

EGZERSİZ VE OKSİDAN STRES

Sevil GÖNENÇ*

ÖZET

Normalde organizmada oksidan ve antioksidan sistemler arasında hassas bir denge vardır. Dengenin bozulması lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedir. Egzersiz metabolik süreçleri ve oksijen tüketimini artırarak, serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır. Son yıllarda egzersizin antioksidan sistem ve lipid peroksidasyonuna etkileri çalışılmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmaların değerlendirildiği bu derleme yazıdan elde edilen sonuçlar şöyledir:

- Şiddeti, süresi ve türüne bağlı olarak egzersiz, metabolik süreçleri ve oksijen tüketimini artırarak, daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır. Serbest radikallerdeki artış antioksidan savunma kapasitesini aşarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını tetikleyebilir.
- Kronik olarak ılımlı düzeyde oksidan stres ile karşı karşıya gelmenin, antioksidan savunmayı güçlendirdiği bildirilmiştir. Egzersiz de, serbest radikaller oluşturmaya karşın, ılımlı şiddette, düzenli olarak yapıldığında antioksidan savunmayı kuvvetlendirmektedir.
- Yapılan araştırmalarda, düzenli egzersiz ile değişik antioksidan enzimlerde artışlar bildirilmiştir. Ancak, antioksidan savunmada yer alan hangi enzim/enzimlerin, hangi koşullar altında aktive olabileceği konusunda bir görüş birliği yoktur.

Anahtar Sözcükler: Egzersiz, Antioksidan Sistem, Serbest Radikaller

SUMMARY

EXERCISE AND OXIDANT STRESS

Normally, there is a sensitive balance between oxidant and antioxidant systems in organism. Distortion of this balance may cause lipid peroxidation. Exercise by means of increasing metabolic processes and consumption of oxygen lead to occurrence of free radicals. In recent years, effects of exercise on antioxidant system and lipid peroxidation are being studied. The conclusions of this review appraised by the results of these studies are as follows:

*Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziyoloji Anabilim Dalı, Yüncialtı-Yzmir

- Exercise depending on its intensity, time and kind, by increasing metabolic processes and oxygen consumption causes the occurrence of more free radicals. This increment in free radicals may trigger the lipid peroxidation chain reactions by overreaching the antioxidant defence capacity.
- It is said that, chronically exposition of moderate level oxidant stress, strengthen the antioxidant defence. Although exercise causes free radicals, regular and moderate intensity training also strengthen the antioxidant defence.
- Researches declares an increment on various antioxidant enzymes with regular exercise. However, there is not definite consensus on which enzyme and/or enzymes in antioxidant defence are activated under which conditions.

Key Words: Exercise, Antioxidant System, Free Radicals.

GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddet ve süresi ile ilintili olarak egzersiz, metabolik süreçleri ve oksijen tüketimini artırarak daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır. Serbest radikallerdeki artış antioksidan savunma kapasitesini aşarak, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını tetikleyebilir (18, 26). Kronik olarak ılımlı düzeyde oksidan stres ile karşı karşıya gelmenin antioksidan savunmayı güçlendirdiği bildirilmiştir (40, 44, 62). Egzersiz de, serbest radikaller oluşmasına karşın, ılımlı şiddette, düzenli olarak yapıldığında antioksidan savunmayı kuvvetlendirmektedir (36). Yapılan araştırmalarda, düzenli egzersiz ile değişik antioksidan enzimlerde artışlar bildirilmişse de (2, 35, 42) antioksidan savunmada yer alan hangi enzim/enzimlerin, hangi koşullar altında aktive olabileceği tartışmalıdır.

Son yıllarda, hareketsiz yaşayanlarda (sedanter) ve düzenli fiziksel aktivitesi olan (antrenmanlı) bireylerde egzersizin antioksidan maddeler ve lipid peroksidasyon düzeylerine etkisi araştırılmaktadır. Bu derleme yazıda, egzersiz ile lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemi arasındaki bağlantılar ele alınacaktır.

1-OKSİDAN STRES VE ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ

Aerobik organizmalar tarafından organik moleküllerden enerji açığa çıkarılmasında oksijenin kullanılması, bu organizmaları toksik oksijen ürünlerinin zararlı etkileri ile karşı karşıya bırakmıştır. İlginçtir ki, bu toksik oksijen ürünleri hücre için yaşamsal olan fizyolojik ve metabolik süreçlerden kaynaklanır (68). Evrimsel süreç içinde, reaktif oksijen metabolitlerini nötralize etmek için “**Antioksidan Savunma Sistemi**” olarak tanımlanan koruyucu bir sistem gelişmiştir (29). Bu sistemin görevi hücreyi, oksijenin tam olmayan indirgenmesi sırasında oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumaktır. Normalde organizmada oluşan reaktif oksijen türevleri ile antioksidan aktivite arasında hassas bir denge vardır, zararlı etkiler gözlenmez (46).

En dış orbitalinde çiftleşmemiş elektron bulunan atom yada moleküllere “**serbest radikal**” denir. Serbest radikaller reaktif yapılardır ve tek elektronlarını çiftlemek üzere diğer moleküller ile hızla reaksiyona girmeye, dolayısıyla onların yapılarını değiştirmeye eğilimlidirler. Kimyasal sembollerinin üst taraflarına, en dış orbitallerindeki çiftlenmemiş elektron sayısı kadar konulan nokta ile (R[•]) gösterilirler (56).

