et Sports*, 2010: 252-259.
 159. Zergeroğlu AM, Ersöz G, Yavuzer S. Dayanıklılık antrenmanlarında antioksidan savunma. *Hacettepe Journal of Sport Sciences*, 1997, 8(4): 25-31.

160. Mikami T, Sumida S, Ishibashi Y, Ohta S. Endurance exercise training inhibits activity of plasma GOT and liver caspase-3 of mice [correction of rats] exposed to stress by induction of heat shock protein 70. *Journal of Applied Physiology*, 2004, 96: 1776-1781.
161. Kakarla P, Vadluri G, Kesireddy RS. Response of hepatic antioxidant system to exercise training in aging female rat. *Journal of Experimental Zoology*, 2005, 303(3): 203-208.
162. Burneikoa RCM, Diniz YS, Galhardib CM, Rodriguesb HG, Ebaida GMX, Fainea LA, Padovanib CR, Cicognab AC, Novellia ELB. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44: 1167–1172.
163. Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1993, 25(2): 225-231.
164. Ajmani RS, Fleg JL, Demehin AA, Wright JG, O'Connor F, Heim JM. Oxidative stress and hemorheological changes induced by acute treadmill exercise. *Clinical Hemorheol Microcirc*, 2003, 28(1): 29–40.
165. Vina J, Mina JB, Gomez-Cabrera MC, Lloret A, Marquez R, Pallard FV, Sastre J. Free radicals in exhaustive physical exercise. *IUBMB Life*, 2000, 50(4-5): 271-277
166. Alonso M, Collado PS, González-Gallego. Melatonin inhibits the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B activation in rat skeletal muscle. *Journal of Pineal Research*, 2006, 41: 8-14.
167. Fıçıcılar H, Zergeroğlu AM, Tekin D, Ersöz G. The effects of acute exercise on plasma antioxidant status and platelet response. *Thrombosis Research*, 2003, 111: 267-271.

168. Ağırbaş Ö. Yoğun egzersiz stresi oluşturulan ratlarda melatonin ve askorbik asidin kaslarda oluşan DNA hasarı ve oksidatif stres üzerine etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Spor ve Sağlık Bilimleri Anabilim Dalı (Doktora), Erzurum: Atatürk Üniversitesi 2013.
169. Şentürk UK, Gündüz F, Kuru O, Aktekin MR, Kipmen D, Yalçın Ö, Küçüktay BM, Yeşilkaya A, Başkurt OK. Exercise-induced oxidative stress affects erythrocytes in sedentary rats but not exercise-trained rats. *Journal of Applied Physiology*, 2001, 91: 1999-2004.
170. Venditti P, Napolitano G, Barone D, Di Meo S. Effect of training and vitamin E administration on rat liver oxidative metabolism. *Free Radical Research*, 2013, 48: 322-332.
171. Davies KJA, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer LC. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1982, 107: 1198-1205.
172. Knez WL, Jenkins DG, Coombes JS. Oxidative stress in half and full Ironman triathletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2007, 39: 283-288.
173. Viguie C, Frei B, Shigenaga MK, Ames BN, Packer L, Brooks GA. Antioxidant status and indexes of oxidative stress during consecutive days of exercise. *Journal of Applied Physiology*, 1993, 75: 566-572.
174. Adams DH, Ju C, Ramaiah SK, Uetrecht J, Hartmut J. Mechanisms of immunemediated liver injury. *Toxicological Sciences*, 2010, 115: 307-321.
175. Moore JB. Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2010, 69: 211-220

