



**OBEZİTE HASTALARINDA EGZERSİZ
ÖNCESİ VE SONRASI OKSİDAN VE
ANTIOKSİDAN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Suzan A. MOHAMMED AMEEN

**Danışman: Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN
İkinci Tez Danışman: Prof. Dr.Nuri BAKAN**

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Ana Bilim Dalı
2022**

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**OBEZİTE HASTALARINDA EGZERSİZ ÖNCESİ VE SONRASI OKSİDAN VE
ANTIOKSİDAN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Investigation of Oxidant and Antioxidant Levels Before and After Exercise in
Obesity Patients)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Suzan A. MOHAMMED AMEEN

Danışman: Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN
İkinci Tez Danışman: Prof. Dr. Nuri BAKAN

Erzurum
Şubat, 2022



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Graduate School of Natural and
Applied Sciences

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

OBEZİTE HASTALARINDA EGZERSİZ ÖNCESİ VE SONRASI OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Prof.Dr.İlhami GÜLÇİN danışmanlığında, Suzan A.MOHAMMEDAMEEN tarafından hazırlanan bu çalışma, 04/02/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Biyokimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof.Dr.Hasan ÖZDEMİR Aslı Islak İmzalıdır.

Atatürk Üniversitesi

Danışman: Prof.Dr.İlhami GÜLÇİN Aslı Islak İmzalıdır.

Atatürk Üniversitesi

Jüri Üyesi: Prof.Dr.Halis ŞAKİROĞLU Aslı Islak İmzalıdır.

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi

Jüri Üyesi: Doçent. Dr.Mine AKSOY Aslı Islak İmzalıdır.

Atatürk Üniversitesi

İkinci Tez Danışmanı Prof.Dr. Nuri BAKAN Aslı Islak İmzalıdır.
Atatürk Üniversitesi Enstitü Yönetim Kurulunun
....../....../.... tarih ve
sayılı kararı.

Butezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğinin onaylarım.

Prof.Dr. Saltuk Buğrahan CEYHUN

Enstitü Müdürü

Aslı Islak İmzalıdır.

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN danışmanlığında sunulan “Obezite Hastalarında Egzersiz Öncesi ve Sonrası Oksidan ve Antioksidan Seviyelerinin Araştırılması” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	18	30
Kuramsal Temeller	15	30
Materyal ve Yöntem	11	35
Bulgular	10	20
Tartışma	13	20
Tezin Geneli	15	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanları
Suzan A Mohammed AMEEN	Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN
	Prof. Dr.Nuri BAKAN (Eş danışman)
4.2.2022	4.2.2022
İmza:Aslı Islak İmzalıdır.	İmza:Aslı Islak İmzalıdır.

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmanın deneysel kısmı Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Öncelikle çalışmalarında her zaman bana her türlü yardım ve desteği sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Türkiye Bilimler Akademisi, Asli Üyesi değerli hocam Sayın Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN'e ve ortak danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nuri BAKAN'a çok teşekkür ederim. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı başkanı Sayın Prof.Dr. Ebubekir BAKAN ve Tıp Fakültesi dekanı Sayın Prof.Dr. Fatih ALBAYRAK'a çok teşekkür ederim. Deneysel işlemlerin yapılması sırasında her türlü yardımlarını esirgemeyen başta Arş. Gör. Neslihan YÜCE ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı çalışanlarının tümüne teşekkür ederim. Ayrıca Fen Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Turgay ŞİŞMAN'a ve Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Semra KARACA'ya, Biyokimya Anabilim öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Ö. İrfan KÜFREVİOĞLU'na ve Sayın Prof. Dr. Hasan ÖZDEMİR'e, bana her zaman destek olan aileme ve her türlü maddi manevi destek sağlayan abim Mehmet BAYATLI'ya sonsuz teşekkür ederim.

Suzan A. MOHAMMED AMEEN

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

OBEZİTE HASTALARINDA EGZERSİZ ÖNCESİ VE SONRASI OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Suzan A.MOHAMMED AMEEN

Danışman: Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN

İkinci Tez Danışman: Prof. Dr. Nuri BAKAN

Amaç: Bu çalışmanın birincil amacı, obezite ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin farklı bir obez ve kontrol grubu kullanılarak incelenmesidir. Obezite hastalarında uzun süreli egzersizin oksidatif stresi ne ölçüde değiştirdiğini incelemek ise çalışmamızın ikinci amacıdır.

Yöntem: Bu çalışmaya 43 yetişkin obez ve 40 sağlıklı birey olmak üzere toplam 83 kişi dâhil edilmiştir. 43 obezite hastasının egzersiz öncesi ve sonrası toplam 86 numunesi ve 40 sağlıklı kontrol grubunda serum MDA konsantrasyonu ve antioksidan enzim aktiviteleri incelenmiştir.

Bulgular: Obezite hastalarının serum numunelerine ait ortalama CAT aktivitesi (124.08 ± 24.30 U/mL) kontrol grubuna (96.26 ± 43.31 U/mL) göre yüksek bulunmuştur ($p=0.007$). Obezite hastalarının egzersiz öncesi CAT aktivitelerinin (124.08 ± 24.30 U/mL) egzersiz sonrasında düştüğü görülmüştür (102.54 ± 46.12 U/mL, $p=0.012$). Obezite hastalarında serum MPO aktiviteleri (7.08 ± 3.02 U/L) kontrol grubuna (17.53 ± 8.32 U/L) nazaran yüksek bulunmuştur ($p=0.003$). Obezite hastalarında üç aylık egzersiz sonrasında MPO aktivitesinin (10.54 ± 5.37 U/L) egzersiz öncesine (7.08 ± 3.02 U/L) göre arttığı görülmüştür ($p=0.008$). Obez grupta serum SOD aktiviteleri (36.87 ± 3.63 U/mL) kontrol grubunkinden (38.33 ± 1.31 U/mL) düşük bulunmuştur ($p=0.039$). Obez hasta grubunda egzersiz sonrası serum SOD aktivitelerinde hafif bir yükselme (36.87 ± 3.63 U/mL'den 37.51 ± 2.62 U/mL'ye) görülmüştür ($p=0.386$). Obez hasta grubunda egzersiz öncesi serum GPx aktivitesi (495.88 ± 93.17 U/L), egzersiz sonrasında (372.59 ± 66.17 U/L) değişmemiştir ($p=0.356$). GPx aktiviteleri bakımından, obez grup (495.88 ± 93.17 U/L) ve kontrol grubu (563.59 ± 15.38 U/L) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0.262$). Obezite hastalarının PON aktivitesi (155.96 ± 10.18 U/mL) kontrol grubunun PON aktivitesinden (233.55 ± 83.87 U/mL) düşük bulunmuştur ($p=0.043$). Obezite hastalarında üç aylık egzersizin serum PON aktivitesinde hafif bir yükselmeye sebep olduğu, fakat bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p=0.577$). ARE enzimi bakımından obez grup ve kontrol grubu karşılaştırmasında ARE aktivitesinin obez grupta (279.47 ± 57.24 U/mL) kontrol grubuna (180.91 ± 50.26 U/mL) nazaran yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.011$). Obezite hastalarında üç aylık egzersizin serum ARE aktivitesinde artışa neden olduğu görülmüştür ($p=0.014$). Serum ARE aktivitesi egzersiz öncesinde 279.47 ± 57.24 U/mL iken egzersiz sonrasında 386.51 ± 22.47 U/mL olarak bulunmuştur ($p=0.014$). MDA ile ilgili sonuçlar incelendiğinde, obezite hastalarında egzersiz öncesi ($9.81 \pm 3.38 \mu\text{M}$) ve sonrası ($12.15 \pm 4.47 \mu\text{M}$) ortalama MDA konsantrasyonu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0.143$) ($5.45 \pm 2.97 \mu\text{M}$) göre yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.0001$).

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışmada obezite hastalarında egzersiz sonrası SOD, GPx ve PON enzimlerinin aktivitesinde ve MDA konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik olmazken (p değerleri sırası ile: $p=0.386$; $p=0.356$; $p=0.577$), CAT aktivitesinde egzersiz sonrasında azalma ($p=0.012$) ve ARE aktivitesinde artış ($p=0.014$) gözlenmiştir. Obezite hastaları ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında bu iki grup arasında sadece serum GPx aktivitesinde bir değişiklik görülmemiş ($p=0.262$); obez grupta kontrol grubuna göre serum CAT, ARE ve MDA değerleri yüksek bulunmuş (p değerleri sırası ile $p=0.007$; $p=0.011$; $p=0.0001$); serum MPO, SOD ve PON değerleri ise düşük bulunmuştur (p değerleri sırası ile $p=0.003$; $p=0.039$; $p=0.043$). Bu çalışma sonucunda obezitenin oksidatif strese neden olduğu ve egzersiz ile bu oksidatif stresin azaltılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, egzersiz, oksidan, antioksidan, oksidatif stres

Şubat 2022, 84 sayfa

ABSTRACT
MASTER THESIS
**INVESTIGATION OF OXIDANT AND ANTIOXIDANT LEVELS BEFORE AND
AFTER EXERCISE IN OBESITY PATIENTS**

Suzan A. MOHAMMED AMEEN

Supervisor: Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN

Co-supervisor: Prof. Dr. Nuri BAKAN

Purpose: The primary aim of this study was determine the relationship between obesity and oxidative stress using a different obese and control group. The second aim of our study is to examine the extent to which long-term exercise changes oxidative stress in obesity patients.

Method: A total of 83 people, 43 of whom are obese adults and 40 healthy individuals, were included in this study. Serum MDA concentration and antioxidant enzyme activities of 43 obese patients before and after exercise were investigated in a total of 86 and 40 healthy control groups.

Results: The mean CAT activity of the serum samples of obesity patients (124.08 ± 24.30 U/mL) was higher than control group (96.26 ± 43.31 U/mL) ($p=0.007$). It was observed that pre-exercise CAT activities (124.08 ± 24.30 U/mL) of obesity patients decreased after exercise (102.54 ± 46.12 U/mL, $p=0.012$). In obesity patients, serum MPO activities (7.08 ± 3.02 U/L) were found to be higher than that of control group (17.53 ± 8.32 U/L) ($p=0.003$). It was observed that MPO activity (10.54 ± 5.37 U/L) increased after three months of exercise in obesity patients compared to pre-exercise (7.08 ± 3.02 U/L) ($p=0.008$). Serum SOD activities in the obese group (36.87 ± 3.63 U/mL) were found to be lower than those of the control group (38.33 ± 1.31 U/mL) ($p=0.039$). A slight increase in serum SOD activities (from 36.87 ± 3.63 U/mL to 37.51 ± 2.62 U/mL) was observed after exercise in the obese patient group ($p=0.386$). In the obese patient group, pre-exercise serum GPx activity (495.88 ± 93.17 U/L) did not change after exercise (372.59 ± 66.17 U/L) ($p=0.356$). There was no statistically significant difference between the obese group (495.88 ± 93.17 U/L) and the control group (563.59 ± 15.38 U/L) in terms of GPx activities ($p=0.262$). The PON activity of the obesity patients (155.96 ± 10.18 U/mL) was found to be lower than the PON activity of the control group (233.55 ± 83.87 U/mL) ($p=0.043$). It was found that three months of exercise caused a slight increase in serum PON activity in obesity patients, but this increase was not statistically significant ($p=0.577$). In the comparison of the obese and control groups in terms of ARE enzyme, ARE activity was found to be higher in the obese group (279.47 ± 57.24 U/mL) compared to the control group (180.91 ± 50.26 U/mL) ($p=0.011$). It was observed that three months of exercise caused an increase in serum ARE activity in obesity patients ($p=0.014$). While serum ARE activity was 279.47 ± 57.24 U/mL before exercise, it was found to be 386.51 ± 22.47 U/mL after exercise ($p=0.014$). When the results related to MDA were examined, no significant difference was found between the mean MDA concentration before ($9.81 \pm 3.38 \mu\text{M}$) and after ($12.15 \pm 4.47 \mu\text{M}$) exercise in obesity patients ($p=0.143$). However, MDA concentration in the obese group ($9.81 \pm 3.38 \mu\text{M}$) was higher than that of the control group ($5.45 \pm 2.97 \mu\text{M}$) ($p=0.0001$).

Conclusion: In this study, while there was no significant change in the activity of SOD, GPx and PON enzymes and MDA concentration after exercise in obesity patients (p values, respectively: $p=0.386$; $p=0.356$; $p=0.577$), CAT activity decreased after exercise ($p=0.012$) and an increase in ARE activity ($p=0.014$) were observed. When the obesity patients and the healthy control group were compared, there was no change in serum GPx activity between these two groups ($p=0.262$); Serum CAT, ARE and MDA values were found to be higher in the obese group compared to the control group (p values, respectively, $p=0.007$; $p=0.011$; $p=0.0001$); serum MPO, SOD and PON values were found to be low (p values, respectively, $p=0.003$; $p=0.039$; $p=0.043$). As a result of this study, it was concluded that obesity causes oxidative stress and this oxidative stress can be reduced with exercise.

Keywords: Obesity, exercise, oxidant, antioxidant, oxidative stress

February 2022, 84 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	xi
GİRİŞ.....	1
Obezite Nedir?	1
Obezitenin Gelişimini Etkileyen Faktörler	1
Obezitenin Sınıflandırılması	2
Obezitenin Neden Olduğu Hastalıklar	2
Obezitenin Etiyolojisi.....	3
Obezite Epidemiyolojisi.....	4
Dünyada Obezite	4
Türkiye’de Obezite.....	5
Obezitenin Tedavisi	5
Obezitenin diyetle tedavisi.....	6
Obezitenin ilaçla tedavisi	7
Egzersiz	7
Obezite ile Egzersiz İlişkisi.....	9
Oksidatif Stres, Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri	10
ROS Kaynakları	11
Serbest Radikal Oluşturan Mekanizmalar.....	14
ROS’nin Biyolojik Etkileri	16
Normal vasküler çap düzenlemesinde ROS'nin rolü.....	16
Oksijen algılamada ROS'nin rolü.....	17
Bağışıklık sisteminde ROS’ nin rolü	17
İskelet kası fizyolojisinde ROS' nin rolü.....	18

ROS'nin zararlı etkileri	18
ROS Analiz Yöntemleri	22
Oksidatif Stres	23
Redoks homeostazı.....	24
Oksidatif stres ve hastalıklar	25
Antioksidan Savunma Sistemleri	25
Antioksidanların tarihçesi	26
Antioksidan etki ve savunma sistemi	27
Antioksidan etki seviyeleri.....	27
Antioksidan Türleri	28
Endojen ve ekzojen antioksidanlar	28
Enzimatik antioksidanlar.....	28
Enzimatik olmayan antioksidanlar	29
Amaç ve Kapsam	30
KURAMSAL TEMELLER.....	32
MATERYAL VE YÖNTEM	34
Etik Kurul Onayı	34
Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
Kullanılan Cihazlar	34
Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması.....	34
Süperoksit dismutaz SOD tayini için kullanılan çözeltiler	34
Glutasyon peroksidaz (GPx)enzimi tayini için kullanılan çözeltiler.....	35
Malondialdehit (MDA) enzimi tayini için kullanılan çözeltiler	35
Katalaz (CAT)enzimi aktivite tayininde kullanılan çözeltiler	36
Miyeloperoksidaz (MPO) enzim aktivite tayininde kullanılan çözeltiler	36
Paraoksonaz (PON) enzim aktivite tayininde kullanılan çözeltiler	36
Arilesteraz (ARE) enzim aktivite tayininde kullanılan çözeltiler	36
Enzim aktivite ölçüm yöntemleri	36
İstatistiksel Analiz.....	39
Gurupların seçimi.....	39
Uygulanan yaklaşım ve yöntemler.....	40
Araştırmanın Uygulama Yerleri.....	40
Çalışma Tasarımı ve Yönteminin Ayrıntıları.....	40
Egzersiz ve Diyet Protokolü	40
Örnek Toplanması ve Dışlama Kriterleri	40

Kan Örneđi Alım Prosedürü.....	41
Çalışma Verilerinin Toplanması ve Kaydedilmesi	41
ARAŞTIRMA BULGULARI	42
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	68
EK-1. Etik Kurul Onayı	68
ÖZGEÇMİŞ.....	70



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yetişkinlerde Obezitenin Vucut Kitle İndeksi (VKİ)'ne Göre Uluslararası Sınıflandırılması.....	2
Tablo 2. Obezitenin Yol Açtığı Hastalıklar	3
Tablo 3. Sağlık Hedefi ve Önerilen Haftalık Fiziksel Aktivite Süresi	10
Tablo 4. Reaktif Oksijen (ROS) ve Azot (RNS) Türleri	11
Tablo 5. ROS ve RNS'inin Ekzojen ve Endojen Kaynakları	12
Tablo 6. Serbest Radikallerin Etkilediği Hücresel Moleküller	19
Tablo 7. Obezite ve Kontrol Grubuna Ait Demografik Veriler.....	42
Tablo 8. Obezite Hastalarında (Egzersiz Öncesi, Egzersiz Sonrası) ve Kontrol Grubunda Oksidatif Stres Belirteçleri ve Antioksidan Enzimler	42
Tablo 9. Obezite Hastalarının Egzersiz Öncesi ve Egzersiz Sonrası Gruplarının Antioksidan Enzimi Aktiviteleri.....	43
Tablo 10. Obezite Hastalarının Egzersiz Öncesi ve Kontrol Grubunun Antioksidan Enzim Aktiviteleri.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Obezitenin tedavisi için temel ilkeler.....	6
Şekil 2. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) genel oluşum mekanizması.....	15
Şekil 3. Doymamış yağ asitlerinden MDA oluşum basamakları	20
Şekil 4. Serbest radikaller ve diğer reaktif ara türlerinin analiz yöntemleri.....	23
Şekil 5. Obezite hastalarında (egzersiz öncesi, egzersiz sonrası) ve kontrol grubunda CAT aktiviteleri.....	44
Şekil 6. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol gruplarında MPO aktiviteleri	44
Şekil 7. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol gruplarında ortalama SOD aktivite değerleri.....	45
Şekil 8. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol grubunun GPX aktiviteleri.....	45
Şekil 9. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol gruplarında PON aktiviteleri.....	46
Şekil 10. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol gruplarında ARE aktiviyeleri.....	47
Şekil 11. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol gruplarında MDA konsantrasyonları	47

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

$^1\text{O}_2$	: Singlet oksijen
ARE	: Arilesteraz
BKO	: Bel kalça oranı
BMH	: Bazal metabolizma hızı
CAT	: Katalaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzim İşaretli İmmunosorbent Analizi
ESR	: Elektron Spin Rezonansı
ETZ	: Elektron transport zinciri
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GLC	: Gaz Sıvı Kromatografisi
GPX	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: GlutasyonReduktaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-transferaz
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
IASO	: Uluslararası Obezite Çalışma Birliği
MDA	: Malondialdehit
MONICA	: Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases
MPO	: Miyeloperoksidaz
NADPH	: Nikotinamid Fosfat Dinükleotid
$\text{NO}\cdot$	: Nitrik Oksit Radikali
$\text{O}_2^{\cdot-}$	: Superoksit Radikali
$\text{OH}\cdot$	: Hidroksil Radikali
OS	: Oksidatif Stres
PHGPX	: FosfolipidHidroperoksitGlutasyon Peroksidaz
PON	: Paraoksanaz
RNS	: Reaktif Azot Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Superoksit Dismutaz Enzimi
TAK	: Toplam Antioksidan Kapasite

TAS	: Toplam Antioksidan Kapasite
TOK	: Toplam Oksidan Kapasite
TOS	: Total Oksidan Kapasite
VKİ	: VücutKitleİndeksi
VYY	:Vücut Yağ Yüzdesi
WHO	: World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü
YVK	: Yağsız Vücut Kitlesi



GİRİŞ

Obezite Nedir?

‘Obezite’ kelimesi Latince "fazla gıda tüketen" anlamına gelmektedir ve “obere (obesus)” kelimesinden türemiştir. Obezite, vücutta fazla oranda yağ dokusunun bulunması olarak da tanımlanır (Hammoud *et al.* 2008). Ayrıca obezite vücutta yağ birikimi ile karakterize olmuş multifaktöriyel ve kronik bir hastalıktır (Tarakçı Zora 2016). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obezite sağlığı bozacak şekilde yağ dokusunda anormal veya aşırı yağ birikmesi durumu olarak tanımlamıştır (WHO 2000, Brucks and von Bayern 2020). Klinik olarak yetişkinlerin obez sayılması için vücut kitle indeksi (VKİ) değerinin 30’un üzerinde olması gerekir. Anormal yağ dağılımına sahip olan obezlerde, yağın vücuttaki bölgesel dağılımın iç organlara karşı deri altındaki dikkate almadığı için yetersizdir. Yağın anormal dağılım, obezite ve komorbiditeleri için bir risk faktörüdür. Obeziteye vücutta önemli sistemik değişiklikler eşlik eder (Bruckert 2008).



Obezitenin Gelişimini Etkileyen Faktörler

Obezite hastalığına yol açan birçok etken bulunmaktadır. Bu etkenler arasında aşırı yeme alışkanlığı fiziksel inaktivite, genetik ve metabolik bozukluklar, psikolojik ve hormonal bozukluklar sayılabilir. Günlük hayatımızda yüksek yağ ve karbohidrat içeriğine sahip gıdaların tüketimi obezitenin en büyük nedenlerindendir. Ayrıca yaş ilerledikçe vücut metabolizmasında hızın azalması ile beraber ileri yaşlarda kilo vermek daha zor hâle gelmektedir (Aslan and Attila 2002).

Obezitenin Sınıflandırılması

Obezite, bedendeki yağ kitlesinin yağsız kitleye oranının artmasıyla ve boy uzunluğuna oranla vücut ağırlığının yüksek seviyenin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır. Bu olay çoğunlukla Kg cinsinden beden ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünerek elde edilen verilerine göre sınıflandırılır. Bu bilgilerden elde edilen sonuçlara göre vücut kitle indeksi (VKİ) değeri 18.5 - 24.9 Kg/m² aralığında olanları normal kişiler, 25-29.9 Kg/m² arasında olanları orta kilolu kişiler, 30.0-39.9 Kg/m² arasında olanlar obez ve 40 Kg/m²'ya da üstünde olanlar ise morbid obez olarak adlandırılmaktadır (Mançu Tülek 2018).

Tablo 1. Yetişkinlerde Obezitenin Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'ne Göre Uluslararası Sınıflandırılması

Obezlik şekli	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesişim noktaları
Zayıf	<18,50	<18,50
Orta düzeyde zayıflık	16,00-16,99	16,00-16,99
Hafif düzeyde zayıflık	17,00-18,49	17,00-18,49
Ağır düzeyde zayıflık	<16,00	<16,00
Normal	18,50-24,99	18,50-24,99
Hafif şişman	>25,00	>25,00
Pro-obez	25,00-29,00	25,00-27,49 27,50-29,99
Obez	>30,00	>30,00
1. Derece obez	30,00-34,99	30,00-32,49 32,50-34,99
2. Derece obez	35,00-39,99	35,00-37,49 37,50-39,99
3. Derece obez	>40,00	>40,00

Obezitenin Neden Olduğu Hastalıklar

Obezite önemli bir sağlık problemi olarak yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Obezite çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğu ciddi ve kronik bir sağlık sorunudur ve çok sayıda hastalığa yol açabilir (Langer *et al.* 2005). Obezitenin yol açtığı hastalıkların başında diyabet, hipertansiyon, kronik kalp hastalıkları, kanser (Pınar and Tel 2012) ve karaciğer hastalıklarıdır (Kalan and Yeşil 2010).

Tablo 2. Obezitenin Yol Açtığı Hastalıklar (Kalan and Yeşil 2010)

Obezitenin yol açtığı hastalıklar	Hastalık çeşitleri
Metabolik-Hormonal Komplikasyonlar	Metabolik sendrom Tip 2-diyabet İnsülin direnci Hiperinsülinemi Dislipidemi
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	Serebrovasküler hastalık Tromboembolik hastalık Koroner kalp hastalığı Konjestif kalp yetersizliği
Solunum Sistemi Hastalıkları	Hipoventilasyon sendromu Uyku apnesi
Sindirim Sistemi Hastalıkları	Safra kesesi hastalığı Karaciğer hastalığı Gastroözofajiyal reflü hastalığı
Kanser	Kolon Meme Dişi üreme Safra kesesi Prostat
Mekanik Komplikasyonları	Osteoartrik Artmış karın içi basıncı
Cilt Hastalıkları	
Polikistik Over Sendromu	
Psikososyal Komplikasyonlar	
İmmün Sistem Disfonksiyonu	
Cerrahi Komplikasyonlar	

Obezitenin Etiyolojisi

Obezite etiyolojisini çevresel, kalıtım, sinirsel, biyokimyasal, fizyolojik, kültürel ve psikolojik birçok parametre etkilemektedir (Ergin 2014). Aşırı şişmanlık etiyolojisinde anormal enerji alımı, yetersiz enerji tüketimi, yağ oksidasyonundaki azalma, genetik yatkınlık, ruhsal ve çevresel faktörler, sosyal ve ekonomik sıkıntılar artırmaktadır.

Genetik etkiler bazal metabolizmada bireyden bireye değişkenlik arz etmektedir. Obez olan ebeveynlerin çocuklarının da obez olma ihtimali %80 iken bu risk normal ebeveynlere ait

çocuklarda %15 düzeyindedir. Glikokortikosteroidler, antihipertansifler, antidepresanlar, insülin, progesteron, fenotiazin, siproheptadin, sülfonilüreler, metisergit ve valproik asit gibi ilaçlar aşırı şişmanlık etiyolojisinde önemli rol almaktadır. Obezite hastalarının yaklaşık yüzde 25 ile 30'u depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklara sahip olduğu bildirilmiştir (Baltacı and Tedavi 2008).

Yaşın ilerlemesi ile beraber şişmanlık ortaya çıkar. Bunun en önemli nedenleri metabolizmanın ağırlaşması ve kişinin enerji tüketiminin de azalmasıdır. Günlük enerjinin miktarında sınırlama getirilmediği ve bedensel aktivitenin de artmadığı durumlarda şişmanlık ortaya çıkar (Çelikbağ *et al.* 2019).

Obezite Epidemiyolojisi

Obezite son zamanlarda giderek daha yaygın bir hâle gelmiştir. Geçmişte gelişmiş ülkelerde büyük sorunların biri olan obezite, günümüzde bütün toplumların sorunu hâline gelmiştir (Nguyen *et al.* 2007, Arslan *et al.* 2012). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda obezite sorunun çoğunlukla eğitim düzeyi düşük insanlarda ve kadın bireylerde daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (James *et al.* 2001). Kadınlarda bu oran %22 iken erkeklerde %15 olarak tespit edilmiştir (Molarius *et al.* 1999). Obezite hastalarının yaklaşık %25-30'u psikolojik sorunlara, depresyon veya diğer hastalıklara sahiptir. Obezite teşhisi konulan kişilerde tedaviye başlamadan önce depresyon veya psikolojik tedaviye başlanması gerekmektedir (Ergun and Baltacı 2018).

