

EGZERSİZE BAĞLI LİPİD PEROKSİDASYONU VE ANTIOKSİDAN STATÜSÜ ÇALIŞMALARINDA SONUÇLARA ETKİLİ FAKTÖRLER

Recep ASLAN* M. Ramazan ŞEKEROĞLU**

ÖZET

Son yıllarda egzersizin radikal üretimi ve antioksidan sisteme etkisi üzerinde yoğun bir çalışma dikkat çekmektedir. Konu üzerindeki araştırmaların yoğunlaşmasında en önemli faktör, fiziksel aktivite ve egzersiz sırasında serbest radikallerin arttığına saptanmış olmasıdır. Konu ile ilgili olarak bir çok araştırmacının çalıştığı, bunların birbiriyle çelişir görünen veriler ileri sürdüğü gözlenmektedir ve çalışmaların daha uzun süre devam edeceği düşünülmektedir. Birbirine zıt bulguların, egzersiz rejimleri, test yöntemleri ve henüz bilinmeyen bazı faktörlerden kaynaklandığı sanılmaktadır. Bu derleme, fiziksel aktivite, serbest radikaller ve antioksidan ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesini ve aynı kaniya götürmesine karşın birbiriyle çelişir gibi görünen verilere etkili faktörleri tartışmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Sözcükler : Egzersiz, lipid peroksidasyonu, serbest radikaller, antioksidan sistem

* Araştırma Görevlisi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Van

** Yard. Doç. Dr. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Van

SUMMARY

DYNAMICS EFFECTS OF RESULTS OBTAINED IN EXERCISE-INDUCED LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT STATUS STUDIES

In recent years much attention has been paid to the effect of exercise on free radical production and antioxidant system. This attention has focused on the increase in free radicals generated during physical activity and exercise. Many studies on this area have reported disparate findings which we feel need to be discussed. Whether these findings are the result of different exercise regimens and testing methodologies, or of other factors remains to be determined. This review aims to discuss the studies on lipid peroxidation and antioxidant defense system and some dynamic effects of the results.

Key Words : *Exercise, lipid peroxidation, free radicals, antioxidant systems*

GİRİŞ

Solunumla devam eden metabolik işlevler esnasında yarı indirgenmiş reaktif oksijen türleri ve radikalleri üretilmektedir. Bu nedenle radikaller, aerobik canlı organizmaların kaçınılmaz ürünleridir. Öte yandan, enzimatik ve nonenzimatik yapılardan oluşan antioksidan savunma sistemi, değişen koşullara karşı hücrel homeostazisi korumak için serbest radikal reaksiyonlarını kontrol ederek radikallerin belirli düzeyin üzerine çıkmasını engellemeye çalışmaktadır (2, 6, 17, 23).

Fiziksel aktivite ve egzersiz sırasında artan kas kontraksiyonları enerji tüketimi ve metabolik aktiviteyi önemli ölçüde hızlandırmaktadır (2, 6, 12, 20). Metabolik aktiviteye bağlı olarak kullanılan oksijen ve mitokondriyel elektron transport zincirinden elektron sızıntısı artmakta, sonuçta süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali başta olmak üzere bir çok reaktif oksijen türü açığa çıkmaktadır (7). Akut ve düzensiz egzersizin bu olumsuz etkilerinin yanısıra programlı ve düzenli fiziksel aktivitelerin, gelişmiş bir antioksidan sisteme, lipid peroksidasyonunda ise azalmaya neden olduğu ileri sürülmektedir (6).

Son yıllarda egzersizin radikal üretimi ve antioksidan sisteme etkisi üzerinde yoğun bir çalışma dikkat çekmektedir. Konu üzerindeki yoğunlaşmanın altında yatan neden, yorucu egzersizlerde serbest radikallerin arttığıının saptanmış olmasıdır (3, 8).

Tartışmanın akışı içinde görüleceği gibi egzersizin lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemine etkisi üzerine yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişir görünen farklı veriler bulunmaktadır. Örneğin bazı araştırmacıların çalışmalarında antioksidan seviyeleri egzersizle artarken (11), bazılarında düşmekte (13), bazılarında ise değişmemektedir (4). Kuşkusuz, çelişkili gibi görünen bu sonuçların alınması tek bir nedene bağlanamaz. Uygunlanan egzersizin tipi, süresi, şiddeti ve egzersiz programı, çalışılan örneklerin farklı olması, araştırmanın deney hayvanları ya da insanlarda yapılmış olması ve bilinmeyen bir çok faktör sonuçları etkileyebilmektedir (2, 6, 24).

Bu derleme, aynı eksenlerdeki çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinde ya da aynı kanyaya götürmesine karşın birbiriyle çelişir gibi görünen veriler edinilmesinde etkili olabilecek faktörlerin tartışılmasını amaçlamaktadır.