Moleküler oksijenin metabolizması için olağan major yol, dört elektron alarak tümüyle suya indirgenmesidir. Tam olarak indirgenmemesi sonucunda ise, serbest oksijen radikalleri meydana gelir. Reaktiviteleri nedeniyle serbest radikallerin yarı ömürleri kısadır. Bu reaktivlik radikallerin stabil olmayan konfigürasyonundan kaynaklanır. Kolaylıkla diğer moleküllerden elektronları koparırlar ve bu molekül radikale dönüşür. Böylece reaksiyonlar zinciri başlar (31, 32).

1.1. Süperoksit radikali (O₂^{•-})

Süperoksit radikali, oksijenden kaynaklanan tüm radikaller içinde en çok ve en kolay oluşandır. Bunun nedeni, belki de oksijenin suya indirgenmesi sırasında ilk meydana gelen radikal olmasıdır. Süperoksit radikali diğer radikallerin oluşumuna neden olabilir (68). Örneğin, süperoksit radikalinden, kendisinden çok daha reaktif olan perhidroksi radikali (HO₂[•]) oluşur. Ayrıca, asidik ortamda süperoksit radikali kolaylıkla hidrojen peroksitle (H₂O₂) dönüşür. Görel olarak reaktivitesi diğerlerinden daha az olan süperoksit radikali hedef seçiminde yüksek spesifite gösterir. Negatif yüklü olması nedeniyle anyon kanallarını kullanarak ya da lipid tabakalardan difüzyon yolu ile plazma membranlarını geçebilir. Böylece uzak mesafelere difüze olabilir (30, 64).

1.2. Hidroksil radikali (OH[•])

Oksijen radikalleri içinde en reaktif, dolayısıyla yarı ömrü en kısa olan radikaldir. Bu özelliği nedeniyle en toksik etkili radikal olup, kaynağından fazla uzaklaşmadan en yakın hedefleri etkiler (5).

Başlıca iki biyolojik kaynağı vardır (29, 31 ,45):



2) $\text{O}_2^{\bullet-} + \text{H}_2\text{O}_2 + \rightarrow \text{O}_2 + \text{OH}^- + \text{OH}^{\bullet}$ (Toplam reaksiyon: Demirin katalizlediği HaberWeiss reaksiyonu)

Hidroksil radikalleri, demir gibi diğer bir geçiş metali olan bakırın, indirgenmiş formlarının, hidrojen peroksitle etkileşmesi ile de oluşur.



1.3. Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Süperoksit radikalleri spontan olarak dismutasyona uğrayabilir. Bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz (SOD), dismutasyon hızını 10^4 kat artırır. Süperoksit radikalının bu enzim ile dismutasyonu, hidrojen peroksit için en önemli oluşum yoludur. Hidrojen peroksitin kendisi radikal değildir. Ancak yukarıda açıklandığı şekilde; geçici metaller ile etkileşerek, reaktivitesi çok yüksek olan hidroksil radikalini oluşturur. Küçük, yüksüz bir molekül olduğu için; hücre membranlarının hidrojen peroksitde geçirgenliği suya olduğu gibidir. Böylece, hücre membranlarından diğerlerine göre çok daha kolay difüze olabilir (5, 9, 64).

1.4. Lipid peroksidasyonu

Serbest radikallerin lipidlerle reaksiyonundan doğan lipid peroksidasyonunun organizmada yaygın olduğu düşünülmektedir. Biyomembranlar, membran fosfolipidlerinin içerdiği poliansatüre yağ asitleri (PUFA) nedeniyle oksidatif etkiye özellikle duyarlıdır. Lipid peroksidasyonunu, hidroksil ve hidroperoksil radikalleri başlatabilirken, daha az reaktif olan süperoksit radikali ve hidrojen peroksit başlatamaz. Ayrıca mitokondri solunum zincirindeki elektron transportunda yer alan semikinonlar ile de peroksidasyon başlayabilir (65).

Lipid peroksidasyonunu başlatan serbest radikallerin oluşmasında demir, bakır gibi geçiş metallerinin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Geçiş metallerinin varlığında meydana gelen Fenton ve Haber-Weiss tepkimeleri ile, çok reaktif olan hidroksil radikali oluşur (49). Bir çalışmada lipid peroksidasyonu için gerekli optimal Fe^{3+}/Fe^{2+} oranını 1/1 olarak saptanmıştır (67). Askorbik asit, NADPH veya süperoksit radikali gibi redükleyici ajanlar, demiri indirgeyerek metal bağımlı peroksidasyon reaksiyonlarını hızlandırır (31).

Demirin lipid peroksidasyonundaki yeri sadece başlangıç basamağına sınırlı değildir. Daha sonraki gelişme safhasında lipid hidroperoksitlerin dekompozisyonu için de demir gereklidir (60). Hemoglobin, EDTA- Fe^{3+} gibi demir taşıyan kompleksler de kataliz olayında etkilidir (16).

Lipid peroksidasyonunun son ürünleri; aldehitler (malondialdehit "MDA", 4-hidroksinonenal) ve hidrokarbon gazlar (etan, pentan)dır. Biyolojik membranların peroksidasyona duyarlılığı birbirinden farklıdır. Mitokondriyal ve mikrozomal membranlar, fosfolipidlerindeki yüksek PUFA içeriğinden dolayı serbest radikallere karşı özellikle duyarlıdır. Lizozomal membranların bozulması, hücre içi sindirime aracılık eden hidrolitik enzimlerin salınmasına neden olur. Hücre membranında peroksidasyona uğrayan en önemli yağ asitleri linoleik asit, araşidonik asit ve diğer poliansatüre yağ asitleridir (29, 67).

