



The Effects of Hesperidin on Exercise Performance: A Traditional Review

Umut Yılmaz^{1,a}, Ebubekir Can^{2,b}, Muhammet Raşit İnaç^{3,c}, Ufuk Han Bağaçlı^{4,d}, Yusuf Buzdağlı^{5,e*}

¹Hakkari University, Faculty Of Education, Department Of Physical Education And Sport, Hakkari, Türkiye

²Erzurum Teknik Üniversitesi, Faculty of Sports Sciences, Erzurum, Türkiye

³Erzurum Teknik Üniversitesi, Faculty of Sports Sciences, Erzurum, Türkiye

⁴TC Milli Eğitim Bakanlığı Erzurum, Erzurum, Türkiye

⁵Erzurum Teknik Üniversitesi, Faculty of Sports Sciences, Erzurum, Türkiye

*Corresponding author

*Corresponding author

Research Article

History

Received: 02/10/2025

Accepted: 13/11/2025

Copyright © 2017 by Cumhuriyet University, Faculty of Sports Sciences. All rights reserved.

ABSTRACT

This study aims to evaluate the potential effects of the natural flavonoid hesperidin on exercise performance, recovery processes, and muscle health based on the existing scientific literature. The literature review identified a limited number of studies involving both human and animal models. Most of these studies were short-term (≤ 8 weeks) and small-sample (typically $n = 30-40$), with heterogeneous protocols that limit the generalizability of findings. Current evidence suggests that supplementation with 500 mg/day 2S-hesperidin may improve functional power output, aerobic capacity, oxidative stress, and inflammation markers. Hesperidin may also enhance nitric oxide bioavailability, supporting vascular function and muscle oxygenation. However, differences in bioavailability and the lack of dose standardization restrict the consistency of these effects. Future research should include trials of at least 12 weeks' duration, conducted in multiple centers, and randomized controlled trials to clarify sport-specific outcomes. This review highlights existing gaps in the literature and emphasizes the need for further studies to elucidate the role of hesperidin in exercise physiology.

Keywords: Hesperidin, Exercise performance, Antioxidant, Anti-inflammatory, Oxidative stress, Flavonoids

Hesperidin'in Egzersiz Performansı Üzerine Etkisi: Geleneksel Bir Derleme

Süreç

Geliş: 02/10/2025

Kabul: 13/11/2025

ÖZ

Bu çalışma, doğal bir flavonoid olan hesperidin'in egzersiz performansı, toparlanma süreçleri ve kas sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini mevcut literatür temelinde değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Literatür taraması sonucunda insan ve hayvan modellerini içeren sınırlı sayıda çalışma belirlenmiştir. Bu çalışmaların büyük bölümü kısa süreli (≤ 8 hafta) ve küçük örneklemlili (genellikle $n=30-40$) olup, heterojen protokoller nedeniyle bulguların genellenebilirliği sınırlıdır. Mevcut veriler, 500 mg/gün 2S-hesperidin takviyesinin fonksiyonel güç çıkışı, aerobik kapasite, oksidatif stres ve inflamasyon göstergelerinde iyileşme sağlayabileceğini göstermektedir. Hesperidin ayrıca nitrik oksit biyoyararlanımını artırarak damar fonksiyonlarını ve kas oksijenlenmesini destekleyebilir. Ancak biyoyararlanım farklılıkları ve doz standardizasyon eksikliği bu etkilerin tutarlılığını sınırlamaktadır. Gelecekte ≥ 12 hafta süreli, çok merkezli randomize kontrollü çalışmaların yürütülmesi önerilmektedir. Bu derleme, mevcut literatürdeki boşlukları vurgulayarak hesperidin'in egzersiz fizyolojisindeki rolünün daha derinlemesine araştırılması gerektiğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hesperidin, Egzersiz performansı, Antioksidan, Anti-inflamatuar, Oksidatif stres, Flavonoidler

^a umutyilmz030@gmail.com

^b <https://orcid.org/0000-0002-6115-1510>

^c muhammet.inac@erzurum.edu.tr

^d <https://orcid.org/0009-0008-5547-3805>

^e yusuf.buzdagli@erzurum.edu.tr

^e <https://orcid.org/0000-0003-1809-5194>

^b ebubkrcnn1@gmail.com

^b <https://orcid.org/0009-0007-0896-8074>

^d ufukhanbagacli@gmail.com

^d <https://orcid.org/0009-0000-1679-1554>

How to Cite: Yılmaz, U., Can, E., İnaç, M.R., Bağaçlı, U.H., & Buzdağlı, Y. (2025). Hesperidin'in Egzersiz Performansı Üzerine Etkisi: Geleneksel Bir Derleme. *Sivas Cumhuriyet University Journal of Sport Sciences*, 6(3): 132-145

Giriş

Hesperidin ($C_{28}H_{34}O_{15}$) ve türevleri, Rutaceae familyasından olan turunçgillerin karakteristik flavanon glikozitleri arasında yer alırken, özellikle limon, tatlı portakal (*Citrus sinensis*), greyfurt (*Citrus paradisi*), mandalina (*Citrus reticulata*) ve misket limonu (*Citrus aurantifolia*) gibi meyvelerde yüksek oranda bulunur (Hajjalayni ve ark., 2019; Pyrzynska, 2022). Turunçgil flavonları, mide ve ince bağırsaktaki enzimatik etkilere karşı direnç göstererek kolona kadar bozulmadan ulaşabilir; burada bağırsak mikrobiyotası tarafından hesperidin, aglikon formu olan hesperetine dönüştürülür. Hesperidinin biyolojik etkileri ise büyük ölçüde emilim düzeyi ve biyoyararlanımına bağlı olup, çalışmalar bu bileşiğin mide ve ince bağırsakta aktif taşıma ya da pasif difüzyon yoluyla emildikten sonra, bağırsak epitel hücrelerinde ve karaciğerde çeşitli metabolik işlemlerden geçtiğini ortaya koymaktadır (Al-Khayri ve ark., 2022; Mascapdevila ve ark., 2020a). Hesperidin, kardiyovasküler hastalıklar (Parhiz ve ark., 2015; Roohbakhsh ve ark., 2015) ve diyabet (Umeno ve ark., 2016) gibi rahatsızlıklarda çeşitli biyolojik etkiler sergilediği, ayrıca kanserin önlenmesinde (Roohbakhsh ve ark., 2015) de rol oynayabileceği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra, oksidatif stres karşıtı ve inflamasyon düzenleyici özellikleri sayesinde Alzheimer (Sawikr ve ark., 2017), Parkinson (Jung ve Kim, 2018), depresyon (Antunes ve ark., 2016), nöroimmün kaynaklı multipl skleroz (Haghmorad ve ark., 2017) ve merkezi sinir sistemine (Kosari-Nasab ve ark., 2018) bağlı travmatik hasar gibi nörodejeneratif hastalıkların hayvan modellerinde semptomların hafifletilmesine katkı sağladığı bildirilmektedir.

Son dönemlerde, egzersiz performansını geliştirmek ve sporcu sağlığını desteklemek amacıyla doğal biyolojik bileşiklerin kullanımına yönelik araştırmalar giderek artış göstermektedir. Fenolik yapıları sayesinde dikkat çeken doğal biyoaktif flavonoidler, egzersiz süresince ve sonrasında ortaya çıkan oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, protein kinazlar, transkripsiyon faktörleri ve fosfodiesterazlar üzerindeki baskılayıcı etkileri aracılığıyla enflamasyonu sınırlandırabilir; proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak yoğun fiziksel aktivite sonrası oluşabilecek iltihaplanmanın önüne geçebilmektedir. Bu çok yönlü etkileri sayesinde dolaşımı destekleyerek kas performansını artırmakta ve enerji metabolizmasına olumlu katkılar sunarak egzersize bağlı yorgunluğun hafifletilmesinde potansiyel bir destek unsuru olarak değerlendirilmektedir (Liu ve ark., 2023). Bu doğrultuda hesperidin, bileşimindeki biyoaktif içerikler sayesinde egzersiz yapan bireylerde çeşitli olumlu etkiler oluşturma potansiyeline sahip bir bileşik olarak dikkat çekmektedir. Yoğun fiziksel egzersiz sırasında artan reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri oksidatif stres önleyici sistemi bozabilmekte ve iskelet kası hücrelerinde hücre hasar, yorgunluk ve iyileşme süreçlerini uzatan oksidatif strese yol açabilmektedir (Thirupathi ve Pinho, 2018). Aşırı antrenman yükleri, inflamatuvar süreçlerin başlangıcı, performans düşüşleri ve bir sporcunun genel sağlığını ve

antrenmandaki etkinliğini toplu olarak tehdit eden aşırı antrenman sendromunun gelişimi gibi olumsuz sonuçların önünü açabilir (Magherini ve ark., 2019).

Hesperidin, endotel fonksiyonunu iyileştirerek, oksidatif stresi azaltarak ve anti-inflamatuvar özellikler sergileyerek egzersiz performansını artırabilen bir polifenol olarak tanımlanmaktadır (Imperatrice ve ark., 2022). Nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını artırarak kaslara kan akışını iyileştirir ve böylece fiziksel aktivite sırasında oksijen iletimini optimize etmektedir. Ayrıca, ROS ve proinflamatuvar belirteçlerin üretimini azaltarak kas hücrelerini olası zararlardan korur ve egzersiz sonrası toparlanma sürecini desteklemektedir. Bu birleşik etkiler hesperidini performans artışı ve iyileşme hedefleyen sporcular için potansiyel olarak değerli bir takviye haline getirmektedir (Imperatrice ve ark., 2022). Hesperidin, bağışıklık sistemi tarafından üretilen TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini azaltarak, organizmanın egzersiz sonrasında geliştirdiği inflamatuvar yanıtın dengelenmesine katkı sağlamaktadır (Kazak ve ark., 2024). Bu özelliği sayesinde, hem akut fiziksel aktiviteye bağlı geçici iltihaplanmaların azaltılmasında hem de uzun süreli inflamatuvar süreçlerin kontrol altına alınmasında potansiyel bir destekleyici bileşik olarak değerlendirilmektedir (Kazak ve ark., 2024).

Öte yandan, hesperidin, kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkileri de dikkat çekicidir. Hesperidin, damar endotelinden NO salınımını teşvik ederek endotel fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Metabolik sendromlu bireylerde yapılan bir çalışmada, oral hesperidin takviyesinin brakial arterin akışa bağlı genişlemesini artırdığı ve inflamatuvar belirteçleri azalttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, hesperidin, kardiyovasküler sağlığı destekleyen vasküloprotektif etkiler taşıyabileceğini ve egzersiz performansını artırmada fayda sağlayabileceğini ortaya koymaktadır (Rizza ve ark., 2011). Hesperidin, glikoz metabolizmasını dengeleyici etkisi ve insülin hassasiyetini artırıcı özelliği sayesinde, egzersiz sırasında enerji üretiminin daha etkili gerçekleşmesine katkı sağladığı bildirilmektedir. Ayrıca bu doğal flavanonun, mitokondri fonksiyonlarını destekleyerek oksidatif stresin azaltılmasında rol oynadığı ve metabolik sağlığın genel olarak iyileştirilmesine yardımcı olabileceği ifade edilmektedir (Tian ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar, hesperidin türevlerinin hem aerobik kapasite hem de fiziksel performans üzerinde olumlu etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır. Örneğin, 14 gün süresince glukosil hesperidin verilen sıçanların, düşük yoğunluklu koşu egzersizleri sırasında dayanıklılıklarının arttığı gözlemlenmiştir (Nagayama ve ark., 2023). Bu durum, bu tür egzersizlerin aerobik kapasiteyi geliştirme potansiyelini desteklemektedir. Öte yandan, sekiz hafta boyunca uygulanan 2S-hesperidin takviyesinin amatör bisikletçilerde hem tahmini fonksiyonel eşik güç düzeylerinde hem de maksimum güç çıktılarında anlamlı artışlar sağladığı bildirilmiştir (Martinez-Noguera ve ark., 2020). Bu bulgular, hesperidin, hem dayanıklılık hem de kuvvet odaklı sportif faaliyetlerde performans artırıcı

etkiler gösterebileceğini ve sporcu destek programlarında potansiyel olarak faydalı bir bileşen olabileceğini düşündürmektedir (Martínez-Noguera ve ark., 2022).