KONUVA İLİŞKİN SONUÇLARI ETKİLEYEBİLECEK FAKTÖRLER

Serbest radikalleri doğrudan in vivo tayin edebilmek için kullanılan bir yöntem hemen hemen yok gibidir. ESR (elektron spin rezonans spektrometri) tekniği ile doğrudan serbest radikal tayini yapılabilmekte, ancak henüz deneme aşamasında olması, ileri tıbbi donanım gerektirmesi ve sabit konsantrasyonda, mikromolar düzeyde serbest radikale gerek duyması (25) gibi nedenlerle yaygın olarak kullanılamamaktadır. Serbest radikallerin son derece reaktif ve kısa ömürlü olmaları, direkt olarak tayinlerini engelleyen başlıca faktör olarak gösterilmektedir (23). Bu nedenle, egzersiz sırasında ortaya çıkan serbest radikaller; lipidlerin peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan malondialdehit (MfA), bunun dışındaki diğer aldehitler, lipid peroksidasyonunun floresan nitelikli ürünleri ve konjüge dienler gibi ürünlerin kanda ve diğer sıvılarda saptanması, ya da pentanın ve uçucu hidrokarbonların

solunumdaki miktarlarının belirlenmesi ile dolaylı olarak ölçülür (1, 6, 18, 22). Bunlardan ölçümlerde en yaygın kullanımı, tiobarbitürik asitle reaksiyona girerek TBARS (tiobarbitürik asit reaktif substansları)'nı veren malondialdehitdir (6).

Glutasyon, tokoferol, askorbik asit, glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve diğer antioksidanlardaki değişimler, antioksidan savunma sisteminin durumunu ve ona olan gereksinim konusunda ip uçları verdiği için ölçümleri yapılmaktadır (17). Ancak bu metodlar da genellikle reaksiyonlar sırasında oluşan farmazon bileşiklerinin belli dalga boylarındaki absorbanlarını değerlendiren dolaylı yöntemlerdir. Ayrıca hem lipid peroksidasyonu için, hem de antioksidan komponentlerin ölçümünde kullanılan farklı markerler sonuçlara etkili olabilmektedir. Örneğin katalaz ölçümleri ile antioksidan yapının değişmediğini ileri süren bir çalışma, aynı koşullarda glutasyon peroksidaz ya da bir başka antioksidanı araştıran diğer bir çalışmanın sonuçları ile çelişebilir. Katalaz ve glutasyon peroksidazın etki mekanizması ve reaksiyonları aynı olsa da katalazın tüm hücresel komponentlerde bulunmaması, etkinliğinin görülebilmesi için gerekli Michaelis sabitinin yüksek olması ve antioksidan aktivitedeki payının glutasyon peroksidaza göre çok düşük olması (9, 17) antioksidan yapıya ilişkin farklı kanılara neden olabilir.

Radikallerin ve antioksidanların dolaylı olarak ölçümü ya HPLC ile, ya da spektrofotometre ile kolorimetrik olarak yapılmaktadır. Klasik hata kaynaklarının yanı sıra, ergometri ilkeleri, yöntemlere ilişkin farklar ve interferans faktörlerinin tümünün saptanarak ortadan kaldırılamaması, farklı sonuçlar alınmasında etkili olmaktadır (18).

Egzersizde radikal üretimi ve antioksidan statü ile ilgili araştırmalarda başlıca amaç; akut fiziksel aktiviteler sırasında ve/veya rutin hale getirilen spor yaşamı ile insan vücudunda hücre ve metabolizma boyutunda oluşan değişiklikleri daha iyi anlayabilmektir. Bu noktadan hareketle, deney çalışmalarında kullanılabilecek en iyi deneğin türleri arası olası farklılık nedeniyle insan olması en uygun seçim olarak görülmektedir. Öte yandan; kullanılan deneğin insan olmasının beraberinde getirdiği cinsiyet, yaş, vücut kütle endeksi (BMI) gibi faktörlerin etkileri yanında, çalışmayı etkileyen sigara, alkol alışkanlığı ve ilaç kullanımının dezavantajlarından tam olarak kurtulmak çok zor

görünmektedir. Değerlendirilmesi güç olan bir faktör; insanlarda yapılan egzersiz ölçekli çalışmaların çoğunda hedef kitlenin genellikle sporcular-
dan oluşması ve çalışmaların sporcu performansına yönelik olarak yapılmasıdır. Sedanterler ve antrene bireylerde yapılan çalışmalardaki dinlenme periyodu ve post egzersiz lipid peroksidasyonu ve antioksidan göstergelerine ait değerler farklılıklar gösterebilir. Dernbach ve ark. (7) oldukça yoğun kürek çekme egzersizi uyguladıkları bireylerde egzersize bağlı oksidan stres ve kas hasarı gözlemediklerini ileri sürerken, bir çok çalışmacı (5, 14, 19, 21) farklı sonuçlar bildirmektedir. Dernbach'ın çalışmasında sadece deneklerin elit atletlerden oluştuğu düşünülürse bile aynı egzersizi sedanter ya da orta derecede antrene bireyleze uygulayan araştırmacıların farklı sonuçlara ulaşacaklarını tahmin etmek zor olmayacaktır.