Plazma düşük dansiteli (LDL) ve çok düşük dansiteli (VLDL) lipoproteinleri de lipid peroksidasyonundan etkilenebilir. Okside olan lipoproteinler hücre fonksiyonlarını inhibe edebilirler (19, 28, 53). Plazma lipid peroksidasyon düzeyinin, yaş artıkça yükseldiği bildirilmektedir. Bu yükselme VLDL ve LDL fraksiyonlarındaki lipid peroksitlerin artmasına bağlanmakta, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) fraksiyonundakiler ise yaşla değişmemektedir (66).

2- SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNE KARŞI SAVUNMA SİSTEMLERİ

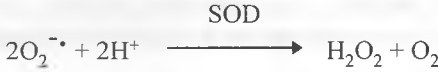
Hücreler, serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerini önleyen ya da sınırlayan koruyucu mekanizmalara sahiptir. Oksidatif strese karşı hücrel korunmadan sorumlu antioksidan sistemler, serbest radikaller kadar çeşitlidir.

Antioksidan savunma, genel bir tanımlama ile primer ve sekonder savunma olarak sınıflandırılmıştır. Primer savunma, oksijenden doğrudan oluşan serbest radikaller (süperoksit radikali) ile etkileşir. Sekonder savunma, süperoksit radikalının dismutasyonundan doğan radikalleri temizler (67). Antioksidan savunma sistemi daha geniş olarak şu şekilde sınıflandırılmıştır (8, 45); Primer savunma:

- 1- Antioksidan bileşikler: E, C, A vitaminleri, glutasyon, ürik asit gibi,
- 2- Antioksidan enzimler: Süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT). Sekonder savunma: Lipolitik enzimler, proteolitik enzimler, fosfolipazlar, proteazlar, peptidazlar, DNA tamir enzimleri, endonükleazlar, lipaz gibi.

2.1. Antioksidan Enzimler

2.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD):Süperoksit radikalının hidrojen peroksit dismutasyonunu katalizleyen bir metalloenzimdir.



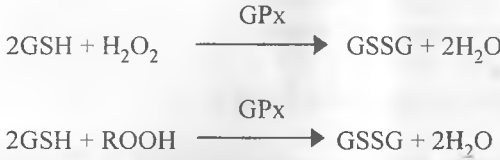
Bu enzimin bakır-çinko SOD ve mangan SOD olmak üzere iki tipi vardır. Bunların hücre içindeki dağılımı; tetramerik mangan (Mn) formunun esas olarak mitokondrial matrikste, kısmen sitoplazmada; dimerik bakır-çinko (Cu-Zn) formunun ise esas olarak sitoplazmada ve kısmen mitokondri intermembranöz alanda bulunması şeklindedir. Karaciğer hepatositlerinde yaklaşık %70'i sitoplazmada bulunmaktadır (13, 26). Cu-Zn SOD enziminin aktivitesi bakır'a (Cu), konformasyonu ise çinko'ya (Zn) bağlıdır (47).

SOD aktivitesi bakımından dokular arasında fark vardır. Karaciğer, adrenal bez, böbrek ve dalakta en yüksek düzeydedir. Enzimin aktivitesi, doku oksijenasyonuna duyarlı olan biyosentezi aracılığı ile düzenlenmektedir (58). Süpeoksit radikali oluşturan bir madde olan paraquat verildiğinde enzim aktivitesinin arttığı görülmüştür (34). Süperoksit dismutazın biyolojik önemi, enzimi taşımayan bakterilerde açıkça gösterilmiştir. SOD geninin bakterilere reintrodüksiyonu ile oksidatif zararlara karşı daha dirençli olduğu bildirilmiştir (32, 54). SOD, süperoksit radikallerinin potansiyel substratlarla reaksiyona girmesini ve böylece hidroksil radikali gibi daha toksik ürünlerin oluşmasını önler (55, 58).

Ekstrasellüler alanda süperoksit radikalının konsantrasyonu çok sıkı kontrol altında değildir. Plazma Cu-Zn SOD aktivitesi çok düşük seviyededir (47).

2.1.2. Glutasyon peroksidaz (GPx): GPx ve katalaz hidrojen peroksidin suya dönüştürülmesinden sorumlu olan enzimlerdir. Glutasyon peroksidaz hücre içinde sitozolde ve mitokondriyal matrikste lokalizedir. Enzimin selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız iki tipinin de hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitlerin indirgenme reaksiyonlarını katalizlediği gösterilmiştir. Se bağımlı glutasyon peroksidaz sitozolde bulunur ve daha düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarında etkilidir. Se bağımsız olan ise aşırı hidrojen peroksiti substrat olarak tercih eder (24, 61, 62).

Glutasyon peroksidaz enzimi, indirgeyici güç olarak sülfür içeren bir tripeptid olan glutasyonu (GSH) kullanır. Glutasyon tüm memeli hücrelerinde en bol bulunan düşük molekül ağırlığına sahip tiyoldür (4, 8).



Reaksiyona giren glutasyonlar disülfid bağları ile birbirlerine bağlanarak indirgeyici özelliklerini yitirirler. Ancak glutasyon peroksidaz enziminin fonksiyonunu sürdürebilmesi için okside glutasyonun (GSSG) tekrar redükte forma dönüştürülmesi gereklidir. Bu işlem NADPH bağımlı bir enzim olan glutasyon redüktaz tarafından gerçekleştirilir.



Bu reaksiyonda kofaktör olarak kullanılan NADPH'ın yeniden sentezi için, heksomonofosfat şantı ve bu şantın anahtar enzimi olan glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi gereklidir. Bu nedenle glutasyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimleri de antioksidan savunma sistemi içinde yer alır (34).

