



**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

**AKUT YORUCU EGZERSİZ YAPTIRILAN RATLARDA GİNKGO  
BİLOBA'NIN BAZI KAN PARAMETRELERİ VE OKSİDATİF STRES  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**YASEMİN ÇINAR  
FİZYOLOJİ (VETERİNER) ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Ruhi KABAKÇI**

**KIRIKKALE-2021**



**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

**AKUT YORUCU EGZERSİZ YAPTIRILAN RATLARDA  
GİNKGO BİLOBA'NIN BAZI KAN PARAMETRELERİ VE  
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ**

**YASEMİN ÇINAR  
FİZYOLOJİ (VETERİNER) ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Ruhi KABAĞCI**

**KIRIKKALE-2021**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Yasemin ÇINAR tarafından hazırlanan “AKUT YORUCU EGZERSİZ YAPTIRILAN RATLARDA GİNKGO BİLOBA’NIN BAZI KAN PARAMETRELERİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ” adlı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Kırıkkale Üniversitesi Fizyoloji (Veteriner) Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ruhi KABAKÇI

Fizyoloji (Veteriner) Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Başkan: Prof. Dr. A. Arzu YİĞİT

Fizyoloji Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Miyase ÇINAR

Biyokimya (Veteriner) Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 30/07/2021

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Mehmet Akif KARSLI  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

# AKUT YORUCU EGZERSİZ YAPTIRILAN RATLARDA GİNGKO BİLOBA'NIN BAZI KAN PARAMETRELERİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Kırıkkale Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Fizyoloji (Veteriner) Anabilim Dalı, Yüksek lisans tezi  
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ruhi KABAKÇI  
Temmuz 2021, 75 sayfa

Düzenli yapıldığında sağlık açısından çeşitli faydaları bulunan egzersiz, düzensiz, ani ve tüketici bir şekilde yapıldığında oksidatif stres gibi bazı olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Bu çalışmada akut yorucu koşu bandı egzersizi yaptırılan ratlarda Ginkgo biloba (GB) yaprak özütünün bazı kan ve oksidatif stres parametreleri üzerine etkisini araştırmak amaçlandı. Erkek Wistar albino ratlar her grupta 8 hayvan olacak şekilde, kontrol (Grup K), ginkgo biloba (Grup GB), egzersiz (Grup E) ve ginkgo biloba + egzersiz (Grup GB+E) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Grup K ve E'ye 4 hafta boyunca haftada 5 gün oral yolla 2 mL/kg CA fizyolojik tuzlu su (FTS) verilirken, Grup GB ve GB+E'ye aynı yolla 2 mL FTS içinde çözdürülmüş 100 mg/kg CA GB verildi. Çalışmanın son günü FTS ve GB uygulamasından sonra Grup E ve GB+E'deki ratlar %5 eğimli koşu bandında 25 m/dk hızla tükeninceye kadar koşturularak akut yorucu egzersiz yaptırıldı. Egzersizden hemen sonra kan örnekleri ve karaciğer dokusu alınarak, bazı hematolojik biyokimyasal ve oksidatif stres parametrelerinin ölçümleri yapıldı. Elde edilen bulgular, ortalama alyuvar hacmi (MCV) ve alyuvar dağılım genişliği (RDW)'nin egzersiz sonrası kontrol grubuna göre yükseldiğini ( $P<0,05$ ), GB ilavesi ile bu değerlerin GB+E grubunda kontrolle benzer düzeye indiğini gösterdi. Biyokimyasal parametrelerden alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz (CK) ve laktat dehidrojenaz (LDH) aktiviteleri egzersizle beraber artarken ( $P<0,05$ ), glikoz (GLU) ve trigliserit (TG) seviyeleri önemli oranda azaldı ( $P<0,05$ ). Grup GB+E'de GB ilavesi ile karaciğer enzim aktiviteleri kontrolle benzer düzeye inerken, GLU ve TG seviyelerinde anlamlı bir düzelleme gözlenmedi. Çalışmada egzersiz veya GB uygulamasının güncel oksidatif stres belirteçlerinden tiyol-disülfid dengesi üzerine anlamlı bir etkisi bulunamadı ( $P>0,05$ ). Ancak, plazma total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan kapasite (TOK), malondialdehit (MDA) düzeyleri ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin egzersiz sonrasında kontrol grubuna göre önemli oranda arttığı belirlendi ( $P<0,05$ ). Grup E'deki hayvanların karaciğer SOD aktiviteleri akut yorucu egzersizle Grup K'ya göre önemli derecede artarken ( $P<0,01$ ), MDA seviyeleri azaldı ( $P<0,001$ ). Grup GB+E'de uygulanan GB egzersiz kaynaklı bu değişikliklerin düzelmesini sağladı. Sonuç olarak, bu çalışmada, akut yorucu egzersiz yaptırılan ratlara egzersiz öncesi uygulanan GB'nin egzersiz kaynaklı hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler ile oksidatif hasara karşı lipit peroksidasyonunu azaltarak veya antioksidan enzimlerin etkinliğini artırarak koruma sağlayabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut yorucu egzersiz, antioksidan enzimler, hematolojik ve biyokimyasal parametreler, ginkgo biloba, oksidatif stres, tiyol-disülfid dengesi

## ABSTRACT

### EFFECT OF GINKGO BILOBA ON SELECTED BLOOD PARAMETERS AND OXIDATIVE STRESS IN RATS WITH ACUTE EXHAUSTIVE EXERCISE

Kırıkkale University  
Institute of Health Science  
Department of Physiology (Veterinary), Master Thesis  
Supervisor: Assistant Prof. Ruhi KABAKÇI  
July 2021, 75 pages

Exercise has various benefits in terms of health if it is done regularly however, it can cause a series adverse effects such as oxidative stress when it is done in irregular, sudden and strenuous manner. In this study, it was aimed to investigate the effect of ginkgo biloba (GB) leaf extract on selected blood and oxidative stress parameters in the rats conducted in acute exhaustive treadmill exercise. Male Wistar Albino rats were divided into 4 groups with 8 animals in each group as control (Group C), ginkgo biloba (Group GB), exercise (Group E) and ginkgo biloba + exercise (Group GB + E). It was given 2 mL/kg bw physiological saline (PS) to animals of Group C and E for 5 days in a week during 4 weeks, and 100 mg/kg bw GB dissolved in 2 mL PS to animals of Group GB and GB + E in the same way. After the PS and GB administration in the last day of the study, the rats in Group E and GB + E were forced to run up to 25 m/min at the 5% sloping treadmill until exhaustion. Following the exercise protocol, blood samples and liver tissues were collected and some hematological, biochemical and oxidative stress parameters were measured. The results of the study showed that the mean corpuscular volume (MCV) and red cell distribution width (RDW) were increased in exercise group ( $P < 0,05$ ), and the treatment of GB were reduced these values to similar level with control in GB+E group. The biochemical parameters: alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) activities were significantly increased with exercise ( $P < 0,05$ ), while glucose (GLU) and triglyceride (TG) reduced ( $P < 0,05$ ). In the GB+E group, although the increased activities of liver enzymes were decreased by the GB treatment into the similar level of control, it was not ameliorated glucose and TG levels. In the study, no significant effect of exercise or GB administration on thiol-disulfide balance, which is one of the current oxidative stress markers, was found ( $P > 0,05$ ). However, plasma total antioxidant capacity (TAC), total oxidant capacity (TOC), malondialdehyde (MDA) levels and superoxide dismutase (SOD) activity were significantly increased compared to the control group after exercise ( $p < 0,05$ ). While the liver SOD activities of the animals in Group E were significantly increased by the acute exhaustive exercise compared to Group K ( $P < 0,01$ ), MDA levels were decreased ( $P < 0,001$ ). The administration of GB in the Group GB+E was ameliorated the exercise-induced alterations. As a result, in this study, it is thought that the GB treated to rats forced to acute exhaustive exercise prior to the running can be provide protection against to hematological and biochemical changes, and oxidative damage by reducing lipid peroxidation and increasing the effectiveness of antioxidant enzymes.

**Keywords:** Acute exhaustive exercise, antioxidant enzymes, hematological and biochemical parameters, ginkgo biloba, oxidative stress, thiol-disulfide balance.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim, değerli bilgi ve katkıları ile tez çalışmamı yöneten, tezimin her aşamasında yanımda olan ve emeğini esirgemeyen değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ruhi KABAKÇI'ya saygı ve şükranlarımı sunarım. Eğitimim süresince yetişmemde değerli katkıları olan, Prof. Dr A. Arzu YİĞİT'e, tez çalışmamın biyokimyasal analizleri ve istatistiksel açıdan değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Miyase ÇINAR ve Araş. Gör. Ali ŞENOL'a, deneysel çalışmaların yürütülmesi ve numunelerin toplanması aşamasında yardımcı olan Araş. Gör. Emrah ASLAN'a, bu çalışmayı 2020/057 proje numarası ile destekleyen Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, bu süreçte sabır ve özveri ile hep yanımda olan tüm sevdiklerime ve sevgili aileme en içten duygularıyla teşekkürü bir borç bilirim.



## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
TEŞEKKÜR .....	VII
İÇİNDEKİLER .....	VIII
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	XI
KISALTMALAR DİZİNİ .....	XII
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
Egzersiz Çeşitleri.....	2
Aerobik Egzersiz.....	2
Anaerobik Egzersiz.....	2
Akut Egzersiz.....	3
Kronik Egzersiz .....	3
Dayanıklılık Egzersizleri .....	3
Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz.....	3
İzometrik Egzersiz .....	3
Konsantrik Egzersiz.....	3
Eksantrik Egzersiz .....	4
Oksidanlar .....	4
Serbest Radikaller .....	4
Serbest Radikallerin Sınıflandırılması .....	5
Serbest Radikallerin Etkileri, Oksidatif Stres .....	6
Antioksidanlar .....	7
Endojen Antioksidanlar .....	8
Enzimatik Antioksidanlar .....	8
Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	10
Eksojen Antioksidanlar.....	12
Vitamin Eksojen Antioksidanlar.....	13
Egzersizde Oksidatif Stres ve Antioksidanlar .....	14
Ginkgo Biloba .....	16
Ginkgo Biloba'nın Tarihçesi .....	16
Ginkgo Biloba Yaprak Ekstraktı (EGb 761).....	16
Ginkgo Biloba Ekstraktının Biyolojik Etkileri .....	VIII
Ginkgo Biloba Ekstraktının Biyolojik Etkileri .....	17

Tezin Amacı .....	18
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>19</b>
Demirbaş ve Sarf Malzemeler .....	19
Hayvan Materyali .....	20
Barınma ve Yetiştirme Koşulları.....	20
Deneme Düzeni ve Egzersiz Protokolü.....	21
Örneklerin Toplanması.....	24
Hematolojik Parametrelerin Analizi.....	26
Plazma Biyokimyasal Parametrelerinin Ölçülmesi .....	26
Oksidan ve Antioksidan Parametrelerinin Belirlenmesi .....	27
Tiyol-Disülfit Dengesinin Belirlenmesi.....	27
Total Oksidan Kapasitesinin (TOK) Belirlenmesi.....	27
Total Antioksidan Kapasitesinin (TAK) Belirlenmesi .....	27
Oksidatif Stres İndeksi (OSI)'nin Hesaplanması.....	27
Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Belirlenmesi .....	28
Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	28
Nitrik Oksit (NO) Düzeylerinin Belirlenmesi .....	29
Doku Protein Tayini .....	30
İstatistiksel Analiz.....	30
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
Hematolojik Analiz Bulguları .....	32
Biyokimyasal Analiz Bulguları .....	32
Plazma Oksidan-Antioksidan Durumu .....	33
Karaciğer Oksidan-Antioksidan Durumu.....	34
<b>4. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>36</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>48</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>58</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>62</b>



## ÇİZELGELER DİZİNİ

: Reaktif oksijen çeşitleri (ROS) [26] .....	5
:Reaktif nitrojen çeşitleri (RNS) .....	5
1.3. Enzimatik ve Enzimatik Olmayan Antioksidanlar .....	8
Demirbaş malzemeler .....	19
Sarf malzemeler .....	20
Deney grupları .....	24
Ratların çalışmanın ilk ve son gününde hesaplanan ortalama vücut ağırlıkları (n=8)	
31	
Ratların akut yorucu egzersiz sırasındaki tükenme süreleri (dk) .....	31
Ratlarda akut yorucu egzersiz ve ginkgo biloba takviyesinin bazı kan parametreleri üzerine etkisi (n=8) .....	32
Ratlarda akut yorucu egzersiz ve ginkgo biloba takviyesinin bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi (n=8) .....	33
Ratlarda akut yorucu egzersiz ve ginkgo biloba takviyesinin plazma oksidan ve antioksidan parametreler üzerine etkileri (n=8) .....	34
Ratlarda akut yorucu egzersiz ve ginkgo biloba takviyesinin karaciğer oksidan ve antioksidan parametreleri üzerine etkileri (n=8) .....	35

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Deneme düzeni .....	21
Ginkgo biloba ekstraktının hazırlanışı.....	22
Ratlara akut yorucu egzersiz protokolünün uygulanması.....	23
Kan örneklerinin toplanması .....	25
Karaciğer dokusu .....	25
Hematolojik parametrelerin otomatik tam kan sayım cihazında analizi .....	26



## KISALTMALAR DİZİNİ

8-OhdG:8-hidroksi-2'-deoksiguanozin

-SH: Sülfidril grubu

ALB: Albümin

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

AST: Aspartat aminotransferaz

BHT: Butylhydroxytoluol

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

CK: Kreatin kinaz

CO<sub>3</sub>: Karbon trioksit

CPK: Kreatin fosfokinaz

CRP: C- Reaktif proteini

Cu: Bakır

DD: Dinamik disülfid

DTNB: ditiyobis-2 nitrobenzoik asit

eNOS: Nitrik oksit sentaz enzimi

Fe: Demir

FTS: Fizyolojik tuzlu su

GB: Ginko biloba ekstraktı

GGT: Gama-glutamil transpeptidaz

GPx: Glutatyon peroksidaz

GR: Glutatyon redüktaz

GSH: Glutatyon

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen peroksit

HCl: Hidroklorik asit

HGB: Hemoglobin

IL-6: İnterlökin 6

i.p: İntraperitoneal

LDH: Laktat dehidrojenaz

MCH: Ortalama alyuvar hemoglobin

MCHC: Ortalama alyuvar hemoglobin derişimi

MCV: Ortalama alyuvar hacmi

MDA: Malondialdehit

mg / kg: miligram/kilogram

m / dk: metre / dakika

NaCl: Sodyum klorür

NO: Nitrik oksit

NT: Nativ tiyol

PCV: Hematokrit

RBC: Kırmızı kan hücresi (alyuvar)

RDW: Alyuvar dağılım genişliği

PLT: Kan pulcukları

RNS: Reaktif nitrojen türleri

ROS: Reaktif oksijen türleri

SOD: Süperoksit dismutaz

TAK: Total antioksidan kapasitesi

TBA: Tiyobarbitürik asit

TCA: Triklorasetik asit

TG: Trigliserit

TK: Total kolesterol

TNF-a: Tümör nekroz faktör

TOK: Total oksidan kapasitesi

TP: Total protein

TT: Total tiyol

# 1. GİRİŞ

Çağımızda insanların fiziksel aktivite konusundaki bilgi düzeyinin yeterli olmaması, fiziksel aktivitenin sağlık için öneminin tam olarak anlaşılabilmesi ve giderek daha hareketsiz hayat tarzının benimsenmesi, dünya genelinde çeşitli hastalıkların ve bozuklukların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Fiziksel inaktivite durumu kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet, kanser (kolon ve göğüs), obezite, hipertansiyon, kemik ve eklem rahatsızlıkları (osteoporoz ve osteoartrit) gibi diğer kronik hastalıklar için bir risk faktörü olmaktadır [1]. Yapılan istatistiksel analizlere göre dünya üzerindeki ölümlerin başlıca nedenlerinin: yüksek kan basıncı, tütün kullanımı, yüksek kan şekeri, fiziksel hareketsizlik ve obezite olduğu rapor edilmiştir. Fiziksel aktivitenin, bu listenin 4. sırasında olmasına rağmen diğer birçok sebebi de etkilediği bilinmektedir. Bu gibi durumlarla karşılaşmamak veya bütün bu olumsuz koşullardan kurtulmak, organizmayı zinde ve sağlıklı kılmak/tutabilmek için egzersiz, bir zorunluluk olarak ortaya çıkmaktadır [2]. Çünkü fiziksel olarak inaktif durumda kalmanın kalp-damar hastalıkları riskini artırırken, aktif olmanın ise; kan basıncı ve kolesterol düzeyini düşürme, kilo ve diyabetin kontrol altına alınmasını sağlama gibi etkileriyle kalp-damar hastalıklarına yakalanma riskini ve buna bağlı ölüm oranlarını önemli düzeyde azalttığı literatürde vurgulanmaktadır [3].

Dünya genelinde, “fiziksel aktivite” ifadesinin, “spor” kelimesi ile aynı anlamda olduğu düşünülmektedir. Oysa fiziksel aktivite, gündelik yaşam rutini içerisinde kas ve eklemler kullanılarak enerji tüketimiyle gerçekleşen, solunum ve kalp hızını artıran ve yorgunlukla sonuçlanan aktiviteler olarak tanımlanmaktadır. Bu kapsamda spor aktivitelerinden farklı olarak oyun ve gün içinde yapılan çeşitli aktiviteler de fiziksel aktivite olarak kabul edilmektedir. Egzersiz ise planlı ve programlı olarak gerçekleştirilen, fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla ögesini geliştirmeye ya da korumaya yönelik olarak yapılan tekrarlayıcı vücut hareketleridir [4].

Düzenli olarak yapıldığında fiziksel aktivite ve egzersiz, hem sağlık hem de fiziksel ve psikolojik iyi hal durumu için oldukça faydalıdır [4]. Nitekim yapılan araştırmalar kayda değer bir egzersiz uygulamasının enerji tüketimini arttırabileceğini, kan basıncı ve lipit düzeyini azaltabileceğini, kemik yoğunluğunu artırıp psikolojik süreci de düzenleyeceğini göstermiştir. Ayrıca, fiziksel aktivitenin beyne kan akımını geliştirip nörojenezi kolaylaştırdığı, bilişsel gerileme ve Alzheimer hastalığının başlamasını

önlemeye veya geciktirmeye yardımcı olabileceği de rapor edilmiştir [5]. Yine, düzenli orta yoğunlukta veya daha fazla fiziksel aktivitenin, meme, kolon ve endometriyum kanserleri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Egzersizin kan basıncını düşürdüğü, ağrıyı azalttığı veya önlediği, yangıyı engellediği, osteoporozu önleyebileceği, dengeyi geliştirebileceği, düşme ve kırıkların önlenmesine yardımcı olabileceği gösterilmiştir [6,9].

## **Egzersiz Çeşitleri**

Egzersiz kullanılan enerji metabolizmasına (aerobik ve anaerobik), uygulama süresi (akut ve kronik),yoğunluğuna göre (dayanıklılık, yüksek yoğunluklu) ve kasılma tipine (izometrik, konsantrik, eksantrik) göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir [8].

### **Aerobik Egzersiz**

İskelet kaslarının kasılması sırasında yüksek performans ve düşük direnç ile karakterize olan egzersizlerdir. Başka bir tanımlamaya göre aerobik egzersiz, büyük kas gruplarının sürekli ve ritmik olarak kullanıldığı aktivitelerdir [9]. Aerobik egzersiz düşük yoğunluklu ve uzun süreli bir aktivite olup, kaslar bu sırada enerji ihtiyacını aerobik metabolizma yoluyla oksijen kullanarak besin maddelerinden sağlar [10]

En bilinen aerobik egzersiz tipleri: koşu bandı üzerinde yürüme ve koşma, tai-chi, pilates ve bisiklet sürmedir. Aerobik egzersizler enerji üretiminin düzenlenmesinde ve kan debisinde homeostatik bir rol oynamaktadır [11]. Bazı çalışmalar aerobik egzersizin lipit metabolizmasını da iyileştirdiğini, özellikle yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterolü (HDL-C) yükselttiğini göstermektedir [12].