Bu çalışmanın amacı, hesperidinin egzersiz performansı üzerindeki etkilerini güncel bilimsel veriler ışığında kapsamlı bir şekilde incelemek, bu etkilerin altında yatan fizyolojik ve moleküler mekanizmaları açıklamak ve sporcu sağlığı bağlamında potansiyel katkılarını ortaya koymaktır. Mevcut literatürde hesperidinin oksidatif stres önleyici (Estruel-Amades vd., 2019), anti-inflamatuar ve dolaşım sistemi üzerindeki etkileri (Lorzadeh ve ark., 2019), enerji metabolizması (Jamal ve ark., 2024; Sundaram ve ark., 2019), kas hasarı ve toparlanma süreçlerine katkıları (Ekinci Akdemir ve ark., 2016) rapor edilmekle birlikte, bu bulgular genellikle küçük örneklemli, kısa süreli ve heterojen doz protokollerine sahip çalışmalarla sınırlıdır. Ayrıca, mevcut çalışmalar çoğunlukla izole fizyolojik parametrelere odaklanmakta, performans çıktılarıyla ilişkili mekanistik veriler ise yetersiz kalmaktadır. Bu bağlamda çalışmanın hipotezi, hesperidinin antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri ile enerji metabolizmasını ve dolaşımı destekleyerek aerobik ve anaerobik performansı, toparlanma süreçlerini ve kas fonksiyonlarını iyileştirebileceğidir. Bu derleme, literatürdeki parçalı ve metodolojik açıdan sınırlı bulguları bütüncül bir çerçeveye oturarak, özellikle sporcu popülasyonlarında hesperidin desteğinin etkinliği ve uygulanabilirliğine dair önemli bir bilgi boşluğunu doldurmayı hedeflemektedir. Ayrıca gelecekte yapılacak çalışmalar için metodolojik öneriler sunularak, hesperidinin sporcu beslenmesi ve egzersiz destek ürünleri alanındaki konumunun daha net tanımlanması amaçlanmaktadır.

1. Yöntem

Bu derleme için literatür taraması, 1 Ocak 2010 – Mart 2025 arasındaki dönemi kapsayacak şekilde Google Scholar, Taylor & Francis Online, PubMed/MEDLINE, ScienceDirect ve Web of Science Core Collection veri tabanlarında yürütülmüştür. Arama stratejisi PRISMA 2020 ilkelerinden esinlenilerek hazırlanmış olmakla birlikte, çalışma sistematik değil, geleneksel (narrative) derleme formatında yürütülmüştür. Bu kapsamda hem serbest metin terimleri hem de denetimli sözlükler (ör. MeSH: Hesperidin, Flavonoids, Oxidative Stress, Inflammation) kullanılmış, temel arama dizgeleri şu mantıkla oluşturulmuştur: (“hesperidin” OR “citrus bioflavonoid*” OR “flavonoid*”) AND (“exercise performance” OR “endurance” OR “strength” OR “power”) AND (“antioxidant” OR “oxidative stress” OR “anti-inflammatory”). Dâhil edilme ölçütleri: (i) hesperidin veya hesperidin açısından zengin müdahalelerin kullanıldığı deneysel/yarı deneysel insan çalışmaları; (ii) egzersiz performansı ve/veya oksidatif stres–inflamasyon biyobelirteçlerine ilişkin nicel çıktılar sunulması; (iii) hakemli dergilerde İngilizce veya Türkçe yayımlanmış olması. Hariç tutma ölçütleri: vaka raporları, konferans özetleri, tezler, yalnızca karışık flavonoid

formülasyonlarını içeren çalışmalar ve yöntemsel bilgisi yetersiz raporlardır.

Değerlendirme süreci, şeffaflık ilkeleri doğrultusunda yapılandırılmıştır. Başlık–özet taraması sonrası dâhil edilme kriterlerine uygun olduğu düşünülen çalışmaların tam metinleri, bağımsız ve kör iki araştırmacı tarafından ayrı ayrı incelenmiş, her iki araştırmacının da uygun gördüğü makaleler derlemeye dâhil edilmiştir. Görüş ayrılığı durumunda üçüncü bir araştırmacı tarafından kontrol edilerek uzlaşa sağlanmıştır. Sürecin planlanmasında PRISMA 2020 bildirisinin 27 maddesi dikkate alınmış, yalnızca geleneksel derleme formatına uygulanabilir maddeler dâhil edilmiştir.

2. Tartışma

3.1 Hesperidinin Metabolik Etki Mekanizmaları

Hesperidin, flavonoid yapısı sayesinde insan vücudunda birçok fizyolojik sistem üzerinde etkili olabilen biyoaktif bir bileşiktir (Ahmad ve ark., 2023; Ma ve ark., 2024). Egzersiz sırasında ortaya çıkan metabolik, oksidatif ve inflamatuar streslere karşı vücudun verdiği adaptif yanıtları destekleyici özellikleri nedeniyle sporcu sağlığı ve performansı açısından dikkat çekici bir potansiyel taşımaktadır (Imperatrice ve ark., 2022). Bu etkiler, hücresel düzeyde antioksidan savunma sistemleri, inflamatuar sinyalleme yolları, enerji metabolizması, vasküler işlevler ve biyoyararlanım süreçlerinin düzenlenmesiyle ilişkilidir (De Oliveira ve ark., 2013; Martínez-Noguera ve ark., 2021). Bu başlık altında hesperidinin egzersizle ilişkili fizyolojik yanıtlar üzerindeki etkileri, moleküler mekanizmalar bağlamında açıklanacaktır (Tablo 1).

Tablo 1. Egzersizle ilişkili fizyolojik yanıtlar üzerinde hesperidinin etkilerini inceleyen başlıca araştırmalar

Referans	Katılımcılar	Süre / Doz	Ana Bulgular
Martínez-Noguera et al. (2021)	40 amatör bisikletçi	8 hf - 500 mg/gün 2S-hesperidin	Maksimum güç +%2,7, Wingate ortalama güç +%4, laktat -%10 ↓
Imperatrice et al. (2022)	Hayvan modeli	4 hf - 100 mg/kg	Oksidatif stres azaldı, SOD ↑ %20, IL-6 ↓ %15
Ma et al. (2024)	30 sağlıklı erkek	6 hf - 500 mg/gün	NO biyoyararlanımı ↑, damar genişlemesi ↑, toparlanma iyileşti
Ahmad et al. (2023)	24 sıçan	6 hf - 100 mg/kg	MDA ↓, CAT ve GPx ↑ → kas oksidatif hasar azaldı
De Oliveira et al. (2013)	İnsan ve hayvan derlemesi		Antioksidan sistem aktivasyonu, endotelial fonksiyon artışı

Not: Tablo, hesperidin takviyesinin egzersiz performansı, oksidatif stres ve inflamatuar yanıtlar üzerindeki etkilerini inceleyen temel çalışmaları özetlemektedir. Çalışmalar hem insan hem hayvan modellerini içermekte olup farklı doz ve sürelerdeki uygulamaları temsil etmektedir. Kısaltmalar: SOD – süperoksit dismutaz; CAT – katalaz; GPx – glutatyon peroksidaz; IL-6 – interlökin-6; MDA – malondialdehit.

3.2 Antioksidan ve Anti-inflamatuar Etki Mekanizmaları

Egzersiz sırasında artan mitokondriyal aktivite ve kas kontraksiyonları, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini hızlandırmaktadır (Reid ve Durham, 2002). Bu durum, kas hücrelerinde lipit peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi oksidatif hasarlara neden olabilmektedir (Di Meo ve ark., 2019). Hesperidin, hem doğrudan serbest radikalleri süpürerek hem de endojen antioksidan sistemleri aktive ederek bu hasarı sınırlandırır (Wilmsen ve ark., 2005). Hesperidin, Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) transkripsiyon faktörünü aktive ederek HO-1, SOD, GPx ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin gen ekspresyonu ve üretimini artırır; bu mekanizma, kas hücrelerinin oksidatif strese karşı savunma kapasitesini güçlendirerek egzersize bağlı kas yorgunluğu ve yapısal hasarı azaltabilir (Chen vd., 2010; Parhiz vd., 2015; Martinez-Noguera vd., 2021; Xin vd., 2024). İnflamatuar süreçler açısından hesperidin, başta NF-κB (nuclear factor-kappa B) olmak üzere pro-inflamatuar sinyal yollarını baskılamaktadır. NF-κB'nin inaktivasyonu ile TNF-α gibi sitokinlerin yanı sıra iNOS ve COX-2 gibi inflammatuar enzimlerin ekspresyonu azalmaktadır (Kodous ve ark., 2024). Bu etkiler, kas hasarının inflammatuar boyutunu hafifleterek iyileşme sürecini destekler. Ayrıca, hesperidin antioksidan etkisiyle sinerjik olarak inflammatuar hücrelerin dokuya infiltrasyonu ve sitokin salınımı da azalır (Hegazy ve ark., 2023). Bu mekanizmalar, özellikle egzersiz sonrası gecikmiş kas ağrısı (DOMS) oluşumunun önlenmesinde önemli rol oynayabilir (Luque ve ark., 2023). İnsan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, hesperidin takviyesi ile CRP, TNF-α ve IL-6 gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinde anlamlı azalmalar gözlemlendiğini göstermektedir (Adefegha ve ark., 2021; Buzdağlı ve ark., 2023; Homayouni ve ark., 2018). Bu mekanizmalar, oksidatif stresin azaltılması ve inflammatuar yanıtın baskılanmasıyla ilişkilidir (Tablo 2).

Tablo 2. Hesperidin egzersize bağlı oksidatif stres ve inflammatuar süreçler üzerindeki etki mekanizmaları

Referans	Mekanizma	Hedef Molekül / Yol	Biyokimyasal Etki	Sonuç
Chen et al. (2010); Parhiz et al. (2015); Xin et al. (2024)	Antioksidan savunma aktivasyonu	Nrf2 – HO-1, SOD, CAT, GPx	Antioksidan enzim gen ekspresyonu ↑	ROS üretimi azalır, oksidatif hasar sınırlanır
Wilmsen et al. (2005)	Serbest radikal süpürme	ROS, RNS	Doğrudan radikal nötralizasyonu	Lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı azalır
Kodous et al. (2024); Hegazy et al. (2023)	NF-κB yolunun inhibisyonu	NF-κB p65 alt birimi	TNF-α, iNOS, COX-2 ekspresyonu azalır	İnflamatuar yanıt ve oksidatif hasar azalır

Adefegha et al. (2021)	Enzimatik inflamasyon baskısı	iNOS, COX-2	Enzim ekspresyonu ↓	Nitrit/Prostaglandin üretimi azalır
Luque et al. (2023); Homayouni et al. (2018)	Antioksidan-antiinflammatuar sinerji	ROS ve pro-inflamatuar hücreler	Oksidatif stres ve sitokin salınımı ↓	Kas iyileşmesi hızlanır, DOMS önlenir

Not: Tablo, hesperidin egzersizle ilişkili oksidatif stres ve inflammatuar süreçler üzerindeki başlıca moleküler etki mekanizmalarını özetlemektedir. Kısaltmalar: ROS – reaktif oksijen türleri; RNS – reaktif nitrojen türleri; SOD – süperoksit dismutaz; CAT – katalaz; GPx – glutatyon peroksidaz; NF-κB – nükleer faktör kappa B; iNOS – indüklebilir nitrik oksit sentaz; COX-2 – siklooksijenaz-2.