Diğer yandan, egzersiz sonrası numune alım zamanı ve numunenin alındıktan ne kadar süre sonra çalışıldığı gibi faktörler; lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim göstergelerinin zamanla değişebilen bir rota takip etmesi nedeniyle, araştırmacıların birbiriyle çelişen bulgular elde ettikleri kanısını uyandırabilmektedir (6). Bazı araştırmacılar, egzersiz sonrası altıncı saatte MDA'in en üst düzeye ulaştığını ve ilk saatlerde alınan örneklerde MDA'de artış olmadığını bildirirlerken, diğerleri egzersizden hemen sonra alınan örneklerde MDA artışı bildirmektedir. Örneğin Ji ve ark. (13)'nın redükte glutatyonun (GSSG) sabit kaldığı, okside glutatyonun (GSH) arttığı; Gohil ve ark (10)'nın GSH'da azalma, GSSG'de artış gözlediği; Sastre ve ark. (21)'nın ise GSH'nın sabit kaldığı, GSSG'nin arttığı şeklinde, birbiriyle çelişir görünen sonuçlar alması, egzersizde serbest radikal oluşumunun zamanla değişen bir rota takip edebileceğini akla getirmektedir (6).

Antioksidan enzim çalışmalarına ilişkin olarak bazı araştırmacılar, akut egzersiz sonrası kan ve plazma GSSG seviyesi önemli oranda artarken, GSH konsantrasyonunun azaldığını ileri sürerken (15), diğerleri egzersizden hemen sonraki ölçümlerde GSSG'de azalma olduğunu, karaciğerden diğer dokularda kullanılmak üzere kana GSH salındığını, buna bağlı olarak, GSH'da anlamlı artış olduğunu bildirmektedir (5, 16). Bu tip çelişkilerin gözlenmesinin, GSH redoks (oksidoreduktif) durumu ve içeriğinin egzersizdeki değişim mekanizmasının çok iyi bilinmemesinden kaynaklandığı da ileri sürülmektedir (13).

Egzersizde radikal üretimi, lipid peroksidasyonu ve antioksidan durum belirlenmesi genellikle aktive olmuş kaslar (24), eklem sıvısı (15), serum (14), plazma (7), eritrosit membranı (19) ve ekspirasyon havası (6) gibi numunelerde çalışılmaktadır.

Egzersiz sırasında kas aktivitesine bağlı olarak, kan volümünün azaldığı, dolaşım hızı ve eritrosit miktarının arttığı bilinmektedir. Derlediğimiz araştırmalarda egzersize bağlı plazma hacmi değişiminin kontrol edildiğini, ya da bu değişimin göz önüne alındığını ifade eden bir bilgi görülmemiştir. Oysa serum ve plazma MDA ile SOD, ve GSH-Px enzim aktivitelerinde saptanan farklılıkların en azından bir kısmı, egzersizin plazma volümünde meydana getirdiği değişikliğe bağlı olabilir (6). Öte yandan serbest radikaller, lipid peroksidasyonuna yol açarak membran yük dengesi, yapısı ve akışkanlığını değiştirerek, antioksidan enzimlerin transmembran taşınımını kolaylaştırmakta, bu yolla bir dereceye kadar hücrede enzim kaybına neden olmaktadır (12). Bu nedenle, hücresel serbest radikal artışının gözlendiği bir çalışmada intrasellüler antioksidan miktarı azalırken serum ya da intersellüler sıvı antioksidan statüsünün arttığı saptanabilir. Tiidus ve ark. (24) egzersizin ratlarda vastusun kırmızı ve beyaz kısımları, soleus, plantaris, gastrocnemius, kalp ve karaciğerdeki antioksidan yapıya etkisini araştırdıkları çalışmada bildirdiği sonuçlar; ratlarda ya da insanlarda yapılan, ancak kan içeriğinin artıştırdığı bir çok çalışma ile çelişebilmektedir (4, 14, 19). Dolayısı ile kas, kan, solunum havası ve eklem sıvısı gibi farklı doku ve ortamlardaki çalışmaların sonuçlarının birbiriyile karşılaştırılması çelişkilere yol açabilir.