### **Anaerobik Egzersiz**

Anaerobik egzersiz, kasların solunumla alınan oksijenin kullanımından bağımsız bir şekilde kasıldığı çok kısa süreli yoğun fiziksel aktivitelerdir. Anaerobik egzersizde hücrelerimiz oksijen olmaksızın glikoliz ve fermantasyon yolu ile adenosin trifosfat (ATP) üretir. Bu süreçte aerobik ile karşılaştırıldığında daha az enerji üretilir ve laktik

asit oluşumuna yol açar. Genellikle tipik olarak anaerobik egzersiz hızlı kasılan kaslar, hızlı koşu, yüksek yoğunluklu aralıklı eğitim (HIIT) ve ağırlık kaldırmadan oluşur [13].

### **Akut Egzersiz**

Alışkın olmayan insan ve hayvanda tek seferde uygulanan ve uzun süreli olmayan yoğun egzersiz programlarına verilen addır [14].

### **Kronik Egzersiz**

Kronik veya uzun süreli egzersizler, akut egzersiz modelinde uygulanan bazı yüzme ve koşu protokollerinin birkaç hafta boyunca devam etmesiyle yapılan egzersizlerdir [15].

### **Dayanıklılık Egzersizleri**

Dayanıklılık egzersizleri kronik aerobik egzersizlere benzemektedir. Ancak farklı olarak koşu bantlarında hızın veya eğimin artırılması veya vücuda ağırlık bağlanarak yapılan egzersiz modellerini kapsamaktadır [16].

### **Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz**

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz güçlü/yorucu egzersizlerin kısa aralıklarla yapılması ile karakterizedir. Futbol, rugby, hokey gibi aktiviteler kısa dinlenme süreleri içeren yüksek yoğunluklu egzersizlere iyi birer örnek teşkil etmektedir [17].

### **İzometrik Egzersiz**

İzometrik egzersizler sabit bir nesneye karşı yapılıp hareket açığa çıkmasının engellendiği egzersizlerdir. Bu egzersiz çeşidinde kasın boyu değişmez [18].

### **Konsantrik Egzersiz**

Konsantrik kasılmanın meydana geldiği egzersiz tipidir. Eksternal kuvvet kasın meydana getirdiği kuvvetten fazla olduğunda bu kasılma meydana gelir ve kasın boyu kısılır [19].

## Eksantrik Egzersiz

Eksantrik kas çalışmaları çok düşük metabolik hasar ve kardiyovasküler stres ile karakterizedir. Eksantrik bir kasılma kasın dış yük altında aktif kasılmasını içerir. Eksantrik kasılmalar kas üzerine uygulanan dış kuvvet kasın ürettiği kuvvetten daha büyük olduğunda meydana gelir. Bu egzersizi ratlarda uygulayabilmek için koşu bandının eğimi yokuş aşağı olacak şekilde ayarlanmaktadır [18,19].

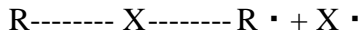
## Oksidanlar

### Serbest Radikaller

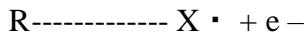
Yörüngesinde bir veya birden çok eşlenmemiş elektron bulduran molekül veya moleküler parçalar olarak tanımlanan serbest radikaller, hayvan ve insanlardaki fizyolojik aktivitenin doğal sonucu olarak ortaya çıkan ürünlerdir [22]. Serbest radikaller vücudun normal oksijen kullanımı esnasında mitokondri tarafından sürekli üretilmektedir. Çünkü oksijen canlılığın devamı için vazgeçilmez bir element olsa da, enerji üretimi için kullanıldığında hem reaktif nitrojen türleri (RNS)'nin hem de reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olmaktadır. Enerji üretimi sonucu oluşan bu serbest radikaller protein, nükleik asit ve lipitlerin yapısında değişiklik meydana getirebilirler. Ömürleri çok kısa olup kararsız bir yapı gösteren serbest radikaller, çevresindeki moleküllerle etkileşime girerek elektron almaya çalışır ve kararlı hale ulaşmak ister [23].

Serbest radikaller şu üç şekilde oluşabilir;

1. Kovalent bağı oluşturan elektronlardan birinin bağ atomlarından birinde, diğerinin ötekisinde kalmasıyla sonuçlanan homolitik bağ kırılmasıyla



2. Bir molekülden bir elektronun kaybı ile



3. Bir moleküle tek bir atomun eklenmesiyle oluşabilir [24].



Serbest oksijen radikalleri ise, endojen ve ekzojen reaksiyonlar sonucu ile oluşur. Endojen Reaksiyonlar: Aerobik metabolizma kullanan tüm organizmalarda oksijen kullanılmasının sonucunda, bütün sentez ve degradasyon reaksiyonlarında ve oksidatif



fagositoz reaksiyonlarında serbest oksijen radikalleri oluşur. Eksojen reaksiyonlar: Hava kirliliği, toksinler (sigara, alkol), X-ray ışınları ve güneş ışınlarının etkisi ile serbest oksijen radikalleri oluşur [25].

### Serbest Radikallerin Sınıflandırılması

Serbest radikaller reaktif oksijen ve nitrojen çeşitleri olarak 2 büyük grupta toplanmaktadır. Reaktif oksijen (Çizelge 1.1) ve nitrojen çeşitleri (Çizelge 1.2) ise kendi içinde radikal ve radikal olmayan 2 grup bileşenden oluşmaktadır [26].

Çizelge 1.1: Reaktif oksijen çeşitleri (ROS) [26].

Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit	Hidrojen peroksit
Hidroksil	Hipokloroz asit
Peroksil	Ozon
Alkolsil	Singlet oksijen
Hidroperoksil	Peroksinitrit

Oksijen molekülü 1 elektron indirgendiğinde süperoksit radikali, süperoksit elektromanyetik radyasyona maruz kaldığında moleküler oksijen ile birleşip singlet oksijeni oluşturmaktadır. Oksijen molekülü 2 elektron indirgendiğinde hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 3 elektron indirgendiğinde ise hidroksil radikali oluşmaktadır [26].

Çizelge 1.2 : Reaktif nitrojen çeşitleri (RNS)

Radikaller	Radikal olmayanlar
Nitrik oksit	Nitrosil
Nitrogen dioksit	Nitrikoksit
	Nitroz asit
	Dinitrojen trioksit
	Dinitrojen tetraoksit
	Nitronyum iyonu
	Peroksinitrit
	Alkil peroksinitrit

Reaktif nitrojen türleri, nitrosonyum katyonu, nitroksil (HNO), NO, daha yüksek azot oksitleri, dinitrosil demir kompleksleri, s-nitrosotioller (RSNOs) ve ONOO gibi türlü azotlu ürünleri ifade eder. Nitrik oksit nitrozatif streste ikili bir role sahiptir. Bir taraftan NO hücreler tarafından üretilen ana reaktif nitrojen diğer taraftan ise diğer reaktif nitrojenler için temel kaynaktır. Nitrik oksit, oksijen ve L-arjininden nitrik oksit sentazlar (NOS) ile üretilir. Peroksinitrit ise NO'dan da reaktiftir ve oksijen ve NO arasındaki hızlı reaksiyon sonucu oluşan bir reaktif nitrojen çeşididir. Ayrıca karbondioksit ve ONOO reaksiyona girerek CO<sub>3</sub> oluşumuna sebep olurlar [27].

### **Serbest Radikallerin Etkileri, Oksidatif Stres**

Serbest radikaller protein modifikasyonları, lipit peroksidasyonu ve DNA parçalanmalarına bağlı olarak hücre ölümlerine neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonu hücre membranlarında doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açan kimyasal bir olaydır [28]. Fazla miktarda üretildiklerinde lipit, protein ve nükleik asit gibi biyomolekülleri oksitler ve DNA'nın değişmesine, protein yapısının bozulmasına, enzim aktivitesinin engellenmesine ve hücre membranının hasar görmesine neden olurlar. Serbest radikallerin birçok biyomolekül üzerindeki olumsuz etkileri sonucunda proteinlerin yıkımı ve gen mutasyonlarının hızlanmasının yanı sıra hücre membranının geçirgenliğinde de artış olmaktadır. Serbest radikaller hem indirgen hem yükseltgen olarak ve bazen de her iki etkiyi birlikte göstererek oksidatif strese yol açmak suretiyle hücre hasarına neden olurlar [29].

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan en önemli ürün MDA'dır. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda MDA oluşur. Meydana gelen MDA, hücre membranlarından iyon transportunu etkileyerek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına sebebiyet verir ve bunun sonucunda iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi istenmeyen sonuçlar meydana gelir [30]. Normal şartlarda üretilen reaktif oksijen çeşitlerinin yüzde biri antioksidan savunma sisteminden kaçarak peroksidatif zararlara dolayısıyla bazı sistemik hastalıklara ve yaşlanmaya neden olmaktadır [31]. 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, sistenin sülfidril grupları ile veya lizin ve histidinler ile kovalent bağlar

oluşturarak proteinlerde çapraz bağlanmalara yol açar. Bu olaylar proteinlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanır [32].

Hücre içinde veya daha genel olarak bir doku ortamında üretilen ROS, kolayca bir hücre ve doku hasarı kaynağına dönüşebilir. Reaktif oksijen türleri ve diğer oksidatif stresle ilişkili ara ürünler kronik inflamatuvar yanıtların sürdürülmesine ve fibrogenezise katkıda bulunur. Reaktif oksijen türleri, hepatositlerin nekrozu ve apoptozunda rol oynar ayrıca ROS'un karsinogenezde patogenetik bir rol oynadığını gösteren çok sayıda kanıt vardır ayrıca Hepatit B enfeksiyonu da hastalarda artmış ROS seviyesi ve azalmış antioksidan seviyeleri ile ilişkilidir [33].

Hücre içinde ve dışında bulunan tiyoller total tiyoller (TT) meydana getirir; indirgenmemiş ya da serbest halde bulunan glutatyondan yapırlar veya çoğunluğunu albüminin meydana getirdiği kan proteinlerine bağlanırlar. TT indirgenmiş ve oksitlenmiş tiyoller içerirken, native tiyol sadece indirgenmiş tiyoller (SH) içerir. Dinamik tiyol/disülfid dengesi, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, hücre sinyalizasyonu, apoptoz, transkripsiyon ve antioksidan savunmada önemli bir etkiye sahiptir [34].

## **Antioksidanlar**

Aerobik organizmaların, oksidatif strese karşı çok iyi bir savunma mekanizması bulunmaktadır. Bu mekanizma sayesinde yiyeceklerin buzdolabında bile bozulmasına karşın, insanlar normal sıcaklıklarda hava altında 100 yıla kadar yaşayabilirler [35].

Oksidatif stres, diyabet, astım, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, ateroskleroz, hipertansiyon, kronik kanser, akut solunum sıkıntısı, sebebi bilinmeyen pulmoner fibroz, iskemi/perfüzyon ve nörolojik bozukluklar gibi daha bir sürü hastalığın şekillenmesine yol açabilmektedir. İnsan vücudu, oksidanların zararlı etkisini gidermek için enzimatik ve non enzimatik olmak üzere çeşitli antioksidanlar meydana getirir [36]. Antioksidanlar Halliwell ve Gutterid [37] tarafından herhangi bir madde hedef molekül üzerindeki oksidatif hasarı geciktiren, önleyen veya ortadan kaldıran maddeler olarak tanımlanır. Endojen antioksidanlar insan vücudunda doğal olarak sentezlenirken ekzojen antioksidanlar çoğunlukla bitkilerde üretilen ve insanlar tarafından besinle alınan moleküllerdir.

Antioksidanlar, oksidanların etkilerini dört yolla gidermektedir;

1. Onarma etkisi: Oksidatif hasara uğramış canlı molekülünü onarırlar.
2. Süpürme etkisi: Mikromoleküller ve enzimatik antioksidanlar bu yolla oksidanlar üzerinde etkili olup daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir.
3. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi: Ağır minareller, hemoglobin ve serüloplazmin oksidanları kendilerine bağlayıp aktif olmayan hale getirir.
4. Söndürme etkisi: Flavanoidler, timetazidin, vitaminler ve mannitol oksidanlara bir hidrojen aktararak oksidanları inaktive eder [38].

### Endojen Antioksidanlar

Bu grupta bulunan antioksidanlar iki grup halinde incelenmektedir. Enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar (Çizelge 1.3) [39].

Çizelge 1.3. Enzimatik ve Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit
Süperoksit dismutaz (SOD)	Transferrin
Glutasyon redüktaz (GR)	Selenyum
Katalaz (CAT)	Glutasyon (GSH)
	Melatonin
	Bilirubin
	$\alpha$ -lipoik asit
	Koenzim Q 10

### Enzimatik

### Antioksidanlar

### ar Glutasyon

### Peroksidaz

Glutasyon peroksidaz, hücrelerin sitoplazmasında yer alır ve  $H_2O_2$ 'den kaynaklanan oksidatif hasara karşı korur [40]. Hidrojen peroksidin dönüşümünü katalizlediği için lipid peroksidasyonun kontrolünde önemli bir role sahiptir [41]. Katalaz ile  $H_2O_2$  için bir substrat olarak rekabet eder ve az miktarda oksidatif strese karşı ana koruma kaynağıdır. Glutasyon peroksidazın aktivitesindeki azalma  $H_2O_2$  miktarındaki



artmayla beraber hücrede şiddetli bir hasara yol açar. Glutatyon peroksidaz ile beraber katalaz da lipid peroksidasyonuna karşı kullanılan birincil antioksidanlardandır [42].

### **Katalaz (KAT)**

Katalaz, stres sonucunda meydana gelen ve zararlı olan  $H_2O_2$ 'nin su ve oksijene direkt dönüştürülmesine sebep olarak stres karşısında hücreleri koruyan antioksidanlardandır [43]. Hücredeki yüksek miktardaki  $H_2O_2$ 'yi KAT parçalarken düşük miktarlarda GPx aktive olur. Böbrek, karaciğer ve alyuvarlarda KAT aktivitesi yoğundur. Katalaz küçük moleküllere karşı indirgeyici aktivite gösterir. Bu küçük moleküllere  $H_2O_2$  ile metil, etil hidroperoksitleri örnek verilebilir. Normal koşullarda bazı hücre tipleri için şart olmasa da hücrelerin oksidatif strese karşı toleransında önemli rol oynar [44].

### **Süperoksit Dismutaz (SOD)**

Vücudumuzda hemen hemen her hücrede bulunur. Üç tip SOD vardır:

- 1) Bakır (Cu) içeren ve plazmadaki süperoksit radikallerini metabolize eden vasküler endotele bağlı Cu-SOD'dur.
- 2) Mitokondride lokalize Mn-SOD,
- 3) Sitozolda lokalize Cu-Zn SOD[45].

Süperoksit dismutaz vücut tarafından üretilen en güçlü hücre içi antioksidan enzimdir ve süperoksit anyonunu moleküler oksijen ve  $H_2O_2$ 'ye katalizler. Bu sistem sayesinde süperoksit düzeyleri kontrol edilir. Süperoksit dismutaz aktivitesinin düşüklüğü ise kanserli doku oluşumu ile doğrudan ilgilidir [44].

### **Glutatyon Redüktaz (GR)**

Glutatyon redüktaz hücre içindeki oksidatif hasarın önlenmesi için GSH miktarının korunmasına yardımcı olarak hücre içinde dolaylı bir görev yapmaktadır [41]. Bu enzimin katalizlediği reaksiyonun en mühim hedeflerinden biri ise indirgenmiş GSH /yükseltgenmiş GSH oranını korumaktır. Bu orandaki düşme sonucunda alyuvar hücreleri hemolize olmaktadır. Ayrıca bu enzimden klinikte genetik bozuklukların teşhis edilmesinde, kanser ve karaciğer hastalıklarının teşhisinde de yararlanılmaktadır [46].

## **Enzimatik Olmayan**

### **Antioksidanlar Ürik**

#### **Asit**

Ürik asit, güçlü bir serbest radikal süpürücü olmasının yanı sıra Fe ve Cu gibi metal iyonlarının şelatorları olarak da hareket eder. Peroksinitrit anyonu, süperoksit, peroksinitrik asiti, hidroksil ve singlet oksijeni etkisizleştirir. Lipit peroksidasyonuna engel olarak koruyucu görev yapabilir. Ürik asitin kanın toplam antioksidan kapasitesinin yaklaşık yarısından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yüksek yoğunluklarda bulunduğu zaman kristalize olduğundan, böbrek taşları ve provoke gut artritise sebep olabilir [39].

#### **Melatonin**

Melatonin üreme, uyku gibi birçok biyolojik olayın düzenlenmesinde görev yapan bir hormondur. Bu hormonun oksidatif strese neden olan serbest radikalleri etkisiz hale getirdiği ve serbest radikallerin biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini engelleyebildiği söylenmektedir. Bu hormon memelilerin kemik iliği ve lens hücreleri, gastrointestinal sistemden ve safradan da sentezlenmekle beraber başlıca beyinde serebral yarıküreler arasındaki pineal bezden sentezlenir [41].

#### **Glutatyon**

En çok karaciğerde sentezlenen GSH çözünebilir antioksidanların en önemlisidir. Vücutta doğrudan glisin, glutamik asit ve sistein aminoasitlerinden meydana gelmiş bir tripeptit olup düşük molekül ağırlığa sahiptir. Serbest radikaller ve oksidatif hasara karşı etkili olan enzimatik olmayan bir antioksidandır. Singlet oksijen ve hidroksil radikallerinin temizlenmesinde faydalıdır ayrıca GPx ile beraber enzimatik olarak da iş görür. C ve E vitamini gibi antioksidanların tekrar aktif forma dönüşmesini ve rejenerasyonunu sağlar [47].

#### **Selenyum**

Selenyum insan sağlığı için büyük önem taşır ve bağışıklık fonksiyonları, tiroit hormon metabolizması ve oksidatif strese karşı koruma dahil birçok metabolik süreçte esas olan besinsel bir elementtir. Antioksidan metabolizmasında rol oynayıp GPx'i aktive ederek oksidatif hasarı inhibe eder [48].

## **Bilirubin**

Çalışmaların çoğu bilirubinin antioksidan rolüne vurgu yapmıştır. Özellikle, konjuge olmayan bilirubin, peroksil radikalleri ve süperoksit anyonları ile reaksiyona girebilir. Tekli oksijeni yüksek verimlilikle temizleyebilir ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> veya organik peroksidazlar için indirgeyici bir substrat görevi görebilir [49].

## **Koenzim Q10**

Koenzim Q10 (CoQ10) veya ubiquinone, mitokondriyal solunum zincirinde ATP biyosentezine katkıda bulunan önemli bir elektron taşıyıcısıdır. Yağda çözünen güçlü bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicidir. Ayrıca alfa-tokoferol veya askorbat gibi diğer güçlü antioksidanları da yenileyebilir. CoQ10, membran fosfolipitlerini peroksidasyondan etkili bir şekilde korur ve mitokondriyal DNA ve membran proteinlerinde serbest radikal kaynaklı oksidatif hasarı önler [50].

## **Transferrin**

Diğer vücut sıvılarında da az miktarda bulunan transferrin esasen serumda yer alır. Ana görevi artan hücrelere demir taşımaktır ve bu sebeple hücrelerin gelişmesinde mühim bir görev alır. Hidrojen peroksitin hidroksil radikallerine dönüşümünü katalizler ki bu fenton reaksiyonudur ve böylece oksidatif stresin artmasına katkı sağlar. Serbest demir iyon konsantrasyonunu azaltıp antioksidan etki gösteren ise transferrindir [41].

## **Alfa (α)-lipoik asit**

Vitamin benzeri bir madde olan α-lipoik asit hayvanlar ve bitkiler tarafından sentezlenebilir. Zengin kaynakları arasında kalp, karaciğer, böbrek gibi hayvansal besinler ve domates, ıspanak ve brokoli gibi bitkisel besinler yer alır. Bakır ve Fe gibi metal iyonlarını bağlayarak serbest radikal oluşumunu önler. Glutasyon, CoQ10 ve C vitamininin antioksidan etkilerini yeniden kazanmalarını da sağlar [51].