3.3 Endotel Fonksiyonları, Nitrik Oksit ve Vazodilatasyon Mekanizmaları

Egzersiz sırasında kaslara yeterli düzeyde oksijen ve substrat taşınabilmesi, periferik damarların vazodilatasyon kapasitesine bağlıdır. Bu kapasite başta endotel kaynaklı NO olmak üzere, çeşitli vazodilatör mediatörlerin üretimiyle ilişkilidir (Joyner ve Casey, 2015). Hesperidin, vasküler sistem üzerinde etkili olarak endotel fonksiyonunu güçlendirir (Khalilabad ve ark., 2024). PI3K/Akt ve AMPK sinyal yollarının aktive edilmesi sonucu eNOS (endotelial nitrik oksit sentaz) enzim aktivitesi artar, bu da L-argininden NO üretimini artırır. Üretilen NO, damar düz kas hücrelerinde gevşeme oluşturarak damar lümenini genişletir ve kan akışını optimize eder (Rizza ve ark., 2011). Hesperidin oksidatif stres baskılayıcı etkisi de NO biyoyararlanımını dolaylı olarak destekler (Imperatrice ve ark., 2022). ROS, özellikle süperoksit anyonu, NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturur ve NO'un etkisini ortadan kaldırır (Beckman ve ark., 1990). Hesperidin, Nrf2 aracılığıyla antioksidan enzimleri artırarak ROS seviyelerini azaltır ve böylece NO'un inaktive edilmesini engeller (Chen ve ark., 2010). Ayrıca bazı çalışmalar, hesperidin metabolitlerinin endotel hücrelerinde VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak inflammatuar hücre geçişini sınırlandırdığını da göstermektedir (Lorzadeh ve ark., 2019). İnsan çalışmalarında, hesperidin takviyesinin damar sağlığını destekleyerek akım aracılı vazodilatasyonu artırdığı ve mikro sirkülasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Tablo 3). (Rizza ve ark., 2011).

Tablo 3. Hesperidinin endotel fonksiyonu, nitrik oksit üretimi ve vazodilatasyon üzerindeki etki mekanizmaları

Referans	Mekanizma	Hedef Molekül/Yolak	Biyokimyasal Etki	Fizyolojik Sonuç
Rizza et al. (2011); Khalilab ad et al. (2024)	eNOS aktivasyonu	PI3K/Akt, AMPK	eNOS fosforilasyonu ↑ → NO üretimi ↑	Vazodilatasyon, kan akışı ↑
Chen et al. (2010); Imperatrice et al. (2022)	NO biyoyararlanımı artışı	ROS – Nrf2	Oksidatif stres ↓, NO inaktivasyonu azalır	Endotel fonksiyonu iyileşir
Lorzadeh et al. (2019)	Damar adezyon moleküllerinin baskılanması	VCAM-1, ICAM-1	Ekspresyon ↓ → inflamatuvar hücre infiltrasyonu azalır	Endotel bütünlüğü korunur
Beckman et al. (1990); Joyner & Casey (2015)	Vasküler gevşeme mekanizması	NO – cGMP yolu	NO → guanilat siklaz aktivasyonu ↑ → cGMP ↑	Damar düz kas gevşemesi, vazodilatasyon

Not: Tablo, hesperidinin endotel fonksiyonu, nitrik oksit üretimi ve vazodilatasyon süreçlerinde rol oynayan temel biyokimyasal mekanizmaları özetlemektedir. Kısaltmalar: eNOS – endotelial nitrik oksit sentaz; NO – nitrik oksit; ROS – reaktif oksijen türleri; VCAM-1 – vasküler hücre adezyon molekülü-1; ICAM-1 – hücre içi adezyon molekülü-1; cGMP – siklik guanozin monofosfat.

3.4 Enerji Metabolizması, Mitokondriyal Fonksiyon ve Kas Yorgunluğu

Hesperidin, yüksek glukoz koşullarında hücrelerde oksidatif stresi azaltarak mitokondriyal fonksiyonu iyileştirir, ATP üretimini artırır ve enerji metabolizmasında rol oynayan AKT ve GSK3β gibi sinyal yollarını aktive eder (Tian ve ark., 2021). Ayrıca, AMPK ve SIRT1 gibi enerji sensörlerini aktive ederek PGC-1α ekspresyonunu artırır. Bu transkripsiyonel koaktivator, mitokondriyal biyogenezin temel düzenleyicisidir ve kompleks I–V proteinlerinin üretimini artırarak oksidatif fosforilasyon kapasitesini geliştirir. Hesperidin bu yollar aracılığıyla mitokondri sayısını ve işlevselliğini artırarak kas hücrelerinde enerji üretimini destekler (Alamoudi ve ark., 2024). Mitokondriyal zar potansiyelinin korunması, membran stabilitesinin sürdürülmesi ve ROS üretiminin sınırlandırılması yoluyla hesperidin, mitokondriyal hasarı azaltmaktadır. Bu etkiler, mitokondriyal hasarın sınırlandırılması ve hücre bütünlüğünün korunmasına katkı sağlamaktadır (Shabani ve ark., 2024). Hesperidinin bu etkileri, kas hücrelerinde laktat birikimini sınırlayarak yorgunluk eşikini geciktirir. Ayrıca, metabolik esneklik kazandırarak glikoz ve yağ asidi kullanımını dengelemekte, böylece egzersiz sırasında enerji gereksinimine daha etkili yanıt verilmesine yardımcı olmaktadır (Martínez-Noguera ve ark., 2022; Xiong ve ark., 2019). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, hesperidinin mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiği ve enerji metabolizmasına katkı

sağladığı rapor edilmiştir (Jia ve ark., 2022). İnsan çalışmaları ise dayanıklılık süresi (Martínez-Noguera ve ark., 2023), VO₂max (Martínez-Noguera ve ark., 2020) ve toparlanma (Martínez-Noguera ve ark., 2022) gibi performans parametrelerinde iyileşmelerin olabileceğini ileri sürmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Hesperidinin enerji metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve kas yorgunluğu üzerindeki etki mekanizmaları

Referans	Hedef Molekül / Yolak	Biyokimyasal Etki	Fizyolojik Sonuç
Tian et al. (2021); Alamoudi et al. (2024)	AMPK, SIRT1, PGC-1α	Enerji sensör aktivasyonu, mitokondriyal biyogenez ↑	ATP üretimi ↑, oksidatif fosforilasyon kapasitesi ↑
Tian et al. (2021)	AKT, GSK3β	Glukoz alımı ve glikojen sentezi ↑	Kas enerji dengesi ve dayanıklılık artışı
Jia et al. (2022)	PGC-1α, Kompleks I–V	Mitokondriyal protein sentezi ↑	Enerji verimliliği ve ATP üretimi ↑
Shabani et al. (2024)	ROS – mitokondriyal zar	Zar potansiyeli korunur, ROS üretimi ↓	Mitokondriyal hasar azalır
Martínez-Noguera et al. (2022); Xiong et al. (2019)	Glikoz/yag asidi oksidasyonu	Enerji substratı kullanımı dengelenir	Yorgunluk eşikini geciktirir
Martínez-Noguera et al. (2020, 2022, 2023)	VO ₂ max, dayanıklılık, toparlanma parametreleri	Aerobik kapasite ↑, laktat birikimi ↓	Kas yorgunluğu azalır, toparlanma hızlanır
Tian et al. (2021); Alamoudi et al. (2024)	AMPK, SIRT1, PGC-1α	Enerji sensör aktivasyonu, mitokondriyal biyogenez ↑	ATP üretimi ↑, oksidatif fosforilasyon kapasitesi ↑

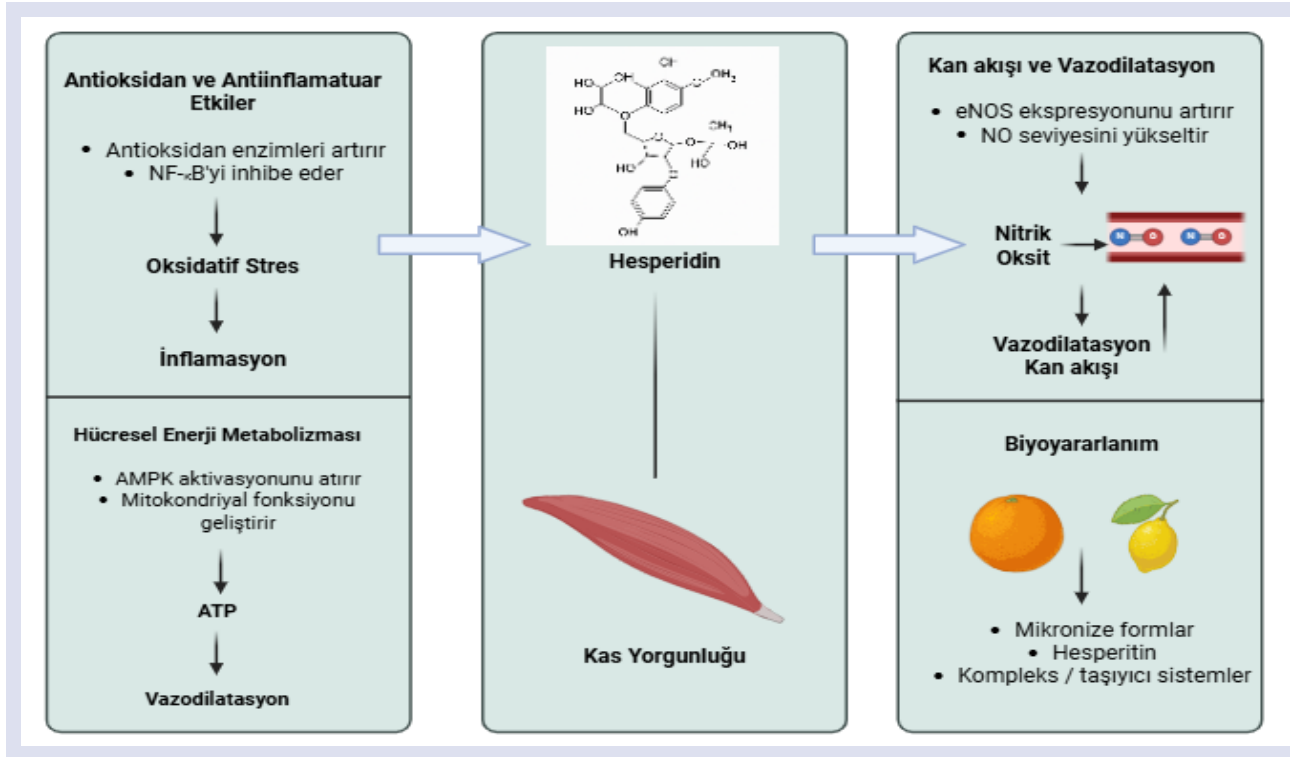
Not: Tablo, hesperidinin enerji metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve kas yorgunluğu üzerindeki temel moleküler ve fizyolojik etkilerini özetlemektedir. Kısaltmalar: AMPK – AMP-aktive protein kinaz; SIRT1 – sirtuin 1; PGC-1α – peroksisom proliferatör aktive reseptör gama koaktivator 1-alfa; ROS – reaktif oksijen türleri; VO₂max – maksimum oksijen tüketimi.