Dünyada Obezite

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bazı araştırmalarda, Amerikan halkının diğer etnik gruplara göre daha sık obezite sorunları yaşandığı görülmektedir. Diğer taraftan Asya popülasyonları incelediğinde, bu grubun VKİ değerleri beyaz bireylere göre daha düşük olmakla beraber bu kişilerin organ çevresindeki yağ birikimlerine daha yüksek yatkınlığa ve daha düşük VKİ seviyelerine sahip oldukları belirtilmiştir. Ayrıca VKİ için belirtilen standart ortalama, her on yılda kadınlarda 0,5 Kg/m² ve erkeklerde 0,4 Kg/m² yükseldiği belirtilmiştir. Son 40 yılda VKİ verileri ortalama veriler temel alınarak incelendiğinde; VKİ >25 Kg/m² olan yetişkinlerin yüzdesi yıllara göre kadınlarda yüzde 29,8'den yüzde 38'e ve erkeklerde ise yüzde 28,8'den yüzde 36,9'a yükselmiştir. Obezite sıklığının gelecek kuşaklara aktarılma oranının her geçen yıl artmakta ve 2030 yılı itibarıyla dünyadaki yetişkin nüfusun %60'a (3,5 milyar kişi) VKİ'sinin 25 Kg/m² veya daha yüksek olacağı bildirilmektedir (Kovesdy *et al.* 2017). Türkiye'de hareketsiz yaşam ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerden dolayı buna yakın değerler gözlenmektedir. 2017 yılında tamamlanan Türkiye Beslenme ve Sağlık

Araştırması'na göre, 18 yaş üstü yetişkinlerde obezite sıklığı %30 (erkeklerde %20,5, kadınlarda %41), morbid obezite sıklığı %2,9 (erkeklerde %0,7 kadınlarda %3)'dur (Kovesdy *et al.* 2017).

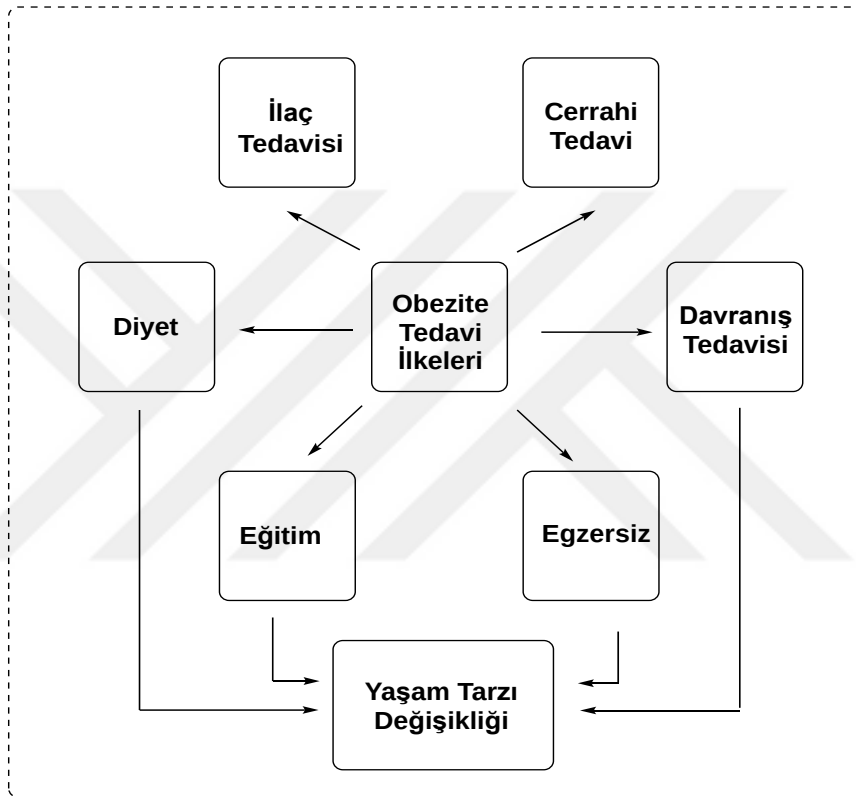
Türkiye'de Obezite

Bu bağlamda Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı 2011-2014 kapsamında obezite ile ilgili topluma yönelik farkındalık eğitim çalışmaları yürütülmüştür. 2010 yılında başlatılan "Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı"nın 2018-2023 versiyonu hâlen yürütülmektedir (Sağlık Bakanlığı 2012). Obezite 21. yüzyılın salgını olarak isimlendirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) rakamlarına göre 2014 yılında 1,5 milyar kilolu ve 640 milyon obezite hastası olmak üzere bu sayı yetişkinlerde 2,1 milyardan fazladır. Obez kişilerin cinsiyete göre 2014 yılında belirlenen yaklaşık yaş standardize sıklığı yetişkin kadınlardan 14,9 yetişkin erkeklerde 10,8'dir. Bu rakamları değerlendirdiğimizde obezite hastalığı riskinin erkeklerde kadınlara göre daha az olduğu ve özellikle erkeklerde fazla vücut ağırlığına sahip olmaya yatkınlığının daha fazla oluşunu söylenebilir (Blaak *et al* 2003).

Obezitenin Tedavisi

Obezite tedavisi bireye özgü olmakla birlikte tedavideki temel hedefler ideal vücut ağırlığına ulaşmak ve bu ağırlığı korumaktır. Ayrıca obeziteyle ilişkili patolojik bulguları hafifletmek ve iyileştirmek, enerji ve besin ögesi gereksinimlerini karşılamak ve ömür boyu devam edecek sağlıklı beslenme alışkanlıkları oluşturmaktır. Bu amaçla enerji içeriği kısıtlı diyetler, artırılmış fiziksel aktivite ve uygun davranış değişiklikleriyle negatif enerji dengesi sağlayan koruyucu tedavi programları önerilmektedir (Kushner *et al* 2018). Tıbbi beslenme tedavisiyle bireysel hedeflere ulaşamadığında ikinci ve üçüncü adım olarak FDA onaylı ilaçlarla yapılan farmakolojik ve endoskopik obezite tedavisi düşünülmekte ancak bu yöntemlerin güvenilirlikleri üzerindeki ciddi tartışmalar devam etmektedir (Chang *et al.* 2014, Yanovski *et al.* 2014). Bu nedenle obezitenin önlenmesi ve tedavisinde daha güvenilir ve etkili alternatif doğal tedavi yöntemleri keşfetmeye şiddetle ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaç doğrultusunda diyet fitokimyasalları, adipoz dokunun gelişimini baskılayabilme, preadipozitlerin farklılaşmasını inhibe edebilme, lipolizi uyarabilme, mevcut adipozitlerin apoptozunu indükleyebilme ve böylece yağ dokusu kütesini azaltabilme; iştahı baskılayarak ve enerji alımını azaltarak ağırlık yönetimine katkıda bulunabilme özellikleri bakımından araştırılmaktadır (González-Castejón and Rodríguez-Casado 2011).

Obezitede tedavisi etiyopatogeneze göre düzenlenir. Basit obezitede yaklaşım; beslenme ve fizik aktivitesinin düzenlenmesi, davranış modifikasyonu, ilaç ve cerrahi tedavi şeklinde sıralanır (Jakicic *et al.* 1993, Bjorntorp *et al.* 2002). Obezitenin temel tedavi yöntemlerinden biri obezite kişilerde obezitenin ilerlemesi ile ileride yol açabileceği sıkıntı ve hastalıklar hakkında bilgi verilmesi ve hastayı önce psikolojik olarak hazırlamak ve hastanın motivasyonunun yüksek tutulmasıdır. Obezite hastalarını en fazla etkileyen bulgular arasında depresyon ve uykusuzluğun olduğu bilinmektedir. Bunun yanında ailenin uyarılması obezite tedavisinin düzgün bir şekilde uygulanmasını etkilemektedir (Özel and Özyörük 2007).



Şekil 1. Obezitenin tedavisi için temel ilkeler

Obezitenin diyetle tedavisi

Kişiye ait diyet programı yapılırken temel amaç, kişinin yaş, fizyoloji, cinsiyet durumuna, fiziksel aktivite düzeyine ve beslenme alışkanlığına en uygun olan yönteminin seçilmesine ve yeterli besinlerin sağlanmasına bağlıdır (Sağlam and Güven 2014).

Diyet tedavi etapları;

- Standart davranışçı tedavisi
- Kişinin yaşına göre kalori/günlük diyet durumu.
- Obezite veya obezite riski taşıyan kişilerin düzenli ara öğün alma imkânı
- Düzenli yürüyüş veya fiziksel aktiviteyi artırma

- Doktorlar tarafından yapılan haftalık kilo takibi
- Tüketilen yiyeceklerin düzenli kayıt altına alınması
- Öğün atlamaktan veya öğün atıştırma ile geçiştirmekten kaçınma

Obezitenin ilaçla tedavisi

Obezite hastalığında temel tedavi yöntemi diyet düzenlenmesi, yaşam tarzı değişikliği ve fiziksel aktivitedir. Tüm bu faktörler göz önünde bulundurulmasına rağmen obez kişi kilo veremiyorsa ikinci plan olarak farmakolojik tedavi yöntemlerine geçilir. Buna rağmen hasta kilo veremiyorsa o zaman cerrahi yöntem kullanılmaya başlanır (Kilinç et al 2019). Obezite hastalarında tedavi yöntemlerinden biri olan medikal tedavi yöntemi tercih edilmektedir. Bu tedavi yönteminde hastaya yatırılarak yakın izleme ile ilaç tedavisi uygulanır (Bray et al 1993).

Obezite hastalığında kullanılan ilaçlar (Korkmaz2018)

- Periferik etkili termojenik ilaçlar
- Hormonal ilaçlar
- Santral etkili iştah kesiciler
- Obezitede cerrahi tedavi

Obezite hastalığının medikal ve cerrahi olmak üzere iki tedavi yöntemi vardır. Günden güne bariatik cerrahi tedavi yöntemi artmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri, egzersiz tedavi yöntemi ve ilaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda hasta cerrahi tedaviye yönlendirilmelidir. Ancak bu operasyonların faydası kadar riskleri var ciddi komplikasyonları da olabilir (Aggarwal and Anand 2013, Korkmaz et al 2018)

Egzersiz

Fiziksel tedavi obezite hastalığının etkili yöntemlerinden biridir. Fiziksel aktivite sadece yağ yakımı açısından düşünülmemelidir. Mevcut ağırlığın korunması da önem arz etmektedir. Obezite nedeniyle ortaya çıkabilecek hastalıkların önlenmesi veya iyileştirilmesi oldukça önemlidir. Fiziksel aktivitenin en önemli rollerinden biride obez bireylerin ideal kilolarına ulaşma sürelerinin hızlandırılması yönünden egzersiz programlarına dâhil edilmesidir. Egzersizin diyet programına dâhil edilmesi vücuttaki kas oranının korunması ve yağ yakımının hızlanmasına yol açar (Baltacı et al. 2008). Egzersiz yapmanın sağlık açısından büyük yararları olduğu uzun zaman önce kanıtlanmış bir gerçektir. Egzersiz yapmak genel olarak yaşlanmayı geciktirebilir ve birçok kronik hastalığın hem morbiditesini hem de ölüm oranını önleyebilir veya azaltabilir (Bhat et al. 2015). ABD Hastalık Kontrol ve Önleme

Merkezi, bedensel aktiviteyi “İskelet kasının kasılmasıyla üretilen ve enerji tüketimini bazal seviyenin üzerine çıkaran herhangi bir bedensel hareket” olarak tanımlamıştır. Egzersiz, bedensel yeterliliğin bir veya birden fazla bileşenini geliştirmeyi veya devamlılığını sağlamayı hedefleyen, bedensel aktivitenin bir alt kategorisi olarak tanımlanır. Bedensel aktivite ile egzersizin tanımlamaları arasında birkaç farklılık vardır fakat bu ikisi çoğu çalışmada birbirinden ayrı tutulmamıştır. Ayrıca egzersizin kardiyovasküler hastalıklar, felç, diyabet ve osteoporoz gibi çeşitli kronik hastalıklar üzerinde fayda sağlayabileceği ortaya konulmuştur (Bhat *et al.* 2015). Bu tür hastalıkların risk artışı, uzun yıllar süren hareketsiz yaşam tarzıyla ilişkilidir ve git gide daha fazla insan kronik hastalıklarla mücadele edip kronik hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, hareketsizliği bu tür kronik durumların önemli bir nedeni olarak görmektedir. Aynı zamanda ABD Tıp Enstitüsü (U.S. Institute of Medicine), egzersizi kronik hastalıkların önlenmesine yönelik etkili bir araç olarak değerlendirmektedir (Bhat *et al.* 2015). Dünya sağlık örgütü (WHO) fiziksel aktiviteleri dört ana kategoride sınıflandırmaktadır (WHO 2010):

- Aerobik
- Yitilik,
- Esneklik
- Denge

Dayanıklılık aktivitesi olarak da adlandırılan aerobik aktivite, tempolu yürüyüş, koşma, bisiklete binme, ip atlama ve yüzme olarak sıralanabilir. Yitilik aktivitesi kas gücünü artırmayı amaçlar ve bisiklet ergometresi bu egzersizin en yaygın kullanılan şeklidir. İstatistikler, fiziksel aktivitenin yoğunluk, sıklık, süre ve hacim dâhil olmak üzere net doz-yanıt ilişkileriyle hastalığı modifiye etme konusunda fayda sağladığını ortaya koymaktadır. WHO intensiteyi, aktivitenin gerçekleştirilme hızı veya bir aktiviteyi gerçekleştirmek için gereken çabanın büyüklüğü olarak tanımlamıştır. Orta derecedeki bedensel aktivite, dinlenme yoğunluğunun 3,0-5,9 katında gerçekleştirilen aktiviteyi ifade ederken, kuvvetli bedensel aktivite 6,0 veya daha fazla katında olan aktiviteyi ifade eder. Bu tanımla ilişkili olarak, açık havada yürümek, yürüyüş yapmak veya merdiven çıkmak orta derecede aktivite olarak görülebilir, diğerleri ise kuvvetli aktivite olarak değerlendirilir. WHO haftada 150 dakikalık orta dereceli yoğunlukta aerobik bedensel aktivitenin veya 75 dakikalık kuvvetli yoğunlukta bedensel aktivitenin etkili olacağını; daha yüksek birimlerde veya yoğunluktaki bedensel aktivitelerin ise çok daha büyük fayda sağlayacağını ileri sürmüştür (WHO 2010). Güncel olarak dans, bisiklet, yürüyüş, yoga ve koşu bandı sporları tipik egzersiz biçimleridir ve beyin sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır (Rafferty *et al.* 2017).

Obezite ile Egzersiz İlişkisi

Düzeli yapılan fiziksel aktivitenin sağlık üzerine birçok yararlı etkisi olduğu bilinmektedir. Fakat egzersiz türlerin serbest radikal üretimini artığı, antioksidan sistemi farklı şekillerde etkilediği ve oksidatif stres oluşturduğu, dolayısıyla hücrel hasar meydana getirdiği de bilinmektedir (Packer *et al.* 1997, Akyüz *et al.* 2001, Bloomer and Goldfarb 2004). Fiziksel aktivite serbest radikaller üretimini birkaç yönde artırmaktadır. Genel olarak mitokondri içerisinde gerçekleşen oksijen metabolizmasının serbest radikallerin üretimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Powers *et al.* 1999, Di Meo and Venditti 2001).Tüketilen oksijenin %95-99'u mitokondride elektron transport, sistemi ile suya dönüştüğü, geri kalan %1-5'lik kısmın oksijen tüketimi sırasında mitokondriden sızarak süperoksit radikalleri oluşturduğu belirlenmiştir (Atabek *et al.*2011). Obezite, kişilerin uyguladığı sağlıksız diyet ve bilinçsiz beslenme sonucu ortaya çıkar (Karacabey *et al.* 2009). Obeziteye yol açan en büyük etkenler hızlı yemek alışkanlığıdır. Çünkü hızlı yemek tüketmenin sonucu yağ depolanması hızlanır yağ depolanması hızlandıkça yağ hücrelerinin oluşumu hızlanır (Parlak and Çetinkaya 2007). Obezite sonucu çeşitli sağlık sorunları ortaya çıkmasıyla beraber tedavisi zorunlu hâle gelmiştir. Obezite tedavisinin prensibi, alınan enerji ile harcanan enerjinin dengede tutulması ve bu dengenin sonunda ideal vücut ağırlığının korunması ve obeziteden kurtulmaktır. Obezite tedavisi bir ekip çalışması gerektirmektedir. Bu ekip, klinik psikolog, diyetisyen, spor hekimi, egzersiz uzmanı ve aileden oluşmaktadır (Güler *et al.* 2009). Egzersiz, fiziksel aktivitenin alt sınıfı olarak bilinmektedir. Egzersizin en önemli rollerinden biri kişinin günlük hayatına rutin bir egzersiz alışkanlığı kazandırmak, kas-eklem hareketlerini düzenlemek, vücudu fazla yağdan kurtarmak, metabolik süreçleri yoluna koymak ve vücudun dayanıklılığını artırmaktır. Egzersiz yapmak için genç ve yaşlı farkı yoktur ama yoğun ve şiddetli yapılan egzersizlerin risk faktörleri vardır. Egzersiz programı genelde haftada 25 dakikalık 2 seans, eğer haftada 5 seans yapılacaksa egzersiz süresi 15-25 dakikaya çıkarılmalıdır. Egzersiz genel olarak iki kategoride sınıflandırılır (Çiftçi *et al.* 2006, Karacabey *et al.* 2009);

- Aerobik
- Anaerobik

Kişinin fiziksel aktivitesinde azalma ve ona karşı harcadığı kalori miktarının artmasıyla obezite ortaya çıkar. Obezite alınan fazla kaloriden ziyade alınan kalorinin harcanmasında zorluk çekilmesinden ortaya çıkmaktadır. Kişinin kilo vermek için kalori azaltması yerine orta derecede yapılan egzersizin kilo vermede çok önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (Hagan *et al.* 1986, Katzel *et al.* 1995). Egzersizin, ilaç tedavisi gören obez

kişilerinde tedavisinde bir basamak olması gerekir (Heart *et al.* 2000). Egzersiz, bariyatik cerrahi sonrası aerobik egzersizlerle beraber ağırlık kaldırma egzersizlerinin uygulanması yağsız beden kitlesinin kaybını önlemekte etkili bir metottur. Uluslararası Obezite Çalışma Birliği (IASO) erişkinlerde sağlığın korunmasında ve kronik hastalıkların önlenmesi için kişinin günde en az yarım saat orta derecede egzersiz yapmasını önerilmektedir. Bu şekilde kilo verme veya verilen kilonun korunmasında yetersiz kalınmaktadır. Verilen kilonun korunması için günde en az (60-90 dk) orta veya hafif derecede, obez olmayan kişilerde günde en az (45-60 dk) derecede egzersiz uygulaması gerekmektedir. Çocuklarda bu oranın daha yüksek olması önerilir (Heart *et al.* 2000). Egzersiz ile diyetin kombine bir şekilde uygulanması durumunda etkinliğinin daha da arttığı bildirilmiştir (Mottillo *et al.* 2011). Obezite hastası kişilerde performans kas kuvveti, hareket hızı ve saptanan performans düşüklüğünden sorumludur (Biolo *et al.* 2005). Dayanıklılık aerobik egzersizlerle artırılır. Düzenli olarak kardiyak fonksiyonları restore ederek kolesterol kan şekeri düzeyini artırır (Zorba *et al.* 2011).

Tablo 3. Sağlık Hedefi ve Önerilen Haftalık Fiziksel Aktivite Süresi (Akyol *et al.* 2018)

Sağlık Hedefi	Önerilen haftalık fiziksel aktivite süresi (Dk)
Sağlıklı yaşam, sağlığı sürdürme ve iyileştirme	150
Sağlıklı bireylerin kilo almasını önleme	150-250
Klinik olarak anlamlı kilo kaybı (%5'den fazla)	225-420
Zayıfladıktan sonra kilo koruma	200-300

Oksidatif Stres, Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri

Dış orbitallerinde bir yada daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan, reaktif molekül veya atomlara serbest radikal denilir (Halliwell *et al.* 1987). Oldukça kısa ömürlü ve reaktif olan serbest radikaller, eşleşmemiş elektron bulundurdıklarından dolayı diğer moleküllerle kolaylıkla etkileşebilirler (Valko *et al.* 2007) ve çevrelerinde bulunan diğer elektronları koparıp, yapılarını destabilize edebilir (Uysal *et al.* 1998), Serbest radikaller elektriksel olarak pozitif veya negatif yüklere sahip olabilirler (Castaner *et al.* 1990, Khaira *et al.* 2011). Doğrudan hücre zarı yapısının bozulması, emilim ve salgılama işlevlerinin kaybolması ve hatta hücre ölümüne yol açabilir (Nagane *et al.* 2013). Bu radikaller, oksidan veya redüktant olarak işlev görerek hücrelerde tek bir elektronun kaybedilmesi veya alınması yoluyla üretilirler (Valko *et al.* 2007). Serbest radikaller veya reaktif türler genel olarak reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen türlerini (RNS) adlandırılırlar (Halliwell and Gutteridge 2015,

Valko *et al.* 2007, Göçer 2014). ROS ve RNS üretimi sadece zarar verici etkilerinin tespiti ile sınırlı değildir. Bunlar aynı zamanda organik moleküllerden enerji eldesi, bağışıklık savunması ve sinyal süreçlerine de katılır (Venkataraman *et al.* 2013). RONS, serbest radikal olmayıp reaktif olan oksijen ve azot türleri de bulunmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Reaktif Oksijen (ROS) ve Azot (RNS) Türleri (Gulcin 2020)

Reaktif oksijen türleri		Radikal olmayan oksijen türleri	
Hidroksil radikali	HO·	Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂
Süperoksit radikali	O ₂ ⁻	Singlet oksijen	¹ O ₂
Hidroperoksit radikali	HOO·	Ozon	O ₃
Lipid radikali	L·	Lipid hidroperoksit	LOOH
Lipid peroksil radikali	LOO·	Hipoklorit	HOCl
Peroksil radikali	ROO·	Peroksinitrit	ONOO ⁻
Lipid alkoksil radikali	LO·	Diazottrioksit	N ₂ O ₃
Azotdioksit radikali	NO ₂ ·	Nitröz asit	HNO ₂
Nitrikoksit radikali	NO·	Nitril klorür	NO ₂ Cl
Nitrosil katyon	NO ⁺	Nitroksilanyon	NO ⁻
Tiyol radikali	RS·	Peroksinitröz asit	ONOOH
Protein radikali	P·	Azotoksit	N ₂ O

ROS'lerin çeşitli kanserojen özellikler de içerdikleri bilinmekle birlikte normal hücre işleyişi için fonksiyonel ROS konsantrasyonları gerekli olabilir ve ROS'un bitki ve hayvan büyümesine dahil olduğu da kabul edilmektedir.

ROS Kaynakları

Hücre, hem ekzojen hem de endojen kaynaklardan farklı ROS'ne maruz kalabilir (Kohen and Gati 2000). Bu şekilde protein ve enzimlerde hasara uğrayabilir (Halliwell and Gutteridge 2015). Oksijen molekülünün toksisitesi bazen faydalıdır ve örneğin hiperbarik oksijen terapisinde olduğu gibi terapötik bir yardımcı olarak kullanılır (Roth and Weiss, 1994). Diğer taraftan Ozon (O₃) zararlı UV-C ışınlamasının giderilmesinde çok önemlidir ve üst atmosferdeki varlığı ile son derece önemlidir. Diğer taraftan ise biyolojik dokulara zarar vermektedir (Bhalla *et al.* 1999, Kohen *et al.* 1999). Ozon, bir radikal değildir, keskin kokusu ile karakteriz edilir, akciğere zarar verebilir ve biyolojik bileşenleri doğrudan oksitleyebilen güçlü bir oksitleyici ajan görevi görebilir.

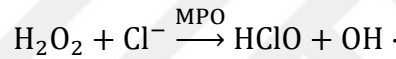
Tablo 5. ROS ve RNS'inin Ekzojen ve Endojen Kaynakları

Egzojenkaynaklar	Endojenkaynaklar
γ -Işınları	Hücreler (Nötrofiller)
UV ışınması	ROS enzimlerinin doğrudan üretimi (NO sentaz)
Ultrason	ROS enzimlerinin dolaylı üretimi (Ksantinoksidaz)
Gıdalar	Metabolizm(Mitakondri)
Kirleticiler	Hastalıklar (Metal bozukluğu, iskemik süreçler)
Toksinler	Bitkiselve hayvansal toksinler

Canlı organizmaların iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyona maruz kalması, ROS'un bir başka önemli ekzojen kaynağını oluşturur (Pentland 1994, Shadyro *et al.* 2002). Hücrenin γ -ışınlarına maruz kalması bir dizi radikal ve radikal olmayan türlerin üretimi ile sonuçlanır. UV radyasyonu ile H_2O_2 'nin hemolitik bölünmesi $OH^\bullet$ radikallerini verir. Egzozu dumanı, sigara dumanı ve birçok NO türevini kapsayan endüstriyel kirleticiler gibi hava kirleticileri, ya ciltle doğrudan etkileşim yoluyla ya da solunum ile organizmaya saldıran ve zarar veren başlıca ROS oluşur (Shadyro *et al.* 2002). Diğer taraftan ilaçlar ve pestisitler de aynı zamanda önemli bir ROS kaynağıdır (Naito *et al.* 1998, Ray *et al.* 2001). Narkotik ilaçlar ve anestezi gazlarının ROS üretimine önemli katkı sağladığı da düşünülmektedir (Chinev *et al.* 1998). Farklı ksenobiyotikler ve kimyasallar *in vivo* olarak da ROS üretir (Elsayed *et al.* 1992). Patojenlerin, bakterilerin ve virüslerin salgınlarında doğrudan salınım yoluyla birçok ROS türünün üretilmesine sebep olmaktadır. Ayrıca fagositler ve nötrofillerin neden olduğu endojen olarak ROS ve RNS'lere sebebiyet verdikleri bilinmektedir.

Oksidanların değer bir ana kaynağı besinlerdir (Kanner *et al.* 2001). Tükettiğimiz gıdanın büyük bir kısmı büyük ölçüde oksitlenir ve peroksitler, aldehitler, okside olmuş yağ asitleri ve geçiş metalleri gibi farklı türlerde oksidan oluşumuna sebep olabilir (Ames *et al.* 1986). Bağırsak yoluna ulaşan yiyecek atıkları, bağırsak yolu mukozasına muazzam bir oksidatif basınç uygular (Srigiridhar *et al.* 2001). Organizmanın ROS'ne maruziyeti ekzojen kaynaklar nedeniyle son derece yüksek olmasına rağmen, endojen kaynaklara maruz kalma organizmadaki her hücrenin yaşam süresi boyunca sürekli bir süreç olması nedeniyle çok daha önemli ve kapsamlıdır (Kohen *et al.* 1999). ATP üretimi için mitokondride oksijenin suya indirgenmesi, su üretmek için 2 elektronun oksijene verilmesiyle gerçekleşir (Fleury *et al.* 2002). Bu işlem sırasında birkaç ana oksijen türevi oluşur. Çoğu durumda mitokondriden hücre içi ortama ROS sızıntısı vardır (Ames *et al.* 1995). Mitokondri, ROS üretiminden ve hücre döngüsü boyunca birçok olaydan sorumlu ana organedir (Richter *et al.* 1995). Mitokondriyal ROS'un muazzam üretimi, mitokondrinin işlevinin bozulduğu ve membran bütünlüğünün zarar gördüğü yaşlanan hücrelerde daha da artar (Brunk and Terman 2002).