176. Hwang YP, Choi JH, Yun HJ, Han EH, Kim JY, Park BH, Khanal T, Choi JM, Chung YC, Jeong HG. Anthocyanins from purple sweet potato attenuate dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats by inducing Nrf2-mediated antioxidant enzymes and reducing COX-2 and iNOS expression. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, 49(1): 93-99.
177. Shin MO, Moon JO. Effect of dietary supplementation of grape skin and seeds on liver fibrosis induced by dimethylnitrosamine in rats. *Nutrition Research and Practice*, 2010, 4(5): 369-374.
178. Hara M, Ligo M, Ohtani-Kaneko R, Nakamura N, Suzuki T, Reiter RJ, Hirita K. Administration of melatonin and related indoles prevents exercise-induced cellular oxidative changes in rats. *Neurosignals*, 1997, 6(2): 90–100.
179. Ohta Y, Kongo M, Kishikawa T. Effect of melatonin on changes in hepatic antioxidant enzyme activities in rats treated with alpha-naphthylisothiocyanate. *Journal of Pineal Research*, 2001, 31 (4): 370–377.
180. Bast A, Haenen GRM, Doelman CJA. Oxidants and Antioxidants. *American Journal of Medicine*, 1991, 91: 2-13.
181. Aragon SM, Basabe B, Juana M, Villar B, Villar AM. Antioxidant action of *Vaccinium myrtillus* L. *Phytother. Phytotherapy Research*, 1998, 12: 104-106.
182. Valentova K, Ulrichova J, Cvak L, Simanek V. Cytoprotective effect of a bilberry extract against oxidative damage of rat hepatocytes. *Food Chemistry*, 2007, 101: 912-917.
183. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 79(5): 727-747.

184. Kechinski CP, Guimaraes PV, Norena CP, Tessaro IC, Marczak LD. Degradation kinetics of anthocyanin in blueberry juice during thermal treatment. *Journal of Food Science*, 2010, 75(2): 173-176.
185. Talavera S, Felgines C, Texier O, Besson C, Gil-Izquierdo A, Lamaison JL, Remesy C. Anthocyanin metabolism in rats and their distribution to digestive area, kidney, and brain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005, 53(10): 3902-3908.
186. Kalt W, Blumberg JB, McDonald JE, Vinqvist-Tymchuk MR, Fillmore SAE, Graf BA, O'Leary JM, Milbury PE. Identification of anthocyanins in the liver, eye, and brain of blueberry-fed pigs. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2008, 56: 705-712.
187. Talavera S, Felgines C, Texier O, Besson C, Mazur A, Lamaison JL, Remesy C. Bioavailability of a bilberry anthocyanin extract and its impact on plasma antioxidant capacity in rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2006, 86: 90-97.
188. Bao L, Yao XS, Yau CC, Tsi D, Chia CS, Nagai H, Kurihara H. Protective Effects of Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) Extract on Restraint Stress-Induced Liver Damage in Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(17): 7803–7807
189. Dulebohn RV, Yi W, Srivastava A, Akoh CC, Krewer G, Fischer JG. Effects of blueberry (*Vaccinium ashei*) on DNA damage, lipid peroxidation, and phase II enzyme activities in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56: 11700-11706.
190. Sakakibara H, Ogawa T, Koyanagi A, Kobayashi S, Goda T, Kumazawa S, Kobayashi H, Shimoi K. Distribution and excretion of bilberry anthocyanins

- (corrected) in mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57: 7681-7686.
191. Ichihara T, Shida Y, Rahman MM, Hatano Y, Konishi T. Bioavailability and tissue distribution of anthocyanins in bilberry (*Vaccinium Myrtillus* L.) extract in rats. *Journal Agricultural Food Chemistry*, 2006, 54 (18): 6578-6587.
192. Hassimotto NM, Lajolo FM. Antioxidant status in rats after long-term intake of anthocyanins and ellagitannins from blackberries. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2010, 91(3): 523-531.
193. Del BC, Ciappellano S, Klimis-Zacas D, Martini D, Gardana C, Riso P, Porrini M. Anthocyanin absorption, metabolism, and distribution from a wild blueberry-enriched diet (*Vaccinium angustifolium*) is affected by diet duration in the Sprague-Dawley rat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010, 58 (4): 2491-2497.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	: Songül DOĞANAY
Doğum tarihi	: 01.08.1983
Doğum yeri	: Erzincan
Medeni hali	: Bekâr
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM
Tel	: 0442 236 00 00
Faks	: 0449 236 00 00
E-mail	: songuldoganay_25@hotmail.com
Eğitim	
Lise	: Erzincan Tercan Çok Programlı Lisesi (1999)
Lisans	: Atatürk Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu (1999-2003)
Yüksek lisans	: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı (2006-2014)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	: İleri düzeyde (2010 KPDS: 75, 2010 ÜDS: 72,5)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Türk Fiziyojji Bilimleri Derneği	
İlgi Alanları ve Hobiler	
Bilgisayar, Kitap okumak, Spor yapmak, Akademik araştırma yapmak	