## **Tiyol/Disülfit Dengesi**

Plazma albümin (ALB) ve protein tiyollerinden meydana gelen tiyol havuzu organik bir bileşik sınıfıdır. Bu havuz ayrıca sistein gibi hafif moleküler ağırlıkta olan



tiyollerce şekillenmektedir ve antioksidan koruma, hücre büyümesi, detoksifikasyon ve apoptoz gibi birçok hücrel aktivitede önemli görevler üstlenmektedir [52]. Tiyoller, bir karbon atomuna bağlı bir kükürt ve bir hidrojen atomundan meydana gelen ve sülfhidril grubu (-SH) bulunduran organik bileşikler olup enzimatik olmayan antioksidan sistemin temel bölümünü meydana getirirler. Plazmada antioksidan olarak en yüksek konsantrasyonda tiyol grupları bulunur ve bu da plazmada bulunan tiyol gruplarının birincil kaynağı olan metiyonin ve sistein amino asitleri ile açıklanmaktadır [53]. Antioksidan olarak, reaktif oksijen türlerinin yok edilmesine katılır ve disülfid bağları oluşturarak oksidatif moleküller içinde oksidatif reaksiyonda kullanılır [54]. Tiyol protein grupları, ortamdaki oksijen moleküllerince oksitlenip tersine çevrilebilir olarak disülfür bağlarına dönüştürülür ve bu disülfid bağları da tiyol gruplarına indirgenebilir. Bu yolla tiyol disülfid dengesi korunur [55]. Hücre içi tiyol-disülfid redoks durumunun düzenlenmesi, hücrel homeostazın önemli bir parçasıdır. Bu denge, hem oksidatif hem de indirgeyici yolların düzenlenmesini, oksidan temizleyicilerin üretimini ve daha da önemlisi, hücrelerin redoks ortamındaki değişikliklere cevap verme yeteneğini içerir [56].

### **Eksojen Antioksidanlar**

Bu antioksidanlar vitamin olarak alınanlar ve ilaç olarak alınanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Bitkiler binlerce yıldır dünya genelinde geleneksel ilaçların temelini oluşturur ve insanlığa yeni ilaçlar sunmaya devam etmektedir. Stres altındayken vücudumuzda antioksidanlar ve ROS arasındaki denge ROS yönünde bozulur. Bu dengesizlik hücre hasarı ve sağlık problemlerine sebep olur. Reaktif serbest radikalleri söndürebilen antioksidan eksikliği, dejeneratif hastalıkların oluşumunu kolaylaştırır. Bu nedenle, bu doğal bitki antioksidanları bir tür koruyucu ilaç olarak görülür [57].

Önemli kanıtlar, özellikle antioksidan içeren gıdaların hastalıkların önlenmesinde büyük önem taşıyabileceğini göstermektedir. Antioksidanlar, dejeneratif hastalıkların başlangıcını önleyerek veya erteleyerek yaşam kalitesini iyileştirmede büyük fayda sağlayabilir. Ayrıca bilim adamları arasında giderek artan bir fikir birliği ise tek bir maddeden ise antioksidanlardan oluşan bir kombinasyonun daha etkili olabileceğidir [58].

## **Vitamin Eksojen Antioksidanlar**

E Vitamini ( $\alpha$ -Tokoferol), C Vitamini (askorbik asit), A Vitamini ( $\beta$ -karoten), B9 vitamini (folik asit) dışarıdan alınan vitamin kaynaklı antioksidanlardır.

### **E Vitamini ( $\alpha$ -Tokoferol)**

Vitamin E, yüksek miktarda antioksidan kapasitesine sahip olan yağda çözünen bir vitamindir. Bu vitamin, sekiz stereoizomere sahip olan asimetric bir bileşiktir. Bu asimetric formlar  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokotriol ve  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokoferol olarak adlandırılır. İnsanlarda en biyoaktif formu  $\alpha$ -tokoferoldür. Alfa-tokoferol, serbest radikaller sonucu meydana gelen hasarlardan hücre membranlarını korur. Lipit peroksidasyonuna karşı korumada bulunmak  $\alpha$ -tokoferolün antioksidan olarak temel fonksiyonudur. Vitamin E; göğüs, kolon ve prostat kanserleri, artrit, nörolojik bozukluklar, katarakt, bazı kardiyovasküler hastalıklar ve iskemiye karşı koruyucu özelliğe sahiptir [59]. Vitamin E'nin ayrıca, endojen savunma sistemlerinin güçlendirilmesi, radikallerin yok edilmesi, bozulan yapıların onarılması gibi etkileri vardır. Bu vitaminin hücre zarında meydana getirdiği etki hücre içerisinde GPx tarafından yapılır. Bu iki antioksidan birbirlerini tamamlayıcı özelliktedirler. Glutasyon peroksidaz meydana gelen peroksitleri ortadan kaldırırken E vitamini peroksitlerin oluşumunu engeller [39].

### **C Vitamini (Askorbik asit)**

Vitamin C askorbik asit olarak da bilinir ve suda çözünebilen bir vitamindir. Nörotransmitter, karnitin ve kollajen biyosentezi için gereklidir. Askorbik asit ozon, nitrojen dioksit, hipokloröz asit, süperoksit, hidroperoksil, singlet oksijen, peroksinitrit gibi reaktif nitrojen türleri ve reaktif oksijen türlerini kolaylıkla temizleyip oksidatif hasara karşı etkili bir koruma sağlar [23].

### **A Vitamini ( $\beta$ -karoten)**

Beta ( $\beta$ ) -karoten, güçlü bir antioksidan ve en iyi singlet oksijen temizleyicidir. Provitamin olarak tanımlanma sebebi aktif A vitaminine dönüşebildiğindedir. Ayrıca karotenoidlerin yağda çözünen bir üyesidir.  $\beta$ -karoten retinole retinada dönüşür ve karanlıkta görüş için gereklidir [59].

## **B9 Vitamin (Folik asit)**

Vitamin B'nin suda çözünen bir türüdür. İnsanlarda normal fertilité için, erkeklerde spermatogenezis için gereklidir. Hücre bölünme sürecinde rol alır. Gebelik ve çocukluk gibi büyüme periyotlarında gereklidir. Folik asit, DNA sentezi için ve kırmızı kan hücrelerinin üretimi de için gereklidir. Ayrıca ROS 'un temizlenmesinde kullanılan çok kuvvetli bir antioksidandır [60].

## **Egzersizde Oksidatif Stres ve Antioksidanlar**

Egzersiz düzenli yapıldığında sağlık açısından birçok faydalı sonuçların ortaya çıkmasına neden olduğu kadar, düzensiz/bilinçsiz yapıldığında çeşitli problemlere yol açabilmektedir. Oksidatif stres bu probemlerden birisidir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda egzersizin plazma ve çeşitli vücut dokularında oksidatif hasara neden olduğu rapor edilmiştir [136–139]. Ancak egzersizin oksidatif stres ve antioksidanlar üzerine etkisini belirlemek amaçlı yapılan çalışmalarda birbirleriyle çelişir farklı sonuçlar elde edilmiş ve bunun egzersiz tipi, şiddeti, süresi, egzersiz programı gibi pek çok faktör ile ilişkili olabileceği [65].

Ahmadian ve ark. [66] 3 hafta boyunca haftada 5 gün ratları koşu bandı üzerinde koşturarak uyguladıkları egzersiz protokolü sonrasında aerobik egzersizin rat karaciğer hücrelerinde antioksidan enzim düzeylerini (glutasyon peroksidaz (GPx)) arttırırken oksidatif stres biyobelirteçlerini (MDA ve protein karbonil (PC)) azalttığını belirtmişler. Chen ve ark. [10] ratlarda 3 ay farklı yoğunlukta yüzdürerek aerobik egzersiz modelini uygulamış ve sonucunda hipokampüste endojen nitrik oksit (NO) birikiminin oluştuğunu görmüşlerdir.

De Lima ve ark. [67] 8 hafta boyunca ağırlıklarının %50'si kadar yükü anaerobik yüzme egzersiz modelini uyguladıkları tümör hücreli ratlarda sedanter gruba göre lipid peroksidasyonunun 4 kat daha fazla olduğunu görmüştür. Radák ve ark. [68] ise uyguladıkları anaerobik egzersiz modeli ile ratları gruplara ayırmış, egzersiz grubundaki ratları yoruluncaya kadar koşu bandı üzerinde koşturmuş ve bu ratlarda reaktif oksijen derivasyonunda kontrol gruba kıyasla artış olduğunu, glutamin sentetaz aktivitesinin ise egzersiz grubu sıçanlarında kontrol grubundakilere göre yaklaşık %30 daha yüksek olduğunu görmüşlerdir.

Riberio ve ark. [69] ratlara ağırlık yüklemesi yaparak akut yüzme egzersiz protokolü uyguladıkları çalışmada, rat karaciğerinde homosistein ve sistein plazma konsantrasyonunun yüklemenin yoğunluğuna bağlı olarak arttığını, metiyonin plazma seviyenin ise azaldığını göstermiştir. Miklosz ve ark. [70] ise akut egzersiz programı uyguladıkları ratları farklı hızlarla farklı uzunlukla koşu bandı üzerinde koşturmuşlar ve yaptıkları çalışmanın sonucunda tek bir egzersiz seansının, iskelet kasında lipolitik kompleksin bileşenlerinin ekspresyonu üzerinde önemli bir etkiye neden olduğu ve bu etkinin büyüklüğünün kas oksidatif kapasitesine ve egzersizin süresine ve yoğunluğuna bağlı olduğu sonucuna varmışlar. Pala ve ark. [71] sıçanlara hem kronik hem akut egzersiz modeli uygulayıp kontrol grubu ile egzersiz gruplarının serum, karaciğer ve kas dokusundaki MDA seviyesi karşılaştırılmış, kronik egzersizle MDA seviyesi azalırken akut egzersizle arttığı gözlenmiştir.

Çalış ve ark. [15] 4 hafta boyunca kronik yüzme egzersiz modeli uyguladıkları ratlarda oksidatif strese cevap olarak plazma MDA, total tiyol seviyelerinin ve SOD aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla arttığı, NO değerinde ise anlam ifade eden bir değişimin olmadığını gözlemlemiştir. Başka bir çalışmada ise 4 hafta boyunca yüzme eğitimine tabii tutulan diyabetik ratlarda oksidatif stres belirteçlerinde (MDA ve PC) artış görülürken antioksidan enzim (SOD, katalaz (KAT)) aktivitesinde azalma görülmüştür [72].

Kwon ve ark. [73] yaptığı bir çalışmada, sıçanları dayanıklılık egzersiz grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayırmışlar, egzersiz grubunun hızını kademeli olarak arttırarak 5 gün koşu bandında koşturmuşlar ve uygulanan dayanıklılık egzersizi mitokondriyal, sitozolik antioksidan enzim aktivitelerini ve GPx aktivitesini sırasıyla arttırdığını ve kontrol grubuna kıyasla egzersiz grubundaki hayvanların karaciğerinde lipit peroksidasyonunu azalttığını tespit etmişlerdir. Ratların 8 hafta ağırlıklarının %5 ile yüzme egzersizine tâbi tutulduğu bir diğer çalışmada ise yağ ve karaciğer dokularında proinflatuar moleküllerin azaldığı görülmüştür [74].

Songstad ve ark. [75] gebe ratlara uyguladıkları HIIT protokolü ile ratları 6 hafta eğitim vererek koşu bandında koşturmuş ve sonucunda plasenta fetal kalp ve karaciğerinde ölçülen toplam antioksidan kapasitesi, MDA içeriği, peroksidaz ve SOD aktivitesi etkilenmemiş, fetal karaciğerde endotelial nitrik oksit sentaz enzimi (eNOS) ile GPx ekspresyonu azalmıştır. Rahimi ve ark. [76] koşu bandı üzerinde yaptıkları çalışmada

ratları %0 eğimle 5 gün koşu bandı üzerinde koşturmuş ve çalışmanın sonucunda HIIT egzersizlerinin kalbi miyokardial iskemi reperfüzyonuna karşı açıkça koruduğunu ve bu koruyucu etkinin, eğitimin kesilmesinden sonra en az bir hafta daha devam ettiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada ise sıçanlara 6 haftalık HIIT egzersiz protokolü uygulanmış ve 6 haftanın sonunda hipokampüste oksidatif stresin azaldığı, enzimatik ve non-enzimatik antioksidan enzim aktivitesinin arttığı, dahası sitokin aktivitesinin azalırken beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) arttığı görülmüştür [77].

Ratlara eksantrik egzersiz yaptırılan bir çalışmada ratlar koşu bandı üzerinde yokuş aşağıya 16 m/dk hızla 90 dk koşturulmuş ve sonucunda iskelet kasında egzersiz ile interlöykin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF-a) ekspirasyonun arttığı görülmüştür [78].

## **Ginkgo Biloba**

### **Ginkgo Biloba'nın Tarihçesi**

Ginkgo biloba uzun ömürlü ve iki evcikli bir ağaçtır. Bilinen en eski GB ağacının yaklaşık 1000 ila 3000 yaşında olduğu tahmin edilse de 200 milyon yıldır var olduğu düşünülmekte ve 'yaşayan fosil' olarak kabul edilmektedir. Özellikle Çin'de oldukça yaygın bir şekilde yetişmekte olan bu ağacın 1730'dan itibaren Avrupa'da, 1784 'den itibaren ise Kuzey Amerika'da tanındığı ve yaygınlaştığı bildirilmektedir. Ginkgo biloba uzun ömürlü ve bol yaprak döken bir ağaçtır. Kuru yaprakların şifalı özleri Çin tıbbında geleneksel olarak çeşitli amaçlar için 5000 yıldır kullanılmaktadır [79]. Avrupa ve Amerika'da da yaygınlaşmasıyla birlikte özellikle Çin, Fransa ve ABD deki ticari talebi karşılamak için 8000 ton kuru yaprak üretimi yapılmaktadır [80]. Ginkgo biloba aynı zamanda Japonya ve Çin'de kutsal olarak kabul edilip tapınakların çevresinde yetiştirilmektedir. Erkek ağaçlar dikim için daha caziptir çünkü dişi bitkiler kötü kokulu tohumlar üretir. Ginkgo biloba böceklere, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara ve hava kirliliğine karşı oldukça dayanıklı uzun ömürlü, harika güzellikte bir ağaçtır [81].

### **Ginkgo Biloba Yaprak Ekstraktı (EGb 761)**

Ginkgo biloba ağacının kurutulmuş yapraklarından ham standartlaştırılmış GB özünün kullanıldığı ilaç (EGb 761) elde edilmektedir. Ginkgo biloba ekstratı flavon glikozitler

(flavonoid fraksiyonu, % 24) ve terpen laktonlar (terpenoid fraksiyonu, % 6) olmak üzere iki ana maddeden oluşmaktadır. Flavonoid fraksiyonu quercetin, kaempferol ve isorhamnetin glikozitlerden; terpenoid fraksiyonu ise bilobalidenin yanı sıra ginkgolides A, B, C ve J den oluşmaktadır. Ekstre ayrıca kinurenik asit, 6-hidroksikinurenik asit, vanilik asit gibi organik asitler içermektedir [82].

Fenolik maddeler meyve ve sebzelerde az miktarda bulunup ağızda buruk bir tat bırakan ve meyve sebzelerin rengine etki eden madde gruplarıdır. Flavonoidler de meyve sebzelerde en yaygın olarak bulunan fenolik maddelerden birisidir [83]. Gıdalarda bulunan flavonoidler; flavonoller, flavan-3-ols, flavonlar, flavones, antosiyaninler ve izoflavonlar olmak üzere 6 ana gruba ayrılır. Flavonoid maddeler; antitümör, antiproliferatif, antimutajenik, antiinflamatuvar ve antiviral özellik göstermektedir [84]. Bunun yanı sıra doğal flavonoidler güçlü antioksidan aktivite göstermektedir. Flavonoid içeren ilaç grupları ise periferik dolaşım bozukluklarının yanı sıra karaciğer hastalıklarını tedavi etmek için de kullanılmaktadır [85].

### **Ginkgo Biloba Ekstraktının Biyolojik Etkileri**

Ginkgo biloba deneysel olarak Alzheimer ve yaşa bağlı bunama, travmatik beyin hasarı, felç, demans, serebral ateroskleroz, serebral yetmezlik, serebral ödem, iltihaplanma, glutamat toksisitesi, nekroz, apoptoz, kulak çınlaması, cinsel işlev bozukluğu ve maküler dejenerasyon gibi bozuklukların ve semptomların tedavisinde kullanılmıştır [86]. Ginkgo biloba ekstraktının nöroprotektif etkisi birçok *in vitro* ve *in vivo* modelde gösterilmiştir. *In vitro* olarak EGb 761 kültürlenmiş nöronları hipoksi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, glutamat, verapamil, amiloid b, NO ve siyanür tarafından indüklenen ölüme karşı korumuştur. *In vivo*, sıçanlarda geçici orta serebral arter tıkanmasından (MCAO) sonra EGb 761 tarafından nöronal hasarın azaldığını gözlemlemiştir [82]. Ginkgo'nun en büyük özelliklerinden biri, ciddi bitki hastalıklarına karşı direncidir. Ginkgo, böceklerle, bakterilere ve mantarlara karşı savunma için bir dizi biyolojik aktif bileşik içerir ve antitümör, antiparazitik ve antiviral aktivitelere sahiptir [87].

Elektrofizyolojik çalışmalar, GB'nin gelişmiş performansları yöneten sol temporal ve prefrontal korteksi aktive ettiğini ortaya koydu ve rastgele seçilen hafiften orta şiddete kadar demansı olan hastalarda günlük 240 mg doz kullanılarak yürütülen kontrollü çalışmalarda davranışsal ve nöropsikiyatrik semptomlarda etkili bir azalma olduğu görülmüştür [88].

Ginkgo biloba ekstraktının, antiplatelet aktivite (ginkgolid B ile) yoluyla koroner kan akışını iyileştirdiği bilinmektedir. Ginkgo yaprağı ekstresinin kemopreventif bir etki sergilediği ayrıca meme ve mesane kanseri modellerinde mRNA seviyelerinde hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve apoptozda yer alan genlerin ekspresyonunu etkilediği bilinmektedir [89].

Ginkgo bilobanın antioksidan olarak iki etki mekanizması vardır. Doğrudan serbest radikalleri temizlemek ve dolaylı olarak serbest radikal oluşumunu engellemektir. Ginkgo'nun yaprak özütü, peroksil radikali, hidroksil radikali, NO ve süperoksit anyonu ayrıca H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi reaktif oksijen türlerini temizleyebilir [89].

### **Tezin Amacı**

Sağlıklı ve mutlu bir toplumun oluşması için hareketli, aktif bir yaşam ve egzersizlerin günlük yaşantımızın bir parçası olması gerekmektedir. Hareketsiz geçen zamanı azaltıp aktif bir yaşam biçimini benimsemek harcanan enerji miktarını artırmaya yardımcı olurken, yapılan düzenli egzersiz programı ve bunun sürdürülmesi, kronik hastalıklara yakalanma riskinin azaltılması bakımından son derecede önem taşımaktadır. Ancak egzersizin birçok yararının yanı sıra bilinçsiz ve düzensiz yapıldığında oksidatif strese neden olup doku harabiyetine yol açabilme potansiyeli de bulunmaktadır.

Ülkemizde “Mabet Ağacı” olarak da bilinen GB ağacı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmasıyla son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Ginkgo bilobanın antiinflamatuvar ve antioksidan etkilere sahip olmak gibi birçok faydası bulunmaktadır. Öte yandan egzersizin olası olumsuz etkilerini azaltmak adına eksojen antioksidan ve benzeri maddelerin kullanımına yönelim de giderek artmaktadır. Dolayısıyla mevcut tez çalışmasında sedanter ve egzersiz yaptırılan ratlara GB takviyesi vererek kan ve karaciğer dokularında meydana gelen bazı hematolojik, biyokimyal ve oksidatif stres parametreleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### Demirbaş ve Sarf Malzemeler

Araştırma süresince kullanılan demirbaş ve sarf malzemelerin listesi Çizelge 2.1 ve Çizelge 2.1' de verildi.