Enzimler, başka bir endojen ROS kaynağı olarak davranmaktadır. Çoğu enzim, aktivitelerinin bir yan ürünü olarak ROS üretirken (ksantin oksidaz tarafından süperoksit radikallerinin oluşumu gibi), hidroksilasyondan sorumlu olanlar ve NO· radikalleri veren nitrik oksit sentez gibi ROS üretmek için tasarlanmış bazı enzimler, H₂O₂ üretirler (Shaul *et al.* 2002). Nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve mononükleer hücreler (monositler) dâhil olmak üzere beyaz kan hücreleri ve lenfositler, bakteriler ve diğer istilacılarla savaşma mekanizmalarıyla (Dhalla *et al.* 2000) endojen ROS ve diğer ile sinerjik faktörlerin başlıca üreticileridir (Ginsburg *et al.* 1998). Stimülasyonu takiben, bu hücreler, oksijen tüketiminde yermi kat daha hızlı bir solunum patlamasına maruz kalarak, glukoz kullanımında bir artış ve pentoz fosfat yolu ile NADPH üretimi eşlik eder (Babior *et al.* 2002). NADPH, plazma membrandaki aktifleştirilmiş enzimatik komplekse elektron vericisi olarak hizmet eder. Bu NADPH-oksidaz kompleksi, O₂ molekülünden O₂⁻ üretmek için elektronları kullanır. Bozulmanın ardından, H₂O₂ üretimi, metal aracılı Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksil iyonlarının oluşumuna yol açar. Enzim miyaloperoksidazın (MPO) varlığı MDA hidrojen peroksitler ve klorürler oluşur (Hawkins *et al.* 2001). Ayrıca, arasındaki etkileşim yoluyla HClO üretimine de yol açarlar.



Çok sayıda patoloji ve hastalık durumu, sürekli ROS üretimi için kaynak görevi görür (Gutteridge *et al.* 1995). Literatürde, ROS'un bir hastalığın başlangıç aşaması için önemli olduğu veya seyri sırasında ortaya çıktığı 200'den fazla klinik bozukluk tanımlanmıştır. Birçok kanser türünde (Brown and Bicknell 2001) kalp hastalıklarında, endotel disfonksiyonunda (Aikawa *et al.* 2001), aterosklerozda ve diğer kardiyovasküler bozukluklarda, inflamasyon ve kronik inflamasyonda (Laroux *et al.* 2001), yanıklar (Latha and Babu 2001), bağırsak yolu hastalıkları (Kohen *et al.* 1992), beyin dejeneratif bozuklukları (Jenner *et al.* 1993), diyabet (Elangovan *et al.* 2000, Droge *et al.* 2002), göz hastalıkları (Chiou *et al.* 2001) ve iskemik ve postiskemik (örneğin deri, kalp, beyin, böbrek, karaciğer ve bağırsak yolunda hasar) patolojiler (Canas *et al.* 1999) gibi birçok hastalıkta ROS'nin önemli başlatıcı ve aracı olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Bozulmuş mitokondriyal fonksiyonun bir sonucu olarak ROS üretiminin önemli ölçüde arttığı yaşlanma sürecinde ve embriyonik gelişimin erken aşamaları gibi bazı normal koşullarda da ROS üretilir ve fizyolojik durumun patogenezinde rol oynar (Lee and Wei 2001). Hemokromatozis (Lesnefsky *et al.* 1994), Wilson hastalığı (Karakaya et al 2019) ve birçok organda demir birikimiyle oluşan talasemi (Meral *et al.* 2000) gibi bozulmuş metal metabolizması ile ilişkili diğer patolojik bozuklukların, ROS konsantrasyonunu önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir.

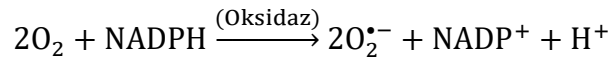
Genellikle hücreler kendilerini ROS hasarına karşı korumak için hücre içi enzimleri kullanabilir ve bunları ROS homeostazını düşük tutmak için kullanabilirken, ROS seviyeleri çevresel stres ve hücre işlev bozukluğu dönemlerinde artar ve vücuttaki hücre hasarı oldukça önemlidir (Lü *et al.* 2010).

Serbest Radikal Oluşturan Mekanizmalar

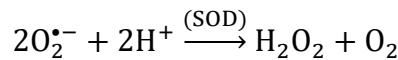
Moleküler oksijen esas olarak, oksidatif fosforilasyon yoluyla adenozintrifosfatın sentezi, elektronların bir molekülden diğerine aktarılması yoluyla hücresel enerji üretiminde kullanılır (Wiggins *et al.* 2009). Moleküler oksijen nispeten reaktif değildir ve zararsız olmakla birlikte daha sonra yüksek reaktif hidroksil radikalini üretecek olan süperoksit anyon ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi ROS'lere kısmen indirgenebilir (Gülçin, 2020).

Serbest radikal, dış yörüngesinde bir süre bağımsız olarak var olabilen eşleşmemiş bir elektronu olan herhangi bir atom veya moleküldür (Halliwell *et al.* 1991). Bu tanım, dış orbitalde eşleşmemiş elektronlara sahip serbest radikallerle sınırlıdır ve tek elektron transferlerini kolaylaştırsalar bile geçiş metalleri gibi eşlenmemiş elektronlara sahip reaktif tür ailesinin tüm üyelerini kapsamaz.

Madde, farklı yerüngelerde negatif yüklü elektronların bulunduğu ve çekirdeğinde pozitif yüklü protonlardan oluşan atomlardan meydana gelir. Dış yörüngesi dolu moleküller, dış yörüngede eşleşmemiş elektronlara sahip moleküllerden daha karardır. Eşlenmemiş elektron, başka bir molekülden bir elektron alabilir, başka bir moleküle birleşebilir başka bir moleküle tamamen bağlanabilir. Bu durum serbest radikalın, diğer moleküllerden elektron alma veya verme ya da onu bu kadar dengesiz kılan diğer moleküllerle bir araya gelme afinitesiden kaynaklanmaktadır (Apak *et al.* 2022). ROS oluşumu, hızlı oksijen alımı, NADPH oksidaz aktivasyonu ve süperoksit anyon radikalının üretilmesiyle başlar.

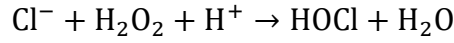


Elektron trsanport zincirinde oksijenden elektron sızıntısı ile süperoksit anyonu radikali (O₂^{•-}) oluşabilmektedir. Süperoksit dismutazlar (SOD) tarafından katalize edilen süperoksitin parçalanması, hidrojen peroksit (H₂O₂) üretir. O₂^{•-} daha sonra SOD tarafından hızlı bir şekilde H₂O₂'ye dönüştürölür (Apak *et al.*, 2022).

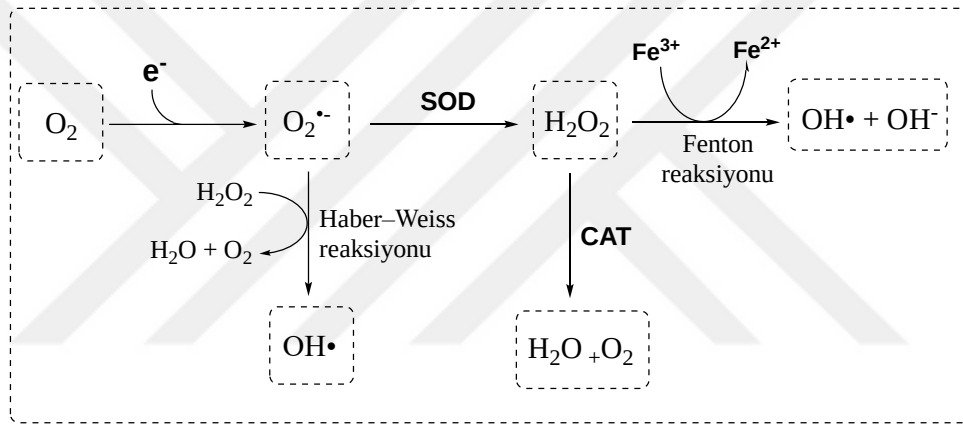
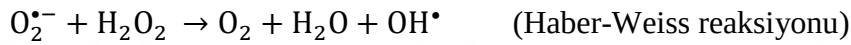
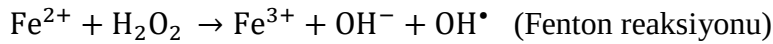


Bu ROS, mikroorganizmanın veya diğer yabancı maddelerin yok edilmesiyle sonuçlanan iki oksijene bağımlı mekanizmadan biri tarafından hareket edebilir. Reaktif türler ayrıca miyeloperoksidaz (MPO)-halojenür-H₂O₂ sistemi tarafından da oluşturulabilir. MPO

enzimi nötrofilsitoplazmik granüllerde bulunur. Her yerde bulunan klorür iyonu varlığında. H_2O_2 , güçlü bir oksidan ve antimikrobiyal madde olan hipokloruza (HOCl) dönüştürülür (Rice-Evans and Burdon 1994).



ROS ayrıca Fenton veya Haber–Weiss reaksiyonları tarafından $O_2^{\bullet-}$ ve H_2O_2 'den üretilir (Rice-Evans, 1994). H_2O_2 yüksek reaktif hidroksil radikalini üretmek için Fenton reaksiyonunda demir (Fe^{2+}) ile kolayca indirgenebilir. Haber-Weiss reaksiyonunda $O_2^{\bullet-}$, demire (Fe^{3+}), hidroksil radikale ve Fe^{2+} üretimine bir elektron verebilir ve bu durumda H_2O_2 daha da azalır (Gülçin and Alwasel, 2022).

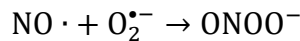


Şekil 2. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) genel oluşum mekanizması

Katalazlar ve peroksidazlar dâhil olmak üzere birçok antioksidan enzim, bu tür ROS üretimini önlemek için H_2O_2 'i detoksifiye eder (Şekil 2). Nitrik oksit sentaz enzimi L-Arginin'den nitrik oksit radikali ($NO^{\bullet}$) gibi reaktif azot türleri (RNS) üretir.



İndüklenebilir bir nitrik oksit sentaz (iNOS), bir $O_2^{\bullet-}$ gidericisi olarak görev yapabilir, sürekli ve bol miktarda $NO^{\bullet}$ üretebilir. $NO^{\bullet}$ ve $O_2^{\bullet-}$ çok güçlü bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOO^-$) üretmek için birlikte reaksiyona girer, dolayısıyla her biri diğerinin etkilerini modüle edebilir. Ne $NO^{\bullet}$ ne de $O_2^{\bullet-}$ güçlü bir oksidan olmamasına rağmen, $ONOO^-$ fazla biyolojik hedeflere saldırabilen güçlü bir oksidandır (Babior *et al.* 1978; Gülçin, 2012).



Peroksinitrit, enzimdeki aromatik amino asit kalıntıları ile reaksiyona girerek aromatik amino asitlerin nitrasyonuna neden olur. Aminoasit kalıntısında böyle bir değişiklik enzimin aktivasyonuna neden olabilir. Ancak nitrik oksit, tümör hücrelerine, çeşitli protozoalara,

mantarlara, helmintlere ve mikobakterilere karşı savunmada önemli ve etkili bir sitotoksik moleküldür (Fowler *et al.* 1987, Diplock *et al.* 1994). Serbest radikallerin diğer reaksiyon kaynakları, siklooksijenasyon, lipooksijenasyon, lipidperoksidasyonu, ksenobiyotik metabolizması ve ultraviyole radyasyonlardır (Van Asbeck *et al.* 1990, Peri *et al.* 2000, Hernandez-Rodriguez *et al.* 2001; Gülçin, 2012). Ayrıca, kirlenmiş içme sularında bulunan halojenlenmiş hidrokarbonlar gibi toksik maddeler ve atmosferik kirleticilerden olan azot oksitler de biyolojik sistemlerdeki oksidatif hasarın başlamasında etkili oldukları bildirilmektedir (Chen and Tappel 1996; Küçük and Gulcin, 2016).

ROS'nin Biyolojik Etkileri

ROS, klasik olarak zararlı etkileriyle bilinmesine rağmen, canlı organizmalardaki normal süreçleri düzenlemede ve sürdürmede kullanılmaktadırlar (Gülçin 2006a, 2006b). ROS ve koruyucu antioksidan sistemler, bir redoks homeostazi durumuna ulaşmak için koordinasyon içinde çalışmak zorundadır. Ayrıca ROS'un vasküler çapı ve normal vasküler hücre fonksiyonunu sürdürme, oksijen mevcudiyetini algılama ve hücrenin hayatta kalması için uygun yanıtları başlatma, etkili bağışıklık tepkisi oluşturma, iskelet kası glikoz alımını düzenlemede olası sinyal molekülleri gibi davranma ve kromatin stabilitesini etkileyerek gen stabilitesini ve transkripsiyonu düzenleme gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde oynadığı roller kanıtlanmıştır (Alfadda and Sallam 2012; Ak and Gülçin, 2008).

Normal vasküler çap düzenlemesinde ROS'nin rolü

Mitokondriyal ROS, özellikle süperoksit anyon ($O_2^{\cdot-}$) ve hidrojen peroksidin (H_2O_2) makaslama stresi gibi faktörlere yanıt olarak normal vasküler fizyolojide rol oynadığı belirtilmiştir (Liu *et al.* 2003; Gülçin, 2009). Vasküler sistemde, insan koroner direnç arterleri üzerinde yapılan bir çalışmada ROS'un esas olarak mitokondriden kaynaklandığı gösterilmiştir. ROS'un mitokondriyal orijini, ROS oluşumunu ve damar çapının mitokondriyal kompleksler ve antioksidanların inhibitörlerinin varlığına cevabını değerlendiren elektro biyofiziksel yöntemler kullanılarak doğrulanmıştır (Liu *et al.* 2003, Go *et al.* 2010). Vasküler sistemde karşılaşılabilecek oksitlenmiş ortama sinyal yanıtında mitokondriyal rolü daha ayrıntılı incelenmiştir. Elde ettikleri sonuçlar, plazmadaki oksitlenmiş ortamın hücresele plazma membranının ve hücre iskeleti proteinlerinin oksidasyonuna yol açtığı belirlenmiştir. Oksitlenmiş proteinler daha sonra hücresele inflamatuvar yanıtı düzenleyen sinyal yollarını başlatarak olan mitokondriyal ROS üretimini uyarar (Go *et al.* 2010) tarafından öne sürülen bir modelde tioredoksin 2 (Trx2) gibi küçük molekül ağırlıklı mitokondriyal proteinlerin koruyucu antioksidan rolü kanıtlanmıştır. Daha önceki çalışmalar, mitokondriyal ROS'a karşı

Trx2 "düzenleyici" redoks sinyal yolunu ortaya koymuştur (Chen *et al.* 2006, Zhang *et al.* 2007). Bu model ile aynı zamanda, orta seviyede ROS miktarının vasküler hücre fonksiyonunun düzenlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Liu *et al.* 2003). Aşırı ROS üretiminin birçok kronik hastalık ile ilintili olduğu, redoks hasarı ve inflamasyonu ile bağlantılı olduğu göstermiştir. Bir taraftan hücrel tepkileri redoks potansiyelindeki değişikliklere bağlayan bu tür çalışmalar, diğer taraftan hücre içi sinyal yollarına bağlantı umut vericidir.

Oksijen algılamada ROS'nin rolü

Oksijen algılama hücre sağlığı için çok önemlidir. Çünkü hücrelerin, sınırlı oksijen kullanılabilirliği beklentisiyle hayatta kalma olasılığını artıracak uyarlanabilir yanıtlar başlatmasına izin verir. Guzy ve Schumacker, elektron transport zincirinin'ninhipoksiye yanıt olarak ROS'u serbest bırakarak bir O₂ sensörü görevi gördüğünü öne sürdü. Hipoksinin neden olduğu salınan ROS, çeşitli fonksiyonel tepkileri tetikleyen sinyal molekülleri olarak hareket eder, bunlar arasında hipoksi ile indüklenebilir faktör-1'in (HIF-1) artan üretimi ve stabilizasyonu bulunur. Bu, en azından normal hücrelerde gösterilmiştir. Nitekim hem HIF-1 hem de ROS için karşılıklı bir düzenleme rapor edilmiştir. Akut hipoksik koşullar altında, mitokondriyal elektron transport zincirinin'nin aşırı ROS üretir. Bu, HIF-1 ekspresyonunun indüksiyonu için gereklidir (Guzy and Schumacker 2006). Bu durum ROS seviyelerinin normalleşmesi ve redoks homeostazının sürdürülmesiyle sonuçlanan adaptif metabolik tepkilere aracılık eder. Benzer şekilde, HIF-1 aktivitesinin hipoksik indüksiyonu, dokulara oksijen verilmesini artıran ve doku hipoksisi sorununu çözen anjiyogenezi uyararak doku O₂ seviyelerinin normalleşmesiyle sonuçlanır. Bununla birlikte, bazı kanser hücrelerinde durum aynı değildir, bunun sebebi hücre dönüşümünün yukarıda açıklanan normal adaptasyonlarda değişikliklere yol açmasıdır. Dolayısıyla anjiyogenez meydana gelse bile, oksijen homeostazının korunmasında daha az etkilidir (Semenza *et al.* 2008).

Bağışıklık sisteminde ROS' nin rolü

ROS, immünolojik savunma sistemi ile ilgilidir. Çevresel patojenlere maruz kalındığında, lokal enflamatuvar ortamda bulunan aktifleştirilmiş fagositlerdeki oksidatif patlamanın bir parçası olarak oluşan ROS üretimi, patojenlere karşı ilk savunma hatlarından birini temsil eder. Hızlı olmasına rağmen, bu doğuştan gelen bağışıklık genellikle kısmen etkilidir. Çünkü belirli patojenfraksiyonları kaçabilir, çoğalabilir ve böylece daha fazla sayıda patojen üretebilir. Kazanılan bağışıklık, fagositözün sonucu olan patojenden türetilen antijenik peptidler ve aktive fagositler tarafından sindirimin T lenfositlerine sunulmasıyla başlatılır.

Sonuç olarak, sonuncusu, verimli ve antijene özgü bir bağışıklık tepkisi oluşturabilen büyük bir immünolojik efektör hücreyi çoğaltarak ve farklılaştırır. Aşırı ROS, aktive fagositler tarafından lokal olarak üretilmeye devam eder ve sonuç olarak T lenfositler içindeki hücre içi sinyal transdüksiyon kaskadlarını güçlendirir ve böylece aktivasyon eşiklerini azaltır (Droge *et al.* 2002).

İskelet kası fizyolojisinde ROS' nin rolü

İskelet kası, oksidatif düzenleme veya oksidatif stres için hedef bir organdır. Çünkü verimli kasılmayı sağlamak için büyük bir enerji kaynağı gerektirir ve sonuç olarak fazla mitokondriyal ROS'a maruz kalma olasılığı yükselir. ROS'nin iskelet kası üretimi, kas kasılması, insülin ve hipoksi dahil olmak üzere çoklu uyaranlarla desteklenir. Normal fizyolojik koşullar altında, antioksidan sistemler iskelet kasında ROS seviyesini kontrol etmesine rağmen, ROS seviyeleri kas antioksidan kapasitesini aşarsa oksidatif stres meydana gelebilir ve bu zararlı fonksiyonel etkilere ortaya çıkabilir (McConell *et al.* 2012). Son araştırmalar, ROS'un kasılma sırasında iskelet kası glikoz alımının düzenlenmesinde sinyal aracı olarak hareket ettiği bildirmektedir. Ancak, bu tür araştırmaların sonuçları, çalışılan modele ve deneysel tasarıma bağlı olarak bir şekilde tutarsız oldukları için dikkatli yorumlanmalıdır (McConell *et al.* 2012, Sandstöm *et al.* 2006, Merry *et al.* 2010). İlginç bir şekilde, kas aktivitesinin son zamanlarda antioksidan savunmayı da etkilediği bildirilmiştir (Berzosa *et al.* 2011). Sağlıklı eğitimsiz erkek deneklerde hem maksimal hem de submaksimal egzersiz dönemlerinden sonra dolaşımdaki toplam antioksidan durum ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerinde akut egzersizin artırılmış etkisi bildirilmiştir (Hatao *et al.* 2006). Yüksek antioksidan enzim aktivitesi çeşitli vücut organlarında da tespit edilmiştir. Bu nedenle, akut veya kronik egzersizin, antioksidan savunma mekanizmalarını artırması ve uzun süreli ağır egzersizin hem hayvanları hem de insanları oksidatif hasara daha dirençli hale getirmesi nedeniyle redoks homeostazının sürdürülmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir (Berzosa *et al.* 2011). Kas kasılması, aynı zamanda ROS üretiminin, immobilizasyondan sonra iskelet kası dokusunda arttığı bildirilmiştir. Hareketsiz deneklerinde kas kütlelerinde büyük kayıplar olduğu bildirilmiştir (Droge *et al.* 2002).

ROS'nin zararlı etkileri

Reaktif oksijen türleri DNA, lipidler ve proteinler de dâhil olmak üzere bütün biyomolekülerde hasara neden olabilir. ROS'un ilk hücresel hedefi DNA'dır ve DNA'da etkili bir hasar oluşturabilir (Guertens *et al.* 2002). Bununla birlikte biyolojik sistemlerde lipidperoksidasyonu başlaması, sonuçta malondialdehit (MDA), F2-izoprostanlar ve 4-

hidroksi2-nonenol (4-HNE) gibi nihai ürünlerin sentezleneceği radikalik zincir reaksiyonlarında başlamasını tetikler (Gülçin 2010). ROS oksidasyona karşı yüksek duyarlılığa sahip DNA bazlarını in vivo oksitleyebilir ve ilk oluşabilecek ürün gözlenebilen oksidasyon ürünü 8-hidroksi-2-deoksiguanozindir. Ayrıca bu bazların oksidasyonu sonucu çekirdek ve mitokondri DNA'larında mutasyonlar ve delesyonlar oluşur (Tablo 6, Rahal *et al.* 2014).

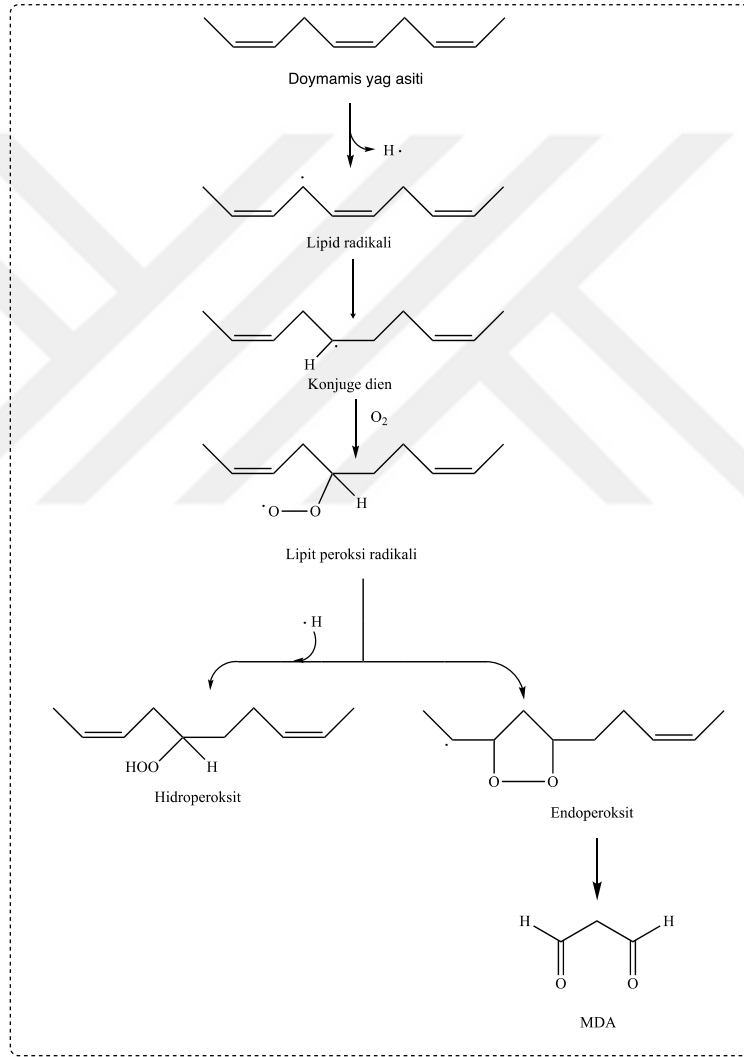
Tablo 6. Serbest Radikallerin Etkilediği Hücresel Moleküller (Akpoyraz and Durak 1995)

Etkilenen bileşikler	Sonuçlar
Kükürt içeren amino asitler	Çapraz bağlanma ve protein denatürasyonu Enzim inhibisyonu Hücre ve organ geçirgenliğinde değişimler
Nükleik asit bazları	Hücre gelişimindeki değişiklikler Mutasyonlar
Karbohidralar	Hücre yüzeyi ve reseptörlerinde değişim
Doymamış lipitler	Yağ asitleri ve kolesterol oksidasyonu
Kofaktörler	Flavin ve nikotinamit içeren kofaktörlerin aktifliğinde azalma Askorbat ve porfirin oksidasyonu
Antioksidanlar	α -Tokoferol ve β -karoten gibi antioksidanların aktifliğinin azalması
Proteinler	Denatürasyon Peptit zincirlerinde kırılmalar
DNA	Baz modifikasyonları Zincirde kırılmalar
Hyaluronik asit	Sinovial sıvının vizkozitesinde değişim

Lipit peroksidasyonu ve malondialdehit (MDA)

Lipit peroksidasyonu, çoklu doymamış lipidlerin oksidatif bozulmasına neden olur. Serbest radikal aracılı enzimatik olmayan oto katalitik bir reaksiyonlar zinciridir ve hücre hasarı çok büyüktür. En yaygın hedefler, biyolojik zarların bileşenleridir. Biyolojik membranlarda lipit peroksidasyonu, siklikendoperoksitler ve aldehitler olmak üzere bir çok toksik ürün tarafından oluşur (Oktan and Şahin 2010, Gülçin, 2011). Oluşan lipid serbest radikalleri ($L^{\bullet}$) ve lipid peroksit radikalleri ($LOO^{\bullet}$) özellikle hücre zarı geçirgenliğini etkileyerek, hücre ölümüyle sonuçlanacak hasarlara neden olur. Bu reaksiyonlar doymamış yağ asitlerinin konjuge çift bağlarından hidrojen atomunun koparılması ile başlar ve MDA oluşumuna kadar uzanır. MDA, farklı mekanizmalarla üretilen, üç karbonlu, düşük moleküler ağırlıklı bir aldehittir (Günay *et al.* 2013). Doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu siklik enoperoksit ve MDA'ya kadar dönüşüm mekanizması Şekil 5'de verilmiştir.

Reaktif türlerin hedefi çoklu doymamış yağ asitlerinin C-C çift bağıdır. Bu çift bağ, C-H bağına zayıflatır ve hidrojenin serbest bir radikal tarafından kolayca koparılmasına izin verir. Daha sonra, bir serbest radikal hidrojen atomunu soyutlayabilir ve bir peroksil radikali üreten oksidasyona maruz kalan bir lipid serbest radikali oluşur. Peroksil radikali, diğer çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek bir elektron çıkarabilir ve bir lipid hidroperoksit ve başka bir lipid serbest radikal üretebilir. Bu süreç bir zincir reaksiyonun olarak devam edebilir (Gençoğlu and Kalkın 2015; Alessio *et al.* 2000; Gülçin *et al.* 2012). Lipid hidroperoksit kararsızdır ve parçalanması malondialdehit ve 4-hidroksi-2-nonenal gibi ürünler verir.



Şekil 3. Doymamış yağ asitlerinden MDA oluşum basamakları (Gülçin, 2012)

Yapılan çalışmalar, MDA'nın potansiyel olarak, en az üç çift bağa sahip yağ asitlerinden oluştuğunu ortaya koymuştur (Tarladgis *et al.* 1960; Wall *et al.* 2014). Bu durumda, MDA üretimi kısmen primer karbonil bileşiklerinin scondar oksidasyonundan kaynaklanmaktadır (Sinnhuber *et al.* 1977; Alessio *et al.* 2000). Prostaglandinlerin sentezinde yer alan endoperoksit amino asitlerin, karbohidratların, demire bağlı oksidatif bozunması ve

gama ışıması ile üretilen serbest radikal ürünlerden kaynaklandığını göstermiştir (Bird and Draper 1984).