Hem glutasyon peroksidaz hem katalaz hücre içi hidrojen peroksit konsantrasyonunun düzenlenmesinden sorumlu olmakla birlikte, normal koşullarda hücrede oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda esas olarak glutasyon peroksidaz yer alır. Bu enzim düşük düzeyde hidrojen peroksitten hücrelerin korunmasında, katalazdan daha büyük bir role sahiptir. Ayrıca glutasyon peroksidaz, katalazdan farklı olarak, hidroperoksitleri de indirgeyebilir (13). Süperoksit radikalleri GPx'ı inaktive edebilir, CAT'ı ise daha az inhibe eder (10, 29). Ekstrasellüler ortamda ise hidrojen peroksiti indirgeyen bir enzim sistemi bulunmamaktadır. Ekstrasellüler hidrojen peroksidin dolaşımdaki eritrositler tarafından metabolize edildiği kabul edilmektedir.

2.1.3. Katalaz (CAT): Yukarıda söz edildiği gibi, bu enzim glutasyon peroksidaz ile beraber hücre içi hidrojen peroksidin detoksifiye edilmesinde rol alır. Katalazın doku dağılımı süperoksit dismutaz gibi geniştir. Ancak karaciğer, böbrek ve eritrositler rölatif

olarak bu enzimi daha yüksek düzeylerde bulundurlar. Hücre içinde sitozolde de bulunmakla birlikte, daha çok peroksizomlarda lokalizedir (67).

Katalaz daha çok hidrojen peroksinin arttığı durumlarda etkilidir. Hidrojen peroksit düzeyi düşük olduğunda veya elektron donörü konsantrasyonu yüksek olduğunda peroksitatik reaksiyonla:



Hidrojen peroksinin oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda katalitik reaksiyonla:



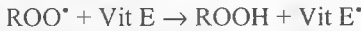
hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortadan kaldırır (8).

Katalaz daha çok peroksisomlarda, glutatyon peroksidaz sitozol ve mitokondride lokalize olarak birbirlerini tamamlayıcı bir yerleşim gösterirler. Böylece hücre içi hidrojen peroksit konsantrasyonunu etkin bir şekilde düzenlerler (13).

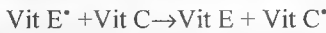
2.2. Radikal reaksiyonlarını sonlandıran antioksidanlar

Antioksidan savunmanın diğer önemli bir bölümünü lipid peroksidasyon reaksiyonlarının ilerlemesini önleyen antioksidanlar oluşturur.

2.2.1. E Vitamini: Lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kıran başlıca antioksidandır. Tokoferolün en azından 8 yapısal izomeri içinde, en güçlü antioksidan aktiviteye sahip olan alfa tokoferoldür (30). Lipofilik özelliği nedeni ile: E vitamini, lipofilik çevrede (örneğin plazma lipoproteinlerinde) major serbest radikal zincir sonlandırıcısıdır. Tokoferolün adrenal bez, kalp, testis, karaciğer gibi dokularda yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir. Bu tercihli dağılımı, onun yüksek lipid çözünürlük özelliğinden kaynaklanabilir. Hücre içinde, E vitamini mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi lipidden zengin membranlar ile ilişkilidir. Bu nedenle; lipid peroksi (ROO^\bullet) ve alkoksi radikalleri (RO^\bullet) ile reaksiyona giren tokoferol membranı lipid peroksidazlara karşı korur (19). E vitamini lipid radikali ile reaksiyona girerek onu radikal olmayan bileşik haline dönüştürürken, kendisi radikal haline gelir.



E vitamini radikali nisbeten stabil ve reaktivitesi az olan bir radikaldir. C vitamini, bu radikali E vitaminine indirger.



C vitamini radikali (semiaskorbat radikali) daha sonra semiaskorbat redüktaz ile indirgenir (8).

2.2.2. C Vitamini: Hidrofilik bir molekül olan C vitamini, serbest radikaller ile doğrudan reaksiyona girebilir. Ayrıca radikal haldeki E vitaminini indirgeyerek, antioksidan özelliklerini yeniden oluşturur (22). C vitamini rölatif olarak adrenal ve hipofizde yüksek; karaciğer, dalak, pankreas ve beyinde ise düşük miktarlarda bulunur.

Diğer suda eriyen antioksidanlar ile karşılaştırıldığında, C vitamini plazma lipid peroksidasyonuna karşı en etkili korumayı gösterir (21, 38). Ancak bu antioksidan özellikleri yanında, askorbik asit aynı zamanda prooksidandır (11). Bunu Fe^{3+} 'ü Fe^{2+} 'ye indirgeyerek yapar (16).

2.2.3. A Vitamini : Karotenler de lipid peroksidasyona karşı koruyucu etkiye sahiptir. Beta karoten, ksantin oksidaz aracılığı ile oluşan lipid peroksidasyonunu inhibe eder (45). Beta karoten, C vitamini gibi, hem antioksidan hem prooksidan özelliktedir. Düşük oksijen parsiyel basınçlarında antioksidan aktivite gösterirken, yüksek basınçlarında bu özelliğini kaybeder ve prooksidan etki gösterir (45, 67).

3- EGZERSİZ VE OKSİDATİF STRES

3.1. Egzersiz ve serbest radikal oluşumu

Egzersiz metabolik süreçleri hızlandırarak serbest radikal oluşumunu artırabilmektedir. Serbest radikallerdeki artış antioksidan savunma kapasitelerini aşarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını tetikleyebilir (18). Serbest radikal üretim hızının, doku kan akımı veya oksijen kullanımının bir fonksiyonu olarak gerçekleştiği bildirilmiştir (6, 27, 36, 57). Şiddetli bir egzersizde iskelet kaslarının oksijen kullanımı 100-200 kat artabilmektedir (1, 52, 57). Mitokondriyal solunum zincirinde normalde de %1-2 oranında süperoksit radikali oluşmaktadır. Bu radikalın, ubikinon-sitokrom b basamağında, ubisemikinon oksidasyonu ile ilişkili olarak meydana geldiği gösterilmiştir (42). NADH dehidrogenaz da otooksidasyona uğrayabilen elektron taşıyıcısı olup, mitokondri radikal oluşumunun bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır (8, 46). Egzersiz mitokondri elektron transport zincirinde indirgenmiş ekivalanların akışını hızlandırarak ve ubikinonların oksidasyonunu artırarak daha fazla süperoksit radikalının üretimine neden olmaktadır (9, 25).