Çizelge 2.1. Demirbaş malzemeler

<b>Kullanılan Cihazlar</b>	<b>Marka</b>
Rat koşu bandı	MAY TME 0805, Commat, Türkiye
Mikroplate okuyucu	Multiskan Go. Thermo Scientific
Ultrasonik homojenizatör	Bandelin, Sonopuls
Cam homojenizatör	
Santrifüj	Hettich Universal 32R
Soğutmalı Santrifüj	Nüve NF 800R
Vorteks	Stuart, SA8
Hassas Terazi	Radwag PS510.R1
Distile Su Cihazı	Tetra Zeneer RO 180
Buzdolabı	Arçelik 5080F
Derin dondurucu	Bosch GSN24V22 A <sup>+</sup>
Otoanalizör	Mindray BS400
Hemogram cihazı	Mindray BC6800
Otomatik Pipetler	Eppendorf Research <sup>®</sup> Plus
Derin Dondurucu (-80C)	Nüve DF-490



Çizelge 2.2. Sarf malzemeler

Sarf Malzeme	Kod, Firma, Ülke
EGb761 (Tebokan İntense)	Abdi İbrahim AŞ, Türkiye
Total Oksidan Kapasite Kiti	RL0024, Rel Assay®, Türkiye
Total Antioksidan Kapasite Kiti	RL0017, Rel Assay®, Türkiye
Süperoksit dismutaz (SOD)	RLD0123, Rel Assay®, Türkiye
Total Tiyoil Kiti	RLD8934, Rel Assay®, Türkiye
Native Tiyoil kiti	RLD185, Rel Assay, Türkiye
Tiyobarbitürik asit	Merck 1.08180.0025, ABD
Triklorasetik asit	Merck 1.00810.1000, ABD
Butylhydroxytoluol	Merck 8.17074.1000, ABD
Vanadyum (III) Klorür	Merck 1.12393.0025, ABD
N-(1-Naphyhtyl) ethylenediamine dihydrochloride	Merck, MFCD00012556, ABD
Sulfanilamid	Merck 1.11799.0100, ABD

## Hayvan Materyali

Çalışma için gerekli izin ve onay Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Komitesi'nden alındı (2020/02-11). Çalışmada kullanılan 2- 3 aylık 300-400 gr ağırlıkları arasında 32 tane erkek Wistar Albino ratlar Ankara, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi.

## Barınma ve Yetiştirme Koşulları

Hayvanlara 4 haftalık deneme süresince Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde bakıldı. Ratlar iki haftalık adaptasyon süreci sonrasında her bir grupta 8 adet olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Hayvanlara polikarbonat kafeslerde (her kafeste 4 hayvan olacak şekilde), kaba talaş altlıklarda, araştırma merkezinin deney hayvanları barındırma şartlarında (12/12 saat aydınlık/karanlık ışık döngüsünde, sıcaklığı 22°C, nem oranı % 50-60) bakıldı. Ratlara yem (standart pellet yem) ve su (musluk suyu) *ad libitum* olarak verildi.

## Deneme Düzeni ve Egzersiz Protokolü

Hayvanlar deneme öncesi uygulanan 2 haftalık alıştırma sürecinin ardından tartılarak her grupta canlı ağırlık yönünden fark olmayacak şekilde aşağıdaki gibi gruplara ayrıldı (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Deneme düzeni

**Kontrol Grubu (K):** Standart şartlarda bakılıp beslenen hayvanlara haftada 5 gün 1 ay boyunca 2 mL/kg FTS verildi. Çalışmanın son günü 100 mg/kg CA intraperitoneal (ip) ketamin+ksilazin (90 mg/kg ketamin + 10 mg/kg ksilazin) anestezisi altında kalp içi kan alma ve buna bağlı hemorajik şokla öldürüldükten sonra karaciğer dokusu alındı.

**Ginkgo Biloba Grubu (GB):** Standart şartlarda bakılıp beslenen hayvanlara haftada 5 gün 1 ay boyunca 2 mL FTS içerisinde çözdürülmüş 100 mg/kg GB (EGb761-

Tebokan İntense, Abdi İbrahim AŞ, Türkiye) oral gavaj yoluyla verildi. Bunun için GB uygulanacak tüm hayvanlara yetecek kadar EGb761 tablet formu bir havan içerisinde iyice ezildi ve 100 mg GB / 2 mL FTS olacak şekilde FTS içerisine aktarıldı ve vortekslenerek çözünmesi sağlandı (Şekil 2.2). Daha sonra yukarıda bahsedildiği şekilde hayvanlara verildi. Çalışmanın son günü 100 mg/kg CA ip ksilazin+ketamin anestezisi altında kalp içi kan alma ve buna bağlı hemorajik şokla öldürüldükten sonra karaciğer dokusu alındı.



Şekil 2.2. Ginkgo biloba ekstraktının hazırlanışı

**Egzersiz Grubu (E):** Standart şartlarda bakılıp beslenen hayvanlara haftada 5 gün 1 ay boyunca 2 mL/kg FTS verildi. Akut yorucu egzersiz protokolüne başlamadan önce koşu bandına (MAY TME 0805, Commat, Türkiye) alıştırma için ratlar ilk hafta, haftada 3 gün 10 m/dk hızla, ikinci hafta haftada üç gün 15 m/dk, üçüncü hafta haftada üç gün 20 m/dk hızla 10 dk koşturuldu. Son hafta ise koşu bandının eğimi kademeli olarak %5'e hız da 25 m/dk'ya çıkartıldı ve çalışmanın son günü ratlar %5 eğim ile 25 m/dk hızla yorulana/tükeninceye kadar koşturuldu (Şekil 2.3). Yoruldukları/tükendiklerinin belirtisi elektrik uyarımı almalarına rağmen koşma tepkisi vermemeleri olarak belirlendi. Ardından hayvanlar 100 mg/kg CA ip

ksilazin+ketamin anestezisi altında kalp içi kan alma ve buna bağlı hemorajik şokla öldürüldükten sonra karaciğeri dokusu alındı.



Şekil 2.3. Ratlara akut yorucu egzersiz protokolünün uygulanması

**Ginkgo Biloba + Egzersiz grubu (GB+E):** Standart şartlarda bakılıp beslenen hayvanlara haftada 5 gün 1 ay boyunca 2 mL FTS içerisinde çözdürülmüş 100 mg/kg GB oral gavaj yoluyla verildi. Akut yorucu egzersiz protokolüne başlamadan önce koşu bandına alıştırmak için sıçanlar ilk hafta haftada 3 gün 10 m/dk hızla, ikinci hafta haftada üç gün 15 m/dk, üçüncü hafta haftada üç gün 20 m/dk hızla 10 dk koşturuldu. Son hafta ise koşu bandının eğimi kademeli olarak %5'e hız da 25 m/dk'ya çıkartıldı ve çalışmanın son günü ratlar %5 eğim ile 25 m/dk hızla yorulana/tükeneinceye kadar koşturuldu. Yoruldukları/tükendiklerinin belirtisi elektrik uyarımı almalarına rağmen koşma tepkisi vermemeleri olarak belirlendi. Ardından hayvanlar 100 mg/kg CA ip

ksilazin+ketamin anestezisi altında kalp içi kan alma ve buna bağlı hemorajik şokla öldürüldükten sonra karaciğeri dokusu alındı

Çizelge 2.3. Deney grupları

Grup	Uygulama	Hayvan Sayısı
Grup K	2 mL/kg FTS oral gavaj yolu ile verildi	8
Grup GB	100 mg/kg/2mL GB oral gavaj yoluyla verildi	8
Grup E	2 mL/kg FTS oral gavaj yolu ile verildi. İlk hafta haftada 3 gün 10 m/dk hızla, ikinci hafta haftada üç gün 15 m/dk üçüncü hafta haftada üç gün 20 m/dk hızla 10 dk koşturuldu. Son hafta ise koşu bandının eğimi kademeli olarak %5'e hız da 25 m/dk'ya çıkartıldı ve çalışmanın son günü ratlar %5 eğim ile 25 m/dk hızla yorulana/tükeninceye kadar koşturuldu.	8
Grup GB+E	100 mg/kg/2mL GB oral gavaj yoluyla verildi. İlk hafta haftada 3 gün 10 m/dk hızla, ikinci hafta haftada üç gün 15 m /dk, üçüncü hafta haftada üç gün 20 m/dk hızla 10 dk koşturuldu. Son hafta ise koşu bandının eğimi kademeli olarak %5'e hız da 25 m/dk'ya çıkartıldı ve çalışmanın son günü ratlar %5 eğim ile 25 m/dk hızla yorulana/tükeninceye kadar koşturuldu.	8

## Örneklerin Toplanması

Dört haftalık denemenin son gününde FTS veya GB uygulamasını takiben, Grup K ve GB'deki hayvanlar, 100 mg/kg CA ip ksilazin+ketamin anestezisi altına alınırken, Grup E ve GB+E'deki ratlar, yorucu egzersizden sonra aynı yöntemle anestezi altına alındı. Hayvanlara akut yorucu egzersiz modeli uygulanacağından ötürü ve gruplar arası beslenmeye bağlı fark oluşmaması adına tüm ratların tok olmaları sağlandı. Kan örnekleri, kardiyak punksiyon yoluyla sırasıyla hematolojik ve biyokimyasal analiz için K<sub>3</sub>EDTA ve heparinli test tüplerine toplandı (Şekil 2.4). Heparinli tüplere alınan kan tüpleri kanlar +4 °C 3000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek ayrılan plazmalar mikrotüplere alındı. Hayvanlar öldürüldükten sonra karaciğer dokuları alındı. Analiz yapılana kadar plazma ve doku örnekleri -80 °C de saklandı.





Şekil 2.4. Kan örneklerinin toplanması



Şekil 2.5. Karaciğer dokusu

Oksidatif stres parametreleri için alınan karaciğer dokusu, kan ve benzeri artıklarından distile su ile arındırılarak soğuk %0.9'luk NaCl ile yıkandı ve sargı bezi ile kurutuldu. Kurutulmuş dokular aliminyum folyolara sarılarak -80 °C' de muhafaza edildi. Analize hazırlık esnasında karaciğer dokusu yaklaşık 0.5 gr olacak şekilde hassas terazide (Radwag PS510.R1, Polonya) tartılarak üzerine 1/10 oranında fosfat tamponu eklendi. Cam homojenizatör ile önce küçük parçalara ayrıldı. Sonrasında buz üzerinde

10 sn süreli homojenize yapıp 30 sn bekletilerek 5 tekrarlı toplam 50 sn ultrasonik homojenizatör (Sonics Vibra cel) kullanarak homojenize edildi. Homojenat içeren tüpler 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek, elde edilen süpernatantlar TOK, TAK, SOD, MDA ve NO analizleri yapılncaya kadar -80 C'de muhafaza edildi.

### **Hematolojik Parametrelerin Analizi**

Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi için EDTA'lı kan tüplerine alınan tam kanda alyuvar (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (PCV), ortalama alyuvar hacmi (MCV), ortalama alyuvar hemoglobini (MCH), ortalama alyuvar hemoglobin derişimi (MCHC), alyuvar dağılım genişliği (RDW) ve kan pulcukları (PLT) değerleri otomatik kan sayım cihazında (Mindray BC-6800, Çin) ölçülerek belirlendi.



Şekil 2.6. Hematolojik parametrelerin otomatik tam kan sayım cihazında analizi

### **Plazma Biyokimyasal Parametrelerinin Ölçülmesi**

Plazma ALP, alanine aminotransferaz (ALT), AST, CK ve LDH aktiviteleri, GLU, albümin (ALB), total protein (TP), TK ve TG düzeyleri ticari test kitleri (Roche Diagnostic, İsviçre) kullanılarak biyokimya otoanalizörü (Roche Cobas 8000, İsviçre) kullanılarak ölçüldü.

## **Oksidan ve Antioksidan Parametrelerinin Belirlenmesi**

Plazmada total tiyol (TT), nativ tiyol (NT) ve dinamik disülfit (DD) seviyeleri ile plazma ve karaciğer dokusu süpernatında TOK, TAK, OSI düzeyleri ve SOD aktivitesi ticari test kitleri (Rel Assay Diagnostik, Gaziantep, Türkiye) ile otoanalizör (Mindray BS400, Çin) cihazında belirlendi. Yine plazma ve karaciğer dokusu süpernatantlarından MDA ve nitrik oksit (NO) düzeyleri aşağıda belirtildiği üzere manuel yöntemle analiz edildi (bkz. bölüm 2.8.6 ve 2.8.7.).

### **Tiyol-Disülfit Dengesinin Belirlenmesi**

Erel ve Neşelioğlu [90] tarafından geliştirilen, kolorimetrik olarak ölçülen yöntemde, örneklerdeki dinamik ve indirgenbilir disülfit bağları, sodyum borohidrit ( $\text{NaBH}_4$ ) kullanılarak serbest fonksiyonel tiyol gruplarına indirgenmektedir. Kullanılmayan indirgenmiş sodyum borohidritin ditiyobis-2 nitrobenzoik asit (DTNB)'ye indirgenmesini önlemek için,  $\text{NaBH}_4$  formaldehit ile çıkarıldı. Toplam tiyol ve NT'nin nihai seviyeleri, DTNB ile reaksiyondan sonra belirlendi. Dinamik disülfit seviyesi ise NT miktarının TT içeriğinden çıkarılmasıyla elde edilen farkın yarısı alınarak hesaplandı.

### **Total Oksidan Kapasitesinin (TOK) Belirlenmesi**

Yöntem, numune içerisindeki oksidanların demirli iyon-o-dianisidin kompleksini demir iyonuna oksitlemesi prensibine dayanmaktadır. Ferrik iyon asidik ortamda bir kromojen ile renkli bir kompleks oluşturmaktadır. Numunede bulunan toplam oksidan moleküllerin miktarını veren bu renk yoğunluğunun absorbansları spektrofotometrik yöntemle 530 nm'de ölçüldü. Test,  $\text{H}_2\text{O}_2$  ile kalibre edildi [91].

### **Total Antioksidan Kapasitesinin (TAK) Belirlenmesi**

Yöntem, renkli bir radikal olan 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) 'in numune içerisindeki antioksidanlar ile renksiz indirgenmiş bir forma indirgenmesine dayanmaktadır. Spektrofotometrik yöntem ile standart ve örneklerin absorbansı 660 nm' de okundu ve E vitamini analogu olan Trolox ile kalibre edildi [91].

### **Oksidatif Stres İndeksi (OSI)'nin Hesaplanması**

Toplam oksidan kapasitenin toplam antioksidan kapasiteye oranı oksidatif stres indeksi olarak tanımlanmaktadır. Milimol Trolox eşdeğerinin toplam antioksidan



durum birimi  $\mu\text{M}$  Trolox eşdeğerine dönüştürülüp oksidatif stres indeksi = TOK ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  eşdeğeri / L) / TAK ( $\mu\text{mol Trolox eşdeğeri / L}$ ) olarak hesaplandı [92].

### **Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Belirlenmesi**

Süperoksit dismutaz oksidatif enerji metabolizması sırasında üretilen radikalın  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve moleküler oksijene dönüştürülmesini hızlandırmakla görevli antioksidan enzimdir. Bu yöntemde, kırmızı bir formazan boyası oluşturmak üzere 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klorür ile reaksiyona giren süperoksit radikalleri oluşturmak için ksantin ve ksantin oksidaz kullanıldı. Süperoksit dismutaz aktivitesi daha sonra bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçüldü (Relassay Diagnostik, Türkiye).

### **Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi**

Plazma ve karaciğer doku süpernatında MDA düzeyleri Buege ve Aust [93]'ün yöntemiyle mikropilaka okuyucusunda (Thermo Scientific™ Multiskan, UK) belirlendi. Bu yöntem, tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA'nın reaksiyon vererek 536 nm dalga boyunda ölçülebilen pembe renkli bir bileşik vermesi esasına dayanmaktadır.

### **Kullanılan Ayıraçlar:**

1. Tiyobarbitürik asit (TBA, Merck 1.08180.0025) çözeltisi (0,375 m/V): 0,1872 gr. TBA alınıp distile su ile 50 ml'ye tamamlandı.
2. Triklorasetik asit (TCA, Merck 1.00810.1000) çözeltisi (%15 w/V) : 4,5 gr. TCA alınıp distile su ile 30 ml'ye tamamlandı.
3. Butylhydroxytoluol (BHT, Merck 8.17074.1000) çözeltisi: 20 mg BHT alınıp absolut etanol ile 1 ml'ye tamamlandı.
4. Hidroklorik asit (%37) (HCl, Merck 1.00317.2500) çözeltisi (0.25 N): 5,18 ml HCl alınıp distile su ile 250 ml'ye tamamlandı.

**Yapılışı:** Tiyobarbitürik asit, HCl ve TCA solüsyonunu 1:1:1 oranında içeren tek bir solüsyon hazırlandı (A karışımı). Doku süpernatantı ve plazmalardan 500  $\mu\text{l}$  alınarak kryptotüp içerisine konuldu, üzerlerine 10  $\mu\text{l}$  BHT konularak karıştırıldı ve A karışımından 1000  $\mu\text{l}$  ilave edilerek tüpler vortekslendi. Tüpler 25 dakika 95 °C sıcaklıktaki su banyosunda bekletildi. Bu süre sonunda tüpler, buz içerisinde soğutulduktan sonra 14000 rpm, 4 °C, 5 dk santrifüj edildi. Üst kısımdaki süpernatant alınarak absorbansları 536 nm'de A-karışımına karşı mikropilaka okuyucusu ile

okundu. Malondialdehit konsantrasyonu TBA-MDA kompleksinin absorbanst katsayısına ( $1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) göre hesaplandı ( $\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ).

### **Nitrik Oksit (NO) Düzeylerinin Belirlenmesi**

Plazma ve karaciğer doku süpernatantında NO düzeyleri Miranda ve ark. [94]'nın yöntemi ile spektrofotometrik olarak belirlendi. Yöntem, toplam NO konsantrasyonları (nitrat ve nitrit) vanadyum (III) klorür ile nitratın nitrite indirgenmesi ve Griess reaksiyonları ile asidik ortamda nitritin sülfanilamid ile diazotizasyonu ve N-(1-naphthyl) ethylenediamin (NEDD) ile renkli bir birleşik (azot türevi) oluşturması esasına dayanmaktadır.

### **Kullanılan Ayraçlar:**

1. Vanadyum (III) Klorür (Merck 1.12393.0025) solüsyonu: 50 ml 1 M HCL içine 400 mg vanadyum klorür ilave edilerek hazırlandı. Karanlıkta ve 4°C de saklandı.
2. N-(1-Naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride (NEDD) solüsyonu: Distile su ile %0.1 konsantrasyonunda hazırlandı. Karanlıkta ve 4°C de saklandı.
3. Sülfanilamid (Merck 1.11799.0100) solüsyonu: İki gram sülfanilamid %5'lik HCL içerisinde çözündürülerek 100 ml'ye tamamlandı. Karanlıkta ve 4°C de saklandı.
4. HCl (Merck 1.00317.2500) (1 M): 1.7 ml HCl (%37'lik) 20 ml distile suda hazırlandı.
5. HCl (Merck 1.00317.2500) (%5): 13.5 ml HCl 100 ml distile su içerisinde hazırlandı.

### **Yapılışı:**

Plazma ve doku süpernatantı (50 µl) %96 lık soğuk etanol ile 1:4 oranında deproteinize edildi. Bir gece +4°C de bekletildikten sonra 10.000 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlardan 100 µl alınırken, kör tüpüne de 100 µL distile su kondu. Üzerlerine 100 µL vanadyum klorür, 50 µL sülfanilamid ve 50 µL NEDD çözeltileri ilave edilerek karıştırıldı. Örnekler, 37°C'de 30 dk inkübe edildikten sonra mikropilaka okuyucusunda (Multiskan Go, Thermo Scientific, Bulgaristan) 540 nm'de absorbanst değerleri okundu. Nitrik oksit konsantrasyonları absorbanst katsayısına göre hesaplandı.

## **Doku Protein Tayini**

Karaciğer dokusunun protein konsantrasyonları, sığır serum albümini (BSA) standardı kullanılarak Bradford'un yöntemiyle [95] ölçüldü.

### **Kullanılan Ayraçlar:**

1. Bradford solüsyonu: 100 mg Coomassie Brilliant Blue G-250, 50 mL %85'lik fosforik asitle çözdürüldükten sonra 1 litre distile su ile tamamlandı. Boya tamamen çözünene kadar hafifçe karıştırıldı ve Whatman süzgeci ile süzüldü.
2. Sığır serum albümini standardı: Distile su içerisinde 0, 5, 10, 25, 50 ve 100 µg BSA çözdürülerek 6 tüp standart hazırlandı.

### **Yapılışı:**

Standartlar dâhil her bir numune için 2 mL distile suyun üzerine 500 µL Bradford solüsyonu ekledi ve üzerine standart ve örneklerden 20'şer µL eklendi. 5 dk oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra mikropilaka okuyucusunda 595 nm dalga boyu kullanılarak absorpsiyonlar ölçüldü. Hazırlanan standart eğrisine göre örneklerin protein değerleri hesaplandı.

## **İstatistiksel Analiz**

Tüm tanımlayıcı ve istatistiksel analizler SPSS 18.0 paket programı ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Egzersiz ve GB+E grubunun tükenme zamanlarının karşılaştırılması ikili grupların kıyaslanmasında kullanılan Student T testi ile gerçekleştirildi. Diğer tüm parametreler için normal dağılım sergiledikleri için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve gruplar arası farkın belirlenmesinde ise Duncan testi kullanıldı. P değeri 0.05'in altında olan gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çizelge 3.1’de kontrol grubu ve deney gruplarındaki ratların tartılarak çalışmanın ilk ve son gününde hesaplanan ortalama vücut ağırlıkları gösterilmektedir. Buna göre ilk tartım gününde ortalama vücut ağırlıkları 390,0 ila 392,4 gr arasında değişen Grup K, GB, E ve GB+E ‘nin son tartım gününde ortalama vücut ağırlıklarının sırasıyla 459,8, 451,1, 432,6 ve 446,1 gr olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $P>0,05$ ). Tüm gruplardaki hayvanların vücut ağırlıklarında meydana gelen %10,5 - %17,5 arasındaki artışın ise gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlemlendi ( $P>0,05$ ).

Çizelge 3.1. Ratların çalışmanın ilk ve son gününde hesaplanan ortalama vücut ağırlıkları (n=8)

		Grup K	Grup GB	Grup E	Grup GB + E	P değeri
Ortalama Vücut Ağırlıkları (g)	İlk Tartım (1. gün)	391,4	390,2	391,4	390,0	>0,05
	Son Tartım (28. gün)	459,8	451,1	432,6	446,1	>0,05
	Fark (%)	+ 17,5	+ 15,6	+ 10,5	+ 14,4	>0,05

K: Kontrol. GB: Ginkgo biloba, E: Egzersiz,

Egzersiz gruplarının akut yorucu egzersiz sırasındaki tükenme süreleri Çizelge 3.2’de verildi. Egzersiz grubundaki ratlar ortalama  $101,3\pm 15,5$  dakikada tükenirken GB+E grubundaki ratların  $101,9 \pm 20,3$  dakikada tükendiği görüldü. İkili karşılaştırma yöntemine göre Grup E ve GB+E arasında tükenme süreleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı ( $P>0,05$ ).

Çizelge 3.2. Ratların akut yorucu egzersiz sırasındaki tükenme süreleri (dk)

Gruplar	n	Ortalama	S.S.	En az	En çok	P değeri
Grup E	8	101,3	15,5	70	120	>0,05
Grup GB+E	8	101,9	20,3	70	127	

GB: Ginkgo biloba, E: Egzersiz, S.S: Standart sapma.

## Hematolojik Analiz Bulguları

Çizelge 3.3'te tüm deney gruplarının çalışma sonunda ölçülen bazı kan parametrelerindeki değişiklikler görülmektedir. Buna göre deney gruplarındaki hayvanların ölçülen RBC, PCV, HGB, MCH, MCHC ve PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin olmadığı gözlemlendi ( $P>0,05$ ). İstatistiksel olarak benzer ve en yüksek MCV seviyelerine sahip Grup K ve GB, en düşük MCV seviyelerinin gözlemlendiği Grup E ve GB+E'dekinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ( $P<0,05$ ). Aynı tabloda görüldüğü üzere, akut yorucu egzersiz ratlarda RDW değerlerinin anlamlı şekilde artmasına neden oldu ( $P<0,05$ ). Bununla birlikte egzersiz gruplarına GB takviyesi RDW seviyesinin diğer gruplara benzer seviyeye düşmesine neden olsa da bu düşüş anlamlı değildi ( $P>0,05$ ).

Çizelge 3.3. Ratlarda akut yorucu egzersiz ve ginkgo biloba takviyesinin bazı kan parametreleri üzerine etkisi (n=8)

	Grup K	Grup GB	Grup E	Grup GB + E	P değeri
	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	
RBC ( $\times 10^6/\mu L$ )	6,75 $\pm$ 0,13	6,72 $\pm$ 0,49	7,27 $\pm$ 0,35	7,25 $\pm$ 0,10	>0,05
PCV (%)	41,28 $\pm$ 0,72	41,75 $\pm$ 3,09	42,88 $\pm$ 42,33	42,33 $\pm$ 0,60	>0,05
HGB (g/dL)	12,59 $\pm$ 0,43	12,47 $\pm$ 0,74	13,78 $\pm$ 0,65	13,85 $\pm$ 0,26	>0,05
MCV (fL)	61,15 $\pm$ 0,52 <sup>ab</sup>	62,10 $\pm$ 0,58 <sup>a</sup>	58,98 $\pm$ 0,85 <sup>bc</sup>	58,39 $\pm$ 0,35 <sup>c</sup>	<0,05
MCH (pg)	18,56 $\pm$ 0,41	18,72 $\pm$ 0,81	18,98 $\pm$ 0,24	19,11 $\pm$ 0,18	>0,05
MCHC (%)	30,35 $\pm$ 0,62	30,15 $\pm$ 1,38	32,19 $\pm$ 0,19	32,74 $\pm$ 0,29	>0,05
RDW (%)	13,19 $\pm$ 0,23 <sup>b</sup>	13,75 $\pm$ 0,21 <sup>ab</sup>	14,21 $\pm$ 0,29 <sup>a</sup>	13,78 $\pm$ 0,14 <sup>ab</sup>	<0,05
PLT ( $\times 10^3/\mu L$ )	875,29 $\pm$ 41,41	931,00 $\pm$ 62,81	871,63 $\pm$ 67,82	912,38 $\pm$ 51,46	>0,05

<sup>a,b,c</sup> : Aynı satırdaki farklı harfeler istatistiksel olarak anlamlılığını ifade etmektedir.  $P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. K: Kontrol, GB: Ginkgo biloba, E: Egzersiz,  $\bar{x}$  : Aritmetik ortalama, SH: Ortalama standart hata.

## Biyokimyasal Analiz Bulguları

Akut yorucu egzersizin ratlardaki bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin gösterildiği Çizelge 3.4'e göre, karşılaştırılan tüm gruplar arasında ALT aktivitesi ile ALB, TK ve TP seviyelerinde anlamlı bir değişiklik yoktu ( $P>0,05$ ). Kontrol grubundan anlamlı bir şekilde farklı olan ve akut yorucu egzersizle en yüksek seviyeye çıkmış olan ALP ve CK aktivitesi, GB takviyesi yapılan GB+E grubunda önemli derecede azalarak kontrolle benzer seviyeye düştü ( $P<0,05$ ). Öte yandan, Grup E'de

kontrole göre anlamlı derece yükselmiş olan AST ve LDH aktivitelerinde, GB+E grubunda, GB uygulaması ile istatistiksel olarak önemli olmayan bir düşüş olduğu gözlemlendi (P>0,05). Kan GLU düzeyinin Grup E’de Grup K’ya göre önemli derecede azaldığı belirlendi (P<0,05). Bu değer GB+E grubunda hafifçe yükselmesine rağmen halen Grup E ile benzer ama Grup K ile anlamlı derece farklıydı (P<0,05). Plazma TG düzeyleri, egzersiz yapmayan gruplarda (Grup K ve GB) egzersiz yapanlara (Grup E ve GB+E) göre istatistiksel olarak daha yüksekti (P<0,05).

Çizelge 3.4.Ratlarda akut yorucu egzersiz ve ginkgo biloba takviyesinin bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi (n=8)

Parametreler	Grup K	Grup GB	Grup E	Grup GB + E	P değeri
	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	
ALP (U/L)	285,86 ± 13,60 <sup>b</sup>	336,29 ± 27,77 <sup>ab</sup>	380,37 ± 16,77 <sup>a</sup>	292,00 ± 8,28 <sup>b</sup>	<0,01
ALT (U/L)	71,86 ± 5,28	63,14 ± 9,14	73,00 ± 6,08	70,00 ± 10,39	>0,05
AST (U/L)	127,00 ± 8,91 <sup>b</sup>	143,43 ± 5,70 <sup>ab</sup>	183,75 ± 13,08 <sup>a</sup>	155,63 ± 11,28 <sup>ab</sup>	<0,05
CK (U/L)	490,29 ± 53,84 <sup>b</sup>	565,14 ± 59,83 <sup>ab</sup>	836,25 ± 91,28 <sup>a</sup>	513,38 ± 73,07 <sup>b</sup>	<0,05
LDH (U/L)	533,00 ± 51,82 <sup>b</sup>	658,86 ± 67,56 <sup>ab</sup>	1049,50 ± 209,87 <sup>a</sup>	638,63 ± 59,62 <sup>ab</sup>	<0,05
GLU (mg/dL)	256,00 ± 25,37 <sup>a</sup>	214,43 ± 18,35 <sup>ab</sup>	136,38 ± 11,98 <sup>c</sup>	162,25 ± 10,82 <sup>bc</sup>	<0,05
ALB (g/dL)	2,44 ± 0,19	2,40 ± 0,15	2,59 ± 0,10	2,29 ± 0,17	>0,05
TP (g/dL)	5,40 ± 0,19	5,30 ± 0,30	5,69 ± 0,06	5,46 ± 0,12	>0,05
TK (mg/dL)	52,14 ± 4,53	53,43 ± 4,35	53,88 ± 3,34	46,38 ± 2,46	>0,05
TG (mg/dL)	60,71 ± 7,39 <sup>a</sup>	55,00 ± 6,14 <sup>a</sup>	35,13 ± 2,28 <sup>b</sup>	32,88 ± 3,44 <sup>b</sup>	<0,05

<sup>a,b,c</sup> : Aynı satırdaki farklı harfeler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. K: Kontrol, GB: Ginkgo biloba, E: Egzersiz,  $\bar{x}$ : Aritmetik ortalama, SH: Ortalama standart hata.

### Plazma Oksidan-Antioksidan Durumu

Çizelge 3.5’de görüldüğü üzere, akut yorucu egzersiz veya GB takviyesinin TT, NT veya DD seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi (P>0,05). Plazma NO seviyesinde de gruplar arası fark gözlenmezken (P>0,05), Grup E’de ölçülen TOK seviyesinin tüm gruplara göre (P<0,01); OSI değerinin Grup GB ve GB+E’ye göre (P<0,01); MDA değerlerinin ise Grup K ve GB’ye göre önemli oranda yüksek olduğu belirlendi (P<0,001). En yüksek TAK seviyesi Grup GB’de kaydedildi. Bu değer Grup K’da TAK seviyesinden önemli derecede yüksekken, diğer gruplar ile

arasında istatistiksel bir fark yoktu ( $P>0,05$ ). Ayrıca, egzersiz yaptırılan gruplardaki (Grup E ve GB+E) SOD aktivitesi, egzersiz yaptırılmayan gruplar (Grup K ve GB)' dakinden önemli oranda yüksekti ( $P<0,01$ ).

Çizelge 3.5. Ratlarda akut yorucu egzersiz ve ginkgo biloba takviyesinin plazma oksidan ve antioksidan parametreler üzerine etkileri (n=8)

Parametreler	Grup K	Grup GB	Grup E	Grup GB+E	P değeri
	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	
TT ( $\mu\text{mol/L}$ )	247,43 $\pm$ 93,52	249,43 $\pm$ 94,28	225,75 $\pm$ 79,81	238,00 $\pm$ 84,15	>0,05
NT ( $\mu\text{mol/L}$ )	150,71 $\pm$ 56,96	137,17 $\pm$ 52,05	101,00 $\pm$ 35,71	128,13 $\pm$ 45,30	>0,05
DD ( $\mu\text{mol/L}$ )	48,36 $\pm$ 18,28	55,85 $\pm$ 21,11	62,38 $\pm$ 22,05	54,94 $\pm$ 19,42	>0,05
TAK (mmol/L)	1,01 $\pm$ 0,38 <sup>b</sup>	1,20 $\pm$ 0,45 <sup>a</sup>	1,17 $\pm$ 0,41 <sup>a</sup>	1,12 $\pm$ 0,39 <sup>ab</sup>	<0,05
TOK ( $\mu\text{mol/L}$ )	10,15 $\pm$ 3,84 <sup>b</sup>	9,14 $\pm$ 3,46 <sup>b</sup>	13,71 $\pm$ 4,85 <sup>a</sup>	8,65 $\pm$ 3,06 <sup>b</sup>	<0,01
OSI	1,01 $\pm$ 0,38 <sup>ab</sup>	0,77 $\pm$ 0,29 <sup>b</sup>	1,17 $\pm$ 0,41 <sup>a</sup>	0,77 $\pm$ 0,27 <sup>b</sup>	<0,01
SOD (U/ml)	138,63 $\pm$ 66,20 <sup>b</sup>	144,71 $\pm$ 54,70 <sup>b</sup>	159,13 $\pm$ 56,26 <sup>a</sup>	161,75 $\pm$ 57,19 <sup>a</sup>	<0,01
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,41 $\pm$ 0,08 <sup>b</sup>	0,54 $\pm$ 0,16 <sup>c</sup>	1,91 $\pm$ 0,14 <sup>a</sup>	1,86 $\pm$ 0,19 <sup>a</sup>	<0,001
NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	19,53 $\pm$ 1,23	17,06 $\pm$ 1,39	22,02 $\pm$ 1,97	20,94 $\pm$ 0,87	>0,05

<sup>a,b,c</sup> : Aynı satırdaki farklı harfeler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir.  $P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. K: Kontrol, GB: Ginkgo biloba, E: Egzersiz,  $\bar{x}$  : Aritmetik ortalama, SH: Ortalama standart hata.

### Karaciğer Oksidan-Antioksidan Durumu

Karaciğer dokusunda yapılan analizlere göre oksidatif stres parametrelerinden TAK, TOK, OSI ve NO seviyelerinde çalışmadaki kontrol ve deneme grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $P>0,05$ ). Bununla beraber karaciğer dokusu SOD aktivitesi akut yorucu egzersizle Grup K'ya göre önemli oranda azalırken ( $P<0,05$ ), MDA düzeyi arttı ( $P<0,001$ ). Grup GB+E'de, GB ilavesinin egzersiz sonrası SOD ve MDA değerlerinde meydana gelen değişiklikleri düzelterek kontrole benzer seviyeye getirdiği gözlemlendi (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Ratlarda akut yorucu egzersiz ve ginkgo biloba takviyesinin karaciğer oksidan ve antioksidan parametreleri üzerine etkileri (n=8)

Parametreler	Grup K	Grup GB	Grup E	Grup GB+E	P değeri
	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	
TAK ( $\mu\text{mol} / \text{mg protein}$ )	0,042 $\pm$ 0,003	0,040 $\pm$ 0,005	0,038 $\pm$ 0,004	0,043 $\pm$ 0,004	>0,05
TOK ( $\text{nmol} / \text{mg protein}$ )	0,356 $\pm$ 0,025	0,325 $\pm$ 0,017	0,366 $\pm$ 0,021	0,394 $\pm$ 0,013	>0,05
OSI	0,866 $\pm$ 0,039	0,813 $\pm$ 0,024	0,963 $\pm$ 0,169	0,916 $\pm$ 0,101	>0,05
SOD ( $U / \text{mg protein}$ )	5,329 $\pm$ 0,163 <sup>a</sup>	5,423 $\pm$ 0,025 <sup>a</sup>	4,601 $\pm$ 0,151 <sup>b</sup>	5,353 $\pm$ 0,239 <sup>a</sup>	<0,05
MDA ( $\text{nmol} / \text{mg protein}$ )	0,029 $\pm$ 0,001 <sup>b</sup>	0,012 $\pm$ 0,001 <sup>c</sup>	0,038 $\pm$ 0,004 <sup>a</sup>	0,037 $\pm$ 0,005 <sup>ab</sup>	<0,001
NO ( $\text{nmol} / \text{mg protein}$ )	0,458 $\pm$ 0,056	0,429 $\pm$ 0,028	0,484 $\pm$ 0,022	0,462 $\pm$ 0,030	>0,05

<sup>a,b,c</sup> : Aynı satırdaki farklı harfeler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. K: Kontrol, GB: Ginkgo biloba, E: Egzersiz,  $\bar{x}$  : Aritmetik ortalama, SH: Ortalama standart hata.



#### 4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Egzersiz, "fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşenini geliştirmek veya sürdürmek için yapılan planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan bedensel hareketler" olarak tanımlanmaktadır [96]. Egzersize bağlı fizyolojik adaptasyonlar (yani, glikoz metabolizmasındaki değişiklikler, dolaşımdaki insülin seviyeleri, mitokondriyal biyogenez, anjiyogenez sinyal yolları ve sitokin salınımı) iskelet kası ile sınırlı değildir. Egzersizin solunum, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemleri üzerine de doğrudan etkileri olduğu bildirilmiştir [97]. Egzersiz çeşitli faydalarından ötürü sağlıklı bir yaşam için tavsiye edilmektedir. Ancak, uzun süreli ve düzenli yapılan egzersizlerin aksine, ani, düzensiz ve yorucu tarzda yapılan egzersizler homeostatik mekanizmalardaki değişikliklere ilaveten, kalp, karaciğer, beyin ve kas gibi çeşitli organlarda hasarlara neden olabilmektedir [109,110]. Ginkgo biloba dünyanın en eski yaşayan ağaç türlerinden biridir. Özellikle antioksidatif etkilerinden ötürü dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, egzersiz sırasında meydana gelen hematolojik, biyokimyasal ve oksidatif stres ile ilişkili değişiklikler üzerindeki etkileri ile ilgili sınırlı araştırmalar bulunmaktadır. Bu nedenle, mevcut tez çalışmasında, akut yorucu koşu bandı egzersizi yaptırılan ratlarda GB'nin hemato-biyokimyasal parametreler ile oksidatif stres üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Akut yorucu egzersiz ve GB takviyesinin bazı hematolojik parametreler üzerine etkisi incelendiğinde, Çizelge 3.3'te de görüldüğü üzere, çalışmada egzersizin, GB takviyesinin veya her ikisinin (GB+E) tüm deney gruplarındaki hayvanların ölçülen RBC, PCV, HGB, MCH, MCHC ve PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişime neden olmadığı gözlemlendi. Benzer şekilde Wu ve ark. [100], 24 saatlik bir ultramaraton yarışının hemen ardından yapılan ölçümlerde, RBC, HCT, HGB, MCV, MCH ve MCHC seviyelerinde istatistiksel bir fark olmadığını göstermişlerdir. İnsan ve hayvanlarda yapılan akut egzersizlerden hemen sonra da egzersiz öncesi ile benzer seviyelerde RBC [101], PCV [112,113], HGB [102], MCH [103] ve MCHC [113,114] değerleri rapor edilmiştir. Platelet sayısında gözlenen bulgumuz da daha önce yapılan birçok egzersiz çalışması [78,112, 113,115] ile uyumlu olmasına rağmen, Wu ve ark. [100], 24 saatlik ultramaraton yarışması sonrası PLT'nin yükseldiğini göstermişlerdir. Ancak yarışmacılarda herhangi bir koagulopati durumu tespit edilmemesine rağmen PLT değerinde meydana gelen bu anlamlı derecede yükselişin açıklanması için ileriki çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Öte yandan, akut yorucu yüzme egzersizi

erkek ratlarda RBC, PCV ve HGB miktarlarını azaltmıştır [114,116]. Ayrıca Dzhelebov ve ark. [99] egzersizden hemen sonra yükselen MCV değerinden farklı olarak köpeklerde RBC, HGB, MCH ve MCHC değerlerinin azaldığını bildirmiştir. Bunun aksine, Koç ve ark. [102] hentbolcuda akut yorucu egzersiz sonrası RBC sayılarının arttığını, MCV ve MCH değerlerinin ise azaldığını göstermiştir. Vider ve ark. [106] ise yoruluncaya kadar koşturdukları gönüllülerde HGB ve HCT değerlerinin yükseldiğini rapor etmişlerdir. Anlamli olmasa da, mevcut çalışmada egzersiz yaptırılan ratlarda RBC, PCV ve HGB seviyeleri biraz arttığı gözlemlendi. Bu değerlerin egzersizle artan metabolizmanın oksijen ihtiyacını karşılamak için yükselmesi muhtemeldir. Ancak bulgularımız egzersizin MCV değerlerini düşürürken, RDW değerini anlamli bir şekilde yükselttiğini gösterdi. Ortalama alyuvar hacmi, GB+E grubunda da GB grubuna kıyasla önemli oranda azalırken, RDW, GB+E grubunda GB grubuyla benzer seviyeye düştü. Egzersiz sırasında meydana gelen terlemenin yola açabileceği egzersiz kaynaklı demir eksikliği [107] alyuvar çapının küçülmesine neden olarak, MCV'nin azalması ve RDW'nin yükselmesinden sorumlu olabilse de esas faktörün egzersizle birlikte RBC'de görülen artış olduğu düşünülmektedir. Nitekim alyuvar sayısının artması çapının azalarak MCV'nin düşmesine neden olabilmektedir [108]. Bununla birlikte yukarıda da bahsedildiği gibi, egzersizin kan parametreleri üzerindeki kısa vadeli etkileri hala tartışmalıdır [109], bunun muhtemelen canlı türü ve bireysel farklılıklara ilaveten egzersizlerin tipi, yoğunluğu ve süresi gibi farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Biyokimyasal analizler incelendiğinde, egzersiz yaptırılan ratların karaciğer enzimlerinden ALP ve AST aktivitesi yükselirken, ALT aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamli bir fark olmadığı belirlendi. Daha önce insan veya hayvanlarda uygulanan bazı akut yorucu egzersiz modellerinde de, ALP [111,120] ve AST [109,111,121] aktivitelerinde kontrol grubu veya egzersiz öncesi duruma göre önemli oranda artış gözlenirken, ALT'nin değişmediği [30,112] bildirilmiştir. Çalışmamızda ALP ve AST aktivitelerine ilaveten, istatistiksel olarak anlamli olmasa da ALT aktivitesinde görülen artışın egzersiz kaynaklı karaciğer metabolizmasındaki yükselişle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim akut yorucu egzersizin karaciğer enzimlerini etkileyerek hücrel aktivite artışına neden olduğu rapor edilmiştir [100]. Bununla birlikte GB+E grubunda ratlara akut yorucu egzersiz yaptırılmadan önce verilen GB ekstraktının artan ALP, AST ve ALT değerlerini pozitif kontrol grubu olan Grup GB