3.5 Emilim, Biyoyararlanım ve Farmasötik Formülasyon

Hesperidinin sistemik etkilerinden tam anlamıyla faydalanılabilmesi, oral alım sonrası gastrointestinal emilim ve biyoyararlanım süreçlerine bağlıdır. Doğal formdaki hesperidin, ince bağırsakta doğrudan emilemez; kolona ulaştıktan sonra mikrobiyot tarafından hesperetin adlı aglikon forma dönüştürülmesi gereklidir. Bu dönüşüm, mikrobiyal α-rhamnosidaz ve β-glukosidaz enzimleri aracılığıyla gerçekleşir (Estruel-Amades, Massot-Cladera, Pérez-Cano, ve ark., 2019). Emilim sonrasında hesperetin, enterositlerde faz II metabolizma yoluyla glukuronid ve sülfat konjugatlarına dönüştürülerek plazmaya geçer (Nectoux ve ark., 2019). Bireyler arası

bağırsak mikrobiyotasındaki farklılıklar, hesperidinin biyoyararlanım düzeyinde belirleyici rol oynar. Bu nedenle, hesperidinin etkilerini artırmak amacıyla mikronize formlar, lipofilik taşıyıcı sistemler ve glukozil-hesperidin gibi çözünürlüğü yüksek türevler geliştirilmiştir. (Mas-Capdevila ve ark., 2020). Bazı çalışmalarda, mikronize hesperidin formlarının plazma hesperetin düzeylerini artırabildiği, daha kısa sürede emildiği ve biyolojik etkilerinin artabileceği öne sürülmektedir (Crescenti ve ark., 2022; Takumi ve ark., 2012). Plazmaya geçen hesperetin konjugatlarının mikromolar düzeylerde dahi antioksidan, anti-inflamatuar ve vasküler etkiler gösterebildiği bildirilmektedir. Bu durum, özellikle düşük dozlarda dahi hesperidinin

performans artırıcı etkilerinin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, optimal etki için düzenli kullanım, uygun doz protokolü ve doğru farmasötik formun seçilmesi gereklidir (Yamamoto ve ark., 2013). Egzersiz öncesi veya sonrasında hesperidinin kullanımı, etkilerin egzersiz fizyolojisiyle daha uyumlu hale gelmesini sağlayarak toparlanma sürecine katkıda bulunabilir.



Şekil 1. Hesperidinin egzersiz fizyolojisi üzerindeki başlıca etki mekanizmalarını özetleyen ve bu mekanizmaların etkileşimini vurgulayan şematik gösterim. Hesperidin; antioksidan ve antiinflatuar savunmayı güçlendirerek oksidatif stresi azaltır, AMPK aktivasyonu yoluyla hücrel enerji metabolizmasını destekler, eNOS aracılığıyla nitrik oksit üretimini ve vazodilatasyonu artırır. Ayrıca biyoyararlanımını artıran mikronize ve kompleks formülasyonlar, bileşiğin fizyolojik etkinliğini optimize eder.

3.6 Hesperidinin Egzersiz Performansı Üzerine Etkileri

3.6.1 Hesperidin ve Aerobik Performans

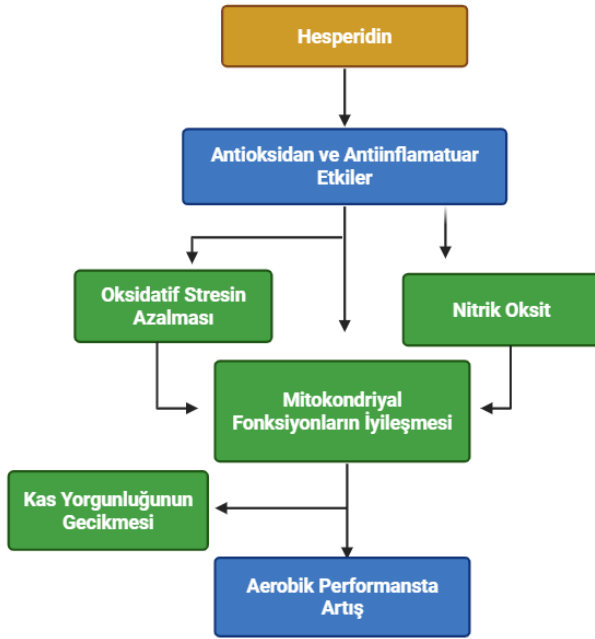
Aerobik egzersiz performansı; kardiyovasküler kapasite, oksijen taşıma ve kaslardaki mitokondriyal enerji üretimi gibi temel fizyolojik mekanizmalara dayanmaktadır (Jones ve Carter, 2000). Hesperidin, antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde bu süreçleri çeşitli düzeylerde destekleyebilmektedir. Dayanıklılık egzersizleri sırasında artan reaktif oksijen türleri (ROS), mitokondriyal hasara ve kas yorgunluğuna neden olurken; hesperidin, serbest radikalleri nötralize ederek hücre bütünlüğünü korumakta ve egzersiz

sırasında metabolik dengenin sürdürülmesine katkı sağlamaktadır (Imperatrice ve ark., 2022). Hesperidinin nitrik oksit biyoyararlanımını artırıcı etkisi, egzersiz sırasında damar genişlemesini destekleyerek kaslara oksijen taşınımını kolaylaştırmaktadır (Rizza ve ark., 2011). Bu durum, VO_2 max değerlerinde artış ve submaksimal egzersiz sürelerinde uzama gibi performans parametrelerinde iyileşmelerle sonuçlanabilir (Imperatrice ve ark., 2022). Yapılan çalışmalarda, hesperidin takviyesinin dayanıklılık sporcularında fonksiyonel eşik güç gibi göstergelerde anlamlı artışlar sağladığı gösterilmiştir (Martínez-Noguera ve ark., 2022). Mitokondriyal biyogenez üzerindeki olumlu etkileri de hesperidinin aerobik kapasiteye katkı sağladığı mekanizmalardan biridir. Hesperidin, AMPK ve SIRT1 gibi

hücrel enerji sensörlerini aktive ederek PGC-1 α yoluyla mitokondri üretimini teşvik edebilir. Bu etki hem ATP üretimini artırmakta hem de enerji verimliliğini geliştirmektedir (Shokri Afra ve ark., 2019; Wang ve ark., 2025). Egzersiz sırasında enerji arzının kesintisiz sağlanması, performans sürekliliği açısından kritik öneme sahiptir.

Sonuç olarak, hesperidin; mitokondriyal fonksiyonları destekleyerek, NO yoluyla oksijen sunumunu iyileştirerek ve oksidatif stres yükünü azaltarak aerobik performansa çok yönlü katkı sağlayabilecek bir flavonoid olarak değerlendirilmektedir.

Koşu, bisiklet, yüzme gibi dayanıklılık gerektiren spor branşlarında başarı, kaslara yeterli oksijen taşınması ve



Şekil 2. Hesperidin'in aerobik performansa etki mekanizmaları

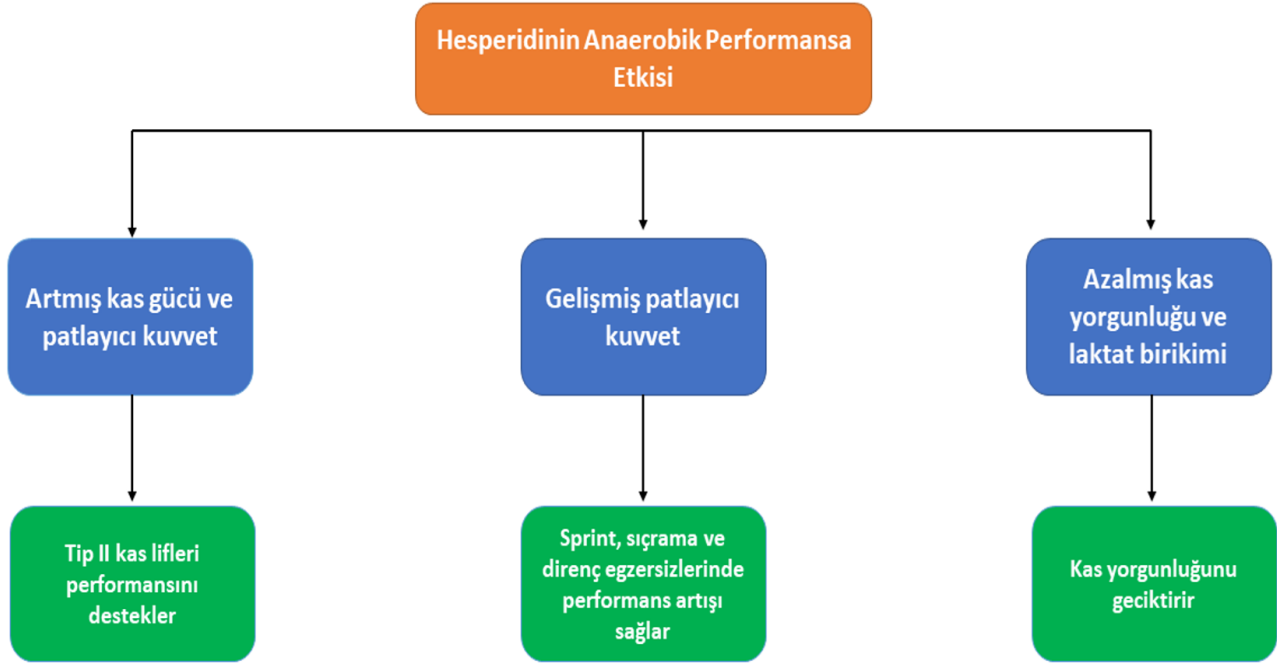
3.6.2 Hesperidin ve Anaerobik Performans

Anaerobik egzersiz performansı, kısa süreli ve yüksek şiddetli eforlarda kasların maksimal güç üretme kapasitesine ve kas içi metabolik toleransa bağlıdır. Bu süreçlerde enerji üretimi oksijen kullanılmaksızın, büyük ölçüde glikolitik yollarla sağlanır (Stevens ve ark., 2000). Hızlı ATP üretimi sırasında H⁺ iyonları birikir ve bu durum kas içi pH'ı düşürerek metabolik asidoz oluşumuna yol açar

uzun süreli enerji üretimi kapasitesine bağlıdır (Bassett Jr ve Howley, 2000; Saghiv ve ark., 2020). Hesperidin'in bu branşlardaki performansı artırıcı etkisi, çoğunlukla oksidatif stres önleyici (Estruel-Amades vd., 2019) ve anti-inflamatuar (Tejada ve ark., 2018) özellikleri ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle yüksek yoğunluklu uzun süreli egzersizlerde ortaya çıkan oksidatif stres ve inflamasyon, kas yorgunluğu ve performans düşüşüne neden olabilir (Martínez vd., 2024). Hesperidin, bu süreçleri baskılayarak toparlanma sürecini hızlandırmakta ve egzersiz süresince daha stabil bir metabolik ortam sağlayabilmektedir (Şekil 2) (Estruel-Amades vd., 2019; Imperatrice ve ark., 2022).

(Roussel ve ark., 2003). Düşen pH düzeyi, kas kontraktıl proteinlerinin işlevini olumsuz etkileyerek yorgunluk hissinin ortaya çıkmasına neden olur (Jarvis ve ark., 2018). Hesperidin'in anaerobik performansa katkısı, başlıca oksidatif stresin azaltılması, kas içi iyon dengesinin korunması ve egzersiz metabolitlerinin daha hızlı uzaklaştırılması üzerinden açıklanmaktadır (Imperatrice ve ark., 2022). Oksidatif stresin azalması, hücre içi enerji üretim mekanizmalarının daha verimli çalışmasına ve yorgunluğun ertelenmesine yardımcı olur (Estruel-Amades vd., 2019). Ayrıca, vazodilatasyonu destekleyen etkisi sayesinde, kaslara giden kan akımı artmakta ve bu da laktat ve H⁺ iyonlarının uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktadır (Dobiaš ve ark., 2016; Martínez-Noguera ve ark., 2022). İnsanlar üzerinde yürütülen bazı çalışmalarda, hesperidin takviyesi alan bireylerde yüksek yoğunluklu egzersiz sonrasında kan laktat düzeylerinin daha düşük seyrettiği ve toparlanma süresinin kısaldığı bildirilmiştir (Martínez-Noguera ve ark., 2022). Aynı zamanda tekrarlı sprint, Wingate ve benzeri kısa süreli yüksek yoğunluklu testlerde hesperidin alan gruplarda maksimal güç çıktılarında artış ve kas içi yorgunluk eşliğinde gecikme gözlemlenmiştir (Martínez-Noguera ve ark., 2020; Martínez-Noguera ve ark., 2019).

Bu veriler, hesperidin'in kas içi metabolik ortamı dengeleyerek anaerobik performansa dolaylı bir destek sağlayabileceğini göstermektedir (Şekil 3). Ancak mevcut çalışmalar sınırlı sayıda ve etkilerin genelleştirilebilmesi için farklı spor dallarında ve protokol varyasyonlarıyla yapılacak ileri düzey araştırmalara ihtiyaç vardır.

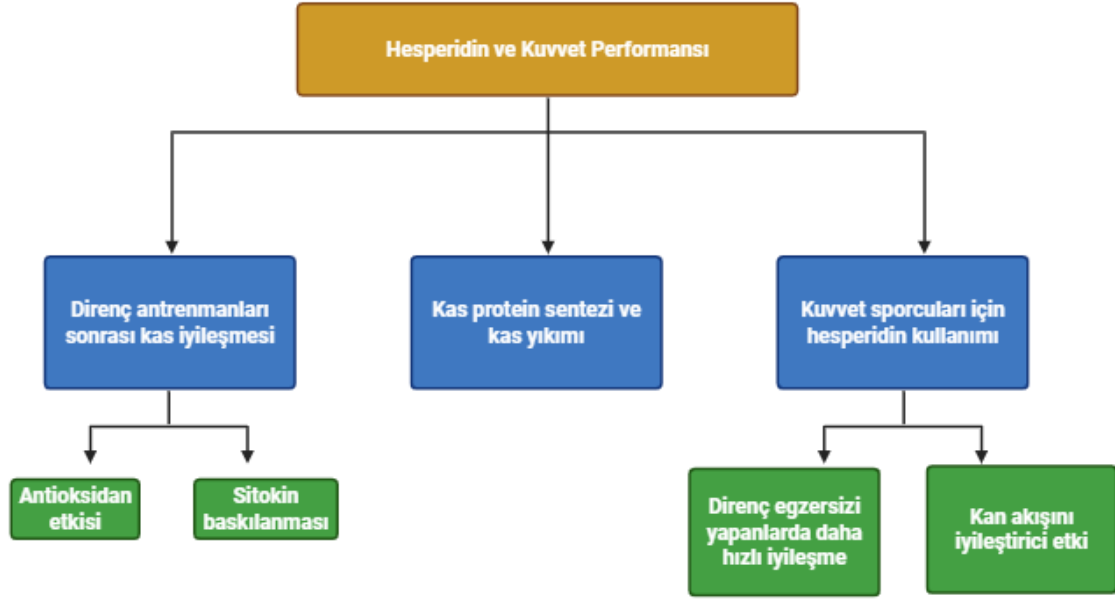


Şekil 3. Hesperidin'in Anaerobik performansa etkisi

3.6.3 Hesperidin ve Kuvvet Performansı

Hesperidin, sahip olduğu oksidatif stres önleyici (Estruel-Amades vd., 2019), anti-inflamatuar (Tejada ve ark., 2018) ve dolaşım sistemi destekleyici (Homayouni ve ark., 2018) özellikleri sayesinde yalnızca aerobik (Martínez-Noguera ve ark., 2019) ya da anaerobik performans (Martínez-Noguera ve ark., 2020) değil, aynı zamanda kuvvet gelişimi (Imperatrice ve ark., 2022) ve direnç antrenmanları sonrası toparlanma süreçleri (Estruel-Amades vd., 2019) açısından da potansiyel faydalar sunmaktadır. Özellikle kas hasarı, protein sentezi ve inflamasyon gibi direnç egzersizlerine özgü fizyolojik süreçler üzerinde hesperidin'in etkileri son yıllarda daha yakından araştırılmaktadır. Yüksek şiddetli direnç antrenmanları, kaslarda mikro düzeyde travmatik hasara yol açar (Bartolomei ve ark., 2017). Bu hasarın ardından toparlanma süreci başlar ve kas dokusu adaptasyon yoluyla daha güçlü bir yapıya ulaşır (Tidball, 2011). Ancak, egzersize bağlı gelişen oksidatif stres ve inflammatuar yanıt, bu sürecin yavaşlamasına neden olabilir (Tu ve Li, 2023). Hesperidin, oksidatif stres önleyici etkileri sayesinde serbest radikal üretimini azaltarak hücre düzeyinde hasarın sınırlanmasına katkı sağlar (Chen ve ark., 2010). Ayrıca, inflammatuar belirteçlerin baskılanması yoluyla kas dokusunun daha hızlı onarılmasına olanak tanır (Lorzadeh ve ark., 2019). Bu özellikleri sayesinde hesperidin, direnç antrenmanı sonrası iyileşme sürecini destekleyen potansiyel bir biyoaktif bileşik olarak öne çıkmaktadır. Kas hipertrofisi ve kuvvet gelişimi, kas protein sentezi ile kas yıkımı arasındaki dengenin pozitif yönde seyretmesine

bağlıdır (Tipton ve ark., 2018). Hesperidin'in bu denge üzerindeki etkileri, anti-inflamatuar özellikleri aracılığıyla ortaya çıkmaktadır (Oh ve ark., 2023). İnflamasyonun kronikleşmesi kas protein yıkımını artırabilirken (Maneesai ve ark., 2018), hesperidin TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin düzeylerini düşürerek bu süreci baskılayabilir (Dalle ve ark., 2017). Ayrıca bazı deneysel modellerde hesperidin'in mTOR (mammalian target of rapamycin) ve AMPK (AMP-activated protein kinase) gibi kas büyümesiyle ilişkili sinyal yollarını düzenleyebileceği öne sürülmüştür (Oh ve ark., 2023). Bu bulgular, hesperidin'in yalnızca kas hasarını azaltmakla kalmayıp aynı zamanda kas protein sentezi süreçlerini de destekleyebileceğini düşündürmektedir. Kuvvet temelli spor dallarında (halter, güreş, powerlifting vb.) sporcular antrenman sonrası kas hasarını minimize etmek ve toparlanmayı hızlandırmak için çeşitli destekleyici takviyelere başvurmaktadır (Tanabe ve ark., 2021). Hesperidin, bu bağlamda doğal ve güvenli bir oksidatif stres önleyici destek olarak ön plana çıkmaktadır. Kuvvet egzersizi yapan bireylerde yapılan sınırlı sayıda çalışma, hesperidin'in kas performansı ve toparlanma süreci üzerinde olumlu etkiler sergilediğini ortaya koymuştur (Şekil 4) (Imperatrice ve ark., 2022). Ayrıca hesperidin takviyesi, dolaşımı iyileştirerek antrenman sonrası kaslara daha fazla oksijen ve besin taşınmasına da yardımcı olabilir. Bu durum hem performans artışı hem de antrenman sürekliliği açısından avantaj sağlamaktadır. Ancak, kuvvet sporcuları üzerinde yapılan kontrollü insan çalışmaları hâlâ sınırlı sayıdadır. Dolayısıyla hesperidin'in uzun süreli kullanımı, dozaj protokolleri ve kombine takviye stratejileri üzerine daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç vardır.

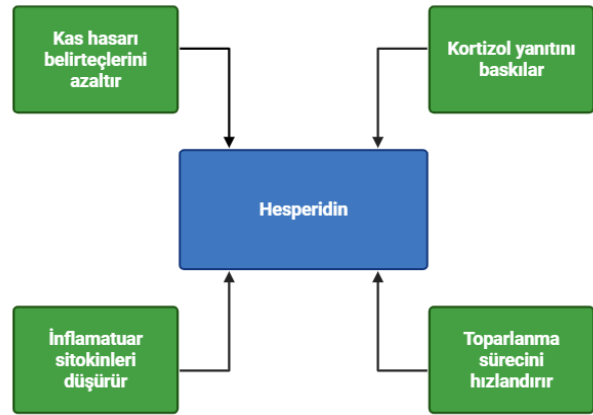


Şekil 4. Hesperidin'in kuvvet performansına etki mekanizması

3.6.4 Hesperidin ve Toparlanma Mekanizmaları

Yoğun egzersiz sonrası gelişen kas hasarı ve inflamatuvar yanıt, toparlanma sürecinin uzamasına neden olabilir (Peake vd., 2017). Hesperidin, oksidatif stres önleyici ve anti-inflamatuvar özellikleri sayesinde bu süreci destekleyebilecek doğal bir bileşik olarak dikkat çekmektedir. Hayvan modellerinde, hesperidin egzersizle tetiklenen kortizol artışını baskılayabildiği, böylece katabolik süreci sınırlandırarak toparlanmayı destekleyebileceği gösterilmiştir (Ruiz-Iglesias vd., 2022). Bununla birlikte bazı hayvan çalışmaları, hesperidin egzersizle birlikte uygulandığında her zaman sinerjik etki göstermeyebileceğini ortaya koymaktadır. Priviero vd. (2017) tarafından yürütülen bir araştırmada, glukozillenmiş hesperidin (G-hesperidin) takviyesinin obez sıçanlarda fiziksel egzersizin vücut kompozisyonu, oksidatif stres göstergeleri ve damar fonksiyonları üzerindeki faydalarını baskıladığı rapor edilmiştir. Çalışmada yalnızca fiziksel egzersizin vücut yağlanmasını azalttığı, SOD aktivitesini ve total antioksidan kapasiteyi artırdığı bildirilirken; G-hesperidin takviyesi bu etkileri azaltmıştır. İnsan çalışmalarında ise hesperidin takviyesinin egzersiz sonrası kas hasarı belirteçlerini (örneğin kreatin kinaz ve miyogloblin) azalttığı, inflamatuvar sitokinler olan IL-6, TNF- α ve CRP düzeylerini düşürdüğü ve gecikmiş kas ağrısı üzerinde iyileştirici etkiler sergilediği gösterilmiştir (Imperatrice vd., 2022; Martinez-Noguera vd., 2021; Tanabe vd., 2021). Ayrıca, hesperidin alan gruplarda egzersiz sonrası kas gücünün daha kısa sürede geri kazanıldığı ve performans kaybının plaseboya kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (Martínez-Noguera vd., 2020). Bu etkiler, hesperidin'in toparlanma süresini kısaltarak antrenman sürekliliği ve sporcu sağlığı açısından değerli bir doğal destek olabileceğini göstermektedir. Bu

süreçler, Şekil 5'te gösterildiği üzere oksidatif stresin azaltılması ve inflamatuvar yanıtın baskılanmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, egzersizin endotel bağımsız gevşeme üzerindeki olumlu etkisinin, G-hesperidin ile birlikte kullanıldığında ortadan kalktığı da belirtilmiştir. Bu bulgular, hesperidin'in formuna, dozuna ve fizyolojik duruma göre farklı etkiler gösterebileceğini ve bazı koşullarda egzersizin pozitif adaptasyonlarını engelleyebileceğini düşündürmektedir.

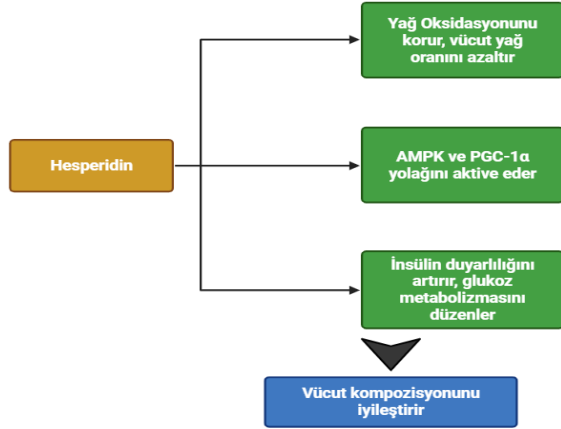


Şekil 5. Hesperidin ve toparlanma mekanizmaları

3.6.5 Hesperidin ve Yağ Metabolizması

Hesperidin, egzersizle birlikte uygulandığında yağ metabolizmasını destekleyen bir flavonoid olarak dikkat çekmektedir. Sekiz haftalık bir çalışmada, 2S-hesperidin takviyesi alan amatör bisikletçilerde submaksimal egzersiz sırasında yağ oksidasyonunun korunduğu ve vücut yağ oranında azalmanın olduğu gözlemlenmiştir (Martínez-Noguera ve ark., 2021). Söz konusu metabolik etkiler, hesperidin'in mitokondriyal fonksiyonu iyileştiren ve yağ asidi oksidasyonunu teşvik eden hücresel mekanizmaları harekete geçirmesiyle bağlantılıdır (Nie ve ark., 2024).

Ayrıca, hesperidinin insülin duyarlılığını destekleyebileceği ve glukoz metabolizmasını düzenleyerek enerji verimliliğini artırabileceği gösterilmiştir (Rajan ve ark., 2022). Metabolik sendromu olan bireylerde yapılan bazı çalışmalar, hesperidinin kan şekeri ve lipid profili üzerinde olumlu etkiler sağladığını bildirmektedir (Yari ve ark., 2020). Egzersizle kombine edildiğinde, hesperidin takviyesinin vücut kompozisyonuna da katkı sağladığı ve yağ kütlesini azaltırken yağsız kas kütlesini koruyabildiği görülmektedir (Martinez-Noguera ve ark., 2021). Bu bulgular, hesperidinin metabolik sağlığı destekleyici ve performansa katkı sağlayıcı potansiyelini göstermektedir (Şekil 6).



Şekil 6. Hesperidinin yağ metabolizmasına etkisi

3.6.6 Hesperidin Takviyesinin Kullanım Formları

Hesperidin düşük suda çözünürlüğü ve sınırlı bağırsak emilimi, oral biyoyararlanımını kısıtlayan temel faktörlerdendir (Guo ve ark., 2020). Bu sorunu aşmak amacıyla geliştirilmiş çeşitli formülasyonlar arasında mikronize hesperidin (Tomás-Navarro ve ark., 2014), glukozillenmiş türevler (ör. α -glukosil hesperidin) (Kapoor ve ark., 2023), fosfolipid kompleksleri (fitokompleksler) (Kalita ve Patwary, 2020) ve hesperidin metil kalson (HMC) (Bussmann ve ark., 2022) gibi yapılar öne çıkmaktadır. Bu formlar, çözünürlüğü ve emilim oranını artırarak sistemik dolaşıma daha fazla hesperidin geçmesini sağlamaktadır. Mikronize hesperidin formu, daha hızlı çözünürlük ve daha yüksek plazma düzeylerine ulaşması sayesinde, özellikle sporcularda egzersiz öncesi kullanıma uygundur (Crescenti ve ark., 2022). Glukozillenmiş formlar ise klasik hesperidine kıyasla 3-4 kat daha fazla biyoyararlanım sunar (Nagayama ve ark., 2023). Ayrıca, C vitamini, kafein ve kuersetin gibi maddelerle birlikte kullanıldığında emilim ve metabolik etki potansiyeli artabilmektedir (Bansal ve ark., 2024; Ganeshpurkar ve Saluja, 2019; Iskender ve ark., 2017). Sonuç olarak, biyoyararlanımı artırılmış hesperidin formları, sporcularda oksidatif stresin azaltılması, toparlanmanın hızlandırılması ve metabolik süreçlerin desteklenmesi açısından önemli katkılar sunabilir.

3.6.7 Hesperidin Takviyesinin Olası Yan Etkileri ve Güvenliği

Hesperidin, geniş bir güvenlik profiline sahip flavonoid bileşiklerden biridir. İnsan çalışmalarında 500–1000

mg/gün dozlarında kullanımı genellikle iyi tolere edilmiş, ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (Cheraghpour ve ark., 2019; Yari ve ark., 2020). Egzersiz yapan bireylerde de 8 haftaya kadar süren uygulamalarda herhangi bir olumsuz etki rapor edilmemiştir (Martinez-Noguera ve ark., 2021; Martínez-Noguera ve ark., 2020). Nadir görülen yan etkiler arasında mide rahatsızlığı, baş ağrısı ve alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir; ancak bu semptomların çoğu hafif düzeyde kalmıştır (Nardarajah, 2014). Hayvan çalışmalarında ise hesperidinin toksik doz aralığı oldukça yüksek bulunmuştur ($LD_{50} > 2000$ mg/kg), bu da insanlarda doz aşımı riskinin düşük olduğunu göstermektedir (Li ve ark., 2019). Bazı özel durumlarda dikkatli olunması önerilmektedir. Özellikle kan sulandırıcı ilaç kullananlar, düşük tansiyonu olanlar, hamileler ve şiddetli karaciğer hastalığı bulunan bireyler hesperidin takviyesi kullanmadan önce hekime danışmalıdır (Mas-Capdevila ve ark., 2020b). Ayrıca, sitrus alerjisi olan bireylerde alerjik reaksiyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (Alessandrello ve ark., 2021). Genel olarak, literatürdeki veriler hesperidinin sağlıklı bireylerde ve sporcularda kısa süreli kullanımı için güvenli olduğunu göstermektedir (Imperatrice ve ark., 2022). Ancak uzun süreli ve yüksek doz kullanımda dikkatli olunması, bireysel sağlık durumlarına göre takviyenin kişiselleştirilmesi önerilmektedir.

3. Sonuç

Bu derleme, doğal bir flavonoid olan hesperidinin egzersiz performansı, toparlanma süreçleri ve kas fizyolojisi üzerindeki potansiyel etkilerini mevcut literatür temelinde kapsamlı biçimde değerlendirmiştir. Hem hayvan hem de insan modelleri üzerinde yapılan araştırmalar, hesperidinin antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde egzersiz kaynaklı oksidatif stresin ve inflammatuar yanıtların azalmasına katkı sağladığını göstermektedir (Martínez-Noguera vd., 2021; Imperatrice vd., 2022; Tanabe vd., 2021). Bu etkiler, kas hasarının sınırlandırılması, toparlanmanın hızlanması ve egzersiz sonrası performansın korunmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, hesperidinin nitrik oksit biyoyararlanımını artırarak endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, mitokondriyal biyogenez ve yağ oksidasyonu süreçlerini uyararak enerji metabolizmasını optimize ettiği bildirilmektedir (Khalilabad vd., 2024; Alamoudi vd., 2024).

Bununla birlikte, mevcut çalışmaların çoğu kısa süreli (≤ 8 hafta), küçük örneklemler ve genç erkek katılımcılarla yürütülmüştür. Kadın sporcular, yaşlı bireyler ve metabolik riski yüksek popülasyonlar üzerine yapılan araştırmalar oldukça sınırlıdır. Ayrıca, hesperidin formülasyonları (2S-hesperidin, glukozillenmiş, mikronize), doz aralıkları ve uygulama süreleri arasında belirgin farklılıklar bulunmakta, bu da sonuçların genellenebilirliğini ve karşılaştırılabilirliğini azaltmaktadır. Dolayısıyla, mevcut veriler hesperidinin sporcu sağlığına katkı potansiyelini güçlü biçimde desteklese de, etki

mekanizmalarının ve optimal uygulama koşullarının daha net biçimde belirlenmesi gerekmektedir.

4. Öneriler

Bu derlemeden elde edilen bulgular, hesperidinin sporcularda oksidatif stresin azaltılması, toparlanmanın hızlandırılması ve enerji metabolizmasının desteklenmesi açısından önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Gelecekte yapılacak araştırmaların daha güçlü kanıtlar üretebilmesi için çalışmaların uzun süreli, çok merkezli ve geniş örneklemlilerle tasarımıyla yürütülmesi gerekmektedir. Farklı yaş grupları, cinsiyetler ve spor branşlarını kapsayan katılımcı profilleri, hesperidinin spora özgü etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı

olacaktır. Ayrıca, biyoyararlanımı artırılmış mikronize veya glukozillenmiş formların kullanıldığı araştırmalar, formülasyon farklarının etkinlik üzerindeki rolünü açıklığa kavuşturabilir. Egzersiz öncesi veya sonrası zamanlamanın, doz aralığının ve uzun dönem kullanımın performans üzerindeki etkilerini değerlendiren protokollerin geliştirilmesi, uygulamada standart kılavuzların oluşturulmasına katkı sağlayacaktır. Hesperidinin kuersetin, C vitamini veya omega-3 yağ asitleri gibi diğer antioksidan bileşiklerle kombinasyonlarının da araştırılması, olası sinerjik etkilerin belirlenmesine yardımcı olabilir. Sonuç olarak, hesperidinin bireyselleştirilmiş antrenman programlarıyla birlikte planlanması, sporcularda performans, toparlanma ve kas sağlığı açısından daha etkili adaptasyonların sağlanmasına katkı sunabilir

Kaynaklar

- Adefegha, S. A., Saccol, R. d. S. P., Jantsch, M. H., da Silveira, K. L., & Leal, D. B. R. (2021). Hesperidin mitigates inflammation and modulates ectoenzymes activity and some cellular processes in complete Freund's adjuvant-induced arthritic rats. *Journal of Pharmacy Pharmacology*, 73(11), 1547-1561.
- Ahmad, A., Afzaal, M., Saeed, F., Ali, S. W., Imran, A., Zaidi, S. Y. R., Saleem, M. A., Hussain, M., & Al Jbawi, E. (2023). A comprehensive review of the therapeutic potential of citrus bioflavonoid hesperidin against lifestyle-related disorders. *Cogent Food Agriculture*, 9(1), 2226427.
- Al-Khayri, J. M., Sahana, G. R., Nagella, P., Joseph, B. V., Alessa, F. M., & Al-Mssallem, M. Q. (2022). Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules*, 27(9), 2901.
- Alamoudi, J. A., El-Masry, T. A., El-Nagar, M. M., El Zahaby, E. I., Elmorsheedy, K. E., Gaballa, M. M., Alshawwa, S. Z., Alsunbul, M., Alharthi, S., & Ibrahim, H. A. (2024). Chitosan/hesperidin nanoparticles formulation: a promising approach against ethanol-induced gastric ulcers via Sirt1/FOXO1/PGC-1 α /HO-1 pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1433793.
- Alessandrello, C., Gammeri, L., Sanfilippo, S., Cordiano, R., Brunetto, S., Casciaro, M., & Gangemi, S. (2021). A spotlight on lime: a review about adverse reactions and clinical manifestations due to *Citrus aurantiifolia*. *Clinical Molecular Allergy*, 19, 1-10.
- Antunes, M. S., Jesse, C. R., Ruff, J. R., de Oliveira Espinosa, D., Gomes, N. S., Altvater, E. E. T., Donato, F., Giacomeli, R., & Boeira, S. P. (2016). Hesperidin reverses cognitive and depressive disturbances induced by olfactory bulbectomy in mice by modulating hippocampal neurotrophins and cytokine levels and acetylcholinesterase activity. *European Journal of Pharmacology*, 789, 411-420.
- Bansal, K., Bhati, H., & Bajpai, M. (2024). New insights into therapeutic applications and nanoformulation approaches of hesperidin: an updated review. *Pharmacological research-modern Chinese medicine*, 10, 100363.
- Bartolomei, S., Sadres, E., Church, D. D., Arroyo, E., Iii, J. A. G., Varanoske, A. N., Wang, R., Beyers, K. S., Oliveira, L. P., & Stout, J. R. (2017). Comparison of the recovery response from high-intensity and high-volume resistance exercise in trained men. *European Journal of Applied Physiology*, 117, 1287-1298.
- Bassett Jr, D. R., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine Science in Sports Exercise*, 32(1), 70.
- Beckman, J. S., Beckman, T. W., Chen, J., Marshall, P. A., & Freeman, B. A. (1990). Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(4), 1620-1624.
- Bussmann, A. J., Zaninelli, T. H., Saraiva-Santos, T., Fattori, V., Guazelli, C. F., Bertozzi, M. M., Andrade, K. C., Ferraz, C. R., Camilios-Neto, D., & Casella, A. M. (2022). The flavonoid hesperidin methyl chalcone targets cytokines and oxidative stress to reduce diclofenac-induced acute renal injury: Contribution of the Nrf2 redox-sensitive pathway. *Antioxidants*, 11(7), 1261.
- Buzdağlı, Y., Eyipınar, C. D., Kacı, F. N., & Tekin, A. (2023). Effects of hesperidin on anti-inflammatory and antioxidant response in healthy people: a meta-analysis and meta-regression. *International Journal of Environmental Health Research*, 33(12), 1390-1405.
- Chen, M., Gu, H., Ye, Y., Lin, B., Sun, L., Deng, W., Zhang, J., & Liu, J. (2010). Protective effects of hesperidin against oxidative stress of tert-butyl hydroperoxide in human hepatocytes. *Food Chemical Toxicology*, 48(10), 2980-2987.
- Cheraghpour, M., Imani, H., Ommi, S., Alavian, S. M., Karimi-Shahrbabak, E., Hedayati, M., Yari, Z., & Hekmatdoost, A. (2019). Hesperidin improves hepatic steatosis, hepatic enzymes, and metabolic and inflammatory parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *European journal of nutrition*, 33(8), 2118-2125.
- Choi, Y. H. (2025). Hesperidin protects C2C12 myoblasts from oxidative damage by reducing ROS-mediated mitochondrial damage and endoplasmic reticulum stress. *Molecular Cellular Toxicology*, 21(1), 251-261.
- Crescenti, A., Caimari, A., Alcaide-Hidalgo, J. M., Mariné-Casadó, R., Valls, R. M., Companys, J., Salamanca, P., Calderón-Pérez, L., Pla-Pagà, L., & Pedret, A. (2022). Hesperidin bioavailability is increased by the presence of 2S-diastereoisomer and micronization—a randomized, crossover and double-blind clinical trial. *Nutrients*, 14(12), 2481.
- Dalle, S., Rossmeislova, L., & Koppo, K. (2017). The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Frontiers in physiology*, 8, 1045.
- De Oliveira, D. M., Dourado, G. K. Z. S., & Cesar, T. B. (2013). Hesperidin associated with continuous and interval swimming improved biochemical and oxidative biomarkers in rats. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 10, 1-7.

- Di Meo, S., Napolitano, G., & Venditti, P. (2019). Mediators of physical activity protection against ROS-linked skeletal muscle damage. *International journal of molecular sciences*, 20(12), 3024.
- Dobias, L., Petrová, M., Vojtko, R., & Kristová, V. (2016). Long-term treatment with hesperidin improves endothelium-dependent vasodilation in femoral artery of spontaneously hypertensive rats: The involvement of NO-synthase and Kv channels. *Phytotherapy research*, 30(10), 1665-1671.
- Ekinçi Akdemir, F. N., Gülçin, İ., Karagöz, B., Soslu, R., & Alwasel, S. H. (2016). A comparative study on the antioxidant effects of hesperidin and ellagic acid against skeletal muscle ischemia/reperfusion injury. *Journal of enzyme inhibition medicinal chemistry*, 31(sup4), 114-118.
- Estruel-Amades, S., Massot-Cladera, M., Garcia-Cerdà, P., Pérez-Cano, F. J., Franch, À., Castell, M., & Camps-Bossacoma, M. (2019). Protective effect of hesperidin on the oxidative stress induced by an exhausting exercise in intensively trained rats. *Nutrients*, 11(4), 783.
- Estruel-Amades, S., Massot-Cladera, M., Pérez-Cano, F. J., Franch, À., Castell, M., & Camps-Bossacoma, M. (2019). Hesperidin effects on gut microbiota and gut-associated lymphoid tissue in healthy rats. *Nutrients*, 11(2), 324.
- Ganeshpurkar, A., & Saluja, A. (2019). The pharmacological potential of hesperidin.
- Guo, X., Li, K., Guo, A., & Li, E. (2020). Intestinal absorption and distribution of naringin, hesperidin, and their metabolites in mice. *Journal of Functional Foods*, 74, 104158.
- Haghmorad, D., Mahmoudi, M. B., Salehipour, Z., Jalayer, Z., Rastin, M., Kokhaei, P., & Mahmoudi, M. (2017). Hesperidin ameliorates immunological outcome and reduces neuroinflammation in the mouse model of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 302, 23-33.
- Hajjalayani, M., Hosein Farzaei, M., Echeverría, J., Nabavi, S. M., Uriarte, E., & Sobarzo-Sánchez, E. (2019). Hesperidin as a neuroprotective agent: a review of animal and clinical evidence. *Molecules*, 24(3), 648.
- Hegazy, W., Abdul-Hamid, M., Abdel-Rehiem, E. S., Abdel-Moneim, A., & Salah, M. (2023). The protective impact of hesperidin against carbimazole-induced hypothyroidism, via enhancement of inflammatory cytokines, histopathological alterations, and Nrf2/HO-1. *Environmental Science Pollution Research*, 30(18), 53589-53604.
- Homayouni, F., Haidari, F., Hedayati, M., Zakerkish, M., & Ahmadi, K. (2018). Blood pressure lowering and anti-inflammatory effects of hesperidin in type 2 diabetes; a randomized double-blind controlled clinical trial. *Phytotherapy research*, 32(6), 1073-1079.
- Imperatrice, M., Cuijpers, I., Troost, F. J., & Stijns, M. M. (2022). Hesperidin functions as an ergogenic aid by increasing endothelial function and decreasing exercise-induced oxidative stress and inflammation, thereby contributing to improved exercise performance. *Nutrients*, 14(14), 2955.
- Iskender, H., Dokumacioglu, E., Sen, T. M., Ince, I., Kanbay, Y., & Saral, S. (2017). The effect of hesperidin and quercetin on oxidative stress, NF-κB and SIRT1 levels in a STZ-induced experimental diabetes model. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 90, 500-508.
- Jamal, A., Brettle, H., Jamil, D. A., Tran, V., Diep, H., Bobik, A., van der Poel, C., Vinh, A., Drummond, G. R., & Thomas, C. J. (2024). Reduced Insulin Resistance and Oxidative Stress in a Mouse Model of Metabolic Syndrome following Twelve Weeks of Citrus Bioflavonoid Hesperidin Supplementation: A Dose-Response Study. *Biomolecules*, 14(6), 637.
- Jarvis, K., Woodward, M., Debold, E. P., & Walcott, S. (2018). Acidosis affects muscle contraction by slowing the rates myosin attaches to and detaches from actin. *Journal of muscle research cell motility*, 39, 135-147.
- Jia, Q., Li, L., Wang, X., Wang, Y., Jiang, K., Yang, K., Cong, J., Cai, G., & Ling, J. (2022). Hesperidin promotes gastric motility in rats with functional dyspepsia by regulating Drp1-mediated ICC mitophagy. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 945624.
- Jones, A. M., & Carter, H. (2000). The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports medicine*, 29, 373-386.
- Joyner, M. J., & Casey, D. P. (2015). Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiological reviews*.
- Jung, U. J., & Kim, S. R. (2018). Beneficial effects of flavonoids against Parkinson's disease. *Journal of medicinal food*, 21(5), 421-432.
- Kalita, B., & Patwary, B. N. (2020). Formulation and in vitro evaluation of hesperidin-phospholipid complex and its antioxidant potential. *Current Drug Therapy*, 15(1), 28-36.
- Kapoor, M. P., Moriwaki, M., Uguri, K., Kito, K., Timm, D., & Abe, A. (2023). Improved bioavailability of hesperetin 7-O-glucoside inclusion complex with β-cyclodextrin in Sprague-Dawley rats and healthy humans. *Journal of Functional Foods*, 107, 105708.
- Kazak, F., Yarim, G., Anadol, E., & Salt, A. (2024). Hesperidin alleviates inflammation in the metabolic syndrome model Hesperidin ublažava upalu kod modela štakora s metaboličkim sindromom. *Veterinarski arhiv*, 94(1).
- Khalilabad, S. N., Mirzaei, A., Askari, V. R., Mirzaei, A., Khademi, R., & Rahimi, V. B. (2024). How hesperidin and Hesperetin, as promising food Supplements, combat cardiovascular Diseases: A systematic review from bench to bed. *Journal of Functional Foods*, 120, 106358.
- Kodous, A. S., Abdel-Maksoud, M. A., El-Tayeb, M. A., Al-Sherif, D. A., Mohamed, S. S. A., Ghobashy, M. M., Emad, A. M., Abd El-Halim, S. M., Hagra, S. A., & Mani, S. (2024). Hesperidin-loaded PVA/alginate hydrogel: targeting NFκB/iNOS/COX-2/TNF-α inflammatory signaling pathway. *Frontiers in Immunology*, 15, 1347420.
- Kosari-Nasab, M., Shokouhi, G., Ghorbanhaghjo, A., Abbasi, M. M., & Salari, A.-A. (2018). Hesperidin attenuates depression-related symptoms in mice with mild traumatic brain injury. *Life sciences*, 213, 198-205.
- Li, Y., Kandhare, A. D., Mukherjee, A. A., & Bodhankar, S. L. (2019). Acute and sub-chronic oral toxicity studies of hesperidin isolated from orange peel extract in Sprague Dawley rats. *Regulatory Toxicology Pharmacology*, 105, 77-85.
- Liu, Y., Shen, X., Sha, M., Feng, Z., & Liu, Y. (2023). Natural bioactive flavonoids as promising agents in alleviating exercise-induced fatigue. *Food Bioscience*, 51, 102360.
- Lorzadeh, E., Ramezani-Jolfaie, N., Mohammadi, M., Khoshbakht, Y., & Salehi-Abargouei, A. (2019). The effect of hesperidin supplementation on inflammatory markers in human adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Chemico-biological interactions*, 307, 8-15.
- Luque, M. Z., Aguiar, A. F., da Silva-Araújo, A. K., Zaninelli, T. H., Heintz, O. K., Saraiva-Santos, T., Bertozzi, M. M., Souza, N. A., Júnior, E. O., & Verri Jr, W. A. (2023). Evaluation of a preemptive intervention regimen with hesperidin methyl chalcone in delayed-onset muscle soreness in young adults: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled trial study. *European Journal of Applied Physiology*, 123(9), 1949-1964.