Oksijen kullanımının düşük olduğu durumlarda süperoksit radikali ve onun türevleri antioksidan savunma ile zararsızlaştırılır. Ancak oksijen tüketim hızı ve elektron transport zincirinin önemli derecede arttığı durumlarda (egzersiz sırasında kasta olduğu gibi), bu savunma mekanizmaları serbest radikal oluşumuna ayak uyduramayarak hücre hasarına neden olabilir (33).

Oksijenin yetersiz olduğu durumlarda, ATP'nin ADP'ye yıkımındaki artış nedeniyle pürin metabolizması hızlanır. Buna bağlı olarak ksantin oksidaz aktivasyonu ile ürik asit miktarı artar. Maksimal şiddetteki bir egzersizde serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyon olaylarının, ürik asit oluşturan ksantin oksidaz ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). Egzersizden sonra plazmada saptanan yüksek ürik asit ve hipoksantin düzeyleri, kas pürin oksidasyonundaki artışın göstergesi olabilir (18). Ksantin dehidrogenaz enziminin

oksidaz formuna dönüşmesi için; ısı artışı, proteoliz, anaerobik koşullar, tiol gruplarının oksidasyonu gibi belirli faktörler gereklidir. Egzersiz esnasında ısı artışı, kalp aktivasyonu ile endotel hücrelerindeki kalsiyum homeostazında bozulma, reaktif oksijen ürünleri ile enzimin tiol gruplarının oksidasyonu gibi koşullar nedeniyle ksantin oksidaz artmaktadır. Özellikle egzersizden 48 saat sonra ksantin oksidaz miktarlarında belirgin artış bildirilmiştir (17).

Diğer taraftan egzersiz hemoglobinin otooksidasyonunu arttırmaktadır (15). Normalde Hb'nin Met Hb'ne oksidasyonu sırasında süperoksit radikali oluşur. Eritrositlerdeki Cu-Zn SOD ile süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürülür. Hidrojen peroksiti de CAT veya GPx temizler. Heksozmonofosfat şantında oluşan NADPH, Met Hb'in Hb'e çevrilmesinde rol alır (50). Egzersiz sırasında, kassal aktivitenin şiddeti ile ilişkili olarak dolaşımdaki eritrosit miktarı, dolaşım hızı ve arteriyo-venöz oksijen farkı; yani aktif kasa bırakılan oksijen miktarı ve metabolik hız artmaktadır (7, 11, 27). Bu ise serbest radikal oluşumunun hızlanmasına yol açmaktadır. Diğer yandan, egzersiz şiddeti ile orantılı olarak hızlanan aerobik metabolizma sırasında artan serbest oksijen türevleri Hb'i etkileyerek, Hb kaynaklı serbest radikal oluşumunu daha da artırabilmektedir (14).

Değişik egzersiz tipi ve antrenman düzeylerinin kateşolamin yanıtlarının farklı olduğu ve kateşolaminlerin serbest radikal prosesleri ile etkileşiminin dikkate alınması gerektiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, sıçanlarda yüzme ve koşma antrenmanlarına plazma katekolamin yanıtlarının farksız olduğu bildirilmiştir (3).

3.2. Egzersiz ve Antioksidan Enzimler

Kronik olarak ılımlı düzeyde oksidan stres ile karşı karşıya gelmenin antioksidan savunmayı güçlendirdiği bildirilmiştir (40, 44, 62). Dolayısıyla, ılımlı şiddette, düzenli olarak yapılan egzersiz antioksidan savunmayı kuvvetlendirmektedir (36). Araştırmacılar, düzenli antrenman ile antioksidan savunmanın bazı elemanlarının arttığını bildirmiştir (2, 35, 42). Genel kanı, egzersizin antioksidan enzim aktivitesini değiştirebileceği yönündedir (2, 12, 50). Ancak bunun antioksidan savunmada yer alan enzimlerden hangisi/hangileri olduğu ve hangi koşullar altında aktive olabileceği tartışmalıdır. Sıçanlarda egzersiz ile karaciğer ve miyokardiyal enzim sisteminde çok az değişiklik oluşurken, iskelet kası antioksidan enzimlerinde (özellikle glutatyon peroksidaz enziminde) adaptif artışa neden olabileceği bildirilmiştir (44). 12 hafta antrenman yaptırılan sıçanlarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (43). Aynı sonuçlar yaşlı sıçanlar ile yapılan çalışmalardan da elde edilmiştir. (39). 9 ve 21 hafta yüzme antrenmanı yaptırılan sıçanlarda, kanda CAT, GPx, SOD düzeylerinin arttığı, ancak 21 haftalık antrenman sonunda karaciğer CAT ile GPx düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (40). Antioksidan enzimlerdeki bu artışların antrenmana pozitif adaptasyon olabileceği düşünülmüştür. Bir başka çalışmada antrene sıçanlarda SOD ve Se bağımsız GPx yüksek bulunurken; selenyum bağımlı GPx enziminde ise anlamlı artış bildirilmemiştir (62).