EK 2. YÖNETİM KURULU KARARI

“2013.37.3/a “ ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI OTURUM TARİHİ: 06.11.2013

3/a-Enstitümüz Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Songül DOĞANAY’ın tez konusunun belirlenmesine ilişkin Anabilim Dalı Başkanlığının 25.10.2013 tarih ve 3954 sayılı yazısı görüşüldü.

Enstitümüz Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Songül DOĞANAY’ın tez konusu hakkında Tez Başvuru Formu, Tez Başvuru formu ve Etik Kurul Raporu dikkate alınarak Anabilim Dalı Başkanlığınca teklif edildiği şekli ile “Akut Yorucu Egzersiz Yapıtılan Ratlarda Kan ve Karaciğer Oksidan/Antioksidan Sistemler Üzerine Bilberry’nin (Yabanmersini) Etkileri“ olarak belirlenmesine, kararın öğrenciye ve Anabilim Dalı Başkanlığına bildirilmesine mevcudun oybirliği ile

MÜDÜR
Prof.Dr.Yavuz Selim SAĞLAM

MÜDÜR YRD.
Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM

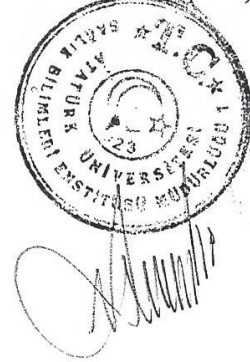
MÜDÜR YRD.
Doç. Dr. Reva BALCI AKPINAR

ÜYE
Prof. Dr. Mağfıret KAŞIKCI

ÜYE
Prof. Dr. Hayati Murat AKGÜL

ÜYE
Doç. Dr. Meltem ÇETİN

Hilmi DİYARBAKIR
Enstitü Sekreteri (Raportör)



EK 3. ETİK KURUL ONAY FORMU



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

Sayı : 36643897-134
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

26.09.2013
ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 20.09.2013 tarih ve 42190979-01-02/4417 sayılı yazı.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Serap YILDIRIM'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığını Biyokimya ve Fizyoloji Anabilim Dallarının Laboratuvarları ile Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deney Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Ratlarda Akut Yorucu Egzersiz ve Nikotin Neden Olduğu Oksidatif Stres Üzerine Bilberry'nin (Yabanmersini) Etkisi" başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 25.09.2013 tarih ve 4 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekl belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 112 no'lu karar ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğunu mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

27 Eylül 2013

Prof. Dr. Ozan POLAT
Dekan

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Sayı No : 4787
Tarih : 27.09.2013

Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR
Başkan

Toplantı Tarihi : 25.09.2013

Toplantı Sayısı : 4

KARAR NO : 112 - Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Serap YILDIRIM'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığını Biyokimya ve Fizyoloji Anabilim Dallarının Laboratuvarları ile Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deney Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Ratlarda Akut Yorucu Egzersiz ve Nikotin Neden Olduğu Oksidatif Stres Üzerine Bilberry'nin (Yabanmersini) Etkisi" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 20.09.2013 tarih ve 42190979-01/02/4417 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kuralların uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, 25240 – Yakutiye / ERZURUM
Telefon : 0-442-236 08 80 Fax : 0-442-236 08 81 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr