

**YÜZME EGZERSİZİ YAPTIRILAN FARELERE
ALFA-LİPOİK ASİT UYGULAMASININ LİPİD
PEROKSİDASYON, KREATİN KİNAZ VE LAKTAT
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

M. Ceyhun BİRİNCİ

Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ali KARADENİZ

Yüksek Lisans Tezi-2012

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜZME EGZERSİZİ YAPTIRILAN FARELERE ALFA-
LİPOİK ASİT UYGULAMASININ LİPİD
PEROKSİDASYON, KREATİN KİNAZ VE LAKTAT
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Mürşit Ceyhun BİRİNCİ

**Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ali KARADENİZ**

Erzurum-2012

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YÜZME EGZERSİZİ YAPTIRILAN FARELERE ALFA-
LİPOİK ASİT UYGULAMASININ LİPİD PEROKSİDASYON,
KREATİN KİNAZ VE LAKTAT DÜZEYLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Mürşit Ceyhun BİRİNCİ

Tez savunma tarihi : 03/08/2012

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Ali KARADENİZ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa GÜL (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi

Erzurum-2012

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Egzersiz.....	3
2.2. Enerji Sistemleri	3
2.2.1. Aerobik Metabolizma (Aerobik Glikoliz)	4
2.2.2. Anaerobik Metabolizma	7
2.3. Kas İskelet Sistemi.....	10
2.3.1. Kaslara İlişkin Genel Bilgiler	10
2.3.2. İskelet Kasları	10
2.3.3. İskelet Kas Kasılması: Kayan Filamentler Teorisi	14
2.3.4. Kas Hasarları.....	16
2.4. Serbest Radikaller	21
2.4.1. Serbest Radikal Türleri	22
2.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri	25
2.5. Serbest Radikallere Karşı Antioksidan Savunma	27
2.5.1. Endojen Antioksidanlar	27
2.5.2. Eksojen Antioksidanlar.....	28

2.6. Egzersiz ve Antioksidanlar	29
2.6.1. Düzenli Egzersiz ve Antioksidanlar	29
2.7. Oksidatif Stres.....	31
2.7.1. Düzenli Egzersiz ve Oksidatif Stres	31
2.8. Alfa - Lipoik Asit (α -LA/ALA).....	33
3. MATERYAL VE METOT.....	35
3.1. Kullanılan Deney Hayvanları ve Gruplar	35
3.2. Yüzdürme Testi.....	36
3.3. Biyokimyasal Analizler	37
3.3.1. Malondialdehid (MDA) Analizi	37
3.3.2. Total Glutasyon (GSH) Analizi.....	39
3.3.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Analizi.....	40
3.3.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi.....	41
3.3.5. Protein Tayini	43
3.3.6. Kreatinin kinaz (CK) Tayini	43
3.3.7. Laktat dehidrogenaz (LDH) Tayini	44
3.4. Kullanılan Kimyasallar	44
3.5. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar.....	46
3.6. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
4.1. Makroskobik Bulgular	47
4.2. Yüzme süresi.....	47
4.3. Biyokimyasal Bulgular	48
4.3.1. Malondialdehid (MDA)	48
4.3.2. Total Glutasyon (GSH)	49

4.3.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	50
4.3.4. Süperoksit Dismutaz (SOD)	51
4.3.5. Kreatin Kinaz (CK).....	52
4.3.6. Laktat Dehidrtogenaz (LDH).....	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	62
EKLER	8080
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	8080
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	811

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalıŐmayı değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aŐamasında yardımlarını esirgemeyen danıŐman hocam Sayın Doç. Dr. Ali KARADENİZ'e sonsuz saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Tez çalıŐmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ'ye ve Dr. H. Turan AKKOYUN'a, biyokimyasal analizlerde yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve olacaklarını bildiğim değerli aileme ve dostlarıma sonsuz saygı ve Őukranlarımı sunarım.

M. Ceyhun BİRİNCİ

Beden Eğitimi ve Spor Öğretmeni

ÖZET

Yüzme Egzersizi Yaptırılan Farelere Alfa-Lipoik Asit Uygulamasının Lipid Peroksidasyon, Kreatin Kinaz ve Laktat Düzeyleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Amaç. Bu çalışmada, yüzme egzersizi yaptırılan farelere alfa-lipoik asit (ALA) uygulamasının lipid peroksidasyon, kreatin kinaz ve laktat düzeyleri üzerine etkisi incelendi.