İnsanlarda fiziksel egzersizin antioksidan enzimlere etkilerine ilişkin az veri bulunmaktadır. Ohno ve ark., submaksimal şiddette 30 dakikalık bir egzersiz ile

antioksidan enzimlerde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır (50). Sedanterler ile karşılaştırıldığında, atletlerde plazma Mn-SOD düzeyi daha yüksek bulunurken , Cu-Zn-SOD düzeyinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (51). Ancak bir başka çalışmada, 3 ay süreli antrenmandan sonra, SOD'ın her iki izoenziminde de anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (52). Mena ve ark. (48), kontrol, amatör ve profesyonel bisikletçi olan 3 grupta antioksidan enzimleri araştırmıştır. Dinlenme durumunda, amatör bisikletçilerde SOD kontrolden yüksek, profesyonel grupta ise SOD, GPx, CAT kontrole göre anlamlı yüksek bulunmuştur (48).

3.3. Egzersiz ve Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonunu saptamada farklı yöntemlerin kullanılması, egzersiz ile lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymada bazı sorunlara yol açmaktadır (3). Hayvan çalışmalarının çoğunda, egzersiz sonrasında kas dokusunda MDA düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. Davies ve ark. antrene olmayan farelerde, şiddetli koşma egzersizini takiben MDA düzeylerinde %81 artış bildirmişlerdir (15). 1 - 10 - 60 gün egzersiz yaptırılan 3 grup sıçanın tümünde, egzersiz sürelerinin sonunda MDA düzeyleri yüksek bulunmuştur. (62). Ancak Ji (23) ve Vihko (55) orta şiddetteki egzersizden sonra, istirahat düzeyi ile karşılaştırıldığında, kas ve karaciğer dokularında MDA düzeylerini farklı bulmamışlardır. Bu sonuçlar; lipid peroksidasyon düzeylerinin egzersiz şiddeti ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bir başka çalışmada da, şiddetli koşma egzersizini takiben, iskelet kası MDA düzeylerinde %120, orta şiddetteki koşma sonrasında ise %68 artış bulunmuştur (3).

Egzersiz şekli lipid peroksidasyonunu etkileyen bir diğer faktör olabilir. Bisiklet ergometresi ile yapılan çalışmalarda saptanan lipid peroksidasyon düzeylerindeki artışın, yüzme egzersizindeki artıştan daha fazla olduğu bildirilmiştir (23).

Antrenman durumu da egzersize MDA yanıtı ile ilişkilidir. Jenkins (37), antrene olan ve olmayan sıçan guruplarında, akut şiddetli egzersiz sonucunda idrar MDA miktarlarında anlamlı artış bulmuştur. Yine antrene olan ve olmayan sıçanlarda yapılan bir araştırmada, submaksimal şiddette bir egzersize yanıt olarak TBARM düzeyleri antrene grupta, diğer gruba göre daha az olduğu bildirilmiştir (2).

İnsanlarda egzersiz ile lipid peroksidasyonu ilişkisini araştıran çalışmalar az sayıdadır (36). Kanter ve ark., şiddetli koşma egzersizini takiben kişilerin kan TBARM konsantrasyonlarının istirahate göre %77 arttığını yayımlanmıştır (41). Sumida ve ark (59) sedanter kişilerde bisiklet ergometresinde yaptırılan maksimal şiddette egzersiz ile MDA düzeylerinin arttığını bildirirken, Vinikka ve ark., aynı yöntemle MDA miktarlarında herhangi bir değişiklik saptamamıştır (63). Farklılıkların, kişilerin sağlık durumlarına ve/veya egzersizin absolu şiddetine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ohno ve ark.(52) ise, antrenmanın lipid peroksidasyonunu azalttığını ve 3 haftalık egzersizden sonra istirahat lipid peroksidasyon düzeylerinin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Jenkins ve ark. (36) da, antrenmana adaptasyon olarak TBARM düzeylerinin düştüğünü ortaya koymuştur.