ile benzer seviyeye düşürdüğü gözlemlendi. Bu durum GB'nın karaciğer hasarlarına karşı koruyucu etkisi ile ilişkili olabilir. Çünkü Zhou ve ark. [112] GB'nin karaciğer hastalıkları ile artan ALT ve AST enzim aktivitelerini düşürdüğünü bildirmiştir. Çınar ve ark. [113] da metal toksikasyonuna bağlı karaciğer hasarı ile yükselen ALT aktivitesini, GB'nın dokudaki dejenerasyon, nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu ve kanamayı iyileştirerek, düşürdüğünü göstermişlerdir. Çalışmamızda plazma CK ve LDH aktivitelerinde de akut yorucu egzersiz sonrası kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğu görüldü. Alves ve Santos [101] isyan bastırmak için kullanılan polis köpeklerinde akut egzersizin CK ve LDH değerlerinde dinlenme durumuna göre istatistiksel bir fark olmadığını rapor etseler de, insanlarda yapılan akut yorucu koşu egzersizinde [113,123] ve ratlarda yapılan akut yüzme egzersizinde [114] plazma CK ve LDH değerlerinin önemli oranda yükseldiği bildirilmiştir. Plazma CK ve LDH aktivitelerinin yükselmesi kas hasarının önemli belirteçlerindedir [115]. Bu yüzden egzersizle birlikte artan kassal aktivitenin hücre ve dokuda harabiyete yol açarak AST'ye ilaveten CK ve LDH aktivitelerinde de artışa neden olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık Grup GB+E'de uygulanan 100 mg/kg GB ekstraktının artan CK ve LDH aktivitelerini pozitif kontrolle benzer seviyeye indirdi. Bu bulgumuz Wang ve ark. [116]'ın, ratlarda miyokardiyal iskemiye bağlı yükselen AST, CK ve LDH aktivitelerinin 200 mg/kg GB uygulaması ile azaldığını rapor ettikleri çalışma ile oldukça uyumludur. Yapar ve ark. [117] 50 ve 150 mg/kg oral GB uygulamasının ratlarda uranyum kaynaklı karaciğer hasarını azaltarak plazma ALT ve AST seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir. Çalışmamızda da görülen biyokimyasal parametrelerdeki iyileşme GB'nin iyi tanımlanmış antioksidatif etkisine bağlı doku hasarlarını düzeltmesiyle ilişkili olabilir. Nitekim daha önce yapılan bazı çalışmalar da GB'nın oksidan parametrelerin etkisini düşürüp, antioksidanların aktiviteleri yükselterek iskelet kası [118], beyin [119], kalp [120], karaciğer ve böbrek [121] gibi bazı organların doku hasarını önlediği ortaya konmuştur. Çalışmamızda uygulanan akut yorucu egzersiz sonrası Grup E'nin ALB, TP ve TK seviyelerinde diğer gruplara nazaran anlamlı bir fark gözlenmezken, GLU ve TG seviyelerinin Grup K ve GB'ye göre önemli oranda azaldığı belirlendi. Tüm deney gruplarında ölçülen plazma tokluk GLU ve TG seviyelerinin ise diyabet sınırlarının altında olduğu belirlendi [122]. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da akut yorucu egzersizin insanlarda [100] ve köpeklerde [101] ALB, TP veya TK değerlerini etkilemediğini rapor edilmiştir. Öte yandan, benzer tipteki egzersiz insanlarda TK seviyesinin yükselmesine neden olurken

[110], ratlarda düşmesine neden olmuştur [30]. Yine bazı çalışmalarda plazma GLU seviyesinin akut yorucu egzersizle değişmediği bildirilirken [30,109], TG seviyesinin azaldığını [30,111] veya değişmediğini [110] rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır. Oysa mevcut çalışmamızda egzersiz gruplarındaki hayvanların GLU ve TG seviyeleri Grup K ve GB'ye göre anlamlı derecede azalmıştır. Egzersizle birlikte aktifleşen kasın artan enerji ihtiyacını karşılamak için, egzersizin insülinin etkisini/duyarlılığını artırıcı etkisine bağlı olarak GLU'un kandan kas dokusuna geçişi hızlanmaktadır [123]. Egzersiz süresi uzadıkça gerekli olan enerji sağlamak için yağlar da kullanılmaya başlanmaktadır [124]. Dolayısıyla Grup E'de plazma GLU ve TG seviyesinin düşük olmasının sebebi muhtemelen artan kas aktivitesine bağla ortaya çıkan enerji açığını kapatmak için bu maddelerin kandan dokuya geçmiş olmaları olabilir. Öte yandan, kontrol grubuna göre GLU ve TG seviyesi düşük olan Grup GB+E'de GB ilavesinin düzeltici bir etki sergileyemediği belirlendi. Al-Attar [125] da farelere uyguladığı GB'nin ALB, TP, TK ve TG seviyesinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını belirtmiştir. Yine ratların plazma ALB, TP ve TK seviyelerinde meydana gelen florid kaynaklı değişikliklerin 50 ve 100 mg/kg GB ilavesi ile düzelmediğini rapor edilmiştir [126]. Bu verilerden GB'nin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması üzerine etkisinin zayıf olduğu anlaşılmaktadır.

Bir karbon atomuna bir hidrojen ve bir sülfür grubunun bağlanmasıyla meydana gelen tiyoller plazmada tiyol havuzu şeklinde bulunup, plazma albumin ve protein tiyolleri ile düşük molekül ağırlıklı GSH, sistein ve homosistein moleküllerinden oluşmaktadır [127]. Plazmada enzimatik olmayan antioksidanlar olarak görev alan tiyoller oksidanlar tarafından oksidasyona uğrayarak disülfite dönüşmektedir. Geri dönüşümlü olarak gerçekleşen bu reaksiyonda disülfid daha sonra indirgenerek tekrar tiyollere dönüşmektedir. Bu yüzden ikisi arasında dinamik bir tiyol-disülfid dengesi bulunmaktadır. Tiyol ve disülfid oranının belirlenmesi biyojik sistemlerdeki eksojen ve endojen kaynaklı oksidatif stres durumu hakkında bilgi verebilmektedir [128]. Egzersiz düzenli yapıldığında sağlık açısından faydalı olduğu kadar, düzensiz/bilinçsiz yapıldığında birtakım problemlere de yol açabilmektedir. Oksidatif stres bu probemlerden birisidir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda akut yorucu egzersizin plazma ve çeşitli vücut dokularında oksidatif hasara neden olduğu rapor edilmiştir [136–139]. Çalışmamızda yeni bir oksidatif stres indikatörü olarak kullanılan tiyol/disülfid dengesinin ölçülmesi ile yapılan analizlere göre en yüksek total tiyol (TT)

seviyesi Grup GB’de, native tiyol (NT) seviyesi Grup K’da gözlenirken, her ikisinin de en düşük seviyesi Grup E’ de kaydedildi. Egzersiz grubu aynı zamanda en yüksek DD seviyesinin gözleendiği grup oldu. Ancak, TT, NT ve DD seviyelerinde gruplar arasında rakamsal bir fark gözlenirse de bu fark istatistiksel olarak üçü için de anlamlı değildi ( $P>0,05$ ). Kayacan ve ark. [129] ratlara uyguladıkları 10 haftalık egzersiz modelinde, haftada 5 gün boyunca yaptırılan 5 dk’lık 2m/dk, 5 dk’lık 5 m/dk ve sonrasında 20 dk’lık 8 m/dk’lık egzersizin, kontrol ve egzersiz gruplarının TT ve NT seviyeleri arasında anlamlı bir farka neden olmazken, DD seviyesini önemli oranda düşürdüğünü bildirmişlerdir. Kayacan ve ark. [130] ratlarda uyguladıkları başka bir çalışmada da düşük, orta ve yüksek yoğunluklu egzersizin NT seviyesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farka neden olmazken, yalnızca orta yoğunluklu egzersiz grubunda kontrol grubuna göre TT seviyesinin önemli oranda azaldığı, DD seviyesinin ise arttığı rapor edilmiştir. Öte yandan obez bireylerle yapılan bir çalışmada, 5 gün/hafta şeklinde 12 hafta süren 60 dk’lık yürüyüş egzersizinin TT, NT ve DD seviyelerinde egzersiz öncesine göre anlamlı bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir [131]. Çok yeni ve güncel bir metot olan tiyol/disülfit dengesinin egzersizdeki değişim durumuyla ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Mevcut çalışmalar ise çelişkili raporlar sunmaktadır. Orta yoğunluklu kronik egzersizin tiyol/disülfit dengesi açısından oksidatif stresi azalttığı bildirilirken [130], akut egzersizin oksidatif stres yanıtını yoğunlaştırdığı belirtilmiştir [132]. Çalışmamızda, radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirteci olan disülfit seviyesi başta olmak üzere, plazma albumin ve protein tiyollerinden oluşan TT ve NT seviyelerinde meydana gelen değişiklikler hem kontrol grubuna hem de diğer gruplara göre anlamlı değildi. Buradan uygulanan akut yorucu egzersizin protein oksidasyonuna neden olmadığı bu yüzden de tiyol/disülfit dengesinin etkilenmediği anlaşılmaktadır. Nitekim plazma biyokimyasal parametreleri arasında GLU ve TG önemli oranda azalırken, ALB ve TP etkilenmemiştir (Çizelge 3.4).

Vücutta başta enerji metabolizması olmak üzere, kalsiyum homeostazı, lipit biyosentezi ve apoptoz gibi çok sayıda hücrel fonksiyon için gerekli olan enerji, hücre içi önemli organellerden biri olan mitokondri içinde meydana gelen oksidatif fosforilasyon yoluyla üretilmektedir. Burada oksijen tüketimi ile enerji üretimi sağlanırken aynı zamanda hücrelerin fizyolojik metabolizmalarının bir sonucu olarak reaktif oksijen türleri (ROS) de açığa çıkmaktadır ki bu hücrel homeostazın

korunmasında da temel bir gerekliliktir. Mitokondriyal solunum zinciri ile ilişkili elektron taşınması, dinlenme sırasında ve ayrıca egzersiz sırasında ROS üretimine yol açan ana süreç olarak kabul edilmektedir [133]. Bununla birlikte, canlı vücudu, SOD, KAT, GSH ve GPx gibi, oksidanların etkisini dengelemeye yarayan çeşitli antioksidanlarla donatılmıştır. Sağlıklı bir vücutta bu iki sistem arasında bir denge bulunmaktadır. Serbest radikal üretimi ve detoksifikasyon (antioksidan sistem) arasında bir dengesizlik meydana geldiğinde, ROS üretimi antioksidan savunmayı baskılayabilmekte, bu da oksidatif stres adı verilen zararlı bir durumun oluşmasına ve genel olarak hücresel fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır [146,147] hücre membran lipidlerinin peroksidasyonu da hücre ve dokularda oksidatif hasara neden olmaktadır [136]. Ayrıca, aynı zamanda radikal molekülü olarak da adlandırılan NO, serbest radikallerin aksine, düşük konsantrasyonlarda birçok önemli hücresel fonksiyonda görev alırken yüksek konsantrasyonlarda zararlı etkiler ortaya koymaktadır [137].

Egzersiz dinlenme durumuna göre vücutta ve özellikle kaslarda oksijen tüketimini artırdığı gibi yorucu egzersiz bu durumu daha da artırarak hücre içi oksidan-antioksidan homeostazının bozulmasına neden olabilmektedir. Reaktif oksijen türleri, antioksidan vitamin ve GSH rezervinin azalması ve oksidatif hasara karşı doku duyarlılığının artması gibi hücresel antioksidan savunma sistemi için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin egzersize bağlı doku hasarında önemli bir rol oynayabileceği 1970'lerin sonlarında ortaya konmuştur. Ağır egzersiz sonrasında gözlenen hücre, doku veya organ düzeyindeki bozuklukların çoğunun ROS oluşumuna bağlanabileceği artık yaygın olarak kabul edilmektedir [138]. Karaciğer vücut metabolizmasında görev alan ana organlardan biri olduğu için kan dolaşımı yoluyla kalp, iskelet kasları ve böbrek gibi diğer organlarda oluşan zararlı metabolik ürünlerden dolayı olarak etkilenebilmektedir. Egzersiz de karaciğerde farklı mekanizmalar yolu ile oksidatif strese neden olabilmektedir [139]

Yorucu egzersizin, oksidatif stresi indüklediği bilinmektedir [139]. Koşu bandı eğiminin %0-20 arasında, hızın ise 18-35 m/dk arasında değiştiği daha önceki bazı egzersiz çalışmalarında, akut yorucu egzersizin ratlarda serum [140], böbrek [141] ve karaciğer [139,140] MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı derece artış olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık Gül ve ark. [142], %10 eğimle 35 m/dk hızda uyguladıkları akut yorucu egzersiz protokolünün, ratların kalp MDA düzeyinde

anlamli bir değişikliğe neden olmadığını rapor etmişlerdir. Benzer şekilde, beynin hipokampus, prefrontal korteks ve striatum bölgeleri [143] ile plazma [144] tyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) seviyesinde akut yorucu koşu egzersizi ile kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark oluşmadığı gözlenmiştir.

Yorucu egzersiz, oksidatif stres ve antioksidan savunma sisteminin koruyucu kapasitesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada [106], insanlarda egzersizden hemen sonra TAK, MDA düzeyi ve KAT aktivitesinin arttığı, buna karşılık alyuvar GPx veya SOD aktivitelerinde egzersiz ile anlamlı bir değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur. Taysi ve ark. [64] da %10 eğimle 20 m/dk hızda başlayarak koşunun kademeli bir şekilde 35 m/dk hıza ulaştıktan sonra hayvanlar tükenene kadar uyguladıkları akut yorucu egzersizin, antrenmansız ratlarda karaciğer MDA düzeyini önemli oranda artırdığını, bununla beraber antioksidan sistemlerden GST, GR, SOD, KAT ve enzimatik olmayan süperoksit çöpçü etkinliğinde (NSSA) egzersizin anlamlı bir değişikliğe neden olmazken, GPx aktivitesi ve toplam (enzimatik ve enzimatik olmayan) süperoksit çöpçü etkinliğini (TSSA) azalttığını belirtmişlerdir. Ratların 26-27 m/dk hızla tükenene kadar koşturuldukları bir çalışmada [63], karaciğer MDA düzeyinin önemli derecede yükseldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, egzersizin kalp dokusunda GSH aktivitesini artırırken, iskelet kası ve karaciğer dokusundaki PC seviyesini ise etkilemediği rapor edilmiştir. Pala ve ark. [71] %0 eğim 30 m/dk hızla yoruluncaya kadar koşturulan ratların serum, karaciğer ve kas dokusundaki MDA seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yine 30 m/dk hızla yoruluncaya kadar akut egzersiz protokolü uygulanan ratlarda plazma MDA düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akut egzersiz gruplarında daha yüksek çıktığı, SOD ve GPx aktivitelerinin daha düşük çıktığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, akut yorucu egzersiz protokolü, dokularda özellikle iskelet kaslarında artan ROS üretimi nedeniyle SOD ve GPx aktivitesinde bir azalmaya neden olmuş olabileceği ve bu azalışın, aşırı oksidatif stres kaynaklı enzim inaktivasyonundan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür [145].

Çalışmamızda da ratlara uygulanan akut yorucu egzersiz ile, daha önce yapılan bazı çalışmaların [30,139,160] bulgularına uyumlu olarak plazma MDA düzeyinin, diğer bazı çalışmaların [30, 139, 140] bulgularına uyumlu olarak da karaciğer MDA düzeyinin arttığı görüldü. Karaciğerde MDA düzeyinin artışı, hem egzersiz hem de egzersize bağlı yorgunluğun, vücudun karaciğer dokularında serbest radikallerin

artmasına ve karaciğer hücrelerinin zarar görmesine neden olabileceğini [153, 157] akla getirmektedir.

Bununla birlikte, mevcut çalışmamızda akut yorucu egzersiz ile ratlarda plazma TAK, TOK, OSI düzeyleri ve SOD aktivitesinin artarken, karaciğerde TAK seviyesinin değişmediği ve SOD aktivitesinin azaldığı gözlemlendi. Bu durum artan enerji ihtiyacını karşılamak için kullanılan oksijenle birlikte açığa çıkan süperoksit anyonlarının hücre membran lipitlerine saldırmasıyla ilişkili olabilir. Ancak TOK ve OSI'nın plazmadan farklı olarak karaciğerde egzersiz durumundan etkilenmemesinin oksijen taşınmasında aktif rol alan alyuvarlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim oksijen taşırken otooksidasyona uğrayan protein hemoglobin, alyuvarlardaki ana ROS kaynağı olarak görülmekte [147] ve alyuvarlarda bol miktarda bulunan HGB'nin az miktarda otooksidasyonu bile büyük miktarda ROS üretebilmektedir. Yine kan hücrelerinden nötrofil lökositlerin zarlarında bulunan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazın aktivasyonu yoluyla da O<sub>2</sub><sup>-</sup> üretilmekte ve bunun artışı oksidatif strese neden olabilmektedir [148].

Öte yandan, 15 m/dk hız ve %15 eğimle 60 dk koşturulan ratların böbrekle ilişkili MDA düzeyleri azalmış ve SOD aktiviteleri artmışken [149], %10 eğimli koşu bandında 18 m/dk hızla başlayan ve kademeli olarak 30 m/dk hıza yükseltilerek tükenene kadar koşturulan ratlarda böbrek MDA düzeyinin artmasına karşılık, SOD, NO ve NOS aktivitelerinde önemli düşüş gözlemlendiği rapor edilmiştir [141]. Gül ve ark. [150] da %10 eğimle 35 m/dk hızda uyguladıkları ratların kalp dokusu MDA düzeyi ile GST ve KAT aktivitesinde anlamlı bir değişiklik olmazken, SOD, GPx ve GR aktivitesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Egzersiz oksidatif strese etkisini belirlemek amaçlı yapılan çalışmalarda birbirleriyle çelişir farklı sonuçlar elde edilmiş ve egzersiz tipi, şiddeti, süresi, egzersiz programı gibi pek çok faktörün sonuçları etkileyebildiği ileri sürülmüştür [65]. Örneğin, Kawamura ve ark. [151] farklı yoğunluklardaki yorucu egzersizlerin rat plazmasında oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkilerini incelemek için ratları, kontrol, düşük yoğunluklu egzersiz (LE), yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HE) ve artımlı egzersiz (IE) olmak üzere 4 gruba ayırmışlardır. Daha sonra LE grubunu %6 koşu bandında 20 m/dk hızla; HE grubunu, %0 eğimli koşu bandında 60 sn'lik dinlenme ve 30 sn'lik koşu periyotları ile 40 m/dk hızla ve IE grubunu da %6 eğimli koşu bandında 15 m/dk



hızla başlayıp, üç gruba da tükenene kadar koşturmuşlardır. Sonuç olarak, bu araştırmacılar, iskelet kasında gruplar arası anlamlı bir fark oluşturmayan TBARS seviyesinin, plazmada kontrol grubuna göre sadece HE grubunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Plazma TAK seviyesi de yalnızca IE grubunda kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunurken, iskelet kasındaki TAK seviyesi ile KAT ve GPx aktivitelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. İskelet kası SOD aktivitesinin de üç egzersiz grubundan yalnızca HE grubunda kontrole göre önemli oranda yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, iskelet kasına karşılık plazmada yüksek bulunan TBARS'ın, egzersiz esnasındaki diğer dokularda da üretilen ROS'un plazma oksidatif stres belirteçlerine katkıda bulunmuş olmasıyla ilişkili olabileceğini bildirimleridir. Nikoliadis ve ark.

[152] da organlar arası dolaşımdaki kan akımında bulunan vasküler endotel hücreler ve vasküler düz kas hücrelerinin ROS üretiminde rol oynadığı öne sürülmüştür. Nitekim çalışmamızda da egzersiz grubunda bulunan ratların karaciğer TOK ve OSI seviyesinde kontrole göre anlamlı bir fark gözlenmezken, plazma TOK ve OSI seviyesinin önemli oranda yüksek olduğu belirlendi.

Korivi ve ark. [153] 10 hafta boyunca vücut ağırlığının %3'ü kadar ağırlık yüklenip 10-15 dk yüzme antrenmanı yaptırılan ratlarda lipit peroksidasyonun ve NO düzeylerinin egzersiz performansından sonra anlamlı olarak yükselirken, karaciğer SOD ve KAT aktivitesinin önemli ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca artan NO seviyelerinin, karaciğerde yorucu egzersiz kaynaklı doku hasarını doğruladığı bildirilmiştir.

Düşük seviyelerde vücuttaki fizyolojik süreçler için gerekli olan NO, yüksek konsantrasyonlarda zararlı sonuçlar doğurabilmektedir. Yüksek seviyelerde NO, O<sub>2</sub>- ile reaksiyona girerek lipitlere ve proteinlere saldırılmaktadır. Ayrıca dokulara hasar verebilen güçlü bir oksidan olan peroksinitrite (ONOO-) de katkıda bulunmaktadır [154]. Egzersize bağlı artan NO seviyeleri daha önce yapılan çalışmalarda belirlenmiştir [165,167]. Yoruluncaya kadar 20 m/dk ve %0 eğimde, ortalama yaklaşık 1 saat koşturulan ratlarda plazma nitrit düzeylerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir [155]. Ratların vücut ağırlıklarının %5'i kadar ağırlık bağlanarak 3 saat yüzdürülmesiyle oluşturulan akut yorucu egzersiz modelinde de kalp kası dokusunda ROS birikiminin ve nitratif stresin yükseldiği, aynı zamanda GR, SOD ve eNOS enzimlerinin gen ekspresyonlarında da artış olduğu rapor edilmiştir [156]. Ancak

mevcut çalışmada plazma ve karaciğer NO seviyelerinde gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmedi. Poveda ve ark. [157] da atletlerin NO seviyelerinde egzersiz öncesi seviyeye göre önemli bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Egzersiz sırasındaki NO seviyesindeki değişikliklerin plazma ve karaciğerden ziyade iskelet kasında meydana geldiği ve bunun kas aktivitesine bağlı artan kan dolaşımı ile oksijen ve glikoz tüketimi ilişkili olabileceği ifade edilmektedir [107]. Bu yüzden plazma ve karaciğer dokusunda ölçülen NO seviyelerinde gruplara arası bir fark gözlenmediği düşünülmektedir.

Ginkgo biloba, içerdiği yüksek konsantrasyonlu flavonoid glikozitleri ve terpen laktonları sayesinde birçok faydalı terapötik etkiye sahiptir. Kuru yaprak özütü ve bu özütün ilaç formu olan EGb761 dünyada da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [161,162]. Ginkgo biloba ya doğrudan serbest radikalleri temizleyerek ya da dolaylı olarak serbest radikal oluşumunu engelleyerek antioksidan etki göstermektedir. Ginkgo'nun yaprak özütü, peroksil radikali, hidroksil radikali, NO ve süperoksit anyonu ayrıca H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi reaktif oksijen ve nitrojen türlerini temizleyebilmektedir [100,162].

Yallapragada ve Velega [160] tarafından yapılan bir çalışmada, asetik asit ile beyin hasarı oluşturulan ratların hemen tüm beyin bölgelerinde belirgin bir şekilde artan ROS miktarının, 50 mg/kg GB uygulaması ile kısmen, 100 mg/kg GB uygulaması ile neredeyse tamamen kontrol grubu ile benzer seviyeye geldiği rapor edilmiştir. Dişi ratların yaşlanma ile beyin dokularında artan MDA düzeyinin de 100 mg/kg GB uygulaması ile anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir [145]. Chávez-Morales ve ark. [161] da karbon tetraklorür ile karaciğer hasarı oluşturdukları ratlarda 5 gün boyunca intragastrik kanül ile verilen 4 mg/kg GB'nin karaciğer MDA düzeyindeki artışı ve ALB konsantrasyonundaki azalmayı kısmen önlediğini rapor etmişlerdir. Öte yandan haftada 5 gün 9 hafta boyunca 0.5 mL/kg uygulanan GB karaciğer hasarlı ratların SOD aktivitesinde [125] veya yine haftada 5 gün 8 hafta boyunca uygulanan 40 mg/kg GB'nin SOD ve KAT aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir [162].

Mevcut tez çalışmasında ise, GB+E grubunda haftada 5 gün 4 hafta boyunca intragastrik yolla uygulanan 100 mg/kg GB'nin, plazma TOK ve OSI düzeylerini Grup GB ile benzer seviyeye düşürdüğü, karaciğer MDA seviyesinde ise kısmi azalmaya

neden olduğu belirlendi. Yalnızca GB uygulanan grupta ise hem plazma hem de karaciğer MDA düzeyi kontrol ve diğer gruplara göre anlamlı derece azaldı. Ayrıca egzersizle birlikte azalan karaciğer SOD aktivitesinin GB+E grubunda anlamlı bir şekilde tekrar yükseldiği gözlemlendi. Benzer şekilde Bing ve Zhaobao [163] farelerde 4 haftalık egzersiz uygulamasının karaciğer MDA düzeyi ve SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre önemli oranda yükseldiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, farelere oral yolla uygulanan 100 mg/kg GB de karaciğer SOD aktivitesini artırırken, MDA düzeyini azaltmıştır. Araştırmacılar bu durumu yoğun egzersizin serbest radikal üretimi artırırken, antioksidan sistemlerle arasındaki dengenin bozularak oksidatif stresi tetiklemiş olabileceği, buna karşılık egzersize karşı pozitif adaptasyonla SOD aktivitesinin yükselmiş olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca GB uygulamasının da artan MDA düzeyini düşürürken SOD aktivitesini yükseltmesi, GB'nın karaciğer hücre membran bütünlüğünü koruyarak normal fizyolojik fonksiyonlarının korunmasına katkı sağladığını ve antioksidan enzim aktivitelerini artırdığını ifade etmişlerdir. Şener ve ark. da [164] GB'nın karaciğer hasarındaki koruyucu etkisinin muhtemelen nötrofil infiltrasyonunu ve lipit peroksidasyonunu inhibe etmesi, dolayısıyla dokudaki oksidan ve antioksidan durumunun iyileşmesini sağlamasıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Akut bir yorucu egzersiz uygulaması sadece serbest radikal üretimini artırmakla kalmaz [165] aynı zamanda antioksidan sisteminde bozabilmektedir [166] bu da karaciğerin yüksek miktarda radikal tamponlama kapasitesini şiddetlendirmektedir [153]. Mevcut çalışmamızla da uyumlu olan bu bulgular egzersizle birlikte GB'nın karaciğerin serbest radikal tamponlama sistemini güçlendirebileceğini göstermektedir. Plazma oksidan-antioksidan parametrelerinde de gözlenen iyileşme GB'nın egzersize bağlı oluşabilecek oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, son yıllarda artarak benimsenen hareketsiz yaşam tarzının ortaya çıkardığı akut ve kronik hastalıklardan korunabilmek ve daha sağlıklı bir hayat sürebilmek için egzersiz yapılması tavsiye edilmektedir. Ancak orta şiddette ve düzenli yapıldığında birçok faydaları olan egzersiz, düzensiz, ani, şiddetli ve tüketici tarzda yapıldığında oksidatif stres başta olmak üzere bir takım sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Egzersizin bu olası hasarlarını önleyebilmek adına çeşitli antioksidan takviyelerin kullanımı da tavsiye edilmektedir. Bu yüzden mevcut çalışmada ratlarda uygulanan akut yorucu egzersiz ve GB uygulamasının hem hematolojik ve

biyokimyasal parametreler hem de oksidatif stres üzerine etkileri araştırıldı. Çalışmadan elde edilen bulgular, ratlarda akut yorucu egzersiz kaynaklı bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklerin yanı sıra doku hasarı veya oksidatif strese neden olan değişikliklerin, egzersiz öncesi süreçte uygulanan GB ilavesi ile düzeldiği belirlendi. Dolayısıyla GB takviyesinin egzersize bağlı oluşabilecek hasarların önlenmesi veya azaltılması adına alternatif bir eksojen antioksidan kaynağı olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir.



## KAYNAKLAR

- [1] Melancon, M. O., Lorrain, D., ve Dionne, I. J. (2014). Exercise and sleep in aging: Emphasis on serotonin. *Pathologie Biologie*, 62(5), 276–283.
- [2] Khan, K. M., Weiler, R. ve Blair, S. N. (2011). Prescribing exercise in primary care. *BMJ (Online)*, 343(7828), 10–11.
- [3] Karakuş, M. ve Akkurt, S. (2017). Exercise and arterial stiffness. *Turkish Journal of Sports Medicine*, 52(1), 025–035.
- [4] Teixeira, P. J., Carraca, E. V, Markland, D., Silva, M. N., ve Ryan, R. M. (2012). Exercise, physical activity, and self-determination. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 78(9), 1–30.
- [5] Stephen, R., Hongisto, K., Solomon, A., ve Lönnroos, E. (2017). Physical Activity and alzheimer's disease: a systematic review. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 72(6), 733–739.
- [6] Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., ve Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 607–610.
- [7] Luan, X. vd. (2019). Exercise as a prescription for patients with various diseases. *Journal of Sport and Health Science*, 8(5), 422–441.
- [8] Çabuk, R., Çayır, H., Yıldız, M., Onat, T., Cincioğlu, G., Adanur, O. K. Y. (2020). Egzersizin fizyolojik sistemler üzerine etkileri; sistematik derleme. *Journal of Halal Life Medicine*, 2 21–38..
- [9] Wahid, A. vd. (2016). Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, 5(9), 1-44.
- [10] Chen, Q. ve Xiao, D. (2014). Long-term aerobic exercise increases redox-active iron through nitric oxide in rat hippocampus. *Nitric Oxide*, 36, 1–10.
- [11] La Favor, J. D. vd. (2016). Microvascular endothelial dysfunction in sedentary, obese humans is mediated by nadph oxidase: influence of exercise training. *arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 36(12), 2412-2420.
- [12] Blumenthal, J. A. vd. (1991). Effects of exercise training on cardiorespiratory function in men and women >60 years of age. *The American Journal of Cardiology*, 67(7), 633-639.
- [13] Wasserman, K. (1986). The anaerobic threshold: Definition, physiological significance and identification. *Advances in Cardiology*, 35(1), 1–23.
- [14] Taylan, E. Y. (2011). Tüketici Egzersizin Egzersiz Eğitilmiş ve Eğitimsiz Sıçanlarda Kas Sitokini IL-6 Ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.
- [15] Çalış, Z. (2014). Kuersetin ve Kafeik Asit Fenetil Esterin (Cape) Sıçan Kronik Yüzme Egzersiz Modelinde Miyokardın Oksidan/Antioksidan Dengesine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstgtüsü, Konya
- [16] Mansouri, M., Nikooie, R., Keshtkar, A., Larijani, B., ve Omidfar, K. (2014). Effect of endurance training on retinol-binding protein 4 gene expression and its protein level in adipose tissue and the liver in diabetic rats induced by a high-

- fat diet and streptozotocin. *Journal of Diabetes Investigation*, 5(5), 484–49A1.
- [17] Thompson, C. vd., (2016). Dietary nitrate supplementation improves sprint and high-intensity intermittent running performance. *Nitric Oxide*, 61, 55–61.
- [18] Tüzün, S. (2010). Eğitim Programlarının Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Egzersiz Uyumuna Etkisi. Marmara Üniversitesi *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, istanbul.
- [19] Harput, G. (2018). *Kuvvet eğitim yaklaşımları*. Ankara: Hipokrat Kitapevi.
- [20] Douglas, J., Pearson, S., Ross, A., ve McGuigan, M. (2017). Eccentric exercise: physiological characteristics and acute responses. *Sports Medicine*, 47(4), 663–675.
- [21] Herzog, W. (2014). The role of titin in eccentric muscle contraction. *The Journal of experimental biology*, 217(16), 2825–33.
- [22] Doğanay, S., 2014. Akut Yorucu Egzersiz Yaptırılan Ratlarda Kan Ve Karaciğer Oksian/Antioksidan Sistemler Üzerine Bilberry'nin (Yaban Mersini) Etkisi. Doktora Tezi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- [23] Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. (2016). Serbest Radikaller free radicals. *MAKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(4), 50–59.
- [24] Ögüt, S. ve Atay, E. (2012). Yaşlılık ve oksidatif stres. *S.D.Ü. Tıp Fak. Dergisi*, 19(2), 68–74..
- [25] Karakan, M. ve Nazlıkul, H. (2017). Oksidatif stres ve serbest radikallerin vücut üzerindeki etkisi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*, 11(2), 7–11.
- [26] Ekici, L. ve Sağdıç, O. (2008). Serbest radikaller ve antioksidan gıdalarla inhibisyonu. *Gıda Dergisi*, 33(5), 251–260.
- [27] Martínez, M. C. ve Andriantsitohaina, R. (2009). Reactive nitrogen species: Molecular mechanisms and potential significance in health and disease. *Antioxidants and Redox Signaling*, 11(3), 669–702.
- [28] Bakonyi, T. ve Radak, Z. (2004). High altitude and free radicals. *Journal of Sports Science and Medicine*, 3(2), 64–69.
- [29] Önal, S. (2016). Oksidatif Stres ve Egzersiz. e-kitap, (9), 57–65.
- [30] Mercan, U. (2004). Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1), 91–96..
- [31] Berger, M. M. (2005). Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clinical Nutrition*, 24(2), 172–183.
- [32] Gürdöl, F. 2010. *Tıbbi Biyokimya* (1.Baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitapevi
- [33] Muriel, P. (2009). Role of free radicals in liver diseases. *Hepatology International*, 3(4), 526–536.
- [34] Milletli-sezgin, F. (2019). Evaluation of thiol-disulphide homeostasis in patients with chronic hepatitis B. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 11(4), 396–403.
- [35] Niki, E. (2010). Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(4), 503–515.
- [36] Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., ve Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense, *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9–19.
- [37] Firuzi, O., Miri, R., Tavakkoli, M., ve Saso, L. (2012). Antioxidant Therapy: current status and future prospects. *Current Medicinal Chemistry*, 18(25), 3871–3888.
- [38] Gökpınar, Ş., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., ve Durmaz, Y. (2006). Algal antioksidanlar. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, 23(1/1), 85–89..
- [39] Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy*

- Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(1), 65–65.
- [40] Sen, S. ve Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. *ACS Symposium Series*, 1083 1–37.
- [41] Kasnak, C. ve Palamutoğlu, R. (2015). Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 3(5), 226.
- [42] Kireççi, O. A. (2018). Bitkilerde Enzimatik ve Enzimatik Olmayan Antioksidanlar Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidants in Plants. 7(2), 473–483..
- [43] Büyük, I., Soydam-Aydin, S., ve Aras, S. (2012). Molecular responses of plants to stress conditions. *Turk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 69(2), 97–110.
- [44] Akın G, K. F. (2018). Köpeklerde Yaşlanmanın Enzimatik ve Nonenzimatik Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- [45] Memişoğulları, R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi the role of free radicals and the effect of antioxidants in diabetes. *Diyabette Serbest Radikaller ve Antioksidanlar*, 3, 30–39.
- [46] Temel, Y., Bozkuş, T., Karagözoğlu, Y., ve Çiftci, M. (2017). Glutasyon Redüktaz (GR) Enziminin Japon Bildircin (*Coturnix coturnix japonica*) Eritrositlerinden Saflaştırılması ve Karakterizasyonu. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 7(3), 143–150.
- [47] Tabakoğlu, E. (2013). Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Dergisi*, 3(1), 69–75.
- [48] Akil, M., Gurbuz, U., Bicer, M., Sivrikaya, A., Mogulkoc, R., ve Baltacı, A. K. (2011). Effect of selenium supplementation on lipid peroxidation, antioxidant enzymes, and lactate levels in rats immediately after acute swimming exercise. *Biological Trace Element Research*, 142(3), 651–659.
- [49] Dani, C., Poggi, C., ve Pratesi, S. (2019). Bilirubin and oxidative stress in term and preterm infants. *Free Radical Research*, 53(1), 2–7.
- [50] Sanoobar, M., Eghtesadi, S., Azimi, A., Khalili, M., Jazayeri, S., ve Reza Gohari, M. (2013). Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience*, 123(11), 776–782.
- [51] Çelik F, Y. E. (2010). Di yabet ve antioksidan vitaminler. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 38, 35–44..
- [52] Çetinkaya, A. (2020). Ratlarda Amiloid Beta1- 42 İle Oluşturul an Deneysel Alzheimer Modelinde Tiyol Disülfit Homeostazisi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 10(3), 343–347.
- [53] Çelik, N. (2020). Thiol / disulfide homeostasis in patients with chronic hepatitis B Kronik hepatit B hastalarında tiyol / disülfit dengesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 12(2), 279–287.
- [54] Çamkerten, İ., Çamkerten, G., Erdoğan, H., Ayan, A., Erdoğan, S., ve Ural, K. (2019). Serum thiol disulphide levels among sheep with sarcoptic mange. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25(6), 865–868.
- [55] Ergin, M., Cendek, B. D., Neselioglu, S., Avsar, A. F., ve Erel, O. (2015). Dynamic thiol-disulfide homeostasis in hyperemesis gravidarum. *Journal of Perinatology*, 35(10), 788–792.
- [56] Disulfide, T., Regulation, R., Jensen, K. S., Hansen, R. E., ve Winther, J. R. (2009). Kinetic and thermodynamic aspects of cellular thiol–disulfide redox regulation. *Antioxidants & redox signaling*, 11(5), 1047-1058.

- [57] Krishnaiah, D., Sarbatly, R., ve Nithyanandam, R. (2011). A review of the antioxidant potential of medicinal plant species. *Food and Bioproducts Processing*, 89(3), 217–233.
- [58] Alam, M. N., Bristi, N. J., ve Rafiquzzaman, M. (2013). Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(2), 143–152.
- [59] Sharma, N. (2014). Free radicals, antioxidants and disease. *Biology and Medicine*, 6(3), 1–6.
- [60] Hussein, H. K., Elnaggar, M. H., ve Al-Zahrani, N. K. (2012). Antioxidant role of folic acid against reproductive toxicity of cyhalothrin in male mice. *Global Advanced Research Journal of Environmental Science and Toxicology*, 1(4), 66–71.
- [61] Lin, W. T., Yang, S. C., Chen, K. T., Huang, C. C., ve Lee, N. Y. (2005). Protective effects of L-arginine on pulmonary oxidative stress and antioxidant defenses during exhaustive exercise in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26(8), 992–999.
- [62] Gao, C. vd. (2014). Myocardial mitochondrial oxidative stress and dysfunction in intense exercise: Regulatory effects of quercetin. *European Journal of Applied Physiology*, 114(4), 695–705.
- [63] Liu, J. vd. (2000). Chronically and acutely exercised rats: Biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 21–28.
- [64] Taysi, S. vd. (2008). Endurance training attenuates the oxidative stress due to acute exhaustive exercise in rat liver. *Acta Physiologica Hungarica*, 95(4), 337–347.
- [65] Aslan, R., Şekeroğlu, M. R., ve Bayıroğlu, F. (1995). Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma, *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 137–142.
- [66] Ahmadian, M., Dabidi Roshan, V., ve Leicht, A. S. (2018). Age-related effect of aerobic exercise training on antioxidant and oxidative markers in the liver challenged by doxorubicin in rats. *Free Radical Research*, 52(7), 775–782.
- [67] de Lima, C. vd. (2011). Tumor growth reduction in Walker 256 tumor-bearing rats performing anaerobic exercise: participation of Bcl-2, Bax, apoptosis, and peroxidation. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 36(4), 533–538.
- [68] Radák, Z., Nakamura, A., Nakamoto, H., Asano, K., Ohno, H., ve Goto, S. (1998). A period of anaerobic exercise increases the accumulation of reactive carbonyl derivatives in the lungs of rats. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 435(3), 439–441.
- [69] Riberio, D. F., Cella, P. S., da Silva, L. E. C. M., Jordao, A. A., ve Deminice, R. (2018). Acute exercise alters homocysteine plasma concentration in an intensity-dependent manner due increased methyl flux in liver of rats. *Life Sciences*, 196, 63–68.
- [70] Miklosz, A., Baranowski, M., Lukaszuk, B., Zabielski, P., Chabowski, A., ve Gorski, J. (2019). Effect of acute exercise on mrna and protein expression of main components of the lipolytic complex in different skeletal muscle types in the rat. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 70(3), 425–433.
- [71] Pala, R. vd., (2018). The effects of coenzyme Q10 on oxidative stress and heat shock proteins in rats subjected to acute and chronic exercise. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 22(3), 14–20.
- [72] Chiş, I. C., Mureşan, A., Oros, A., Nagy, A. L., ve Clichici, S. (2016). Protective



- effects of Quercetin and chronic moderate exercise (training) against oxidative stress in the liver tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Physiologica Hungarica*, 103(1), 49–64.
- [73] Kwon, I., Song, W., Jang, Y., Choi, M. D., Vinci, D. M., ve Lee, Y. (2020). Elevation of hepatic autophagy and antioxidative capacity by endurance exercise is associated with suppression of apoptosis in mice. *Annals of Hepatology*, 19(1), 69–78.
- [74] Da Luz, G. vd., (2011). Endurance exercise training ameliorates insulin resistance and reticulum stress in adipose and hepatic tissue in obese rats. *European Journal of Applied Physiology*, 111(9), 2015–2023.
- [75] Songstad, N. T., Kaspersen, K. H. F., Hafstad, A. D., Basnet, P., Ytrehus, K., ve Acharya, G. (2015). Effects of high intensity interval training on pregnant rats, and the placenta, heart and liver of their fetuses. *PLoS ONE*, 10(11), 1–15.
- [76] Rahimi, M., Shekarforoush, ve A, A. (2015). The effect of high intensity interval training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in wistar rats. *Excli Journal*, 14, 237-246.
- [77] Freitas, D. A. vd. (2018). High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiology and Behavior*, 184, 6–11.
- [78] Zuo, Q. vd. (2019). Eccentric exercise results in a prolonged increase in interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in rat skeletal muscle. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 40(3–4), 379–387.
- [79] Zhao, Y., Paule, J., Fu, C., ve Koch, M. A. (2010). Out of china: distribution history of ginkgo biloba L. *Taxon*, 59(2), 495–504.
- [80] Chen, J., Zhang, T., Jiang, B., Mu, W., ve Miao, M. (2012). Characterization and antioxidant activity of ginkgo biloba exocarp polysaccharides. *Carbohydrate Polymers*, 87(1), 40–45.
- [81] Singh, B., Kaur, P., Gopichand, Singh, R. D., ve Ahuja, P. S. (2008). Biology and chemistry of ginkgo biloba. *Fitoterapia*, 79(6), 401–418.
- [82] Ahlemeyer, B. ve Krieglstein, J. (1998). Neuroprotective Effects of ginkgo biloba extract. *ACS Symposium Series*, 691, 210–220.
- [83] Yıldız, H. ve Baysal, T. (2003). Bitkisel fenoliklerin kullanım olanakları ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Ege Üniversitesi Gıda Mühendisliği Dergisi*, 7(14), 29–35.
- [84] Atınc, M. ve Kalkan, İ. (2018). Flavonoidler ve sağlık üzerine etkileri. *Aydın Gastronomy*, 2(1), 31–38.
- [85] Vogiatzoglou, A. vd. (2015). Flavonoid intake in european adults (18 to 64 Years). *PLoS ONE*, 10(5), 1-22.
- [86] Diamond, B. J. vd. (2000). Ginkgo biloba extract: Mechanisms and clinical indications. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(5), 668–678.
- [87] Sati, S. C. ve Joshi, S. (2011). Antibacterial activities of ginkgo biloba L. leaf extracts. *The Scientific World Journal*, 11, 2237–2242.
- [88] Bachinskaya, N., Hoerr, R., ve Ihl, R. (2011). Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of ginkgo biloba extract egb 761®. findings from a randomized controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(1), 209–215.
- [89] Mahadevan, S. ve Park, Y. (2008). Multifaceted therapeutic benefits of ginkgo biloba L.: Chemistry, efficacy, safety, and uses. *Journal of Food Science*, 73(1), 14-19.
- [90] Erel, O. ve Neselioglu, S. (2014). A novel and automated assay for

- thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*, 47(18), 326–332.
- [91] Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103–1111.
- [92] Harma, M., Harma, M., ve Erel, O. (2003). Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Medical Weekly*, 133, 41–42.
- [93] Buege, J. A. ve Aust, S. D. (1978). Microsomal Lipid Peroxidation. *Methods in Enzymology*, 52(C), 302-310.
- [94] Miranda, K. M., Espey, M. G., ve Wink, D. A. (2001). A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*, 5(1), 62–71.
- [95] Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72(1–2), 248-254.
- [96] Larun, L., Brurberg, K. G., Odgaard-Jensen, J., ve Price, J. R. (2019). Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(10), 1-133.
- [97] Ashcraft, K. A., Warner, A. B., Jones, L. W., ve Dewhirst, M. W. (2019). Exercise as adjunct therapy in cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 29(1), 16–24.
- [98] Turgut M, Çınar V, Pala R, K. E. (2017). Effects of acute exercise on some biochemical parameters on women. *European Journal of Physical Education and Sport Science*, 3(12), 396–401.
- [99] Dzhelebov, P. V, Gundasheva, D. I., Andonova, M. J., Mihaylov, R. M., ve Slavov, E. P. (2009). Effects of experimental prolonged strenuous exercise on haematological parameters in dogs. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 12(2), 112–118.
- [100] Wu, H. J., Chen, K. T., Shee, B. W., Chang, H. C., Huang, Y. J., ve Yang, R. Sen. (2004). Effects of 24 h ultra-marathon on biochemical and hematological parameters. *World Journal of Gastroenterology*, 10(18), 2711–2714.
- [101] Alves, J. C. ve Santos, A. (2016). Physiological, haematological and biochemical shifts in police working dogs during a riot control exercise. *Comparative Exercise Physiology*, 12(4), 193–198.
- [102] Koç, H. (2011). The effect of acute exercises on blood electrolyte values in handball players. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(1), 93–97.
- [103] Dallak M. (2012). Lack of ameliorative effect of Vitamins E and C supplements to oxidative stress and erythrocytes deterioration after exhaustive exercise at high altitude in native rats. *African Journal of Biotechnology*, 11(41), 9835-9843.
- [104] Nia, H. M., Habibi, A., Shakeryan, S., Varzi, H. N., ve Zamaneh, H. T. (2017). Effects of zinc supplement on hematological parameters following six-week endurance exercise in male rats. *International Journal of Green Pharmacy*, 11(4), 887-891.
- [105] Baltacı, A. K., Ozyurek, K., Mogulkoc, R., Kurtoglu, E., Oztekin, E., ve Kul, A. (2003). Effects of zinc deficiency and supplementation on some hematologic parameters of rats performing acute swimming exercise. *Acta Physiologica Hungarica*, 90(2), 125-132.
- [106] Vider, J. vd. (2001). Acute immune response in respect to exercise-induced oxidative stress. *Pathophysiology*, 7(4), 263–270.
- [107] Roecker, L., Meier-Buttermilch, R., Brechtel, L., Nemeth, E., ve Ganz, T.

- (2005). Iron-regulatory protein hepcidin is increased in female athletes after a marathon. *European Journal of Applied Physiology*, 95(5–6), 569–571.
- [108] Bessman, J. D., Gilmer, P. R., ve Gardner, F. H. (1983). Improved classification of anemias by MCV and RDW. *American Journal of Clinical Pathology*, 80(3), 322–326.
- [109] O’Toole, M. L., Douglas, P. S., Hiller, W. D. B., ve Laird, R. H. (1999). Hematocrits of triathletes: Is monitoring useful? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 31(3), 372-377.
- [110] Mor, A., Ipekoğlu, G., Arslanoğlu, E., Arslanoğlu, C., ve Acar, K. (2018). The acute effects of combined supplementation of betaalanine, carbohydrate and whey protein on biochemical parameters of athletes after exhaustive exercise. *Progress in Nutrition*, 20(3), 329-337.
- [111] Kon, M. vd. (2007). Effect of Coenzyme Q 10 supplementation on, exercise-induced muscular injury of rats. *Exercise Immunology Review*, 13, 76–88.
- [112] Zhou, J. Bin, Yang, X. K., Ye, Q. F., Ming, Y. Z., ve Xia, Z. J. (2007). Effect of extract of ginkgo biloba leaves on the precondition of liver graft in rat liver transplantation. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, 32(1), 54-58.
- [113] Cinar, M., Yildirim, E., Duru, O., Ekici, H., Kabakci, R., Sumer, T., ve Senel, Y. (2019). Effects of ginkgo biloba on some hematological , biochemical and histopathological alterations in rats with acute copper toxicity. *Acta Physiologica*, 227, 187-188.
- [114] Wang, Y., Xu, P., Wang, Y., Liu, H., Zhou, Y., ve Cao, X. (2013). The protection of salidroside of the heart against acute exhaustive injury and molecular mechanism in rat. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 1-9.
- [115] Brancaccio, P., Lippi, G., ve Maffulli, N. (2010). Biochemical markers of muscular damage. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(6), 757–767.
- [116] Wang, Z., Zhang, J., Ren, T., ve Dong, Z. (2016). Targeted metabolomic profiling of cardioprotective effect of ginkgo biloba L. extract on myocardial ischemia in rats. *Phytomedicine*, 23(6), 621–631.
- [117] Yapar, K., Çavuşoğlu, K., Oruç, E., ve Yalçın, E. (2010). Protective role of ginkgo biloba against hepatotoxicity and nephrotoxicity in uranium-treated mice. *Journal of Medicinal Food*, 13(1), 179–188.
- [118] Chen, S. H. vd. (2005). Protective effects of Ginkgo biloba extract on the ethanol-induced gastric ulcer in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 11(24), 3746–3750.
- [119] Singh, S. K., Srivastav, S., Castellani, R. J., Plascencia-Villa, G., ve Perry, G. (2019). Neuroprotective and antioxidant effect of ginkgo biloba extract against ad and other neurological disorders. *Neurotherapeutics*, 16(3), 666–674.
- [120] Liu, T. J. vd. (2008). Ginkgo biloba extract Egb761 reduces doxorubicin-induced apoptotic damage in rat hearts and neonatal cardiomyocytes. *Cardiovascular Research*, 80(2), 227–235.
- [121] Elatrash, A. M. ve Abd El-Haleim, S. Z. (2015). Protective role of ginkgo biloba on monosodium glutamate: Induced liver and kidney toxicity in rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6(1), 1433–1441.
- [122] Raj, S., Rajasekharan, C., ve Jayakumar, B. (2006). Postprandial hypertriglyceridaemia in type 2 diabetic subjects. *International Journal of*

*Diabetes in Developing Countries*, 26(4), 160–162.

- [123] Schnurr, T. M., Reynolds, A. J., Komac, A. M., Duffy, L. K., ve Dunlap, K. L. (2015). The effect of acute exercise on GLUT4 levels in peripheral blood mononuclear cells of sled dogs. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 2, 45–49.
- [124] Kushmerick, M. J. ve Conley, K. E. (2002). Skeletal muscle energetics and exercise tolerance. *Biochemical Society Transactions*, 30(2), 227–231..
- [125] Al-Attar, A. M. (2012). Attenuating effect of ginkgo biloba leaves extract on liver fibrosis induced by thioacetamide in mice. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, 1-10.
- [126] Raju, S., Sivanesan, S., Gudemalla, K., Mundugaru, R., ve Swaminathan, M. (2019). Effect of ginkgo biloba extract on hematological and biochemical alterations in fluoride intoxicated wistar rats. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(8), 3839–3846.
- [127] Turell, L., Radi, R., ve Alvarez, B. (2013). The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 244–253.
- [128] Jones, D. P. ve Liang, Y. (2009). Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(10), 1329–1338.
- [129] Kayacan, Y., Yazar, H., Cerit, G., ve Ghojebeigloo, B. E. (2019). A new oxidative stress indicator: Effect of 5-hydroxytryptophan on thiol-disulfide homeostasis in exercise. *Nutrition*, 63, 114–119.
- [130] Kayacan, Y., Çetinkaya, A., Yazar, H., ve Makaracı, Y. (2019). Oxidative stress response to different exercise intensity with an automated assay: thiol/disulphide homeostasis. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2019, 1–5.
- [131] Celik, H. vd. (2019). The effect of newly initiated exercise training on dynamic Thiol/disulphide homeostasis in sedentary obese adults. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 91(4), 1-10.
- [132] Parker, L., MCGuckin, T. A., ve Leicht, A. S., (2014). Influence of exercise intensity on systemic oxidative stress and antioxidant capacity. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 34(5), 377–383.
- [133] Meo, S. Di ve Venditti, P. (2001). Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. *NeuroSignals*, 10(1–2), 125–140.
- [134] Cenini, G., Lloret, A., ve Cascella, R. (2019). Oxidative stress in neurodegenerative diseases: From a mitochondrial point of view. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1-9.
- [135] Guo, Q. vd. (2020). Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond. *Science China Life Sciences*, 63(6), 866–874.
- [136] Halliwell, B. (1999). Antioxidant defence mechanisms: From the beginning to the end (of the beginning). *Free Radical Research*, 31(4), 261–272.
- [137] Lowenstein, C. J., Dinerman, J. L., ve Snyder, S. H. (1994). Nitric oxide: A physiologic messenger. *Annals of Internal Medicine*, 120(3), 227–237.
- [138] Ji, L. L. ve Leichtweis, S. (1997). Exercise and oxidative stress: Sources of free radicals and their impact on antioxidant systems. *Journal of the American Aging Association*, 20(2), 91–106.
- [139] Li li ji, (2000). Antioxidants and Oxidative Stress in Exercise. *Experimental Biology and Medicine*, 222(3), 283–292.
- [140] Liu, W. F., Luo, R. B., Tang, C. F., Zhao, X. Y., ve Zeng, S. Y. (2007). Serumal oxidative stress status of acute exhaustive exercise rats following sleep

- deprivation. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 11(38), 7710-7713.
- [141] Lin, X., Jiang, C., Luo, Z., ve Qu, S.(2013). Protective effect of Erythropoietin on renal injury induced in rats by four weeks of exhaustive exercise. *BMC Nephrology*, 14(1), 1-8.
- [142] Gul, M., Laaksonen, D. E., Atalay, M., Vider, L., ve Hänninen, O. (2002). Effects of endurance training on tissue glutathione homeostasis and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 12(3), 163–170.
- [143] Acikgoz, O., Aksu, I., Topcu, A., ve Kayatekin, B. M. (2006). Acute exhaustive exercise does not alter lipid peroxidation levels and antioxidant enzyme activities in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neuroscience Letters*, 406(1–2), 148–151.
- [144] Kawamura, T., Fujii, R., Li, X., Higashida, K., ve Muraoka, I. (2018). Effects of exhaustive exercises, with different intensities, on oxidative stress markers in rat plasma and skeletal muscle. *Science & Sports*, 33(3), 169–175.
- [145] Belviranlı, M., Gökbek, H., Okudan, N., ve Başaralı, K.(2012). Effects of grape seed extract supplementation on exercise-induced oxidative stress in rats. *British Journal of Nutrition*, 108(2), 249–256.
- [146] Voces, J., Alvarez, A. I., Vila, L., Ferrando, A., Cabral De Oliveira, C., ve Prieto, J. G.,(1999). Effects of administration of the standardized Panax ginseng extract G115 on hepatic antioxidant function after exhaustive exercise. *Comparative Biochemistry and Physiology - C Pharmacology Toxicology and Endocrinology*, 123(2), 175–184.
- [147] Çimen, M. Y. B. (2008). Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clinica Chimica Acta*, 390(1–2), 1–11.
- [148] Halliwell, B. (2006). Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide? *Trends in Biochemical Sciences*, 31(9), 509–515.
- [149] Asghar, M., George, L., ve Lokhandwala, M. F. (2007). Exercise decreases oxidative stress and inflammation and restores renal dopamine D1 receptor function in old rats. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 293(3), 914-919.
- [150] Gul, M. vd. (2006). Effects of endurance training and acute exhaustive exercise on antioxidant defense mechanisms in rat heart. *Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology*, 143(2), 239–245.
- [151] Kawamura, T., Fujii, R., Li, X., Higashida, K., ve Muraoka, I. (2018). Effects of exhaustive exercises, with different intensities, on oxidative stress markers in rat plasma and skeletal muscle. *Science and Sports*, 33(3), 169–175.
- [152] Nikolaidis, M. G. ve Jamurtas, A. Z. (2009). Blood as a reactive species generator and redox status regulator during exercise. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 490(2), 77–84.
- [153] Korivi, M. vd. (2012). Ginsenoside-Rg1 protects the liver against exhaustive exercise-induced oxidative stress in rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1-9.
- [154] Pou, S., Nguyen, S. Y., Gladwell, T., ve Rosen, G. M. (1995). Does peroxynitrite generate hydroxyl radical? *BBA - General Subjects*, 1244(1), 62-68.
- [155] Galdino, G. S., Cortes, S. F., Duarte, I. D. G., ve Perez, A. C. (2010). Involvement of the nitric oxide/CGMP/KATP pathway in antinociception induced by exercise in rats. *Life Sciences*, 86(13–14), 505–509.

- [156] Oláh, A. *vd.* (2015). Cardiac effects of acute exhaustive exercise in a rat model. *International Journal of Cardiology*, 182(C), 258–266.
- [157] Poveda, J. J. *vd.* (1997). Contribution of nitric oxide to exercise-induced changes in healthy volunteers: Effects of acute exercise and long-term physical training. *European Journal of Clinical Investigation*, 27(11), 967–971.
- [158] Hendrich, A. B. (2006). Flavonoid-membrane interactions: Possible consequences for biological effects of some polyphenolic compounds. *Acta Pharmacologica Sinica*, 27(1), 27–40.
- [159] Louajri, A., Harraga, S., Godot, V., Toubin, G., Kantelip, J. P., ve Magninc, P. (2001). The effect of Ginkgo biloba extract on free radical production in hypoxic rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 24(6), 710–712.
- [160] Yallapragada, P. R. ve Velaga, M. K. (2015). Effect of ginkgo biloba extract on lead-induced oxidative stress in different regions of rat brain. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 34(2), 161–173.
- [161] Chávez-Morales, R. M., Jaramillo-Juárez, F., Posadas Del Río, F. A., Reyes-Romero, M. A., Rodríguez-Vázquez, M. L., ve Martínez-Saldaña, M. C. (2011). Protective effect of Ginkgo biloba extract on liver damage by a single dose of CCl<sub>4</sub> in male rats. *Human and Experimental Toxicology*, 30(3), 209–216.
- [162] Sakr, S. A., Mahran, H. A., ve Abdel-Maksoud, A. M. (2011). Suppressive effect of ginkgo biloba extract (Egb761) on topsin induced ovarian toxicity and oxidative stress in albino rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(4), 46–54..
- [163] Bing, Y. ve Zhaobao, W. (2010). Effects of Ginkgo biloba extract on free radical metabolism of liver in mice during endurance exercise. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines: AJTCAM*, 7(4), 291–295.
- [164] Şener, G. *vd.* (2005). Ginkgo biloba extract ameliorates ischemia reperfusion-induced renal injury in rats. *Pharmacological Research*, 52(3), 216–222.
- [165] Davies, K. J. A., Quintanilha, A. T., Brooks, G. A., ve Packer, L. (1982). Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 107(4), 1198–1205.
- [166] Aydin, C., Ince, E., Koparan, S., Cangul, I. T., Naziroglu, M., ve Ak, F. (2007). Protective effects of long term dietary restriction on swimming exercise-induced oxidative stress in the liver, heart and kidney of rat. *Cell Biochemistry and Function*, 25(2), 129–137.