Materyal ve Metot. Bu çalışmada yaklaşık 20-25 gr ağırlığında, 30 adet yetişkin *Swiss albino* cinsi dişi fare kullanıldı. Fareler her grupta 10 adet olmak üzere Kontrol, ALA-50 ve ALA-100 şeklinde toplam 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki farelere 10 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) izotonik serum uygulandı. Alfa lipoik asit uygulanacak ALA-50 ve ALA-100 gruplarında ise farelere 10 gün boyunca i.p. yol ile sırasıyla 50 mg/kg ve 100 mg/kg konsantrasyonlarda alfa lipoik asit uygulandı. Onuncu günün sonunda bütün gruplardaki fareler yüzme havuzlarına bireysel olarak alındı ve burada yüzme testine maruz bırakıldı. Yüzme sonrası farelerin kas ve kan dokuları alınıp biyokimyasal olarak incelendi.

Bulgular. Yapılan değerlendirmeler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALA uygulanan farelerin, yüzme süresi, GSH, GSH-Px ve SOD değerlerinde artma, CK, LDH ve MDA düzeylerinde azalma olduğu görüldü.

Sonuç. Sonuç olarak akut yüzme egzersizi yaptırılan farelerin kas ve kan dokularındaki hasarın varlığı biyokimyasal olarak tespit edilmiştir. Alfa lipoik asit uygulaması ile yorucu yüzme egzersizinin oluşturduğu oksidatif stres ve kas yorgunluğunun geciktirilmesinde etkili olabileceği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alfa lipoik asit, Fare, Kas, Oksidatif stres, Yüzme egzersizi

ABSTRACT

Investigations of the alpha-lipoic acid administration on lipid peroxidation, creatin kinase and lactate levels of mice exposed to swimming exercise.

Aim. In this study, the effect of alpha-lipoic acid (ALA) on the lipid peroxidation, kreatin kinase and lactate levels in mice exposed to swimming exercise was examined.

Material and Method. In this study 30 adult female *Swiss albino* mice weighing approximately 20-25 g.were used.The mice were divided into three groups as Control, ALA-50 mg/kg and ALA-100 mg/kg, each consisting of 10. The mice in control group received intraperitoneal (i.p) isotonic serum throughout 10 days. The other two groups (ALA-50 and ALA-100 groups) were given 50 mg/kg and 100 mg/kg concentrated alpha lipoic acid, i.p. At the end of the 10th day, the mice in all groups were individually taken into the swimming pools and subjected to swimming test.

Results. When the results were compared with the control group, there was an increase at the swimming period, GSH, GSH-Px and SOD values, and a decrease at the levels of CK, LDH and MDA.

Conclusion. As a result, the presence of the damage in muscle and blood tissues of the mice performed acute swimming exercise was biochemically detected. We believe that it will be possible to be able to delay oxidative stress and muscle tiredness caused by strenuous swimming exercise by the administration of alpha lipoic acid.

Key words: Alpha lipoic acid, Mouse, Muscle, Oxidative stress, Swimming exercise.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CH ₃ COOH	: Asetik asit
HCO ₃	: Bikarbonat
BSA	: Bovine serum albumin
ZnSO ₄	: Çinko sülfat
DTNB	: Dithio 2 nitrobenzoik asit
EDTA	: Etilen diamintetraasetik, di sodyum tuzu
FAD	: Flavin adenin dinükleotit
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GST	: Glutasyon S-transferaz
H ₂ PO ₄	: Hidrojen fosfat
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
OH	: Hidroksil radikali
HOCl	: Hipokloröz asit
Ca ⁺⁺	: Kalsiyum
CCl ₄	: Karbon tetra klorür
CAT	: Katalaz
Cl ⁻	: Klor