Son yıllarda yaşlanma, vücut direnci, çeşitli hastalıkların etyolojisinde yer alma gibi çok çeşitli alanlarda oksidan stres ve antioksidan savunma sistemleri konusunda araştırmalar yapılmaktadır. İlmüli egzersizin antioksidan savunma sisteminde güçlenme ve lipid peroksidasyonunda azalma gibi etkiler göstermesi yukarıda sayılan faktörler açısından da önemlidir. Egzersizin bu yönüyle araştırılması sağlıklı yaşamın uzun süre devam ettirilmesinde önemli katkılar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Akgün N; "Egzersiz Fizyolojisi" Ankara: Gökçe Ofset Matbaacılık, Cilt 1, 3. Baskı, 1989.
2. Alessio HM, Goldfarb AH; "Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise. Adaptive response to training". *J Appl Physiol*, 64(4):1333-1336, 1988.
3. Alessio HM; "Exercise-induced oxidative stress". *Med Sci Sports Exerc*, 25(2): 218-224, 1993.
4. Al-Turk WA, Stohs SJ, El-Rashidy FH, Othman S, Shaheen O; "Changes in glutathione reductase and glutathione-S-Transferase as a function of cell concentration and age. *Pharmacology*, 34: 1-8, 1987.
5. Aruoma OI, Halliwell B; "Superoxide-dependent and ascorbate-dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron". *Biochem J*, 241: 273-278, 1987.
6. Astrand PO, Rodahl K; "The muscle and its contraction". In: *Textbook of Work Physiology: Physiological Basis of Exercise*, New York: McGraw-Hill Book Company, 3. edition, 1986, 12-53.
7. Astrand PO, Rodahl K; "Body fluids, Blood and circulation". In: *Textbook of Work Physiology: Physiological Basis of Exercise*, New York: McGraw-Hill Book Company, 3. edition, 1986, 12-53.
8. Bast A, Haenen GRM, Doelman JA; "Oxidants and antioxidants: State of the art". *Am J Med*, 91(Suppl 3): 2-13, 1991.
9. Benzi G; "Aerobic performance and oxgen free-radicals". *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 33(3), 205- 222, September 1993.
10. Blum J, Fridovich I; "Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical". *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 240(2): 500-508, 1985.
11. 11-Brooks GA, Fahey TD; "Cardiovascular dynamics during exercise". In: *Exercise Physiology: Human Bioenergetics and Its Applications*, USA: MacMillan Publishing Company, 1985, 71-86.
12. Buczynski A, Kedziora J, Tkaczewski W, Wachowicz B; "Effect of submaksimal physical exercise on antioxidative protection of human blood platelets". *Int J Sports Med*, 12: 52-54, 1991.
13. Burk RF; "Protection against free radikal injury by selenoenzymes". *Pharmac Ther*, 45: 383-385, 1990.
14. Clark IA; "Tissue damage caused by free oxygen radicals". *Pathology*, 18: 181-186, 1989.
15. Davies KJA, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L; "Free radicals and tissue damage by exercise". *Biochemical Biophysics Research Communications*, 107: 1198-1205, 1982.
16. Davies KJA, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P; "Uric acid-iron ion complexes". *Biochem. J*. 235: 747-754, 1986.
17. Duarte JAR, Appel HJ, Carvalko F, Bastos ML, Soares JMC; "Endothelium-derived oxidative stress may contribute to exercise-induced muscle damage". *Int J Sports Med*, 14: 440-443, 1993.
18. Duthie GG, Robertson JD, Maughan RJ, Morrice PC; "Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running". *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 282(1): 78-83, 1990.
19. Esterbauer H, Jürgens G, Quehenberger O, Koller E; "Autoxidation of human low density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes". *Journal of Lipids Research*, 28: 495-509, 1987.
20. Freeman BA, Crapo JD; "Biology of disease. Free radicals and tissue injury". *Lab Invest*, 47(5): 412-426, 1982.
21. Frei B, Stocker R, England L, Ames BN, Ascorbate; "The most effective antioxidant in human blood plasma". In: *Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine* (Eds: Emerit et al). New York: 155-163, 1990.
22. Frei B; "Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low density lipoprotein against oxidative damage". *Am J Clin Nutr*, 54: 1113S-1118S, 1991.
23. Geenen D, Buttrick P, Scheuer J; "Cardiovascular and hormonal responses to swimming and runnig in the rat". *J Appl Physiol*, 65: 116-123, 1988.

24. Gibson DD, Hawrylko J, McCay PB; "GSH-dependent inhibition of lipid peroxidation: Properties of a potent cytosolic system which protects cell membranes". *Lipids*, 20(10): 704-711, 1985.
25. Gohil K, Rothfuss L, Lang J, Packer L; "Effect of exercise training on tissue vitamin E and ubiquinone content". *J Appl Physiol*, 63(4): 1638-1641, 1987.
26. Goldfarb AH; "Antioxidants: role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress". *Med Sci Sports Exerc*, 25(2): 232-236, 1993.
27. Guyton AC; "Sports Physiology". In: *Textbook of Medical Physiology*, 8. Edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1991, pp. 939-50.
28. Hagihara M, Nishigaki I, Maseki M, Yagi K; "Age-dependent changes in lipid peroxide levels in lipoprotein fractions of human serum". *Journal of Gerontology*, 39(3): 269-272, 1984.
29. Halliwell B, Gutteridge JMC; "Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: Some problems and concepts". *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 246(2): 501- 514, 1986.
30. Halliwell B, Gutteridge JMC; "The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases". In: *Methods in Enzymology*, Vol. 186. New York: Academic Press, 1990, pp. 1-85.
31. Halliwell B; "Reactive oxygen species in living systems: Source, Biochemistry, and role in human disease". *The American Journal of Medicine*, 91 (suppl. 3C)September 30, 1991.
32. Harris ED; "Regulation of antioxidant enzymes". *FASEBS J*, 6: 2675-2683, 1992.
33. Higuchi M, Cartier LJ, Chen M, Holloszy JO; "Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle: Adaptive response to exercise". *Journal of Gerontology*, 40 (3): 281-286, 1985.
34. Hussein L, Arafah A, Yamamah G; "The vitamin B1 status among young egyptians from the oasis in relation to glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency". *Int J Vit Nutr Res*, 59: 52-54, 1988.
35. Jenkins RR, Friedland R, Howald H; "The relationship of oxygen consumption to superoxide dismutase and catalase activity in human skeletal muscle". *Int J Sports Med*, 4: 11-14, 1984.
36. Jenkins RR; "Free radical chemistry. Relationship to exercise". *Sports Medicine*, 5(3): 156-170, 1988.
37. Jenkins RR, Krause K, Schofield; "Influence of exercise on clearance of oxidant stress products and loosely bound iron". *Med Sci Sports Exerc*, 25(2): 213-217, 1993.
38. Jialal I, Vega GL, Grundy SM; "Physiologic levels of ascorbate inhibit the oxidative modification of low density lipoprotein". *Atherosclerosis*, 82: 185-191, 1990.
39. Ji LL, Wu E, Thomas DP; "Effect of exercise training on antioxidant and metabolic functions in senescent rat skeletal muscle". *Gerontology*, 37: 317-325, 1991.
40. Kanter MM, Hamlin RL; "Unverferth DV, Davis HW, Merola AJ; "Effect of exercise training on antioxidant enzymes and cardiotoxicity of doxorubicin". *J Appl Physiol*, 59: 1298-1304, 1985.
41. Kanter MM, Lesmes LA, Kaminsky LA, LaHamsalger J, Nequin ND; "Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase changes following an eighty kilometer race". *Eur J Appl Physiol*, 57: 60-83, 1988.
42. Kishorchandra G, Rothfuss L, Lang J, Packer L; "Effect of exercise training on tissue vitamin E and ubiquinone content". *J Appl Physiol*, 63: 1638-1641, 1987.
43. Laughlin MH, Simpson T, Sexton WL, Brown OR, Smith K, Korhuis J; "Skeletal muscle oxidative capacity, antioxidant enzymes, and exercise training". *J Appl Physiol*, 68: 2337-2343, 1990.
44. Li LJ; "Antioxidant enzyme response to exercise and aging". *Med Sci Sports Exerc*, 25(2): 225-231, 1993.
45. Machlin LL, Bendich A; "Free radical tissue damage: Protective role of antioxidant nutrients". *FASEB J*, 1: 441-445, 1987.
46. McCord JM; "Human disease, free radicals, and the oxidant / antioxidant balance". *Clin Biochem*, 26: 351-357, 1993.
47. Marklund SL; "Expression of extracellular superoxide dismutase by human cell lines". *Biochem. J*, 266: 213-219, 1990.
48. Mena P, Maynar M, Gutierrez JM, Maynar J, Timon J, Campillo JE; "Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers, adaptation to training". *Int J Sports Med*, 12(6): 563-566, 1991.
49. Minotti G, Aust SD; "The requirement for iron (3) in the initiation of lipid peroxidation by iron (2) and hydrogen peroxide". *J Biol Chem*, 262: 1098-1104, 1987.
50. Ohno H, Sato Y, Yamashita K, Doi R; "The effect of brief physical exercise on free radical scavenging enzyme systems in human red blood cells". *Can J Physiol Pharmacol*, 64: 1263-1265, 1985.
51. Ohno H, Yamashita H, Ookawara T, Saitoh D, Wakabayashi K, Taniguchi N; "Training effects on concentrations of immunoreactive super-oxide dismutase iso-enzymes in human plasma". *Acta Physiol Scand*, 146: 291-292, 1992.