- Ma, R., You, H., Liu, H., Bao, J., & Zhang, M. (2024). Hesperidin: a citrus plant component, plays a role in the central nervous system. *Heliyon*, 10(21).
- Magherini, F., Fiaschi, T., Marzocchini, R., Mannelli, M., Gamberi, T., Modesti, P. A., & Modesti, A. (2019). Oxidative stress in exercise training: The involvement of inflammation and peripheral signals. *Free radical research*, 53(11-12), 1155-1165.
- Maneesai, P., Bunbupha, S., Potue, P., Berkban, T., Kukongviriyapan, U., Kukongviriyapan, V., Prachaney, P., & Pakdeechote, P. (2018). Hesperidin prevents nitric oxide deficiency-induced cardiovascular remodeling in rats via suppressing TGF- β 1 and MMPs protein expression. *Nutrients*, 10(10), 1549.
- Martinez-Noguera, F., Marin-Pagan, C., Carlos-Vivas, J., & Alcaraz, P. (2021). 8-week supplementation of 2S-hesperidin modulates antioxidant and inflammatory status after exercise until exhaustion in amateur cyclists. *Antioxidants*, 10(3).
- Martínez-Noguera, F. J., Alcaraz, P. E., Carlos-Vivas, J., & Marín-Pagán, C. (2022). Chronic supplementation of 2S-hesperidin improves acid-base status and decreases lactate at FatMax, at ventilatory threshold 1 and 2 and after an incremental test in amateur cyclists. *Biology*, 11(5), 736.
- Martínez-Noguera, F. J., Alcaraz, P. E., Carlos-Vivas, J., & Marín-Pagán, C. (2023). 8 weeks of 2 S-hesperidin prevents a decrease in p O₂ at submaximal intensity in amateur cyclists in off-season: randomized controlled trial. *Food Function*, 14(6), 2750-2767.
- Martínez-Noguera, F. J., Marín-Pagán, C., Carlos-Vivas, J., & Alcaraz, P. E. (2020). Effects of 8 weeks of 2S-hesperidin supplementation on performance in amateur cyclists. *Nutrients*, 12(12), 3911.
- Martínez-Noguera, F. J., Marín-Pagán, C., Carlos-Vivas, J., Rubio-Arias, J. A., & Alcaraz, P. E. (2019). Acute effects of hesperidin in oxidant/antioxidant state markers and performance in amateur cyclists. *Nutrients*, 11(8), 1898.
- Martínez, A. P., Diaz, M. C., Romero, L. A., Redha, A. A., Zare, R., Hernandez, S. V., Prokopidis, K., & Clifford, T. (2024). Effects of Vaccinium berries (blueberries, cranberries and bilberries) on oxidative stress, inflammation, exercise performance, and recovery—a systematic review. *Food Function*, 15(2), 444-459.
- Mas-Capdevila, A., Teichenne, J., Domenech-Coca, C., Caimari, A., Del Bas, J. M., Escoté, X., & Crescenti, A. (2020a). Effect of hesperidin on cardiovascular disease risk factors: The role of intestinal microbiota on hesperidin bioavailability. *Nutrients*, 12(5), 1488.
- Mas-Capdevila, A., Teichenne, J., Domenech-Coca, C., Caimari, A., Del Bas, J. M., Escoté, X., & Crescenti, A. J. N. (2020b). Effect of hesperidin on cardiovascular disease risk factors: The role of intestinal microbiota on hesperidin bioavailability. *12(5)*, 1488.
- Nagayama, S., Aoki, K., Komine, S., Arai, N., Endo, S., & Ohmori, H. (2023). Improvement of low-intensity long-time running performance in rats by intake of glucosyl hesperidin. *Physiological Reports*, 11(2), e15413.
- Nardarajah, D. (2014). Hesperidin-A short review. *Research Journal of Pharmacy Technology*, 7(1), 78-80.
- Nectoux, A. M., Abe, C., Huang, S.-W., Ohno, N., Tabata, J., Miyata, Y., Tanaka, K., Tanaka, T., Yamamura, H., & Matsui, T. (2019). Absorption and metabolic behavior of hesperidin (rutinosylated hesperetin) after single oral administration to Sprague-Dawley rats. *Journal of agricultural food chemistry*, 67(35), 9812-9819.
- Nie, T., Wang, X., Li, A., Shan, A., & Ma, J. (2024). The promotion of fatty acid β -oxidation by hesperidin via activating SIRT1/PGC1 α to improve NAFLD induced by a high-fat diet. *Food Function*, 15(1), 372-386.
- Oh, H.-J., Jin, H., & Lee, B.-Y. (2023). Hesperidin ameliorates sarcopenia through the regulation of inflammation and the AKT/mTOR/FoxO3a signaling pathway in 22–26-month-old mice. *Cells*, 12(15), 2015.
- Parhiz, H., Roohbakhsh, A., Soltani, F., Rezaee, R., & Iranshahi, M. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. *Phytotherapy research*, 29(3), 323-331.
- Peake, J. M., Neubauer, O., Della Gatta, P. A., & Nosaka, K. (2017). Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *Journal of Applied Physiology*.
- Priviero, F. B., Gonçalves, T. T., Lazaro, C. M., De Mateo, F. G., Campos, M. C. B., Claudino, M. A., & de Oliveira Carvalho, P. (2017). G-Hesperidin Supplementation Impairs the Beneficial Effects of Physical Exercise on the Body Composition, Biochemistry Profile and Oxidative Stress in Obese Rats. *The FASEB Journal*, 31, 1019.1013-1019.1013.
- Pyrzynska, K. Hesperidin: a review on extraction methods, stability and biological activities. *Nutrients*. 2022; 14 (12): 2387. In.
- Rajan, P., Natraj, P., Ranaweera, S. S., Dayarathne, L. A., Lee, Y. J., & Han, C.-H. (2022). Anti-diabetic effect of hesperidin on palmitate (PA)-treated HepG2 cells and high fat diet-induced obese mice. *Food research international*, 162, 112059.
- Reid, M. B., & Durham, W. J. (2002). Generation of reactive oxygen and nitrogen species in contracting skeletal muscle: potential impact on aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 959(1), 108-116.
- Rizza, S., Muniyappa, R., Iantorno, M., Kim, J.-a., Chen, H., Pullikotil, P., Senese, N., Tesauro, M., Lauro, D., & Cardillo, C. (2011). Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 96(5), E782-E792.
- Roohbakhsh, A., Parhiz, H., Soltani, F., Rezaee, R., & Iranshahi, M. (2015). Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Life sciences*, 124, 64-74.
- Roussel, M., Mattei, J., Le Fur, Y., Ghattas, B., Cozzone, P., & Bendahan, D. (2003). Metabolic determinants of the onset of acidosis in exercising human muscle: a 31P-MRS study. *Journal of Applied Physiology*, 94(3), 1145-1152.
- Ruiz-Iglesias, P., Massot-Cladera, M., Pérez-Cano, F. J., & Castell, M. (2022). Influence of Diets Enriched with Flavonoids (Cocoa and Hesperidin) on the Systemic Immunity of Intensively Trained and Exhausted Rats. *Biomolecules*, 12(12), 1893.
- Saghiv, M. S., & Sagiv, M. S. (2020). Oxygen uptake and anaerobic performances. In *Basic exercise physiology* (pp. 149–205). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48806-2_3
- Sawikr, Y., Yarla, N. S., Peluso, I., Kamal, M. A., Aliev, G., & Bishayee, A. (2017). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: the preventive and therapeutic potential of polyphenolic nutraceuticals. *Advances in protein chemistry structural biology*, 108, 33-57.
- Shabani, M., Jamali, Z., Bayrami, D., & Salimi, A. (2024). Hesperidin via maintenance of mitochondrial function and antioxidant activity protects lithium toxicity in rat heart isolated mitochondria. *Drug Chemical Toxicology*, 47(5), 597-605.

- Shokri Afra, H., Zangoeei, M., Meshkani, R., Ghahremani, M. H., Ilbeigi, D., Khedri, A., Shahmohamadnejad, S., Khaghani, S., & Nourbakhsh, M. (2019). Hesperetin is a potent bioactivator that activates SIRT1-AMPK signaling pathway in HepG2 cells. *Journal of Physiology Biochemistry*, 75, 125-133.
- Stevens, B. R., Godfrey, M. D., Kaminski, T. W., & Braith, R. W. (2000). High-intensity dynamic human muscle performance enhanced by a metabolic intervention. *Medicine Science in Sports Exercise*, 32(12), 2102-2108.
- Sundaram, R., Nandhakumar, E., & Haseena Banu, H. (2019). Hesperidin, a citrus flavonoid ameliorates hyperglycemia by regulating key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Toxicology mechanisms methods*, 29(9), 644-653.
- Takumi, H., Nakamura, H., Simizu, T., Harada, R., Kometani, T., Nadamoto, T., Mukai, R., Murota, K., Kawai, Y., & Terao, J. (2012). Bioavailability of orally administered water-dispersible hesperetin and its effect on peripheral vasodilatation in human subjects: implication of endothelial functions of plasma conjugated metabolites. *Food Function*, 3(4), 389-398.
- Tanabe, Y., Fujii, N., & Suzuki, K. (2021). Dietary supplementation for attenuating exercise-induced muscle damage and delayed-onset muscle soreness in humans. *Nutrients*, 14(1), 70.
- Tejada, S., Pinya, S., Martorell, M., Capó, X., Tur, J. A., Pons, A., & Sureda, A. (2018). Potential anti-inflammatory effects of hesperidin from the genus citrus. *Current medicinal chemistry*, 25(37), 4929-4945.
- Thirupathi, A., & Pinho, R. A. (2018). Effects of reactive oxygen species and interplay of antioxidants during physical exercise in skeletal muscles. *Journal of Physiology Biochemistry*, 74, 359-367.
- Tian, M., Han, Y.-B., Zhao, C.-C., Liu, L., & Zhang, F.-L. (2021). Hesperidin alleviates insulin resistance by improving HG-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction by restoring miR-149. *Diabetology Metabolic Syndrome*, 13(1), 50.
- Tidball, J. G. (2011). Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. *Comprehensive Physiology*(4), 2029-2062.
- Tipton, K. D., Hamilton, D. L., & Gallagher, I. J. (2018). Assessing the role of muscle protein breakdown in response to nutrition and exercise in humans. *Sports medicine*, 48, 53-64.
- Tomás-Navarro, M., Vallejo, F., Borrego, F., & Tomás-Barberán, F. A. (2014). Encapsulation and micronization effectively improve orange beverage flavanone bioavailability in humans. *Journal of agricultural food chemistry*, 62(39), 9458-9462.
- Tu, H., & Li, Y.-L. (2023). Inflammation balance in skeletal muscle damage and repair. *Frontiers in Immunology*, 14, 1133355.
- Umeno, A., Horie, M., Murotomi, K., Nakajima, Y., & Yoshida, Y. (2016). Antioxidative and antidiabetic effects of natural polyphenols and isoflavones. *Molecules*, 21(6), 708.
- Wang, X., Nie, T., Li, A., & Ma, J. (2025). Hesperidin mitigated deoxynivalenol-induced liver injury by inhibiting ROS/P53/PGC-1 α -mediated disruption of mitochondrial dynamics and PANoptosis. *Phytomedicine*, 142, 156747.
- Wilmsen, P. K., Spada, D. S., & Salvador, M. (2005). Antioxidant activity of the flavonoid hesperidin in chemical and biological systems. *Journal of agricultural food chemistry*, 53(12), 4757-4761.
- Xin, S., Song, W., Mao, J., Hu, P., Chen, Z., Liu, J., Song, X., Fang, Q., & Cui, K. (2024). Therapeutic potential of hesperidin in diabetes mellitus-induced erectile dysfunction through Nrf2-mediated ferroptosis and oxidative stress. *Andrology*.
- Xiong, H., Wang, J., Ran, Q., Lou, G., Peng, C., Gan, Q., Hu, J., Sun, J., Yao, R., & Huang, Q. (2019). Hesperidin: A therapeutic agent for obesity. *Drug design, development therapy*, 3855-3866.
- Yamamoto, M., Jokura, H., Hashizume, K., Ominami, H., Shibuya, Y., Suzuki, A., Hase, T., & Shimotoyodome, A. (2013). Hesperidin metabolite hesperetin-7-O-glucuronide, but not hesperetin-3'-O-glucuronide, exerts hypotensive, vasodilatory, and anti-inflammatory activities. *Food Function*, 4(9), 1346-1351.
- Yari, Z., Movahedian, M., Imani, H., Alavian, S. M., Hedayati, M., & Hekmatdoost, A. (2020). The effect of hesperidin supplementation on metabolic profiles in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European journal of nutrition*, 59, 2569-2577.

Araştırmanın Etik Taahhüt Metni

Yapılan bu çalışmada bilimsel, etik ve alıntı kurallarına uyulduğu; toplanan veriler üzerinde herhangi bir tahrifatın yapılmadığı, karşılaşılabilecek tüm etik ihlallerde "Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi ve Editörünün" hiçbir sorumluluğunun olmadığı, tüm sorumluluğun Sorumlu Yazara ait olduğu ve bu çalışmanın herhangi başka bir akademik yayın ortamına değerlendirme için gönderilmemiş olduğu sorumlu yazar tarafından taahhüt edilmiştir.