Fizyolojik koşullarda oksiradikaller, organizmanın normal düzenleyici seyrinin bir parçasıdır ve hücrel redoks durumu, antioksidanlar tarafından yakından kontrol edilir. Serbest radikallerin seviyeleri arttığında ve hem enzimatik sistemler hem de düşük moleküler antioksidanlar organizmayı korumak için yeterli olmadığında, bu radikaller hücrelere ve özellikle membrana saldırır. Bu süreç, peroksidasyon yoluyla endotele zarar verebilecekleri ve aterosklerotik lezyonu başlatabilecekleri vasküler sistem için özellikle önemlidir (Saw *et al.* 2006).

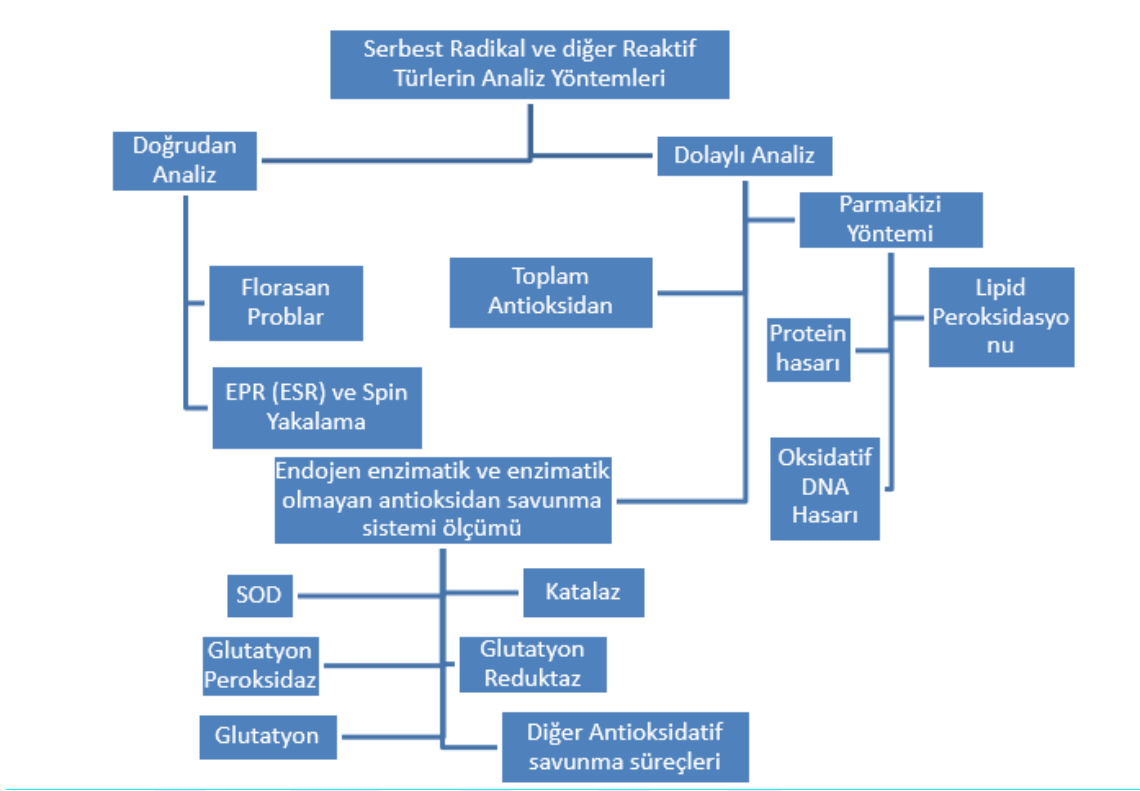
Kanserde lipid peroksidasyonunun rolü iyi bir örnektir. Kanser, düzenleyici genlerdeki çoklu mutasyonların birikiminden kaynaklanır. Bu genetik değişiklikler (Singer *et al.* 1982, Parsons *et al.* 1993) ve ROS'a maruziyetten kaynaklanan DNA'nın kararsızlığı ve DNA replikasyon hatalarının bir sonucudur (Lee *et al.* 1994). MDA lipid peroksidasyonu yoluyla endojen olarak üretilen DNA hasarına ve mutasyonuna potansiyel olarak önemli bir katkı sağlar (Çırak and Dursun 2014). Sağlıklı kontrollere göre daha yüksek serum ve doku MDA düzeylerine sahip kötü huylu beyin tümörlerinde oksidatif stresin arttığını öne sürülmüştür. Böylelikle MDA, malign tümörlerin tanı ve takib belirteçlerden biri olarak kullanılabilir.

Diyabette kalıcı hiperglisemi, protein glikasyonuna veya glukoz oto-oksidasyonuna atfedilen yüksek serbest radikal üretimine neden olabilir (Yegin and Nihat 2019).Yapılan bir çalışmada Tip-2 diyabetiklerde sağlıklı kontrollere göre MDA seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (Wolff and Dean 1987). Araştırmacılar ayrıca koroner kalp hastalığı olan diyabet hastaların, sağlam olanlara göre daha yüksek MDA seviyelerine sahip olduklarını gözlemlenmişlerdir. Kardiyovasküler hastalıkların, hemodiyaliz hastalarında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmasının yanı sıra, serbest radikal aracılı mekanizmalar ve lipidperoksidasyonla da ilişkili olduğunu göstermektedir. Scott tarafından bildirilen bir çalışmada, plazma MDA değerlerinin hemodiyaliz hastalarında yükseldiğini ve kardiyovasküler komplikasyonları olan hemodiyaliz hastalarında daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Son olarak, Alzheimer hastalarında da MDA artışı gözlenmiştir. Merkezî sinir sistemi, yüksek beyin oksijen tüketimi ve ayrıca zengin çoklu doymamış yağ asidi içeriği nedeniyle lipid peroksidasyonuna karşı hassastır; antioksidan enzimler bakımından da nispeten zayıftır Alzheimer hastalarında plazma MDA seviyelerini sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır (Coyle *et al.* 1993, Woods *et al.* 2001).

ROS Analiz Yöntemleri

Serbest radikallerin yarılanma ömrü çok kısadır, bu da onları laboratuarda değerlendirmeyi zorlaştırır. Bununla birlikte, günümüzde oksidatif stresi ölçmek için kullanabilecek farklı yöntemler vardır. Bu yöntemlerin her birinin avantajı ve dezavantajı mevcuttur (Gülçin 2012, 2020). Doğrudan paramanyetik elektron spin rezonansı (ESR) ile serbest radikallerin tespit edilebildiği gibi dolaylı yöntemlerle de daha kararlı ara maddeleri incelenebilmektedir. Serbest radikallerin biyomoleküllere saldırılarıyla oluşan etkinin HPLC, GLC, kolorimetrik testler yoluyla değerlendirilmesi de mümkündür. Antioksidan miktar ölçümleri kolorimetrik, immün veya enzimatik yöntemlerle değerlendirilebilir. Ayrıca doğrudan $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 ve $OH^{\bullet}$ ölçümleri de yapılabilir, ancak bunlar çok reaktif türler olduğundan ölçümleri oldukça zordur (Şekil 6).

ESR, mikromolar aralıkta sabit konsantrasyonlara ihtiyaç duyduğundan *in vivo* kullanımlarda nispeten yetersizdir. *In vivo* örneklerde ESR yöntemi sadece spin yakalama tekniği (Spin trapping technique) ile kullanılabilir. Ancak, toksisitenin esas rahatsızlık olmadığı problemleri durumlarda, ESR kullanımı verimli değildir. Bu gibi sorunların oluşmaması için özellikle *in vivo* uygulamalarda dolaylı yöntemler kullanılmaktadır. Dolaylı yöntemler, genellikle endojen antioksidan savunma sistemlerindeki değişiklikleri değerlendirir veya ROS'un neden olduğu hücresel bileşen hasarını ölçme üzerine uygulanır. Üretilen toplam ROS miktarından ziyade kritik olan ROS'un neden olduğu hasar nedeniyle doğrudan ROS ölçümü yerine ROS'un neden olduğu hasarı belirlemek daha uygun görülmektedir (Poljsak *et al.* 2013).



Şekil 4. Serbest radikaller ve diğer reaktif ara türlerinin analiz yöntemleri

Oksidatif Stres

Metabolizmada serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizlik oksidatif strese olarak tanımlanır. Düşük yoğunluklardaki serbest radikaller, hücrel sınıyalizasyon ve fizyolojik düzenlemelerde önemli bir role sahip olmakla birlikte, yüksek seviyelere, çıktığında hücrede hasarlara neden olabilmektedir. Normal seviyelerdeki oksidatif stresin hamilelerde apoptozu azaltarak doğum kanalını doğuma hazır hale getirmesi gibi bazı faydaları da bulunmaktadır. Ayrıca uygun fiziksel aktivite ve iskemi sırasında biyolojik savunma süreçleri de oksidatif stresle güçlendirilir. Bu nedenle, oksidatif stres “aralarındaki denge kaybı nedeniyle oksidasyonun antioksidan sistemleri aştığı bir durum” olarak tanımlanabilmektedir (Yoshikawa *et al.* 2002; Gülçin 2007).

Oksidatif stres meydana geldiğinde, hücreler, antioksidan enzimleri, transkripsiyon faktörlerini veyapısal proteinleri kodlaması gereken genleri aktive ederek veya susturarak oksidan etkisini azaltmanın yanı sıra dengeyi yeniden sağlamaya çalışır (Schrader and Fahimi 2006). Vücuttaki oksidatif stresin en önemli belirteçlerden biri, oksitlenmiş ve indirgenmiş glutasyon (2GSH/GSSG) arasındaki orandır. Vücutta üretilen ROS seviyesindeki artış DNA'nın yapısını, dolayısıyla proteinleri ve lipidleri değiştirebilir. Bu da çoklu strese bağlı transkripsiyon faktörlerini aktive ederek, inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin oluşumuna neden olabilir (Birben *et al.* 2012) .

Redoks durumu, biyolojik sıvılar, organeller, hücreler veya dokularda bulunan GSSG/2GSH, $NAD^+/NADH$, $Asc^+/AscH^-$ vb. dahil olmak üzere her redoks çiftinin genel indirgeme potansiyeli veya gücünün azalmasıdır. Redoks durumu, sadece bir redoks çiftinin durumunu temsil etmediği gibi, bir hücrenin ortamını da belirler. Bir biyolojik sistemdeki redoks durumu, normal şartlarda daha olumsuz redoks seviyelerine karşı korunur. Yüksek oksidatif stres altında mitokondriyal işlevler bozulur. ATP'nin tükenmesine ve nekrotik hücrelerin ölümüne neden olur (Birben *et al.* 2012).

Biyolojik sistemlerde aşırı ROS oluşumunun yanı sıra enzimatik ve enzimatik olmayan bir antioksidan eksikliği varsa da oksidatif stres oluşabilir (Gülçin 2009). Redoks durumu ve oksidatif stresin nereden kaynaklandığının anlaşılması zor bir süreçtir. Organizmalar üzerindeki etkisi, oksitleyicinin türüne, oluşum yerine ve gücüne, farklı antioksidanların yapısına, işlevine ve onarım sistemlerinin kapasitesine bağlı olarak belirlenir (Schafer and Buettner 2001).

Redoks homeostazi

Oksidan üretiminin büyüklüğü, hızı ve zaman içindeki eliminasyonları arasındaki dengeye bağlı olan Redoks homeostazi, aerobik organizmalar için vazgeçilmez bir gerekliliktir. Redoks homeostazi, ROS üretiminin ve vücut sisteminden eliminasyonun dikkatli bir şekilde düzenlenmesi ile gerçekleşir. Sentez ve detoksifikasyonun önemli ölçüde kontrol edilmesini gerektiren redoks olayının homeostazını ve sinyalini sürdürülmesi hayati öneme sahiptir. Düşük ROS seviyeleri redoks sinyalizasyon olaylarını düzenlediği gibi yüksek dozların hücre toksisitesinden sorumlu olduğu kabul edilir. ROS seviyesini kontrol eden redoks yolunun tıkanması redoks sinyal aktivitelerini, dolayısıyla hücre fizyolojisini etkiler. Sonuç olarak olağan dışı sinyal üretimi, kontrol dışı toksik yan ürün agregasyonu, oksidatif eksiklik ve sitotoksikite olarak ortaya çıkar. Yüksek oksidatif stres seviyeleri, kanser hücrelerinde ROS seviyesinin daha fazla yükselmesine karşı savunmasız hale gelmesine ve antioksidan savunmalarına güçlü bir şekilde bağımlı hale getiren tümöre özgü değişikliklerin oluşmasına neden olur (Panieriet *al.* 2016).

ROS kaynakları ve temizleyiciler normal ve kanser hücrelerinde redoks homeostazının kontrolündedir. Bu durumda normal hücreler, uygun bir redoks dengesini korumak için sürekli ROS üretimini ve eliminasyonunu sağlar. Redoks homeostazının ROS indükleyicileri ve antioksidan inhibitörleri ile birlikte tedavi edilmesiyle bozulması oksidatif stres ve değişken hücre ölümü seviyelerini indükler. Kanser hücreleri, artan antioksidan kapasiteyle dengelenmiş daha yüksek kararlı durumdaki ROS seviyeleri sergiler. Pro-okside edici tedavinin ve antioksidan inhibisyonun beraber kullanımının, ciddi oksidatif strese ve

sitotoksositeye neden olması beklenir. Ayrıca, hepatik yıldız hücreleri, Kupffer hücreleri ve endotel hücreleri gibi oksidatif stresle ilişkili moleküllere muhtemelen daha açık veya daha duyarlı olan birçok hücre türü de mevcuttur. Oksidatif stresin neden olduğu Kupffer hücrelerinde üretilen bir tür sitokin olan TNF- α inflamasyon ve apoptozu artırabilir. Hepatik bir yıldız hücrede oksidatif stresin tetiklediği lipid peroksidasyonu yoluyla kollajenin proliferasyonu ve sentezi indüklenebilir (Sakaguchi *et al.* 2010).

Memelilerde, antioksidan sistemler ile redoks homeostazı korunmaktadır. ROS'un aşırısı üretildiği durumlarda, bu homeostaz da bozularak karaciğer hastalıklarında , diğer kronik ve dejeneratif birçok işlev bozukluklarında önemli rol oynayan oksidatif stresle sonuçlanır (Li *et al.* 2014). Oksidatif stres sadece proteinlerde, lipitlerde ve DNA yapısında geri dönüşü olmayan değişiklikler yaparak hepatik hasara neden olmakla kalmaz, aynı zamanda protein ekspresyonu, hücrelerin apoptozu ve hepatik yıldız hücrelerin aktivasyonu gibi normal biyolojik işlevleri düzenleyen mekanizmaları da olumsuz yönde etkilemektedir (Feng *et al.* 2011).

Oksidatif stres ve hastalıklar

Redoks hemeostazının bozulması ve oluşan oksidatif stres, hücre membranlarında hasara, hücre içi proteinlerin yapı, fonksiyonlarında bozulmasına, DNA'da yapısal değişikliklere ve dolayısıyla hücre hasarına yol açar. Oksidatif stresin daha da artması nekroz ve apoptoz yoluyla hücre ölümüne ve doku hasarına da neden olabilir (Guetens *et al.* 2002).

Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizması vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler. Antioksidanlar, vücutta serbest radikal hasarına karşı çalışan ilk savunma hattıdır ve aynı zamanda hayatın konforu ve optimal sağlık koşulları için önemlidir (Pham-Huy *et al.* 2008; Gülçin 2012).

Antioksidanlar, diğer moleküllerin oksidasyonu ile indüklenen hücresel hasarı inhibe eden moleküllerdir. Oksidasyon süreci, bir molekülün elektronlarını oksitleyici bir ajana taşıırken meydana gelen kimyasal bir reaksiyondur. Ayrıca oksidasyon reaksiyonlarının serbest radikaller oluşturduğu bilinmektedir. Antioksidanlar, belirli serbest radikallerle etkileşime girer, bu nedenle ara pozisyonundaki serbest radikalleri ortadan kaldırarak bu radikaller zincirleme reaksiyonu önler ve diğer oksidasyon reaksiyonlarını kendi oksitleyerek inhibe

eder. Serbest radikaller hücrelere saldırdığında, antioksidanlar bu serbest radikalleri nötralize ederek etkisiz hale getirebilir (Pham-Huy *et al.* 2008, Gülçin 2020).

Aerobik organizmalar düzenli oksijen kullanımı nedeniyle serbest radikaller üretir. Bu serbest radikaller, vücuttaki hücre hasarının yanı sıra koroner kalp ve damar hastalıkları, böbrek yetmezliği, dejenerasyonu, diyabet ve kanser gibi birçok sağlık problemine sebebiyet verebilir. Mükemmel serbest radikal temizleyiciler olan antioksidanlar, bu radikallerin neden olduğu hücre hasarının önlenmesine ve düzeltilmesine sağlar (Valko *et al.* 2006; Gülçin *et al.* 2010).

Antioksidanlar genel olarak kaynağına göre endojen ve eksojen olarak sınıflandırılmaktadır (Gülçin 2012, Simioniet al 2018). Endojen kaynaklı antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan olarak iki grupta incelenir. Ekzojen antioksidanlar organizmalar tarafından beslenme yoluyla dışarıdan alınır (Brar *et al.* 2013). Her bir antioksidanın çalışma mekanizması, vücuttaki yerine, kimyasal yapısına, biyolojik kullanılabilirliğine ve hücrenin redoks modülasyon kabiliyetine bağlı olarak değişebilmektedir. Ayrıca oluşan ROS miktarı da antioksidanların çalışma verimliliğinde önemlidir (Fraunberger *et al.* 2016, Gülçin 2020).

Antioksidanların tarihçesi

Antioksidan terimi, başlangıçta, özellikle oksijen tüketimini engelleyen bir kimyasala atıfta bulunmak için kullanılmıştır. 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında, antioksidanların metal korozyonunun önlenmesi, kauçuğun vulkanizasyonu ve içten yanmalı motorların kirlenmesinde yakıtların polimerizasyonu gibi önemli endüstriyel işlemlerde kullanımına yönelik kapsamlı çalışmalar yapılmıştır (Lobo *et al.* 2010).

Biyolojide antioksidanların rolü üzerine yapılan ilk araştırmalar bunların acılaşmanın nedeni olan doymamış yağların oksidasyonunu önlemede kullanımı şeklindedir (Donovan *et al.* 1999). Antioksidan aktivite, yağın oksijenli kapalı bir kaba konulması ve oksijen tüketim oranının ölçülmesiyle ölçülebilir. Bununla birlikte, bu alanda devrim yaratan ve antioksidanların canlı organizmaların biyokimyasındaki öneminin anlaşılmasına yol açan, A, C ve E vitaminlerinin antioksidanlar olarak tanımlanmasıydı (Jacob *et al.* 1996, Knight *et al.* 1996). Antioksidanların olası etki mekanizmaları şunlardır: İlk olarak, antioksidan aktiviteye sahip bir maddenin, muhtemelen kendi başına kolayca oksitlenen bir madde olduğu fark edildiğinde araştırıldı (Charcot *et al.* 1876). E vitamininin lipidperoksidasyon sürecini nasıl önlediğine dair araştırmalar, antioksidanların genellikle hücrelere zarar vermeden önce ROS'u

temizleyerek oksidatif reaksiyonları önleyen indirgeyici maddeler olarak tanımlanmasına yol açtı (Wolf *et al.* 2005).

Antioksidan etki ve savunma sistemi

Antioksidanlar, radikal temizleyici, hidrojen vericisi, elektron vericisi, peroksit ayrıştırıcı, tekli oksijen söndürücü, enzim inhibitörü, sinerjist ve metal şelatlayıcı maddeler olarak işlev görür. Hem enzimatik hem de enzimatik olmayan antioksidanlar, ROS'ni nötralize etmek için hücre içi ve hücre dışı ortamlarda bulunur (Frei *et al.* 1988).

Bu amaçla antioksidanlar için iki temel etki mekanizması önerilmiştir (Rice-Evans and Diplock 1993). Birincisi, primer antioksidanın sistemlerde bulunan serbest radikallere bir elektronun aktarıldığı bir zincir kırma mekanizmasıdır. İkinci mekanizma ise zincir başlatıcı katalizörün söndürülmesi yoluyla ROS ve RNS başlatıcılarının (segonder antioksidanlar) uzaklaştırılmasını içerir. Antioksidanlar biyolojik sistemler üzerinde etkilerini elektron vererek, metal iyonu şelatlayarak, gen ekspresyon düzenlemesi gibi farklı mekanizmalarla sergileyerek gösterebilir (Krinsky *et al.* 1992).

Antioksidan etki seviyeleri

Savunma sistemlerinde görev yapan antioksidanlar, oksidasyon veya radikal önleyici, radikal giderici, onarıcı, novo ve dördüncü savunma hattı, yani adaptasyon gibi farklı şekillerde hareket eder. İlk savunma hattı, serbest radikal oluşumunu baskılayan önleyici antioksidanlardır. *In vivo* radikal oluşumunun kesin mekanizması ve sahası henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da hidroperoksitlerin ve H_2O_2 'in metal kaynaklı bozunmaları önemli kaynaklardan biri olarak bilinir. Bu tür reaksiyonları bastırmak için bazı antioksidanlar, serbest radikaller ve bazı proteinler metal iyonları oluşturmada önce hidroperoksitleri ve H_2O_2 'e sırasıyla alkollere ve suya indirger (Gülçin 2020).

Glutasyon peroksidaz, glutasyon-S-transferaz, fosfolipid hidroperoksitglutasyon peroksidaz (PHGPx) ve peroksidazın, lipithidroperoksitleri karşılık gelen alkollere ayrıştırdığı bilinmektedir. PHGPx, biyomembranlara entegre edilmiş fosfolipitlerin hidroperoksitlerini azaltabilmesi açısından benzersizdir. Glutasyon peroksidaz ve katalaz ise H_2O_2 'i suya indirger (Apak *et al.* 2022).

İkinci savunma hattı, zincirin başlamasını bastırmak veya zincir yayılma reaksiyonlarını kırmak için reaktif radikalleri temizleyen antioksidanlardır. Çeşitli endojen radikal temizleyici antioksidanlar bilinmektedir. Bunların bazıları hidrofilik ve diğerleri ise lipofiliktir. C vitamini, bilirubin, albümin ve tiyollerhidrofilik, radikal temizleyici antioksidanlardır. E vitamini ve ubiquinol ise lipofilik radikal temizleyici antioksidanlardır. E

vitamini, en güçlü radikal temizleyici lipofilik antioksidan olarak kabul edilmektedir (Gulçin 2020; Apak *et al.* 2022)

Üçüncü savunma hattı onarım ve antioksidanlardır. Memeli hücrelerinin sitozolünde ve mitokondrilerinde bulunan proteolitik enzimler, proteinazlar, proteazlar ve peptidazlar, oksidatif olarak modifiye edilmiş proteinleri tanır, parçalar ve uzaklaştırır. Bu şekil oksitlenmiş proteinlerin birikimini önler. DNA onarım sistemleri, oksidatif hasara karşı total savunma sisteminde de önemli bir rol oynar. Hasarlı DNA'yı onaran glikozilazlar ve nükleazlar gibi çeşitli enzimler de bilinmektedir. Serbest radikallerin üretimi ve reaksiyonları için sinyalin uygun antioksidanın oluşumunu ve doğru bölgeye taşınmasını indüklediği adaptasyon adı verilen başka bir önemli işlev daha vardır (Niki *et al.* 1993).

Antioksidan Türleri

Endojen ve ekzojen antioksidanlar

Metabolizmada oluşan antioksidanlar enzimatik olmayan küçük moleküler ve enzimatik olan antioksidanlar (GSH-PX) olarak iki sınıfa ayrılır. Glutasyon, S-transferaz (GST), katalaz (CAT), glutasyon reduktaz (GR) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimatik antioksidanlara örnek olarak verilebilir. Enzimatik olmayan antioksidanlara ise askorbik asit, serotonin, melenonin ve indirgenmiş glutasyon örnek verilebilir (Apak *et al.* 2022). Metabolizmada endojen savunma sistemini güçlendirmek adına dışarıdan antioksidan etkiye sahip bir kısım ajanlara ekzojen savunma sistemleri adı verilir (Halliwell *et al.* 1991, Gulçin *et al.* 2012).

Enzimatik antioksidanlar

Hücreler, etkileşimli bir antioksidan enzim ağı tarafından oksidatif strese karşı korunur (Sies *et al.* 1997). Burada, oksidatif fosforilasyon gibi işlemlerle açığa çıkan $O_2^{\cdot-}$ önce H_2O_2 'e dönüştürülür ve daha sonra suya kadar indirgenir. Bu detoksifikasyon yolu, ilk adımı katalize eden SOD'lar, ardından H_2O_2 'i uzaklaştıran katalazlar ve çeşitli peroksidazlardır (Bannister *et al.* 1987).

Süperoksit dismutazlar (SOD'ler), $O_2^{\cdot-}$ anyonunu oksijen ve hidrojen peroksite parçalanmasını katalize eden bir enzim sınıfıdır (Zelko *et al.* 2002, Bannister *et al.* 1987). SOD enzimleri hemen hemen tüm aerobik hücrelerde ve hücre dışı sıvılarda bulunur (Johnson and Giulivi 2005). Metal kofaktörüne bağlı olarak üç ana SOD ailesi vardır: hem Cu hem de çinko (Zn) içerenler, demir (Fe) veya manganez (Mn) içerenler ve son olarak da nikel (Ni) içeren SOD'lardır (Wuerges *et al.* 2004). Daha yüksek bitkilerde, SOD izozimleri farklı hücre kompartmanlarında lokalize edilmiştir. Mn-SOD, mitokondri ve peroksizomlarda bulunur. Fe-

SOD esas olarak kloroplastlarda bulunmuş ancak peroksizomlarda da tespit edilmiştir ve CuZn-SOD sitozol, kloroplastlar, peroksizomlar ve apoplastta lokalize olmuştur (Corpas, *et al.* 2001, Corpas *et al.* 2006). İnsanların da dahil olduğu diğer tüm memelilerde olduğu gibi, üç SOD formu mevcuttur. SOD1 sitoplazmada, SOD2 mitokondride bulunur ve SOD3 hücre dışıdır. Birincisi bir dimer, diğerleri ise tetramerlerdir. SOD1, SOD3 bakır ve çinko içerirken, SOD2 reaktif merkezinde Mn içerir (Cao *et al.* 2008).

Katalaz, oksijene maruz kalan hemen hemen tüm canlı organizmalarda bulunan, H₂O₂'i suya ve oksijene ayrışmasını katalize etme işlevi gören yaygın bir antioksidan enzimdir (Chelikani *et al.* 2004). H₂O₂ birçok normal metabolik sürecin zararlı bir yan ürünüdür. Hasarı önlemek için hızla diğer daha az tehlikeli maddelere dönüştürülür. Bu amaçla CAT hücreler tarafından H₂O₂'i daha az reaktif gaz halindeki oksijen ve su moleküllerine ayrışmasını hızla katalize etmek için sıklıkla kullanılır (Gaetani *et al.* 1996). Bilinen tüm hayvanların hemen hemen her organında yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Eisner and Aneshansley 1999).

Glutasyon sistemi, glutasyon (GSH), glutasyon redüktaz (GR), glutasyon peroksidaz (GPx) ve glutasyon-S-transferazları (GST) içerir. Bu sistem hayvanlarda, bitkilerde ve mikroorganizmalarda bulunur (Lobo *et al.* 2010). GPx, H₂O₂'yi ve organik hidroperoksitlerin parçalanmasını katalize eden dört selenyum kofaktör içeren bir antioksidan enzimdir. Hayvanlarda en az dört farklı GPx izozimi vardır (Brigelius *et al.* 1999). Glutasyon peroksidaz 1 en bol bulunan ve çok etkili bir H₂O₂ temizleyicidir. GPx-4 ise en çok lipid hidroperoksitler ile aktiftir. Glutasyon-S-transferazlar lipid peroksitler ile yüksek aktivite gösterir. Bu enzimler özellikle karaciğerde yüksek seviyelerde bulunur ve ayrıca detoksifikasyon metabolizmasına hizmet ederler (Hayes *et al.* 2005).

Enzimatik olmayan antioksidanlar

Askorbik asit (C vitamini), hem hayvanlarda hem de bitkilerde bulunan bir monosakkarit türevi antioksidandır. İnsanlarda sentezlenemediği için diyetle dışarıdan alınması gerekli bir vitamindir (Smirnoff *et al.* 2001). Birçok hayvan bu vitamini vücutlarında üretebilir ve diyetle alınmasına ihtiyaç kalmaz. Hücrelerde protein disülfürizomeraz ve glutaredoksinler tarafından katalize edilebilen glutasyon ile reaksiyona girerek indirgenmiş formda tutulur (Meister *et al.* 1994). Askorbik asit indirgeyici bir ajandır ve H₂O₂ gibi ROS azaltabilir veya nötralize edebilir (Padayatty *et al.* 2003). Direkt antioksidan etkilerine ek olarak askorbik asit, bitkilerde stres direncinde özellikle önemli antioksidan enzim olan askorbat peroksidaz için bir substrattır (Shigeoka *et al.* 2002).

Glutasyon, aerobik yaşamın çoğu formunda bulunan sistein içeren bir tripeptittir (Loboet *al.* 2010). Diyetle gerekli değildir ve bunun yerine oluşturuucu amino asitlerden hücrelerde sentezlenir. Glutasyon, sistein kısmındaki tiyol grubu indirgeyici bir ajan olduğu ve tersine çevrilerek oksitlenip indirgenebildiği için antioksidan özelliklere sahiptir. Hücrelerde glutasyon molekülü GR enzimi tarafından indirgenmiş formda tutulur ve karşılığında diğer metabolitleri, enzim sistemlerini azaltır ve ayrıca oksidanlarla doğrudan reaksiyona girer (Meister *et al.* 1988). Yüksek konsantrasyonu ve hücrenin redoks durumunu sürdürmedeki merkezi rolü nedeniyle, glutasyon en önemli hücrenel antioksidanlardan biridir. Bazı organizmalarda glutasyon veya kinetoplastidler de kitripanotiyon gibi diğer tiyollerle değiştirilir (Fairlamb and Cerami 1992)

Kimyasal olarak N-asetil-5-metoksitriptamin olarak da bilinen melatonin (Nassar *et al.* 2007), hayvanlarda ve algler dahil diğer bazı canlı organizmalarda bulunan doğal olarak oluşan bir hormondur (Gulçin *et al.* 2010). Melatonin, hücre zarlarını ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen etkili bir antioksidandır (Reiter *et al.* 1997). Diğer antioksidanlardan farklı olarak, melatonin, bir molekülün tekrarlanan indirgeme ve oksidasyona uğrama yeteneği olan redoks döngüsüne girmez. Melatonin bir kez oksitlendiğinde eski durumuna indirgenemez çünkü serbest radikallerle reaksiyona girdiğinde birkaç kararlı son ürün oluşturur. Bu nedenle, terminal bir antioksidan olarak adlandırılmıştır (Tan *et al.* 2000, Gulçin2010)

E Vitamini, antioksidan özelliklere sahip yağda çözünen vitaminler olan sekiz farklı tokoferol ve tokotrienolün genel adıdır (Gee *et al.* 2011). Bunlardan α -tokoferol, vücut tercihli olarak sahip olduğu için en çok çalışılmıştır (Brigelius *et al.* 1999). α -Tokoferol formunun en önemli yağda çözünen antioksidan olduğu ve lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunda üretilen lipit radikalleri ile reaksiyona girerek zarları oksidasyondan koruduğu iddia edilmiştir (Traber and Atkinson 2007).Tokoferol serbest radikal ara ürünleri ortadan kaldırır. Bu reaksiyon, askorbat, retinol veya ubiquinol gibi diğer antioksidanlar tarafından indirgeme yoluyla aktif indirgenmiş forma geri dönüştürülebilen oksitlenmiş α -tokoferoksil radikalleri üretir (Wang and Quinn 1999).

Amaç ve Kapsam

"Obezite" ya da halk arasında bilinen adıyla “şişmanlık” vücutta fazla miktarda yağ birikmesi sonucu ortaya çıkan ve mutlaka tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Obezite besinlerle alınan enerjisi miktarının metabolizmada ve fiziksel aktivite ile tüketilen enerji miktarını aştığı durumda ortaya çıkar. Oksidatif stres, antioksidan sistemler ile oksidanlar arasında bulunan dengenin oksidanlar lehinde gelişmesi sonucu ROS'nin organizmada hücrenel ve dokusal hasarlara yol açması olarak tanımlanır. Oluşan oksidatif stres, birçok

hastalığın gelişmesine kritik öneme sahiptir. Obezite ile oksidatif stres arasında bir kordinasyon olduğu ileri sürülmektedir. Egzersiz, ROS oluşumunu tetikleyerek oksidatif strese sebep olabilmektedir. Düzenli egzersiz ve antrenman bireylerin sağlığı için yararlı iken, şiddetli fiziksel egzersizler oksidatif hasarı indükleyebilir. Egzersizde oksijen tüketimi egzersizin yoğunluğuna ve kişinin performansına bağlı olarak 8-16 kata kadar artar. Oksijen tüketiminin artması ise serbest radikal üretiminde artışa yol açar. Literatürde obezite ile oksidatif stres arasında sıkı bir ilişki olduğu görülmektedir.

Bu çalışmaya 43 yetişkin obez birey ve 40 sağlıklı birey olmak üzere toplam 83 kişi dâhil edilmiştir. 43 obezite hastasının egzersiz öncesi ve sonrası olmak üzere toplam 86 serum örneğinde ve 40 sağlıklı kontrole ait serum numunesinde, oksidan (MDA) ve antioksidan (katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, arilesteraz, paraoksanaz ve miyeloperoksidaz) parametreler araştırılmıştır. Obezite hastalarının egzersize başlamadan önceki serum oksidan ve antioksidan seviyeleri egzersiz sonrası serum oksidan ve antioksidan değişimi ile karşılaştırılarak egzersiz yapan obez bireylerde, egzersiz öncesi durumlarına göre oksidan ve antioksidan seviyelerinde değişiklik gözlenip gözlenmediği araştırıldı. Ayrıca obez hastaların (n:43) egzersiz yapmamış bazal durumları sağlıklı kontrol grubu (n:40) ile karşılaştırılarak obez durumun oksidatif strese olan etkisi araştırılmak istenmiştir. Bu çalışma hem obez hastalardaki oksidan ve antioksidan seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmasını gerçekleştirmesi açısından hem de egzersizin oksidatif stres üzerine olan etkisini incelemesi açısından oldukça önem arz etmektedir.

KURAMSAL TEMELLER

Obezite ciddi bir toplamsal hastalık olduğu için bu konuda çok yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu bağlamda Erel yöntemi ile TAS (Toplam antioksidan kapasite) ve TOS (Total oksidan kapasite) seviyeleri; değişik yöntemlerle glukoz, insülin, insülin direnç; trigliserid (TG), LDL-C (Düşük yoğunluklu lipoprotein) düzeyleri de fotometrik yöntemlerle ölçülmektedir. Yapılan bir çalışmada, obezite gurubu ve obeziteye dirençli grup sıçanların glutatyon düzeyi önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında ise iki gurubun serum MDA seviyesi normal kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$, Wu *et al.* 2016).Yapılan bir başka çalışmada ise obez hastalarda oksidatif stres düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Obez grupta VKİ ile total oksidan seviyelerinde obez ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Obezlerde toplam antioksidan düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük, oksidatif stres düzeyi obezlerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Obez ve kontrol grupları arasında glukoz, HbA1c ve insülin direnci arasında fark bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca obezlerde TG düzeylerinin arttığı saptanmış, TC, LDL-C, HDL-C düzeylerinde ise herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır ($p>0,05$) (Tarakçı Zora 2016). Bir diğer çalışmada, ARE aktivitesi, obez ve kontrol grupları arasında kayda değer bir farklılık gözlenmiştir ($p<0.01$). ARE aktivitesi, en büyük düşüş, VKİ >40 Kg/m² olan bireylerde bulunmuştur ($p<0.001$). Bu aktivite aynı zamanda VKİ ile ters orantılı olmuştur ($p<0.001$). ARE aktivitesi, yaş, oksidatif stres ve inflamasyon düzeylerinden bağımsız ancak HDL-C konsantrasyonuna bağımlı olduğu gözlenmiştir. (Gusti *et al.* 2021). En belirgin olarak peroksizomlarda bulunmasına rağmen, CAT hücre içi toksik düzeydeki H₂O₂'i de temizlemektedir. Eğer aşırı H₂O₂ ve buna bağlı oksidatif stresin artması hem adipogenez hem de lipogeneze yol açarak vücut yağ kütleini artırmaktadır (Cervellati *et al.* 2018). Bir çalışmada da diyet programı ile birleştirilmiş 4 haftalık egzersizden sonra, vücut kütlesi, VKİ, yağsız vücut kütlesi, vücut yağ kütlesi ve yağ kütlesi oranlarında sırasıyla %12.43, %13.51, %5.83, 25.05 ve %14.52 azalma görülmüştür. SOD ve GPx gibi antioksidan enzim aktivitelerinde kayda değer bir artış gözlenmiştir. (Shin *et al.* 2020). Leptin, dopamin alımını uyararak limbik sistem üzerinde etkili olup doyumluk hissi yaratır. Bununla birlikte lepin gibi adipokinler, oksidatif stres (OS) olarak bilinen bir sürece yol açan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini başlatır. Yağ dokusunun artmasıyla birlikte SOD, CAT ve GPx gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde önemli derecede

azalma olduğu görülmüştür. En son olarak, yüksek ROS üretimi ve antioksidan kapasitedeki azalma, çeşitli anormalliklere yol açtığı gözlenmiştir. Bir çalışmada da tüm deneklerin egzersiz öncesi ve sonrası vücut kompozisyonu, BMH, TOK ve TAK ölçümleri yapılmıştır. Bulgulara göre kilo, VKİ, VYY, YVK, BKO, segmental vücut kompozisyonu, deri kıvrımı kalınlığı, BMH, TOK ve TAK ölçümlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur (Kızılay *et al.* 2012). Daha önceden yapılan çalışmalarda egzersiz süresi ve egzersiz yoğunluğu ile ilgili yapılan çalışmalarda ortak bir fikre ulaşılmasına yanısıra etkili egzersiz süresi ile ilgili tatminkâr bilgi yoktur. Diğer bir çalışmada, Nesfatin-1 düzeyleri, sadece gece egzersizinde artarken MDA ve TOS düzeylerinin, üç ay süresince obez ve kontrol gruplarında önemli oranda arttığı gösterilmekle birlikte kontrol grubunda ve ayrıca da gece egzersizi yapan grupta oldukça yüksek TAS değerlerinin ise her iki grupta azaldığı belirlenmiştir. Vücut antioksidan sistemi yansıtan. Diğer bir güçlü antioksidan olan glutatyon sabah ve öğlen sonu egzersizlerinde her iki grupta da azalmıştır, fakat her iki grupta gece egzersizinden sonra önemli oranda artmıştır. Egzersiz süresinin, gece yapılan egzersizlerde son derecede oksidan ve antioksidan dengesini etkilediği de bilinmektedir. Bu nedenle sağlık problemleri yaşayan bireylerde özellikle gece egzersizlerinden kaçınmaları tavsiye edilmektedir (Algül *et al.* 2016). Diğer bir çalışmada obez hayvanlarda kısırlığın altında yatan sebebin artan oksidatif stres ve hormonal dengesizlik olduğu öne sürülmüştür (Alhashem *et al.* 2014).

MATERYAL VE YÖNTEM

Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (05 KARA NO:94-24.06.2021)

Kullanılan Kimyasal Maddeler

Ksantine, EDTA, NaOH, nitrobluetetrazolyum, Na_2CO_3 , Bovine serum albümin, ksantin oksidaz, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, NBT, BSA, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 , NaN_3 , redükte glutatyon (GSH), NADPH, GSH redüktaz, H_2O_2 , tiobarbitürik asit, asetik asit, sodyum dodesil sülfat (SDS), fosfat tampon tableti (PBS), hidrojen peroksit, amonyum heptamolibdat, Tris, CaCl_2 , aseton ve fenilasetat maddeleri Sigma-Aldrich'ten satın alınmıştır.

Kullanılan Cihazlar

Mikroplate Okuyucu	: BIO-TEK PowerWave XS, ABD
Vorteks	: VelpScientifica ZX3, İtalya
İnkübatör	: InoviaTechnology SC-200-1001, Türkiye
Santrifüj	: NF800 ve NF048 (Nüve, Türkiye)
Derin dondurucu (-80°C)	: Nüve DF 290, Türkiye
Buzdolabı (+4°C)	: Arçelik 5231 NFY, Türkiye
Saf Su Cihazı	: MesmpMINIpure, Türkiye
Hassas terazi	: XB 220A (PrecisaGravimetrics AG, İsviçre)
Otomatik pipetler	: Eppendorf (Hamburg, Almanya)

Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

SOD tayini için kullanılan çözeltiler

- 1.Ksantine (0.3 mM) çözeltisi: 9,13 mg Ksantine 1 M'lık NaOH den bir damla ilave edilerek 200 mL distile suda çözüldü.
2. EDTA (0,6 mM) çözeltisi: 23 mg EDTA 100 mL distile suda çözüldü.
- 3.NBT çözeltisi: 123 mg Nitroblue tetrazolyum 100 mL distile suda çözüldü.
4. Na_2CO_3 (0,4 M) çözeltisi: 2,544 g Na_2CO_3 60 mL distile suda çözülürerek hazırlandı.

5. Bovine serum albumin (1 g/L): 30 mg bovine serum albumin 30 mL distile suda çözüldü.
6. Ksantine oksidaz (165 U/L): 50 µL ksantin oksidaz olduğu gibi alındı ve kullanıldı.
7. $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (2 M): 2,64 g $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ alındı ve 10 mL distile suda çözüldü.
8. Assay reaktifi: Yukarıda hazırlanan beş reaktiften assay reaktifi yapmak için renkli bir şişeye 20 mL Ksantine, 10'ar mL EDTA, NBT ve Na_2CO_3 ve 4 mL BSA aktararak taze olarak hazırlandı.

Glutatyon peroksidaz (GPx) tayini için kullanılan çözeltiler

1. GPx fosfat tamponu: 9,877 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 3,787 g KH_2PO_4 , 0,618 g EDTA ve 0,108 g NaN_3 alındı, 0.8 L suda çözüldü ve pH'sı 7.0'a getirildi. Toplam hacmi 1000 mL'ye tamamlandı.
2. Redükte glutatyon (GSH) çözeltisi (150 mM): 0,2 g redükte glutatyon 4 mL fosfat tamponunda (pH 7.0) hazırlandı.
3. NADPH çözeltisi (10 mM): 33 mg NADPH fosfat tamponunda (pH 7.0) çözülerek hazırlandı.
4. Sıvı GSH redüktaz çözeltisi: Sıvı formda (Sigma G-3664) 10 µL GSH alındı ve direk kullanıldı.
5. Katı GSH redüktaz çözeltisi: Katı formdaki 30 mg GSH redüktaz alındı ve 1 mL 3,2 M'lık NH_4SO_4 de çözüldü.
6. H_2O_2 çözeltisi (2 mM): %30'luk hidrojen peroksitten 25 µL alındı, 5 mL saf suda çözüldü. Hazırlanan çözeltiden 100 µL alarak 10 mL tamponla seyreltilerek kullanıldı.
7. Modifiye GPx fosfat tamponu (50 mM, pH 7): 494 mg Na_2HPO_4 , 0,19 g KH_2PO_4 , 0,031 g EDTA ve 5,5 mg NaN_3 40 mL suda çözüldü pH'sı 7.0'ye ayarlandıktan sonra ve toplam hacim 50 mL ye saf suyla tamamlandı.
8. Ko-substrat (GSH+NADPH+Glutatyon redüktaz) çözeltisi: 4 mg NADPH, 8 mg redükte GSH ve 50 µL glutatyon redüktaz enzimi çözeltisi 5 mL distile suda çözülerek 5 mL de 5 U enzim olacak şekilde hazırlandı.

Malondialdehit (MDA) tayini için kullanılan çözeltiler

1. Tiobarbitürik asit (TBA) çözeltisi: 1,06 g TBA ve TBA'nın çözünmesi için 1 g NaOH 20 mL asetik asitte çözüldü toplam hacim 180 mL'yedistile su ile tamamlandı.
2. Sodyum dodesil sülfat (SDS) çözeltisi: 2.0,81 g SDS 10 mL distile suda çözüldü.

Katalaz enzimi aktivite tayininde kullanılan çözeltiler

1. Fosfat Tampon Tableti (PBS) Çözeltisi (60 mM): 3 tablet PBS alındı 180 mL suda çözüldü ve suyla 200 mL'ye tamamlandı.
2. Hidrojen Peroksit Çözeltisi (65 mM): 100 mL fosfat tampon içerisinde (60 mM) 0,2 µL %30'luk H₂O₂ çözüldü.
3. Amonyum Molibdat Çözeltisi (4 mM): 4 g amonyum heptamolibdat 80 mL saf suda çözüldü ve son hacim saf suyla 100 mL'ye tamamlandı.

Miyeloperoksidaz (MPO) enzim aktivite tayininde kullanılan çözeltiler

1. Ölçüm reaktifi: 0.325 mg/mL o-dianisidinedihydrochloride, %0.0005 oranı H₂O₂ (%30) içeren 50 mM fosfat tamponu (pH: 6.0) hazırlandı. %30'luk H₂O₂'ten 166,6 µL alındı, saf su ile 1000 mL'ye tamamlandı. Bu çözeltiden 4,5 mL alındı.
2. Ölçüm reaktifi: 7,5 mg o-dianisidindihidroklorit, 4,5 mL H₂O₂, 0,3062 g KH₂PO₄ alınıp 40 mL distile suda çözüldü, pH6'ya ayarlandı ve distile su ile 45 mL'ye tamamlandı.

Paraoksonaz (PON) enzim aktivite tayininde kullanılan çözeltiler

1. Tris/HCl tamponu: 3,784 g Tris ve 35 mg CaCl₂ tartıldı ve distile su ile 0.25 mL'ye tamamlandı.
2. Paraokson çözeltisi: 9 µL paraokson + 327 µL aseton + 6,364 µL tampon = 6,7 µL kokteyl

Arilesteraz (ARE) enzim aktivite tayininde kullanılan çözeltiler

1. Tris tamponu: 3,79 g Tris ve 35 mg CaCl₂ tartıldı ve distile su ile 250 mL'ye tamamlandı.
2. Fenilasetat çözeltisi: 12 µL fenilasetat ve 7,6 mL tris tamponu karıştırıldı. Bu karışımdan 7,6 mL alındı.
3. Serum çözeltileri: Kullanılan bütün serumları 1/40 kat seyreltildi.

Enzim aktivite ölçüm yöntemleri

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayini

SOD aktivitesi tayini Sun ve arkadaşlarının belirlediği metoda göre yapıldı (1988). Bir deney tüpüne sırasıyla 2,45 mL Assay reaktifi, 0,5 mL numune, vortekste karıştırıldı ve 25°C de 20 dakika boyunca inkübe edildi. Daha sonra 50 µL ksantin oksidaz enzimi 1 dk arayla tüplere

aktarıldı absorbands değerleri 560 nm de köre karşı kaydedildi. Kör numunede enzim yerine aynı miktarda destile su kullanıldı (Sun *et al.* 1988).

Hesaplama

1 U : NBT inhibisyonu (%50)

İnhibisyon (%) : $(A_{Kör} - A_{Numune}) / A_{Kör}$

SOD (U/mL) : İnhibisyon (%) / (50x0,01)

Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesi tayini

Glutasyon peroksidaz aktivite tayini Donald ve arkadaşlarının belirlediği metoda göre yapıldı (1967). Bir deney tüpüne sırasıyla 2650 µL modifiye GPx tamponu, 100 µL GSH çözeltisi, 100 µL NADPH çözeltisi, 20 µL destile su ve 20 µL destile glutasyon peroksidaz enzim çözeltisi aktarıldı, vortekste karıştırıldı ve 37°C de 30 dakika boyunca inkübe edildi. Daha sonra 100 µL H₂O₂ (2 mM) çözeltisi ilave edildi ve nümünelerin absorbandsları spektrofotometrede 340 nm de köre karşı kaydedildi (Paglia and Valentine 1967).

Hesaplama

GPx (IU/L) : $(\Delta_{Abs} / dk) \times 149 / 6,22.10^{-3}$

Malondialdehit (MDA) tayini

Malondialdehit (MDA) tayini Jain ve arkadaşlarının belirlediği metoda göre yapıldı (1989). Ependorf tüplerine sırasıyla 25 µL SDS çözeltisi, 1 mL karışım, 50 µL numune ve 50 µL destile su aktarıldı, vortekslendi ve 96°C'de 1 saat boyunca inkübe edildi. Kapakların açılmaması için Ependorf tüplerinin üzerine ağırlık konuldu. İnkübasyondan sonra tüpler soğuk su altında soğutuldu ve 1600xg'de 10 dakika boyunca santrifüjlendi. Mikroplate kuyucuklarına 150 µL konuldu ve 530-540 nm'de absorbands değerleri kaydedildi. 1,1,3,3-Tetraetoksipropanstandard olarak kullanıldı. Bu amaçla farklı konsantrasyonlarda (12,5, 25, 50, 63, 100, 125 ve 200 µM) 1,1,3,3-Tetraetoksipropan hazırlandı. Bu çözeltilerden 5 µL alarak 100 mL ye tamamlandı. Sonuçlar serum numunesi için µM olarak ifade edildi (Jain *et al.* 1989).

Katalaz (CAT) aktivitesi tayini

Serum numunesindeki katalaz enzim aktivitesi daha önce açıklanan prosedüre göre (Campoet *al.* 2004) spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bu amaçla 20 µL süpernatant, 100 µL substrat (60 mmol/L fosfat tampon çözeltisi içinde 65 mmol/L H₂O₂, pH 7.4) ile 37°C'de 1 dakika süreyle inkübe edildi, reaksiyon durdurmak için 100 µL amonyum molibdat (32.4

mmol/L) ilave edildi. Test çözeltilerin absorbens değerleri 405 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Saf katalaz enziminden sırasıyla 940, 470, 235, 117.5, 58.75, 29,4 ve 14.7 U/mL olacak şekilde standartlar hazırlandı. Standart grafik çizilerek numunelerdeki katalaz aktivitesi bu eğriden elde edilen denklemine göre hesaplandı. Sonuçlar serum numuneleri için U/mg protein olarak ifade edildi (Campo *et al.* 2004).

Miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi tayini

Miyeloperoksidaz (MPO) aktivite tayinin prensibi Bradley ve arkadaşlarının belirlediği metoda göre yapıldı (1982). Bir deney tüpüne sırasıyla 20 µL numune, 20 µL deiyonize su 280 µL ölçüm reaktifi aktarıldı. Bir MPO ünitesi 25°C'de 1 µmol H₂O₂'i parçalayan enzim olarak belirlendi. Sonuçlar, U/L olarak verildi (Bradley *et al.* 1982).

Miyeloperoksidaz (MPO) aktivite hesaplaması:

MPO (U/L) : $\Delta A/t \times 10^6 \times SK 1.3 \times 10^4$

$\Delta A/t$: 1 dk başına meydana gelen absorbens değişimi

SK : Seyreltme katsayısı

1.3×10^4 : Molar absorbtivite katsayısı

10^6 : Mikromole dönüştürme katsayısı

Paraoksonaz (PON) aktivite tayini

Serum numunesindeki Paraoksonaz (PON) aktivitesi daha önce açıklanan Kaya ve arkadaşları (2000) ile Gülcü ve Gürsü'nun gerçekleştirdikleri metoda göre yapıldı (2003). Bu amaçla mikroyayt kuyucuklarına 13 µL serum, 237 µL ölçüm tamponu aktarıldı ve 405 nm'de 25°C'de 3 dk kinetik okuma yapıldı

Paraoksanaz aktivite hesaplanması

$$U/mL (nmol/dk/mL) = \frac{\Delta A/dk \times 10^9}{\epsilon} \times SF$$

$\frac{\Delta A}{dk}$: Absorbans değişimi(dk)

ϵ : P-nitrofenolün molar absorpsiyon katsayısı (17600)

SF : Seyreltme faktörü

10^9 : Nanomole dönüştürme faktörü

Arilesteraz (ARE) aktivitesi tayini

Serum numunesindeki arilesteraz (ARE) aktivitesi daha önce açıklanan Gülcü ve Gürsü'nun gerçekleştirdikleri metoda göre yapıldı (2003). Bu amaçla her bir mikroyayt

tkuyucuğa 10 µL serum ve 200 µL ölçüm tamponu konuldu. Numunelerin 270 nm’de 25°C’de 3 dk UV mikroyayt kinetik aktiviteri kayd edildi.

Arilesteraz (ARE) aktivitesinin hesaplanması:

$$U/mL(\mu\text{mol}/\text{dk}/\text{mL}) = \frac{\Delta A/\text{dk} \times 10^6}{\epsilon} \times \text{SF}$$

A/dk : 1 dk başına meydana gelen absorpsiyon değışimi

ε : Molar absorpsiyon katsayısı (1310)

SF : Seyreltme için kullanılan faktör

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değışkenler için ortalama ± SD olarak, nominal değışkenler için ise gözlem sayısı ve % olarak verildi. Normal dağılım kontrolleri Kolmogorov-Smirnov test ile değerdendirilmiştir. Normal dağılım sergileyen parametreler için ortalama ± SD, sayısal değışkenler için ise tanımlayıcı istatistikler olarak verildi. Ayrıca normal dağılım sahip olmayan parametreler ortanca ± IQR (25., 75.) olarak gösterilmiştir. İki değışken arasında bulunan ortalamaların mukayesesinde normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız *t*-testi ile normal dağılıma sahip olmayan parametrelerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası parametre düzeylerini mukayesesini için parametrik değışkenlerde Paired student-t testi; parametrik özelliğe sahip olmayan değışkenlerde ise Wilcoxon sıralı diziler testi kullanıldı. Grafik çizimlerinde normal dağılım gösterenler için ortalama SD, normal dağılıma sahip olmayan değışkenler için ise standart hata ve medyan kullanıldı. Sonuçların güven aralığı %95 olarak değerdendirildi ve *p*<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Gurupların seçimi

Çalışmaya gönüllü olarak katılan kişilerin sağlığı üzerinde herhangi bir etkisinin olmaması ve çalışmamızın gerçeğe daha uygun veriler üretebilmesi amacıyla insandan toplanan numuneler ile gerçekleştirilmesinin daha uygun olacağı düşünöldü. Bu çalışmada hasta grubu olarak 43 gönüllü obez bireyden ve kontrol grubu olarak rutin kontrole gelen kişiler arasından 40 sağlıklı kişiden kan örnekleri alındı. Araştırılan tüm parametreler açısından obez hasta ve kontrol grubu karşılaştırılırken obez grubun egzersiz öncesi bazal durumları dikkate alınmıştır.

Uygulanan yaklaşım ve yöntemler

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya'da Haziran 2021 ile Şubat 2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Araştırmanın Uygulama Yerleri

Araştırma, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı bünyesindeki laboratuvarlarda gerçekleştirilmiştir. Araştırmada, Erzincan Binali YILDIRIM Üniversitesi'ne bağlı Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Obezite Merkezi'nde obezite hastalarından alınan kan örnekleri analiz edilmiştir.

Çalışma Tasarımı ve Yönteminin Ayrıntıları

Araştırmada 43 obez, 40 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda örneklem grubu olarak 83 birey ile çalışma yürütülmüştür.

Egzersiz ve Diyet Protokolü

Obez bireyleri endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları ve iç hastalıkları birimlerince muayene ve tetkik işlemlerinden geçtikten ve uygun görüldükten sonra obez bireyler programa alındı. Hastaların yaş, cinsiyet ve VKİ parametrelerine uygun diyet (1.000-1.500 Kcal/gün) ve egzersiz (en az 5.000 adım/gün) programları verildi. Üç aylık bir dönem sonrası hastaların kiloları ölçüldü.

Örnek Toplanması ve Dışlama Kriterleri

Bu çalışmaya, Erzincan ilinde yaşayan 43 obezite hastası ve Erzurum ilinde yaşayan 40 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 83 kişi dâhil edilmiştir. Çalışmanın hasta grubu için, hastaneye başvuruda bulunan ve düzenli takipleri yapılan obezite hastalarından 43 obezite hastası seçilmiştir. Çalışma grubuna dâhil obez hastalar seçilirken, vücut kitle indeksine göre seçim yapılmıştır. Acil müdahaleyi gerektiren ve sağlık açısından problemleri olan bireyler ve hamileler çalışmanın dışında tutuldu. Kriterlere uygan hastalar, çalışma programına alınmadan önce araştırma hakkında bilgilendirilmiş ve gerekli okutulup, onayları alındıktan sonra çalışmaya dâhil edilmiştir. Hasta grubu ile demografik olarak benzerlik gösteren 40 kişilik kontrol grubu ise Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, Kan Alma Ünitesi'ne başvuruda bulunan hasta veya hasta yakınları arasından seçilmiştir. Tüm katılımcılar gönüllülük esasına göre çalışmaya dahil edildi ve çalışma içeriği ile ilgili bilgilendirildiler.

Kan Örneđi Alım Prosedürü

Kan alımının gerçekleşeceği gün hasta grubu için (obez kişiler) egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası kan alım işlemi obezite merkezinde gerçekleştirildi. Kontrol grubundan aç karınla ve sabah saatlerinde (08:00-10:00) ve oturur vaziyette alınmıştır. Serum alımı pıhtı aktivatörü içeren jel separatörlü kuru tüpler kullanıldı (Vacuette, GreinerBio-oneGmbH, Kremsmünster, Avusturya). Kan nümüneleri Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda 1250xg'de, 15 dk santrifüjlenerek serumları ayrıldı. Kısıklara ayrılan serumlar, -80°C'de derin dondurucularda (ThermoFisherScientific) muhafaza edildi.

Çalışma Verilerinin Toplanması ve Kaydedilmesi

Analizlere başlamadan önce dondurulmuş örnekler oda sıcaklığında aşamalı olarak çözündürüldü, tekrar çözme-dondurma işlemlerinden kaçınıldı. Tüm nümüneler ve kullanılan kitler çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına (18-26°C) getirildi.

ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu çalışmaya Erzinan ilinde yaşıyan 43 obezite hastası ve Erzurum ilinde yaşıyan 40 sağılıklı gönüllü olmak üzere toplam 83 kişı dâhil edilmiştir. Hasta grubu için Erzinan Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, Obezite Merkezi'ne başvuran ve düzenli takipleri yapılan obezite hastalarından 43 obezite hastası seçilmiştir. Çalışmaya alınan obezite ve sağılıklı kontrol grubuna ait demografik veriler karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 7. Obezite ve Kontrol Grubuna Ait Demografik Veriler

	Kontrol Grubu (Ort±SD)	Obezite Grubu İlk Ölçüm (Ort±SD)	p değeri
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	28/12	38/5	0.016
Yaş (yıl)	30.25±10.86	47.44±11.93	0.280
VKİ (kg/m ²)	23.53 ± 3.34	40.22±5.35	0.063

43 obezite hastasının egzersize başlama süresi, yaş ve cinsiyet gibi klinik özellikleri analiz için kullanılmıştır. Serum parametre ölçümleri egzersize önce ve egzersiz sonra alınan kan örnekleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve ilgili veriler Tablo 8-10'da sunulmuştur. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası CAT, MPO, SOD, GPx, PON, ARE ve MDA değerleri normal dağılıma sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte veriler ortalama ± SD şeklinde ifade edilmiştir.

Tablo 8. Obezite Hastalarında (Egzersiz Öncesi, Egzersiz Sonrası) ve Kontrol Grubunda Oksidatif Stres Belirteçleri ve Antioksidan Enzimler

Parametreler	Egzersiz öncesi (n:43)	Egzersiz sonrası (n:43)	Kontrol (n:40)
CAT (U/mL)	124.08±24.30	102.54±46.12	96.26±43.31
MPO (U/L)	7.08±3.02	10.54±5.37	17.53±8.32
SOD (U/mL)	36.87±3.63	37.51±2.62	38.33±1.31
GPX (U/L)	495.88±93.17	372.59±66.17	563.67±15.38
PON (U/ mL)	155.96±10.18	166.05±9.21	233.55±83.87
ARE (U/mL)	297.47±57.24	386.51±22.47	160.91±50.26
MDA (µM)	9.81±3.38	12.15±4.47	5.45±2.97

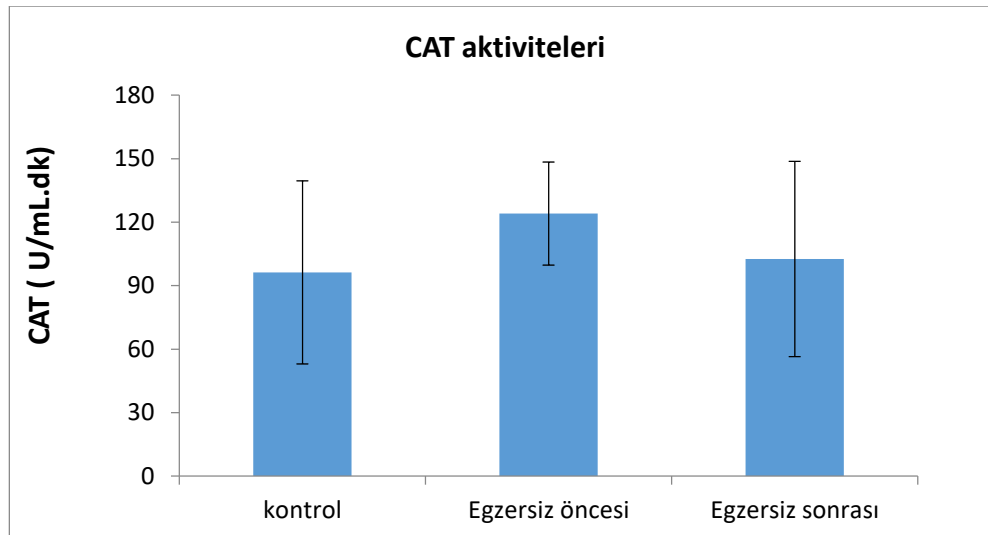
Tablo 9. Obezite Hastalarının Egzersiz Öncesi ve Egzersiz Sonrası Gruplarının Antioksidan Enzimi Aktiviteleri

Parametreler	Egzersiz öncesi (n:43)	Kontrol (n:40)	P değeri
CAT (U/mL)	124.08±24.30	96.26±43.31	0.007
MPO (U/L)	7.08±3.02	17.53±8.32	0.003
SOD (U/mL)	36.87±3.63	38.33±1.31	0.039
GPX (U/L)	495.88±93.17	563.67±15.38	0.0262
PON (U/ mL)	155.96±10.18	233.55±83.87	0.043
ARE (U/mL)	279.47±57.24	180.91±50.26	0.011
MDA (μM)	9.81±3.38	5.45±2.97	0.0001

Tablo 10. Obezite Hastalarının Egzersiz Öncesi ve Kontrol Grubunun Antioksidan Enzim Aktiviteleri

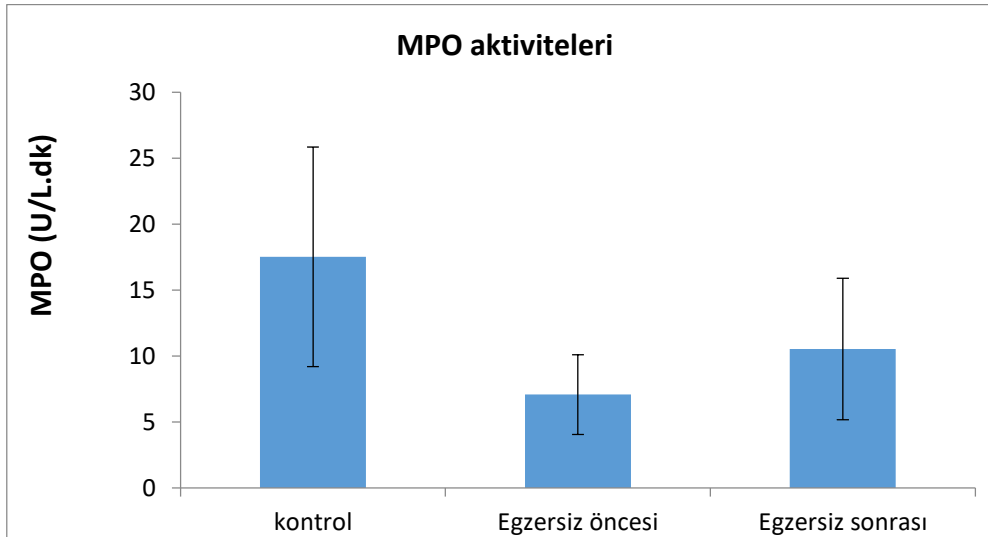
Parametreler	Egzersiz öncesi (n:43)	Egzersiz sonrası (n:43)	P değeri
CAT (U/mL)	124.08±24.30	102.54±46.12	0.012
MPO (U/L)	7.08±3.02	10.54±5.37	0.008
SOD (U/mL)	36.87±3.63	37.51±2.67	0.386
GPX (U/L)	495.88±93.17	372.59±66.17	0.356
PON (U/ mL)	155.96±10.18	166.05±9.21	0.577
ARE (U/mL)	279.47±57.24	386.51±22.47	0.014
MDA (μM)	9.81±3.38	12.15±4.47	0.143

Obezite hastalarının egzersiz öncesi ortalama CAT aktivite değerleri 124.08±24.30 U/mL, egzersiz sonrası ortalama CAT değerleri 102.54±46.12 U/mL ve kontrol grubunda ortalama CAT aktivite değerleri 96.26±43.31 U/mL olarak ölçüldü. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası CAT sonuçları karşılaştırıldığında egzersiz öncesi yüksek olan CAT aktivite değerleri egzersiz sonrası azalmıştır (p=0,012). Obezite hastalarının (egzersiz öncesi bazal durum) ve kontrol grubunun CAT sonuçları karşılaştırıldığında obez grupta CAT aktivite değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (p=0.007).



Şekil 5. Obezite hastalarında (egzersiz öncesi, egzersiz sonrası) ve kontrol grubunda CAT aktiviteleri

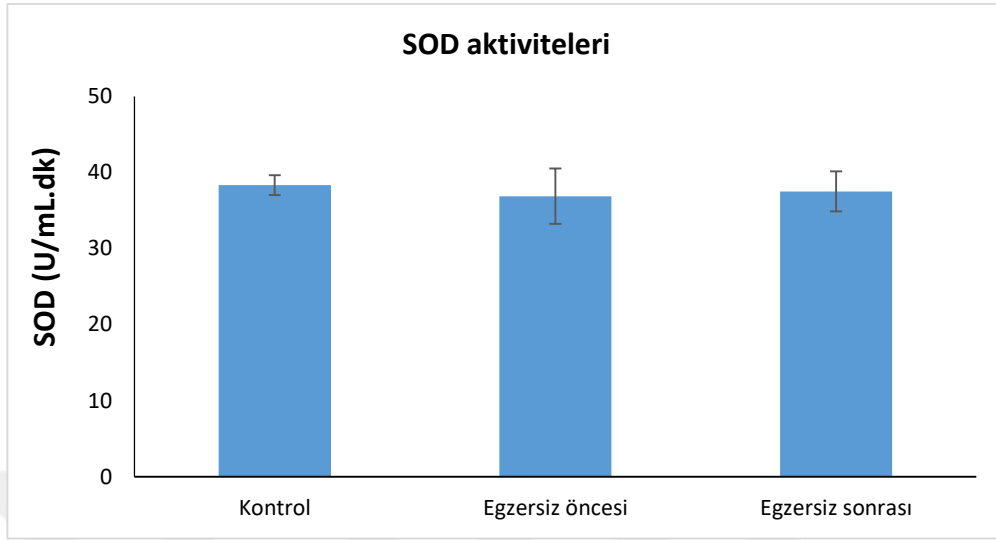
Obez hasta grubunda egzersiz öncesinde MPO aktiviteleri 7.08 ± 3.02 U/L, egzersiz sonrası 10.54 ± 5.37 U/L ve kontrol grubunda ise 17.53 ± 8.32 U/L olarak ölçülmüştür. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası karşılaştırıldığında ise obezite hastalarında düşük olan MPO aktiviteleri egzersiz sonrası yükselmiştir ($p=0.008$). Obezite hastalarında egzersiz öncesi durum ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda obez gruba göre MPO aktivitesinin yükseldiği tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,003$).



Şekil 6. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol guruplarında MPO aktiviteleri

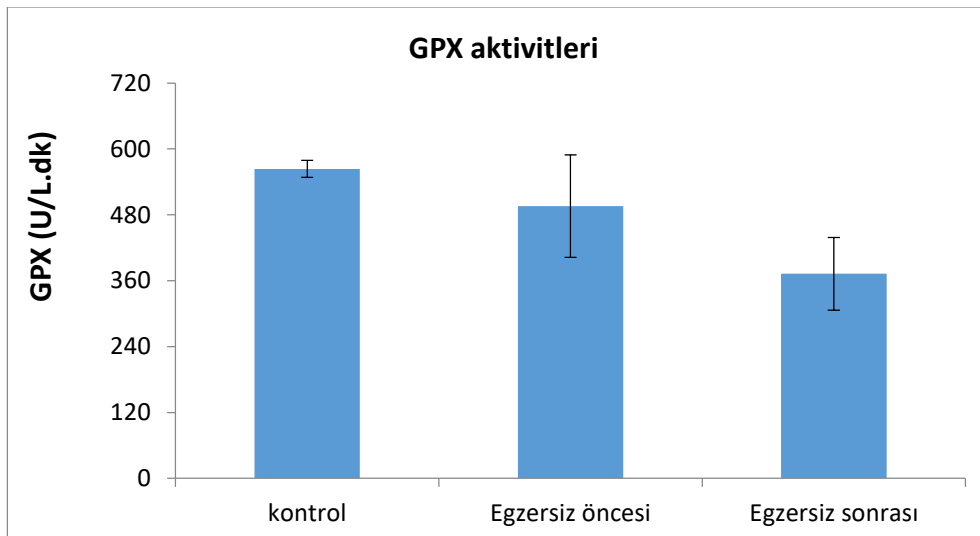
Hasta grubunun egzersiz öncesinde SOD aktiviteleri ortalama 36.87 ± 3.63 U/mL, egzersiz sonrasında SOD aktiviteleri 37.51 ± 2.67 U/mL ve kontrol grubunda SOD aktiviteleri 38.33 ± 1.31 U/mL olarak bulundu. SOD aktiviteleri karşılaştırıldığında, obezite hastalarında düşük olan SOD aktiviteleri egzersiz sonrasında yükselmiştir fakat bu yükseliş anlamlı

bulunmamıştır ($p=0.386$). Obezite hastalarında egzersiz öncesi durum ve kontrol grubu karşılaştırıldığında obez grubunda SOD aktiviteleri düşük ve kontrol grubunda ise daha yüksek bulunmuştur ($p=0.039$).



Şekil 7. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol gruplarında ortalama SOD aktivite değerleri

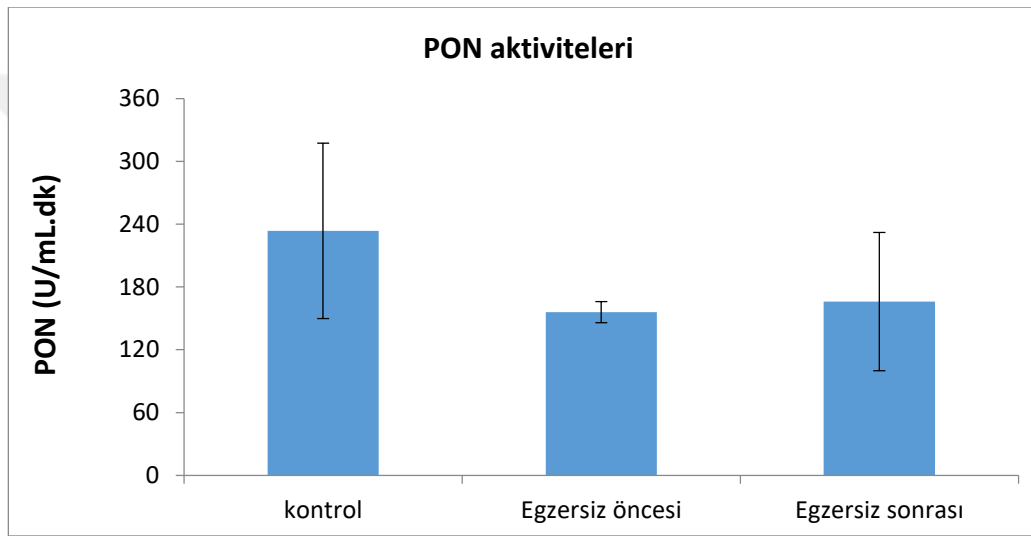
Hasta grubunda egzersiz öncesinde ortalama GPx aktiviteleri 495.88 ± 93.17 U/L egzersiz sonrasında GPx aktiviteleri 372.59 ± 66.17 U/L ve kontrol grubunda GPx aktiviteleri 563.67 ± 15.38 U/L olarak bulundu. Obez grupta egzersiz öncesi ve sonrası GPx aktiviteleri karşılaştırıldığında egzersiz öncesi yüksek olan GPx aktiviteleri egzersiz sonrasında azalmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0.039$). Obezite hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında GPx aktiviteleri obez grupta kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0.262$).



Şekil 8. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol grubunun GPX

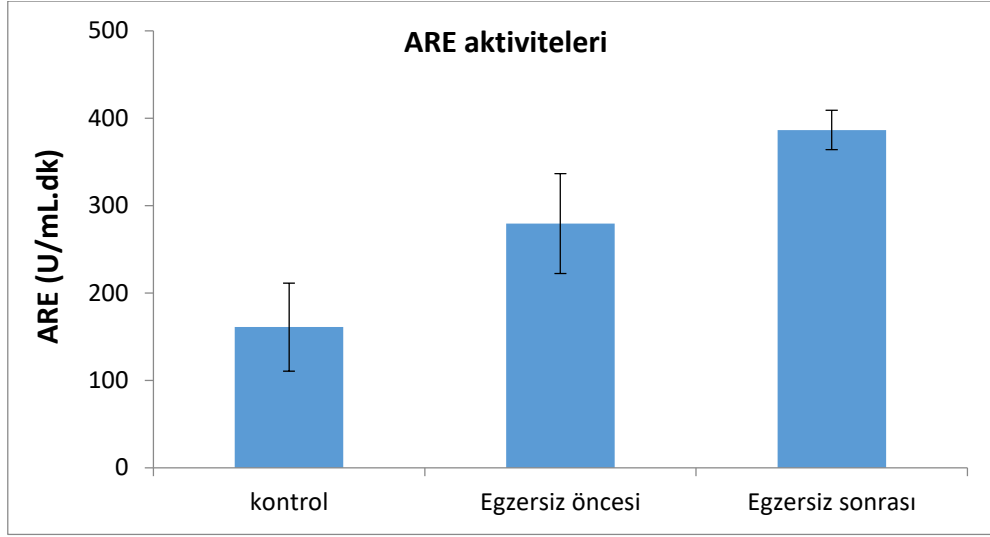
aktiviteleri

Obezite hastalarında egzersiz öncesinde grubun ortalama PON aktiviteleri 155.96 ± 10.18 U/mL iken egzersiz sonrasında PON aktiviteleri 166.05 ± 9.21 U/mL ve kontrol grubunda ise PON aktiviteleri 233.55 ± 83.87 U/mL olarak bulunmuştur. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası PON aktiviteleri karşılaştırıldığında, egzersiz öncesi düşük olan PON aktivitelerinde egzersiz sonrası nisbeten yükselme gözlemlendi. Gözlemlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.577$). PON aktiviteleri obezite hastalarında (egzersiz öncesi durum) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında obez bireylerde düşük olan PON aktiviteleri kontrol grubunda daha yüksek olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.043$).



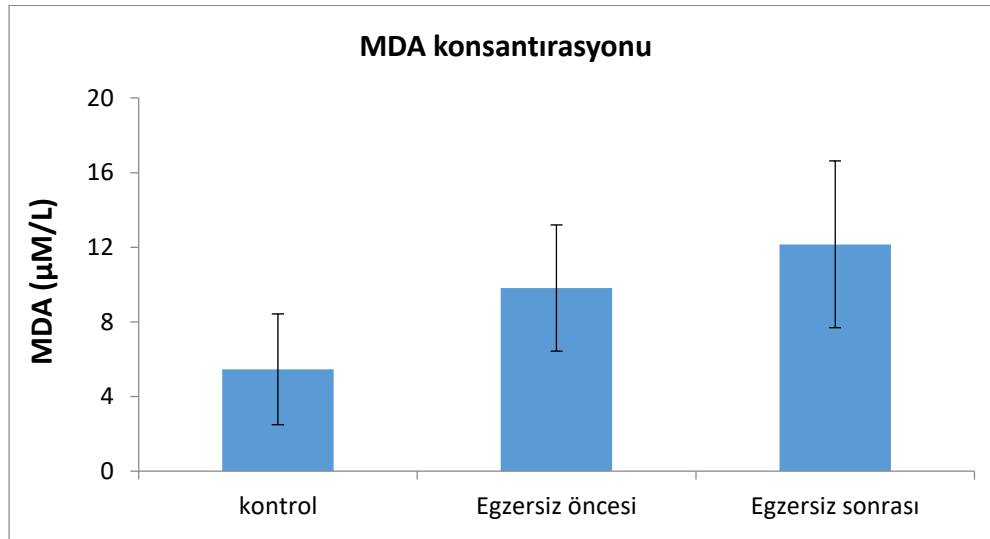
Şekil 9. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol gruplarında PON aktiviteleri

Hasta grubunda egzersiz öncesinde ortalama ARE aktivitesi 297.47 ± 57.24 U/mL, egzersiz sonrasında ARE aktivitesi ise 386.57 ± 22.47 U/mL ve kontrol grubunda ARE aktivitesi 180.91 ± 50.26 U/mL olarak bulundu. Obez grupta egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası ARE aktivitesi mukayese edildiğinde, egzersiz öncesi düşük olan ARE aktivitesi egzersiz sonrası artmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.014$). Obezite hastalarında (egzersiz öncesi bazal durum) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında obez hastalarda yüksek olan ARE aktivitesi kontrol grubun düşük bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.011$).



Şekil 10. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol guruplarında ARE aktiviteleri

Tez kapsamında yapılan çalışmalar sonucunda obezite hastalarında egzersiz öncesinde ortalama MDA aktiviteleri $9.81 \pm 3.38 \mu\text{M}$, egzersiz sonrasında MDA düzeyleri $12.15 \pm 4.47 \mu\text{M}$ ve kontrol grubunda MDA düzeyleri $5.45 \pm 2.92 \mu\text{M}$ olarak bulundu. Obez hasta grubunda, egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası MDA konsantrasyonlarını karşılaştırdığımızda egzersiz öncesi düşük olan MDA düzeyleri egzersiz sonrası yüksek bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmamıştır ($p=0.143$). Egzersiz öncesi ve kontrol grubu karşılaştırdığında ise egzersiz öncesi MDA düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek olduğu ve her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p=0.0001$).



Şekil 11. Obezite hastalarında egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve kontrol guruplarında MDA konsantrasyonları

TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite vücutta yağ birikimi ile karakterize olmuş multi faktöriyel ve kronik bir hastalıktır. Obezite ya da halk arasında bilinen adıyla şişmanlık vücutta fazla miktarda yağ birikmesi sonucu ortaya çıkan ve mutlaka tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Obezite besinlerle alınan enerji miktarının metabolizma ve fiziksel aktivite ile tüketilen enerji miktarını aştığı durumda ortaya çıkar (Tarakçı and Zora 2016). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), obeziteyi sağlığı bozacak şekilde yağ dokusunda anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamaktadır (WHO 2000, Brucks and von Bayern 2020). Klinik olarak yetişkinlerde obezite, VKİ değerinin 30'un üzerinde olması, özellikle anormal yağ dağılımı ile olması olarak tanımlanır. Ancak bu tanım, yağın vücuttaki bölgesel dağılımının iç organlara karşı deri altı dikkate alınmadığı için yetersizdir. Yağın anormal dağılımı obezite ve komorbiditeleri için bir risk faktörüdür. Obeziteye vücutta önemli sistemik değişiklikler eşlik etmektedir (Bruckert 2008). Obezite önemli bir halk sağlık problemi olarak yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Obezite çevresel ve genetik etkileşimleri olan ciddi ve kronik bir sağlık sorunudur ve çok sayıda hastalıklara yol açabilmektedir (Langer *et al.* 2005).

Obezitenin yol açtığı hastalıkların başında diyabet, hipertansiyon, kronik kalp hastalıkları ve kanser gelmektedir (Pinar and Tel 2012). Bu hastalıkları safra kesesi hastalığı, cilt hastalıkları ve karaciğer hastalıkları takip etmektedir (Kalan and Yeşil 2010). Obezite etiyolojisini çevresel, kalıtım, sinirsel, biyokimyasal, fizyolojik, kültürel ve psikolojik birçok parametrenin rol oynadığı ve tedavisini güçleştirdiği ve tedbir alınmasını zorlaştırdığı kompleks bir dönüşümdür (Ergin 2014).

Dünyada son 40 yılda VKİ verileri ortalama veriler temel alınarak incelendiğinde; VKİ değeri $> 25 \text{ kg/m}^2$ olan yetişkinlerin yüzdesi yıllara göre kadınlarda %29,8'den %38'e ve erkeklerde ise %28,8'den %36,9'a yükselmiştir. Obezite sıklığının gelecek kuşaklara aktarılma oranı ise her geçen yıl artmakta ve 2030 yılı itibarıyla dünyadaki yetişkin nüfusun %60'a yakın (3,5 milyar kişi) VKİ' değerlerinin 25 kg/m^2 yakın veya daha yüksek olacağı bildirilmektedir (Kovesdy *et al.* 2017).

Türkiye'de obezite, 2010 yılında başlatılan "Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı'nın 2018-2023 versiyonu hâlen yürütülmektedir (Sağlık Bakanlığı 2012). Ayrıca obezite 21. yüzyılın salgını olarak isimlendirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün

(DSÖ) rakamlarına göre 2014 yılında 1,5 milyar kilolu ve 640 milyon obezite hastası olduğu tahmin olduğu tahmin edilmiştir.

Egzersizde oksijen tüketimi egzersizin yoğunluğuna ve kişinin performansına bağlı olarak 8-16 kata kadar artabilir. Oksijen tüketiminin artması serbest radikal üretiminde de artışa yol açmaktadır. Metabolizmada serbest radikaller ve antioksidan enzimler arasında meydana gelebilecek bir dengesizlik oksidatif strese yol açar. Düşük yoğunluklardaki serbest radikaller, hücresel sinyalizasyon ve fizyolojik düzenlemelerde önemli bir role sahip olmakla birlikte, yüksek seviyelerde bulunmaları durumunda hücrede ciddi hasarlara neden olabilmektedir. Normal seviyelerdeki oksidatif stresin hamilelerde apoptozu azaltarak doğum kanalını doğuma hazır hâle getirmesi gibi bazı faydalı yönleri de bulunmaktadır. Ayrıca uygun fiziksel aktivite ve iskemi sırasında biyolojik savunma süreçleri oksidatif stres ile güçlendirilir. Bu nedenle, oksidatif stres “aralarındaki denge kaybı” nedeniyle oksidasyonun antioksidan sistemleri aştığı bir durum olarak da tanımlanabilmektedir (Yoshikawa, Shimoda *et al.* 2002).

Obezite hastalarında, yağ dokusunun endokrin ve metabolik fonksiyonlarını değiştirerek çeşitli yan etkiye neden olan hormonlar proinflamatur ve yağ aside molekülerin salınımını arttırmakta ve bu nedenle kronik olarak az seviyeli inflamasyona sebep olabilmektedir. Adipoz hücreden salınan proinflamatur mediyatörler, hasar oluşturmakta , serbest radikal oluşumuna sebep olmakta ve oksidatif strese yol açmaktadır (Kalupahana 2016). Oksidatif stresin yıkıcı etkilerinden korunmayı sağlayan antioksidanlar metabolizmada endojen olarak bulunurken gıda kaynaklı egzogenolanlar diyetle dışarıdan alınmaktadır. İnsan bedeninde bulunan ve gıda ile alınan antioksidanların toplamının ölçülmesiyle toplam TAS seviyesi belirlenmektedir (Petelinet *al.* 2017).

Obez hastalarda TAS seviyesinin normal beden ağırlığına sahip kişilere nisbeten daha az olduğu ve yüksek TAS düzeyinin obeziteyle ilişkili parametreleri olumlu etkilediği bilinmektedir (Chrysohouet *al.* 2007, Rowicka *et al.* 2017). Gıdalar ile beraber dışarıdan alınan fitokimyasalların antioksidan etkileri bilinmekte ve serum TAS düzeyini artırabileceği bildirilmiştir (Wang *et al.* 2012). Vücudumuzda oluşan antioksidan savunma sistemi enzimatik ve non-enizmatik olmak üzere iki ana grup altında incelenmektedir. Enzimatik sistem SOD, CAT, GSH-Px ve GR enzimlerini içermektedir. Non-enzimatik sisteme ise redükte glutatyon, A, E ve C vitaminleri, albümin, bilirubin, serotonin ve bazı sitokromlar örnek verilebilir (Gülçin 2020, Apak *et al.* 2022).

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması durumunda lipit peroksidasyona sebep olur ve ROS açığa çıkmasıyla sonuçlanır.

Ayrıca bu durum organizmada hücrel hasara yol açması şeklinde tanımlanır. Meydana gelen oksidatif stres, birçok hastalığın patojenezinde kritik öneme sahiptir. Literatür taraması yapıldığında obezite ve oksidatif stres arasında sıkı bir ilişki olduğu görülmektedir (Gülçin 2020, Apak *et al.* 2022).

Obezite ile antioksidan mekanizma arasındaki oldukça farklı sonuçlar görülmektedir. Bir kısım çalışmalarda antioksidan aktivite artarken, bir kısmında ise azalma gözlenmiştir. Bu farklılıklar çalışma şartlarına bağlı olarak değişkenliğin kaynaklanabileceği gösterilmiştir. Oksidatif strese, antioksidan savunma sistemleri cevap olarak ortaya çıkarken, diğer taraftan da antioksidan enzimlerin serbest radikalleri inaktive ettiği ve aktivitelerinde buna bağlı olarak azalma meydana geldiği bildirilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle ilgili obezitenin mekanizması analiz edilmiş ve obeziteye dirençli sıçanların serum tümör nekroz faktörü, MDA ve glutatyon seviyeleri etkin bir şekilde analiz edilmiştir. Bu analiz sonucunda obez ve obeziteye dirençli sıçanlarda tümör nekroz faktörü α içeriği kontrol grubundan çok daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çalışmada obezite grubundaki sıçanların ve obeziteye dirençli grupta bulunan sıçanların glutatyon düzeyi kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca iki grubun serum MDA düzeyi normal kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Wu *et al.* 2016).

Yine son zamanlarda yapılan diğer bir çalışmada obezitenin oldukça önemli bir halk sağlığı sorunu ve obezite hastalarında serum MDA, enzimatik olmayan antioksidanlar (A, C ve E vitamini), eser elementler (çinko ve demir) ve makro minerallerin (kalsiyum, potasyum ve sodyum) düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada obezite hastalarında kontrol grubuna göre önemli ölçüde MDA konsantrasyonları yükselme ($p<0,001$) meydana geldiği ve enzimatik olmayan antioksidan konsantrasyonlarında (A, E ve C vitamini) ise anlamlı bir şekilde azalma ($p<0.05$) olduğu gözlemlenmiştir. Serum eser elementleri (Zn ve Fe) ve makro minerallerin (Na, K ve Ca) analizi ve ortalama Zn, Fe, Na, K ve Ca analizlerinde ise obezite hasta grubu ile kontroller arasında eser elementler ve makro-mineraller açısından önemli bir fark olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). Bu çalışmada, sonuç olarak artan serum MDA konsantrasyonları ve azalmış enzimatik olmayan antioksidan ve değişmiş eser elementler ve makro-minerallerin obezite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Adnan *et al.* 2019).

Diğer bir çalışmada da, obez hastalarda oksidatif stres düzeyi karşılaştırılmıştır. Erel yöntemi ile TAS ve TOS seviyeleri; glukoz, insülin, insülin dirençleri; TG, LDL-C, HDL-C, TG düzeyleri de fotometrik yöntemle ölçülmüştür. Obez grupta VKİ ile total oksidan

seviyelerinde obez ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Obezlerde toplam antioksidan düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük, oksidatif stres düzeyi obezlerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Obez ve kontrol grupları arasında glukoz, HbA1c ve insülin direnci arasında fark bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca obezlerde TG düzeylerinin arttığı saptanmış, TC, LDL-C, HDL-C düzeylerinde ise herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır ($p>0.05$) (Tarakçı Zora 2016).

Başka bir çalışmada, Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalarında plazma MDA konsantrasyonunun, vücut ağırlığı ve serum trigliserit konsantrasyonundan nasıl etkilendiği değerlendirilmiştir (Praznyet *al.*1999). Bu çalışmada 44 Tip 1 ve 40 Tip 2 diyabet hastası incelenmiştir. Plazma MDA konsantrasyonları florimetrik yöntemle ve gliko hemoglobin HPLC ile ve serum trigliseritleri Hitachi 717 analizöründe rutin enzimatik yöntemle değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Tip 2 diyabet hastalarında VKİ değerleri, Tip 1 diyabet hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.001$) bulunmuştur. Ortalama MDA (2.09 ± 0.38 vs. 1.82 ± 0.37 $\mu\text{mol.L}^{-1}$, $p<0.02$) ve trigliserit (2.49 ± 1.0 vs. 1.35 ± 0.41 mmol.L^{-1} , $p<0.001$) konsantrasyonları obez olmayan sağlıklı deneklere nisbeten obezlerde daha yüksek bulundu. Tip 1 diyabetik hastalarla karşılaştırıldığında Tip 2'de anlamlı olarak daha yüksek plazma MDA düzeyleri gözlemlendi (2.30 ± 0.39 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ vs. 1.84 ± 0.34 $\mu\text{mol.L}^{-1}$, $p<0.01$). Diyabetik hastalarda plazma MDA ile HbA1c arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi. Ortalama serum trigliserit konsantrasyonu Tip 2'de Tip 1 diyabet hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (2.45 ± 1.27 vs. 1.28 ± 0.45 mmol.L^{-1} , $p<0.001$), ancak bütününde plazma MDA ile serum trigliseritleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca Plazma MDA konsantrasyonları, hem Tip 1 ve hem de Tip 2 diyabetik hastalarda VKİ ile önemli ölçüde korelasyon göstermiştir. Aynı denek gruplarında serum trigliseritleri ile VKİ değerleri arasında hiçbir ilişki gözlemlenmemiştir. Çoklu regresyon analizi, VKİ ve HbA1c'nin diyabetik hastalarda plazma MDA konsantrasyonunun önemli belirleyicileri olduğunu doğrularken, trigliseritlerin bu ilişkide daha az etkiye sahip olduğunu doğrulanmıştır. Serum trigliseritleri daha önce plazma MDA konsantrasyonlarını etkileyen önemli bir değişken olarak kabul ediliyordu. Hem MDA hem de trigliserit konsantrasyonlarının Tip 2'de Tip 1 diyabet hastalarına göre daha yüksek olduğunu ancak sadece obez olmayan Tip 1 diyabetli hastalarda her iki değişken arasında zayıf bir ilişki olduğu belirtilmiştir ($p<0.05$). Tip 2 diyabetli hastalarda ise böyle bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Aksine, VKİ değerleri Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda ve sağlıklı deneklerde MDA konsantrasyonu ile önemli ölçüde korelasyon göstermiştir. Oksidatif stresin bir göstergesi olarak plazma MDA konsantrasyonunun karşılaştırılabilir bir diyabet modelinde Tip 1 diyabetli hastalardan ziyade Tip 2'de daha yüksek olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu

fark VKİ ile de ilgilidir. Obezite bu nedenle bilinmeyen bir mekanizma ile MDA tarafından ifade edilen daha yüksek oksidatif strese katkıda sağlamaktadır.

Gusti ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, oksidatif stres ve antioksidanların obezite etyopatolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (2021). Bu çalışmada antioksidanla ilişkili genlerin tek nükleotid polimorfizmlerini içeren genetik varyantların birkaç popülasyonda hastalık riskini etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Bu ön çalışmada, SOD, CAT, GPX, GST ve NOS genleriyle ilişkili on iki SNP'nin obezite duyarlılığı ile ilişkisini araştırılmıştır. Çalışmada 154 (%40) obez birey dahil olmak üzere toplam 384 bağlantısız katılımcı kaydedilmiştir. TaqMan Open Array Genotipleme testleri kullanılmış olup altı tek nükleotid polimorfizmlerinin obezlerde önemli ölçüde yaygın olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, mevcut sonuçlar, oksidatif stresle ilişkili genetik belirleyicilerin, çalışma popülasyonunda obezite riski ile önemli ölçüde ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (Gusti *et al.* 2021).

Gusti ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada ARE aktivitesi gruplar arasında kayda değer bir farklılık gösteren tek aktivite olmuştur ($p<0.01$). Bu aktivite bazında en büyük düşüş, VKİ $>40 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu aktivite aynı zamanda VKİ ile ters orantılı olmuştur ($p<0.001$). Yaş, oksidatif stres ve inflamasyon düzeylerinin ilişkisi bağımsız olmuş, ancak HDL-C konsantrasyonundan bağımsız olmamıştır (Gusti *et al.* 2021).

Son zamanlarda Shin ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada oksidatif stres ile ilişkili biyobelirteçler incelenmiştir (2020). Diyet programı ile birleştirilmiş 4 haftalık egzersizden sonra, vücut kütlesi, VKİ, yağsız vücut kütlesi, vücut yağ kütlesi ve yağ kütlesi oranlarında sırasıyla %12.43, %13.51, %5.83, %25.05 ve %14.52'lik azalma görülmüştür. Ek olarak, SOD ve GPx gibi antioksidan enzim aktivitelerinde kayda değer bir artış gözlenmiştir.

En çok peroksizomlarda bulunmasına rağmen, CAT hücre içi toksik seviyelerdeki H_2O_2 'i de temizler. Aşırı H_2O_2 ve buna bağlı oksidatif stres, hem adipogenez hem de lipogeneze yol açarak vücut yağ kütlesini arttırmaktadır (Cervellati *et al.* 2018).

Yaptığımız bu tez çalışmasında, obez hasta grubunda 3 aylık egzersiz öncesi ve sonrası antioksidan enzimlerinin aktivitelerindeki değişimler araştırılmıştır. Çalışmada, ayrıca obez hasta grubu ile kontrol grubuna ait CAT, SOD, MPO, GPX, ARE, MDA ve PON aktiviteleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Obezite hastalarında egzersiz öncesi aktiviteleri sırasıyla $124,08 \pm 24,30 \text{ U/mL}$, $36,87 \pm 3,63 \text{ U/mL}$, $7,08 \pm 3,02 \text{ U/L}$, $495,88 \pm 93,17 \text{ U/mL}$, $279,47 \pm 57,24 \text{ U/mL}$, $9,81 \pm 3,38 \text{ } \mu\text{M}$, $155,96 \pm 10,18 \text{ U/mL}$ olarak tespit edildi.

Egzersiz sonrası aktiviteler aynı şekilde sırasıyla 102.54 ± 46.12 U/mL, 37.51 ± 2.67 U/mL, 10.54 ± 5.37 U/L, 372.59 ± 66.17 U/L, 386.51 ± 22.47 U/mL, 12.15 ± 4.47 μ M, 166.05 ± 9.21 U/mL olduğu tespit edildi ve kontrol grubu parametreleri sırasıyla 96.26 ± 43.31 U/mL, 38.33 ± 1.31 U/mL, 17.53 ± 8.32 U/L, 563.67 ± 15.38 U/L, 180.91 ± 50.26 U/mL, 5.45 ± 2.97 μ M, 233.55 ± 83.87 U/mL olarak bulunmuştur.

Obezite hastalarının egzersiz öncesi ortalama CAT değeri 124.08 ± 24.30 U/mL, egzersiz sonrası ortalama CAT değeri ise 102.54 ± 46.12 U/mL olarak ve kontrol grubunda ortalama CAT değeri 96.26 ± 43.31 U/mL olarak ölçülmüştür. Egzersiz öncesi ve sonrası CAT değerleri karşılaştırıldığında egzersiz öncesi yüksek olan CAT aktiviteleri egzersiz sonrası düşmüştür. Gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0,012$). Egzersiz öncesi yüksek olan CAT aktiviteleri kontrol grubuna daha düşük olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.007$).

Hasta grubunda egzersiz öncesi ortalama MPO aktiviteleri 7.08 ± 3.02 U/L, egzersiz sonrasında ortalama MPO aktiviteleri 10.54 ± 5.37 U/L ve kontrol grubunun ortalaması ise 17.53 ± 8.32 U/L olarak ölçülmüştür. Egzersiz öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında düşük olan MPO aktiviteleri egzersiz sonrası yükselmiştir. Gruplar arasındaki fark anlamlı görülmüştür ($p=0.008$) Hasta grubunda, egzersiz öncesi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunun egzersiz öncesine göre MPO aktivitelerinde artış tespit edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür ($p=0.003$).

Hasta grubunun egzersiz öncesinde SOD aktiviteleri değeri ortalama 36.87 ± 3.63 U/mL iken egzersiz sonrasında bu değer 37.51 ± 2.62 U/mL ve kontrol grubunda ise 38.33 ± 1.31 U/mL olarak ölçülmüştür. SOD aktiviteleri karşılaştırıldığında obezite hastalarında düşük olan egzersiz sonrasında ortalama SOD aktiviteleri yükselmiştir gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,386$). Hasta egzersiz öncesi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda SOD aktiviteleri düşük ve kontrol grubunun yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür ($p=0.039$).

Hasta grubunun egzersiz öncesinde ortalama GPx aktiviteleri 495.88 ± 93.17 U/L, egzersiz sonrasında 372.59 ± 66.17 U/L ve kontrol grubunda 563.67 ± 15.38 U/L olarak bulundu. Egzersiz öncesi ve sonrası GPx aktiviteleri karşılaştırıldığında GPx aktiviteleri egzersiz öncesi yüksek, egzersiz sonrası azalmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.356$). Obezite hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında GPx aktiviteleri egzersiz öncesi kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.262$).

Obezite hastalarına ait gruplarda egzersiz öncesinde ortalama PON aktiviteleri 155.96 ± 10.18 U/mL, egzersiz sonrasında 166.05 ± 9.21 U/mL ve kontrol grubunda ise 233.55 ± 83.87 U/mL olarak bulundu. PON aktiviteleri, obez hasta egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası karşılaştırıldığında egzersiz öncesi düşük olan PON aktiviteleri egzersiz sonrası artmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.577$). PON egzersiz öncesi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında egzersiz öncesi düşük olan PON aktivitesi kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür ($p=0.043$).

Hasta grubunda egzersiz öncesinde ortalama ARE aktivitesi 279.47 ± 57.24 U/mL, egzersiz sonrasında 386.51 ± 22.47 U/mL ve kontrol grubunda 180.91 ± 50.26 U/mL olarak hesaplandı. Ayrıca egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası ARE aktiviteleri karşılaştırıldığında ise egzersiz öncesi düşük olan ARE aktivitesi egzersiz sonrası yükselmiş ve gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0.014$). Egzersiz öncesi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında egzersiz öncesine ait ARE aktiviteleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve gruplar arasında bu fark anlamlı çıkmıştır ($p=0.011$).

Hasta grubunda egzersiz öncesinde ortalama MDA düzeyi 9.81 ± 3.38 μ M, egzersiz sonrasında ise 12.15 ± 4.47 μ M olarak bulundu. Bu parametre kontrol grubu için 5.45 ± 2.97 μ M olarak hesaplandı. Obez hasta grubunda, egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası MDA konsantrasyonları karşılaştırıldığında egzersiz öncesi düşük olan MDA konsantrasyonu egzersiz sonrası yüksek bulundu. Gruplar arasında bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmamıştır ($p=0.143$). Obez (egzersiz öncesi bazal durum) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise egzersiz öncesi MDA düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek olduğu ve her iki grup arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0.0001$).

Sonuç olarak, bu çalışmada obezite hastalarında egzersiz sonrası SOD, GPx ve PON enzimlerinin aktivitesinde ve MDA konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik olmazken (p değerleri sırası ile: $p=0.386$; $p=0.356$; $p=0.577$), CAT aktivitesinde egzersiz sonrasında azalma ($p=0.012$) ve ARE aktivitesinde artış ($p=0.014$) gözlenmiştir. Obezite hastaları ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında bu iki grup arasında sadece serum GPx aktivitesinde bir değişiklik görülmemiş ($p=0.262$), obez grupta kontrol grubuna nazaran serum CAT, ARE ve MDA değerleri yüksek bulunmuş (p değerleri sırası ile $p=0.007$; $p=0.011$; $p=0.0001$), serum MPO, SOD ve PON değerleri ise düşük bulunmuştur (p değerleri sırası ile $p=0.003$; $p=0.039$; $p=0.043$). Bu çalışma sonucunda obezitenin oksidatif strese neden olduğu ve egzersiz ile bu oksidatif stresin azaltılabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Adnan, M.T., Amin, M.N., Uddin, M.G., Hussain, M.S., Sarwar, M.S., Hossain, M.K., Uddin, S.N., Islam M.S. (2019). Increased concentration of serum MDA, decreased antioxidants and altered trace elements and macro-minerals are linked to obesity among Bangladeshi population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13 (2), 933-938.
- Aggarwal, S. and S. Anand (2013). Bariatric surgical procedures. *JIMSA* 26 (2): 138-140.
- Aikawa, R., Nagai, T., Tanaka, M., Zou, Y., Ishihara, T., Takano, H., Hasegawa, H., Akazawa, H., Mizukami M., Nagai R. (2001). Reactive oxygen species in mechanical stress-induced cardiac hypertrophy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 289, 901-907.
- Ak, T., Gülçin, İ. (2008). Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-Biological Interaction*, 174, 27-37.
- Akpoyraz, M., Durak, İ. (1995). Serbest radikallerin biyolojik etkileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 48(2), 253-262.
- Alfadda, A.A., Sallam, R.M. (2012). Reactive oxygen species in health and disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, 936486.
- Algül, S. (2016). Egzersiz zamanının vücut metabolik, kardiyovasküler, endokrin ve oksidan-antioksidan sistemleri üzerine olan etkilerinin antrenmanlı ve sedanterlerde karşılaştırmalı olarak incelenmesi, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Ana Bilim Dalı.
- Alhashem, F., M. Alkhateeb, H. Sakr, M. Alshahrani, M. Alsunaidi, H. Elrefaey, R. Alessa, M. Sarhan, S. M. Eleawa and M. A. Khalil (2014). Exercise protects against obesity induced semen abnormalities via downregulating stem cell factor, upregulating Ghrelin and normalizing oxidative stress. *EXCLI journal* 13, 551.
- Ames, B.N. (1986). Food constituents as a source of mutagens, carcinogens, and anticarcinogens. *Progress in Clinical and Biological Research*, 206, 3-32.
- Ames, B.N., Shigenaga, M.K., Hagen, T.M. (1995). Mitochondrial decay in aging. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1271, 165-170.
- Apak, R., Calokerinos, A., Gorinstein, S., Segundo, M.A., Hibbert, D.B., Gülçin, İ., Demirci Çekiç, S., Güçlü, K., Özyürek, M., Esin Çelik, S., Magalhaes, L.M., Arancibia-Avila P. (2022). Methods to evaluate the scavenging activity of antioxidants toward reactive oxygen and nitrogen species. *Pure and Applied Chemistry*, 94, 87-144.
- Aslan, D., Attila, S. (2002). Önemli bir sağlık sorunu: şişmanlık. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 11(5), 169-171.
- Atabek, H.Ç. (2011). Egzersiz ve oksidatif stres: Direnç egzersizlerinin etkisi. *Türkiye Klinikleri Spor Bilimleri* 3(2).
- Babior, B., Lambeth, J., Nauseef, W. (2002). The neutrophil NADPH oxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 397, 342-344.
- Babior, B.M. (1978). Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes: (First of Two Parts). *New England Journal of Medicine*, 298 (12), 659-668.

- Baltacı, G., Tedavi F. (2008). Obezite ve egzersiz. Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara (730).
- Bannister, J.V., Bannister W.H., Rotilio G. (1987). Aspects of the structure, function, and applications of superoxide dismutase. *Critical Reviews in Biochemistry* 22, 111-180.
- Berzosa, C., Cebrian, I., Fuentes-Broto, L., Gómez-Trullen, E., Piedrafita, E., Martinez-Ballarín, E., López-Pingarrón, L., Reiter, R., Garcia, J. (2011). Acute exercise increases plasma total antioxidant status and antioxidant enzyme activities in untrained men. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011, 540458.
- Bhalla, D.K. (1999). Ozone-induced lung inflammation and mucosal barrier disruption: toxicology, mechanisms, and implications. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews* 2, 31-86.
- Bhat, A.H., Dar, K.B., Anees, S., Zargar M.A., Masood, A., Sofi, M.A., Ganie, S.A. (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 74: 101-110.
- Biolo, G., Ciocchi B., Stulle M., Piccoli A., Lorenzon S., Dal Mas V., Barazzoni R., Zanetti M., Guarnieri G. (2005). Metabolic consequences of physical inactivity. *Journal of Renal Nutrition* 15, 49-53.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal* 5, 9-19.
- Bird, R., Draper, H. (1984). Comparative studies on different methods of malonaldehyde determination. *Methods in Enzymology* 105, 299-305.
- Björntorp, P. (2002). *International Textbook of Obesity Türkçe*, 1. Baskı, And yayıncılık, istanbul, 47-61.
- Blaak, E. (2003). Fatty acid metabolism in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Proceedings of the Nutrition Society* 62(3), 753-760.
- Bloomer, R.J., A. Goldfarb, H. (2004). Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Canadian Journal of Applied Physiology* 29(3), 245-263.
- Bradley, P.P., Priebe, D.A., Christensen, R.D., Rothstein, G. (1982). Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *Journal of Investigative Dermatology* 78 (3): 206-209.
- Brar, S.K., Dhillon, G.S., Soccol, C.R. (Eds.). (2013). *Biotransformation of waste biomass into high value biochemicals*. Springer Science & Business Media.
- Bray, G.A. (1993). Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine* 119, 707-713.
- Brigelius-Flohe, R., Traber, M.G. (1999). Vitamin E: function and metabolism. *The FASEB Journal* 13, 1145-1155.
- Brown, N.S. Bicknell, R. (2001). Hypoxia and oxidative stress in breast cancer Oxidative stress-its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer. *Breast Cancer Research* 3, 1-5.
- Bruckert, E. (2008). Abdominal obesity: a health threat. *Presse medicale* (Paris, France: 1983) 37, 1407-1414.
- Brucks, D., von Bayern, A.M. (2020). Parrots voluntarily help each other to obtain food rewards. *Current Biology*, 30, 292-297.

- Brunk, U.T. Terman, A. (2002). The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. *European Journal of Biochemistry* 269, 1996-2002.
- Campo, G.M., Avenoso, A., Campo, S., Ferlazzo, A.M., Micali, C., Zanghi, L., Calatroni, A. (2004). Hyaluronic acid and chondroitin-4-sulphate treatment reduces damage in carbon tetrachloride-induced acute rat liver injury. *Life Sciences* 74, 1289-1305.
- Canas, S., Leandro, M.C., Spranger, M.I., Belchior, A.P. (1999). Low molecular weight organic compounds of chestnut wood (*Castanea sativa* L.) and corresponding aged brandies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 47, 5023-5030.
- Caniato, R., Filippini, R., Piovan, A., Puricelli, L., Borsarini, A., Cappelletti, E.M. (2003). Melatonin in plants. *Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism*, 527, 593-597.
- Cao, X., Antonyuk, S.V., Seetharaman, S.V., Whitson, L.J., Taylor, A.B., Holloway, S.P., Strange, R.W., Doucette, P.A., Valentine, J.S., Tiwari, A. (2008). Structures of the G85R variant of SOD1 in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Biological Chemistry* 283, 16169-16177.
- Castaner, A., Roig, E., Serra, A., De Flores, T., Magrina, J., Azqueta, M., Sanz, G., Betriu, A. (1990). Risk stratification and prognosis of patients with recent onset angina. *European Heart Journal*, 11, 868-875.
- Cervellati, C., Bonaccorsi, G., Trentini, A., Valacchi, G., Sanz, M., Squerzanti, M., Spagnolo, M., Massari, L., Crivellari, I., Greco, P. (2018). Paraoxonase, arylesterase and lactonase activities of paraoxonase-1 (PON1) in obese and severely obese women. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 78, 18-24.
- Chang, S.H., Stoll, C.R., Song, J., Varela, J.E., Eagon, C.J., Colditz, G.A. (2014). The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surgery* 149, 275-287.
- Charcot, J. (1876). *Comptes rendus des seances et memoires de la societe de biologie. Gaz Med de Paris* 5, 588-589.
- Chelikani, P., Fita I., Loewen, P.C. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences* 61, 192-208.
- Chen, H., Tappel A.L. (1996). Protection of multiple antioxidants against heme protein oxidation and lipid peroxidation induced by CBrCl₃ in liver, lung, kidney, heart, and spleen. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 44, 854-858.
- Chen, Y., Cai, J., Jones D.P. (2006). Mitochondrial thioredoxin in regulation of oxidant-induced cell death. *FEBS Letters*, 580, 6596-6602.
- Chinev, S., Bakalova, R., Kovacheva, S., Ribarov, S. (1998). Lipid peroxidation in rat lung induced by neuroleptanalgesia and its components. *European Journal of Anaesthesiology*, 15, 686-694.
- Chiou, G.C. (2001). Effects of nitric oxide on eye diseases and their treatment. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 17, 189-198.
- Corpas, F.J., Barroso J.B., del Rio L.A. (2001). Peroxisomes as a source of reactive oxygen species and nitric oxide signal molecules in plant cells. *Trends in Plant Science* 6, 145-150.
- Corpas, F.J., Fernandez-Ocana, A., Carreras, A., Valderrama, R., Luque, F., Esteban, F.J., Rodríguez-Serrano, M., Chaki, M., Pedrajas, J.R., Sandalio, L.M. (2006). The

- expression of different superoxide dismutase forms is cell-type dependent in olive (*Olea europaea* L.) leaves. *Plant and Cell Physiology* 47, 984-994.
- Coyle, J.T. Puttfarcken, P. (1993). Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 262, 689-695.
- Çelikbağ, H. (2019). Bir Eğitim Araştırma Hastanesi Diyet Polikliniğine zayıflamak amacı ile başvuran hastalarda obezite, yaşam kalitesi ve bazı biyokimyasal parametrelerle ilişkisi, İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Çiftçi, A. (2006). Obez çocuklarda erken aterosklerotik risk faktörlerinin ve hiperhomosisteineminin değerlendirilmesi, erken aterosklerotik bulguların varlığının araştırılması ve mevcut risk faktörleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. İstanbul. 33.
- Dhalla, N.S., Temsah, R.M., Netticadan, T. (2000). Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Journal of Hypertension* 18, 655-673.
- Diplock, A T. (1994). Antioxidants and disease prevention. *Molecular aspects of medicine* 15, 293-376.
- Donovan, J.L., Bell J.R., Kasim-Karakas, S., German, J. B., Walzem, R. L., Hansen, R. J., Waterhouse, A.L. (1999). Catechin is present as metabolites in human plasma after consumption of red wine. *The Journal of Nutrition*, 129, 1662-1668.
- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82, 47-95.
- Eisner, T., Aneshansley, D.J. (1999). Spray aiming in the bombardier beetle: photographic evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 9705-9709.
- Elsayed, N.M., Omaye S.T., Klain G.J., Korte Jr, D.W. (1992). Free radical-mediated lung response to the monofunctional sulfur mustard butyl 2-chloroethyl sulfide after subcutaneous injection. *Toxicology* 72, 153-165.
- Ergin, A.B. (2014). Obezitenin kadın sağlığı ve toplumsal cinsiyet açısından değerlendirilmesi. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 1, 41-54.
- Ergun, N., Baltacı G. (2018). Spor yaralanmalarında fizyoterapi ve rehabilitasyon prensipleri. Ankara: Sözkese Matbaacılık.
- Ersan, F., Arslan, E., Esmer, A. Ç., Aydın, S., Gedikbaşı, A., Gedikbaşı, A., Alkış, İ., Ark, C. (2012). Prediction of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 13, 178.
- Fairlamb, A.H., Cerami, A. (1992). Metabolism and functions of trypanothione in the Kinetoplastida. *Annual Review of Microbiology* 46, 695-729.
- Feng, Y., Wang, N., Ye, X., Li, H., Feng, Y., Cheung, F., Nagamatsu, T. (2011). Hepatoprotective effect and its possible mechanism of *Coptidis rhizoma* aqueous extract on carbon tetrachloride-induced chronic liver hepatotoxicity in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 138, 683-690.
- Fleury, C., Mignotte, B., Vayssiere, J.L. (2002). Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling. *Biochimie*, 84, 131-141.
- Fowler, M.D. (1987). The Meaning of lipne YHWH in the old testament. *De Gruyter* 27, 384-390.
- Fraunberger, E.A., Scola G., Laliberte, V. L., Duong A., Andreazza A.C. (2016). Redox modulations, antioxidants, and neuropsychiatric disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016, 4729192.

- Frei, B., Stocker R., Ames B.N. (1988). Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 85, 9748-9752.
- Gaetani, G.F., Ferraris, A.M., Rolfo, M., Mangerini, R., Arena, S., Kirkman, H.N. (1996). Predominant role of catalase in the disposal of hydrogen peroxide within human erythrocytes. *Blood*, 87(4), 1595-1599.
- Gee, P.T. (2011). Unleashing the untold and misunderstood observations on vitamin E. *Genes & Nutrition* 6, 5-16.
- Ginsburg, I. (1998). Could synergistic interactions among reactive oxygen species, proteinases, membrane-perforating enzymes, hydrolases, microbial hemolysins and cytokines be the main cause of tissue damage in infectious and inflammatory conditions? *Medical Hypotheses*, 51, 337-346.
- Go, Y.M., Park, H., Koval, M., Orr, M., Reed, M., Liang, Y., Smith, D., Pohl, J., Jones, D.P. (2010). A key role for mitochondria in endothelial signaling by plasma cysteine/cystine redox potential. *Free Radical Biology and Medicine* 48, 275-283.
- Gonzalez-Castejón, M., Rodriguez-Casado, A. (2011). Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review. *Pharmacological Research* 64, 438-455.
- Göçer, H., Sinefrin ve fenilefrin: antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi ve insan karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA I ve hCA II) ile asetilkolin esterase enzimi üzerine etkilerinin araştırılması. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2014.
- Guetens, G., Boeck G.D., Highley, M., van Oosterom, A.T., de Bruijn, E.A. (2002). Oxidative DNA damage: biological significance and methods of analysis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 39, 331-457.
- Gulcin, İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of toxicology* 94 (3): 651-715.
- Gulçin, İ., Alwasel, S.H. (2022). Metal ions, metal chelators and metal chelating assay as antioxidant method. *Processes*, 10, 132.
- Gusti, A.M., Qusti, S.Y., Alshammari, E.M., Toraih, E.A., Fawzy, M.S. (2021). Antioxidants-Related Superoxide Dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), glutathione-S-Transferase (GST), and nitric oxide synthase (NOS) gene variants analysis in an obese population: A preliminary case-control study. *Antioxidants*, 10(4), 595.
- Gutteridge, J. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 41, 1819-1828.
- Guzy, R.D., Schumacker P.T. (2006). Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Experimental Physiology*, 91, 807-819.
- Gülcü, F., Gürsu, M. (2003). Paraoksonaz ve aril esterase aktivite ölçümlerinin standardizasyonu. *Türk Biyokimya Dergisi* 28, 45-49.
- Gülçin, İ. (2006a). Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology*, 217 (2-3), 213-220.
- Gülçin, İ. (2006b). Antioxidant and antiradical activities of L-Carnitine. *Life Sciences*, 78(8), 803-811.
- Gülçin, İ. (2007). Comparison of in vitro antioxidant and antiradical activities of L-tyrosine and L-Dopa. *Amino Acids*, 32, 431-438.

- Gülçin, İ. (2009). Antioxidant activity of L-Adrenaline: An activity-structure insight. *Chemico-Biological Interaction*, 179(2-3), 71-80.
- Gülçin, İ. (2010). Antioxidant properties of resveratrol: A structure-activity insight. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 11, 210-218.
- Gülçin, İ. (2011). Antioxidant activity of eugenol-a structure and activity relationship study. *Journal of Medicinal Food*, 14(9), 975-985.
- Gülçin, İ. (2012). Antioxidant activity of food constituents: An overview. *Archives of Toxicology*, 86(3), 345-391.
- Gülçin, İ., Bursal, E., Şehitoğlu, H.M., Bilsel, M., Gören, A.C. (2010). Polyphenol contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum, Turkey. *Food and Chemical Toxicology*, 48 (8-9), 2227-2238.
- Gülçin, İ., Elmastaş, M., Aboul-Enein, H.Y. (2012). Antioxidant activity of clove oil-A powerful antioxidant source. *Arabian Journal of Chemistry*, 5(4), 489-499.
- Gülçin, İ., M. Elmastaş and H. Y. Aboul-Enein (2012). Antioxidant activity of clove oil—A powerful antioxidant source. *Arabian Journal of chemistry* 5 (4): 489-499.
- Güler, Y., Gönener, H.D., Altay, B., Gönener, A. (2009). Adölesanlarda obezite ve hemşirelik bakımı. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 4, 165-181.
- Günay, E., Kaymaz, D., Selçuk, N.T., Ergün, P., Sengül, F., Demir, N. (2013). Effect of nutritional status in individuals with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Respirology* 18, 1217-1222.
- Güven, S. (2014). Obezitenin temel boyutları, Diyarbakır’da obezite ve obeziteye karşı alınması gereken önlemler. Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Hagan, R.D., Upton, S.J., Wong, L., Whittam, J. (1986). The effects of aerobic conditioning and/or caloric restriction in overweight men and women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 18, 87-94.
- Halliwell, B. (1987). Oxidants and human disease: some new concepts 1. *The FASEB Journal* 1, 358-364.
- Halliwell, B. (1991). Drug antioxidant effects. *Drugs* 42, 569-605.
- Halliwell, B. Gutteridge, J.M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*, Oxford university press, USA.
- Hammoud, A.O., Gibson, M., Peterson, C.M., Meikle, A.W., Carrell, D.T. (2008). Impact of male obesity on infertility: A critical review of the current literature. *Fertility and Sterility* 90, 897-904.
- Hatao, H., Ohishi, S., Itoh, M., Leeuwenburgh, C., Ohno, H., Ookawara, T., Kishi, K., Yagyu, H., Nakamura, H., Matsuoka, T. (2006). Effects of acute exercise on lung antioxidant enzymes in young and old rats. *Mechanisms of Ageing and Development*, 127, 384-390.
- Hawkins, C.L., Brown, B.E., Davies, M.J. (2001). Hypochlorite-and hypobromite-mediated radical formation and its role in cell lysis. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 395, 137-145.
- Hayes, J.D., Flanagan J.U., Jowsey, I.R. (2005). Glutathione transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45, 51-88.

- Heart, N. (2000). Lung, and Blood Institute & North American Association for the study of obesity. The practical guide: identification, evaluation, and treatment for overweight and obesity in adults. Bethesda: US Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute.
- Hinney, A., Nguyen, T. T., Scherag, A., Friedel, S., Brönnner, G., Müller, T. D., Grallert, H., Illig, T., Wichmann, H.E., Rief, W. (2007). Genome Wide Association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PloSone* 2, e1361.
- Inal, M., Akyüz F., Turgut, A., Getsfrid, W.M. (2001). Effect of aerobic and anaerobic metabolism on free radical generation swimmers. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33, 564-567.
- Jaeschke, H., Gores, G.J., Cederbaum, A.I., Hinson, J.A., Pessayre, D., Lemasters, J.J. (2002). Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological Sciences* 65, 166-176.
- Jain, S.K., McVie, R., Duett, J., Herbst, J.J. (1989). Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes* 38, 1539-1543.
- Jakicic, J., Donnelly, J., Jawad, A., Jacobsen, D., Gunderson, S., Pascale, R. (1993). Association between blood lipids and different measures of body fat distribution: effects of BMI and age. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 17, 131-137.
- James, P.T., Leach R., Kalamara E., Shayeghi M. (2001). The worldwide obesity epidemic. *Obesity Research* 9, 228S-233S.
- Jenner, P. (1993). Altered mitochondrial function, iron metabolism and glutathione levels in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 87, 6-13.
- Johnson, F., Giulivi, C. (2005). Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Molecular Aspects of Medicine* 26, 340-352.
- Kalan, I., Yeşil, Y. (2010). Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. *Diyabet ve Obezite*, 78.
- Kanner, J., Lapidot, T. (2001). The stomach as a bioreactor: dietary lipid peroxidation in the gastric fluid and the effects of plant-derived antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine* 31, 1388-1395.
- Karacabey, K. (2009). The effect of exercise on leptin, insulin, cortisol and lipid profiles in obese children. *Journal of International Medical Research* 37, 1472-1478.
- Katzel, L.I., Bleecker, E.R., Colman, E.G., Rogus, E.M., Sorkin, J.D., Goldberg, A.P. (1995). Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men: a randomized controlled trial. *JAMA* 274, 1915-1921.
- Khaira, A., Mahajan, S., Kumar, A., Prakash, S., Saraya, A., Singh, B., Bora, M., Tiwari, S., Agarwal, S., Bhowmik, D. (2011). Oxidative stress, endothelial function, carotid artery intimal thickness and their correlates among chronic peritoneal dialysis patients. *Indian Journal of Nephrology* 21, 264-269.
- Kızılay, F. (2012). Aerobik egzersizin sedanter bayanlarda vücut kompozisyonu, bazal metabolizma hızı, total oksidan ve antioksidan kapasite üzerine etkisinin incelenmesi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kilinç, A. (2019). İnfertil kadınların sağlıklı yaşam davranışları üzerine obezitenin etkisinin değerlendirilmesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.

- Kohen, R. (1999). Skin antioxidants: their role in aging and in oxidative stress-new approaches for their evaluation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 53, 181-192.
- Kohen, R., Gati, I. (2000). Skin low molecular weight antioxidants and their role in aging and in oxidative stress. *Toxicology* 148, 149-157.
- Kohen, R., Kakunda, A., Rubinstein, A. (1992). The role of cationized catalase and cationized glucose oxidase in mucosal oxidative damage induced in the rat jejunum. *Journal of Biological Chemistry* 267, 21349-21354.
- Kovesdy, C.P., Furth, S.L., Zoccali, C. (2017). Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Brazilian Journal of Nephrology* 39, 1-10.
- Krinsky, N. I. (1992). Mechanism of action of biological antioxidants. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 200, 248-254.
- Kushner, R.F. (2018). Weight loss strategies for treatment of obesity: lifestyle management and pharmacotherapy. *Progress in Cardiovascular Diseases* 61, 246-252.
- Küçük, M., Gulcin, İ. (2016). Purification and characterization of carbonic anhydrase enzyme from black sea trout (*Salmo trutta Labrax Coruhensis*) kidney and inhibition effects of some metal ions on the enzyme activity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 44,134-139.
- Langer, F., Hoda, M.R., Bohdjalian, A., Felberbauer, F., Zacherl, J., Wenzl, E., Schindler, K., Luger, A., Ludvik, B., Prager, G. (2005). Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obesity Surgery* 15, 1024-1029.
- Laroux, F., Pavlick, K., Hines, I., Kawachi, S., Harada, H., Bharwani, S., Hoffman, J. Grisham, M. (2001). Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 173, 113-118.
- Latha, B., Babu, M. (2001). The involvement of free radicals in burn injury: a review. *Burns* 27, 309-317.
- Lavelli, V., Peri C., Rizzolo, A. (2000). Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using xanthine oxidase, myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 48, 1442-1448.
- Lee, H.C., Wei Y.H. (2001). Mitochondrial alterations, cellular response to oxidative stress and defective degradation of proteins in aging. *Biogerontology* 2, 231-244.
- Lee, Y.S., Sayeed, M.M., Wurster, R.D. (1994). Inhibition of cell growth and intracellular Ca²⁺ mobilization in human brain tumor cells by Ca²⁺ channel antagonists. *Molecular and Chemical Neuropathology* 22, 81-95.
- Lesnefsky, E.J. (1994). Tissue iron overload and mechanisms of iron-catalyzed oxidative injury. *Free Radicals in Diagnostic Medicine*, 366, 129-146.
- Li, A.N., Li, S., Zhang, Y.J., Xu, X.R., Chen, Y.M., Li, H.B. (2014). Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients* 6, 6020-6047.
- Liu, Y., Zhao, H., Li, H., Kalyanaraman, B., Nicolosi, A.C., Gutterman, D.D. (2003). Mitochondrial sources of H₂O₂ generation play a key role in flow-mediated dilation in human coronary resistance arteries. *Circulation Research* 93, 573-580.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews* 4, 118-126.
- Lü, J.M., Lin, P.H., Yao, Q., Chen, C. (2010). Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 14, 840-860.

- Mançu Tülek, T. (2018). Ankara'da diyabet okuluna devam eden Tip 2 diyabetli yetişkin bireylerin beslenme bilgi düzeylerinin ve diyabet tutumlarının değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- McConnell, G.K., Rattigan, S., Lee-Young, R.S., Wadley, G.D., Merry, T.L. (2012). Skeletal muscle nitric oxide signaling and exercise: a focus on glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 303, E301-E307.
- Meister, A. (1988). Glutathione metabolism and its selective modification. *Journal of Biological Chemistry* 263, 17205-17208.
- Meister, A. (1994). Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. *Journal of Biological Chemistry* 269, 9397-9400.
- Meral, A., Tuncel, P., Sürmen-Gür, E., Özbek, R., Öztürk, E., Günay, Ü. (2000). Lipid peroxidation and antioxidant status in β -thalassemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 17, 687-693.
- Meydani, M., Hernandez-Rodriguez, J., Youdim, M.B., Gutierrez-Robledo, L.M. (2001). Antioxidants and cognitive function/Discussion/Comment. *Nutrition Reviews* 59, S75.
- Molarius, A., Seidell, J. C., Sans, S., Tuomilehto, J., Kuulasmaa, K., (1999). Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the who monica project. *Journal of Clinical Epidemiology* 52, 1213-1224.
- Mumcu, U.Y. (2011). Koçer, İ. Primer açık açili glokomlu hastalarda paraoksonaz aktivitesi, MDA seviyesi ve oksidatif DNA hasari. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Nagane, N., Ganu, J., Jagtap, P. (2013). Study of oxidative stress in pre-and post-hemodialysis in chronic renal failure patients. *Biomedical Research*, 24, 498-502.
- Naito, Y., Yoshikawa, T., Yoshida, N., Kondo, M. (1998). Role of oxygen radical and lipid peroxidation in indomethacin-induced gastric mucosal injury. *Digestive Diseases and Sciences* 43, 30S-34S.
- Nassar, E., Mulligan, C., Taylor, L., Kerkick, C., Galbreath, M., Greenwood, M., Kreider, R., Willoughby, D.S. (2007). Effects of a single dose of N-Acetyl-5-methoxytryptamine (Melatonin) and resistance exercise on the growth hormone/IGF-1 axis in young males and females. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 4, 1-13.
- Niki, E. (1993). Antioxidant defenses in eukariotic cells: an overview. In: G. Poli, E. Albano, M.U. Dianzani (Eds.), *Free radicals: from basic science to medicine*, Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland (1993), pp. 365-373.
- Oktan, V. Şahin M. (2010). Examination of the relationship between the body image and self-esteem of female adolescents. *Journal of Human Sciences* 7, 543-556.
- Özel, B., Özyörük B. (2007). Bulanik aksiyomatik tasarım ile tedarikçi firma seçimi. *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University* 22(3).
- Packer, L. (1997). Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *Journal of Sports Sciences* 15, 353-363.
- Padayatty, S.J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., Lee, J.H., Chen, S., Corpe, C., Dutta, A., Dutta, S.K. (2003). Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition* 22, 18-35.

- Paglia, D.E., Valentine, W.N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 70, 158-169.
- Parlak, A., Çetinkaya, Ş. (2007). Çocuklarda obezitenin oluşumunu etkileyen faktörler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2, 27-33.
- Parsons, D. (1993). Roy Campbell, John Davidson, and The Flaming Terrapin. *A Review of International English Literature* 24 (3).
- Pentland, A.P. (1994). Active oxygen mechanisms of UV inflammation. *Free Radicals in Diagnostic Medicine*, 366, 87-97.
- Pham-Huy, L.A., He H., Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 4, 89-96.
- Pinar, Ş.E., Tel, H. (2012). Depresyon tanılı birey ve hemşirelik yaklaşımı. *Journal of Psychiatric Nursing* 3(2) 86-91.
- Poljsak, B., Suput, D., Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2013, 956792.
- Prazny, M., Skrha J., Hilgertova, J. (1999). Plasma malondialdehyde and obesity: is there a relationship. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 37, 1129-1130.
- Rafferty, M.R., Schmidt, P.N., Luo, S.T., Li, K., Marras, C., Davis, T.L., Guttman, M., Cubillos, F., Simuni, T. (2017). Regular exercise, quality of life, and mobility in Parkinson's disease: a longitudinal analysis of national Parkinson foundation quality improvement initiative data. *Journal of Parkinson's disease* 7, 193-202.
- Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., Dhama, K. (2014). Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed Research International*, 2014, 761264.
- Ray, R., Mehrotra, S., Shankar, U., Babu, G.S., Joshi, P., Hans, R. (2001). Evaluation of UV-induced superoxide radical generation potential of some common antibiotics. *Drug and Chemical Toxicology*, 24, 191-200.
- Reiter, R.J., Carneiro, R.C., Oh, C.S. (1997). Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Hormone and Metabolic Research* 29, 363-372.
- Rice-Evans, C.A., Burdon, R.H. (1994). Normal biochemical processes and pathological states. *Free Radical Damage and Its Control*, 131.
- Rice-Evans, C.A., Diplock, A.T. (1993). Current status of antioxidant therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, 15, 77-96.
- Richter, C., Gogvadze, V., Laffranchi, R., Schlapbach, R., Schweizer, M., Suter, M., Walter, P., Yaffee, M. (1995). Oxidants in mitochondria: from physiology to diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1271, 67-74.
- Roth, R.N. Weiss, L.D. (1994). Hyperbaric oxygen and wound healing. *Clinics in Dermatology*, 12, 141-156.
- Sağlam, F., Güven, H. (2014). Obezitenin cerrahi tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 30, 60-65.
- Sağlık Bakanlığı, (2012). Sağlık Bakanlığı Stratejik Plan 2013-2017.
- Sakaguchi, S., Takahashi, S., Sasaki, T., Kumagai, T., Nagata, K. (2010). Progression of alcoholic or non-alcoholic steatohepatitis; common metabolic aspects of innate

- immune system and oxidative stress. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 26, 30-46.
- Sauter, E. and J. Pryor IIII BISON.
- Saw, S.M., Shankar, A., Tan, S.B., Taylor, H., Tan, D. T., Stone, R.A., Wong, T.Y. (2006). A cohort study of incident myopia in Singaporean children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 47, 1839-1844.
- Schafer, F.Q., Buettner, G.R. (2001). Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Biology and Medicine* 30, 1191-1212.
- Schrader, M., Fahimi, H.D. (2006). Peroxisomes and oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1763, 1755-1766.
- Scott, T.M.E. (2003). *Symbolism of the Ark: Universal Symbolism of the Receptacle of Divine Immanence: a Study in Hypostatic and Cosmological Numbers*, La Trobe University.
- Semenza, G.L. (2008). Hypoxia-inducible factor 1 and cancer pathogenesis. *The International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, life 60, 591-597.
- Shadyro, O., Yurkova I., Kisel, M. (2002). Radiation-induced peroxidation and fragmentation of lipids in a model membrane. *International Journal of Radiation Biology*, 78, 211-217.
- Shaul, P.W. (2002). Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location. *Annual review of physiology* 64, 749-774.
- Shigeoka, S., Ishikawa, T., Tamoi, M., Miyagawa, Y., Takeda, T., Yabuta, Y., Yoshimura, K. (2002). Regulation and function of ascorbate peroxidase isoenzymes. *Journal of Experimental Botany* 53, 1305-1319.
- Shin, S.K., Cho, H.W., Song, S.E., Im, S.S., Bae, J.H., Song, D.K. (2020). Oxidative stress resulting from the removal of endogenous catalase induces obesity by promoting hyperplasia and hypertrophy of white adipocytes. *Redox Biology* 37, 101749.
- Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration* 82, 291-295.
- Singer, B., Kusmierek, J. (1982). Chemical mutagenesis. *Annual Review of Biochemistry*, 51, 655-691.
- Smirnoff, N. (2001). L-Ascorbic acid biosynthesis. *Vitamins & Hormones* 61, 241-266.
- Srigiridhar, K., Nair K.M., Subramanian R., Singotamu L. (2001). Oral repletion of iron induces free radical mediated alterations in the gastrointestinal tract of rat. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 219, 91-98.
- Sun, Y., Oberley, L.W., Li Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry* 34, 497-500.
- Tan, D.X., Manchester, L.C., Reiter, R.J., Qi, W.B., Karbownik, M., Calvo, J.R. (2000). Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Neurosignals*, 9, 137-159.
- Tarakçı Zora, S. (2016). Serumda grelin, oksidatif stres ve obezite ilişkisinin araştırılması. Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- Tarladgis, B.G., Watts, B.M., Younathan, M. T., Dugan Jr, L. (1960). A distillation method for the quantitative determination of malonaldehyde in rancid foods. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 37, 44-48.
- Thorogood, A., Mottillo, S., Shimony, A., Filion, K.B., Joseph, L., Genest, J., Pilote, L., Poirier, P., Schiffrin, E. L., Eisenberg, M.J. (2011). Isolated aerobic exercise and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*, 124, 747-755.
- Traber, M.G., Atkinson, J. (2007). Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine*, 43, 4-15.
- Uysal, M. (1998). Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen kosullar. *Klinik Gelişim*, 11, 336-341.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 39, 44-84.
- Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160, 1-40.
- Van Asbeck, B. (1990). Oxygen toxicity: Role of hydrogen peroxide and iron. *Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine*, 264, 235-246.
- Venkataraman, V.V., Kraft, T.S., Desilva, J.M., Dominy, N.J. (2013). Phenotypic plasticity of climbing-related traits in the ankle joint of great apes and rainforest hunter-gatherers. *Human Biology* 85, 309-328.
- Wall, M.E., Adams, P.D., Fraser, J.S., Sauter, N.K. (2014). Diffuse X-ray scattering to model protein motions. *Structure* 22, 182-184.
- Wang, X., Quinn, P.J. (1999). Vitamin E and its function in membranes. *Progress in Lipid Research* 38, 309-336.
- Wiggins, P. (2009). Enzymes and surface water. *Water*, 1, 42-51.
- Wolf, G. (2005). The discovery of the antioxidant function of vitamin E: the contribution of Henry A. Mattill. *The Journal of Nutrition* 135, 363-366.
- Wolff, S.P., Dean R. (1987). Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochemical Journal* 245, 243-250.
- Woods, S.C., Rushing P.A., Seeley, R.J. (2001). Neuropeptides and the control of energy homeostasis. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*.
- World Health Organization, (W.H.O) (1997). Report of a WHO consultation, 43-43.
- World Health Organization, (W.H.O) (2010). Global recommendations on physical activity for health.
- Wu, P., Zhang, F., Dai, Y., Han, L., Chen, S. (2016). Serum TNF- α , GTH and MDA of high-fat diet-induced obesity and obesity resistant rats. *Saudi Pharmaceutical Journal* 24, 333-336.
- Wuerges, J., Lee J.W., Yim Y.I., Yim H.S., Kang S.O., Carugo K.D. (2004). Crystal structure of nickel-containing superoxide dismutase reveals another type of active site. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101, 8569-8574.
- Yanovski, S.Z., Yanovski, J.A. (2014). Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 311, 74-86.

- Yoshikawa, M., Shimoda, H., Nishida, N., Takada, M., Matsuda, H. (2002). Salacia reticulata and its polyphenolic constituents with lipase inhibitory and lipolytic activities have mild antiobesity effects in rats. *The Journal of Nutrition* 132, 1819-1824.
- Zelko, I.N., Mariani, T.J., Folz, R.J. (2002). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology and Medicine* 33, 337-349.
- Zhang, H., Luo, Y., Zhang, W., He, Y., Dai, S., Zhang, R., Huang, Y., Bernatchez, P., Giordano, F.J., Shadel, G. (2007). Endothelial-specific expression of mitochondrial thioredoxin improves endothelial cell function and reduces atherosclerotic lesions. *The American Journal of Pathology* 170, 1108-1120.
- Zorba, E., Cengiz T., Karacabey, K. (2011). Exercise training improves body composition, blood lipid profile and serum insulin levels in obese children. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 51, 664-669.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Suzan A MOHAMMED AMEEN
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Uyruğu:	
Adres:	
Tel:	
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	
Lisans:	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	
Ararca:	
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Tezden Üretilmiş Yayınlar	