52. Ohno H, Kayashima S, Nagata N, Yamashita H, Ookawara T, Taniguchi N; "Changes in immunoreactive manganese-superoxide dismutase concentration in human serum after 93 h strenuous physical exercise". *Clinica Chimica Acta*, 215: 213-219, 1993 .
53. Palinski W, Rosenfeld EM, Yla-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW; "Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo". *Proc Natl Acad Sci*, 86: 1372-1376, 1989.
54. Reveillaud I, Niedzwiecki K, Bensch KG, Fleming JE; "Expression of bovine superoxide dismutase in *drosophila melanogaster* augments resistance of oxidative stress". *Mol Cell Biol*, 11: 632-640, 1991.
55. Salminen A, Vihko V; "Lipid peroxidation in exercise myopathy". *Exp Mol Pathol*, 38: 380-388, 1983.
56. Simic MG, Taylor KA; "Introduction to peroxidation and antioxidation mechanisms". In: *Oxygen Radicals in Biology and Medicine*. New York: Plenum Press, 813-847, 1986.
57. Sjogaard G; "Exercise-induced muscle fatigue: The significance of potassium". *Acta Physiol Scand Suppl*, 593: 15-44, 1990.
58. Southorn PA, Powis G; "Free radicals in medicine. 2. involvement in human disease". *Mayo Clin Proc*, 63: 390-408, 1988.
59. Sumida S, Tanaka K, Kitao H, Nakadomo F; "Exercise-induced lipid peroxidation and leakage of enzymes before and after vitamin E supplementation". *Int J Biochem*, 21(8): 835-838, 1989.
60. Thomas CE, Morehouse LA, Aust SD; "Ferritin and superoxide - dependent lipid peroxidation". *The Journal of Biological Chemistry*, 260(6): 3275-3280, 1985.
61. Ursini F, Maiorino M, Gregolin C; "The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase". *Biochimica et Biophysica Acta*, 839: 62-70, 1985.
62. Vani M, Reddy GP, Thyagaraju K, Reddanna P; "Glutathione-S-transferase, superoxide dismutase, xanthine oxidase, catalase, glutathione peroxidase and lipid peroxidation in liver of exercised rats". *Biochem Int*, 21(1): 17-26, 1990.
63. Vinikka L, Vuori J, Ylikorkala O; "Lipid peroxides, prostacyclin, and thromboxane A2 in runners during acute exercise". *Med Sci Sports Exerc*, 16: 275-277, 1984.
64. Williams C; "Metabolic aspects of exercise". In: *Physiology of Sports* (Eds: Reilly T, Secher N, Snell P, Williams C), 1. Edition, London: E&F. N. Spon, 1990, pp.3-40.
65. Winyard P, Lunec J, Brailsford S, Blake D; "Action of free radical generating systems upon the biological and immunological properties of ceruloplasmin". *Int J Biochem*, 16(12): 1273-1278, 1984.
66. Yu BP, Suescun EA, Yang SY; "Effect of age-related lipid peroxidation on membrane fluidity and phospholipase A2: Modulation by dietary restriction". *Mechanisms of Ageing and Development*, 6: 17-33, 1993.
67. Yu BP; "Cellular defenses against damage from reactive oxygen species". *Physiological Reviews*, 76(1): 139-162, 1994.
68. Yu BP; "Modulation of membrane phospholipid fatty acid composition by Age and food restriction". *Gerontology*, 39: 7-18, 1993.