SONUÇ

Egzersize bağlı lipid peroksidasyonu ve antioksidan statünün belirlenmesine yönelik çalışmalarda, ergometri ilkelerinin, egzersiz tipi ve süresinin, deneklerin türü ve niteliklerinin, araştırmanın hangi dokuda yapıldığını, egzersiz öncesi ve sonrası ölçümlerin yapıldığı sürelerin ve kullanılan yöntemlerin altının daha net olarak çizilmesi, geçerli tartışma ve kanıların oluşmasında etkili olacaktır. Birbiriyile çelişir görünen veriler bildirilen bir çok çalışmanın gerçekte çelişkilli olmayabileceği, farklı bulgulara ulaşan bu araştırmacıların sonuçta aynı kanıyı ileri sürebilecekleri gözlenmektedir. Birbirine zıt bulgular; egzersiz

programları, ölçüm yöntemleri ve tartışılan farklı noktaların yanısıra, bilinmeyen faktörlerden de kaynaklanabilir. Bu faktörlerin tümü göz önünde bulundurularak, çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılmasında ve tartışılmasında daha seçici davranmanın verileri etkileyebilecek bir çok interferans faktörünü de ortadan kaldıracığı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akkuş I: *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*, 1. baskı, Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
2. Alessio HM: Exercise-Induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc*, 25: 218-24, 1993.
3. Bendich A: Exercise and free radicals; effects of antioxidant vitamins. *Med Sport Sci* 32: 59-65, 1991.
4. Brady PS, Brady LJ, Ullery DE: Selenium, vitamin E and the response to swimming stress in the rat. *J Nutr* 109: 1103-9, 1979.
5. Clarkson PM, Tremblay I: Rapid adaptation to exercise induced muscle damage. *J Appl Physiol* 65: 1-8, 1988.
6. Clarkson PM: Antioxidants and physical performance. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 35: 131-41, 1995.
7. Dernbach AR, Sherman WM, Simonse JC, Flowers KM, and Lamb DR: No evidence of oxidant stress during high-intensity rowing training. *J Appl Physiol* 74: 2140-5, 1993.
8. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H: Antioxidant defence systems: the role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am J Clin Nutr* 53: 194-200, 1991.
9. Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A: Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Tıp Dergisi* 3: 243-50, 1992.
10. Gohil K, Vigue C, Stanley WC: Blood glutathione oxidation during human exercise. *J Appl Physiol* 64: 115-21, 1988.
11. Higuchi ML, Cartier JL, Chen M: SOD and catalase in skeletal muscle: adaptive response to exercise. *J Gerontol* 40: 281-6, 1985.
12. Jenkins RR, Friedland R, Howald H: Free radical chemistry; relationship to exercise. *Sports Med* 5: 156-70, 1988.
13. Ji LL, Katz A, Fu R, Griffiths M: Blood glutathione status during exercise. *J Appl Physiol* 74: 788-91, 1993.
14. Kanter MM, Lesmes GR, Kaminsky LA, La Hamsaeger J, Nequin ND: Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase changes following an eighty kilometer race. *Eur J Appl Physiol* 57: 60-67, 1988.

15. Merry PM, Grootveld JL, Blake D: Oxidative damage to lipids within the inflamed human joint provides evidence of radical - mediated hypoxic-reperfusion injury. *Am J Clin Nutr* 53: 362-9, 1991.
16. Ohno H, Sato Y, Yamashita K, et al.: The effect of brief physical exercise on free radical scavenging enzyme systems in human red blood cells. *Can J Pharmacol* 64: 1263-9, 1986.
17. Pal Yu B: Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiol Rev* 74: 139-62, 1994.
18. Pyles LA, Stejskal EJ, Elzing S: Spectrophotometric measurement of plasma 2-thiobarbituric acid-reactive substances in the presence of hemoglobin and bilirubin interference. *Exp Biol Med* 202: 407-19, 1993.
19. Robertson JD, Maughan RJ, Duthie GG, Morrice P: Increased blood antioxidant system of runners in response to training load. *Clin Sci* 80: 611-7, 1991.
20. Salminen A, Vihco V: Endurance training reduces the susceptibility of mouse skeletal muscle to lipid peroxidation in vitro. *Acta Physiol Scand* 117: 109-13, 1983.
21. Sastre J, Aseni M, Gasco E, Pallardo FV: Exhaustive physical exercise causes oxidation of glutathione status in blood. *Am J Physiol* 263: 992-8, 1992.
22. Slater TF: Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 105: 283-305, 1984.
23. Thomas MJ: The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 35: 21-9, 1995.
24. Tiidus PM, Houston ME: Antioxidant and oxidative enzyme adaptations to vitamin E deprivation and training. *Med Sci Sports Exerc* 26: 354-9, 1994.
25. Valenzuela A: The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. *Life Sci* 48: 301-9, 1990.