MDA	: Malondialdehid
ml / mL	: Mililitre
mM	: Milimolar
NO	: Nitrik oksit
NBT	: Nitroblue tetrazolium
K ⁺	: Potasyum
KNO ₃	: Potasyum nitrat
ROS	: Reaktif oksijen türleri
¹ O ₂	: Singlet oksijen
Na ⁺	: Sodyum
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
NaHPO ₄ 2H ₂ O:	Sodyum hidrojen fosfat di hidrat
Na ₂ CO ₃	: Sodyum karbonat
NaCl	: Sodyum klorür
NaNO ₃	: Sodyum nitrat
NaNO ₂	: Sodyum nitrit
SO ₄ ⁻²	: Sülfat
O ₂ ⁻	: Süperoksit anyonu
SOD	: Süperoksit dismutaz
TBA	: Tiyobarbiturik asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Aerobik glikoliz.....	5
Şekil 2.2. Krebs siklusu	6
Şekil 2.3. ATP-CP sistemi.....	8
Şekil 2.4. İskelet kas bantları.....	12
Şekil 3.1. Yüzen fare resmi	36
Şekil 4.1. Gruplara ait ortalama yüzme süreler	47
Şekil 4.2. Gruplara ait MDA sonuçları.....	48
Şekil 4.3. Gruplara ait GSH sonuçları	49
Şekil 4.4. Gruplara ait GSH-Px sonuçları.....	50
Şekil 4.5. Gruplara ait SOD sonuçları	51
Şekil 4.6. Gruplara ait CK sonuçları.....	52
Şekil 4.7. Gruplara ait LDH sonuçları.....	53

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Enerji sistemlerinin karşılaştırılması	9
Tablo 2.2. Kas lifi sınıflandırılması ve özellikleri	14
Tablo 2.3. Antioksidan sistemler	29
Tablo 3.1. Kullanılan kimyasallar ve bu kimyasalların temin edildiği firmalar	45
Tablo 3.2. Kullanılan cihaz ve bu cihazların temin edildiği firmalar	46
Tablo 4.1. Gruplara ait ortalama yüzme süreleri.....	47
Tablo 4.2. Gruplara ait MDA sonuçları	48
Tablo 4.3. Gruplara ait GSH sonuçları.....	49
Tablo.4.4. Gruplara ait GSH-Px sonuçları	50
Tablo 4.5. Gruplara ait SOD sonuçları.....	51
Tablo 4.6. Gruplara ait CK sonuçları	52
Tablo 4.7. Gruplara ait LDH sonuçları	53
Tablo 4.8. Bütün gruplara ait biyokimyasal analiz sonuçlar ve yüzde değişim oranları	54

1. GİRİŞ

İnsanoğlu yüzyıllar önce kendi bedenini kullanarak iş yaparken, günümüzde teknolojinin kendisine sunduğu imkânlarla hareketliliğini yitirmiştir.¹ Yapılan çalışmalar dünyada ve ülkemizde özellikle de şehirde yaşayan insanların giderek pasifleşmeye başladığını göstermektedir. Fiziksel aktivite, bireylerin fiziksel sağlığını ve iyi olma halini korumak olarak tanımlanmıştır.^{2,3} Düzenli yapılan egzersiz aktivitenin bazı rahatsızlıkların gelişmesini ve ilerlemesini bireylerin fiziksel uygunluğunu geliştirerek ve bireyi faal duruma getirerek engellediği bilinmektedir.⁴ Egzersiz insan organizmasında kuvvet ve dayanıklılığı artırmak, fonksiyonları iyileştirmek, varsa bozuklukları düzeltmek için yapılan vücut hareketleridir.⁵ Tıp, sağlık ve egzersiz bilimcilerin çoğu belirli hareketleri yapabilme ve sonuca gidebilmenin fiziksel sağlık üzerine pozitif etkisi olduğu hakkında hemfikirdirler. Bu etki doğrudan bir çok organ ve sistemlerin fizyolojik fonksiyonunun gelişmesine aracılık etmekle birlikte dolaylı olarak hareketten doğan duygusal durumun gelişmesiyle de görülebilir.⁶ Normal konsantrasyonlarda hücrelerin bir çok fizyolojik fonksiyonlarına aracılık eden serbest radikaller, hücrelerin antioksidan sistemi tarafından inaktive edilir.⁷ Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren, kimyasal reaktiviteleri yüksek, yarı ömürleri kısa olan molekül veya atomlardır.⁸ Süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, nitrik oksit en önemli serbest radikallerdir.⁷ Normalde organizmada oluşan serbest oksijen türevleri ile antioksidan aktivite arasında hassas bir denge vardır.⁹ Dengenin serbest radikaller yönüne kayması sonucu hasar ya da hücre ölümü gerçekleşir.¹⁰ 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.^{11,12} Alfa lipoik asit fizyolojik

sistemlerde bulunan, tiyol grubu içeren ve antioksidan aktivitesi olan önemli bir moleküldür.¹³ Kronik olarak orta düzeyde alfa lipoik asit alımının oksidan strese karşı antioksidan savunmayı güçlendirdiği bildirilmiştir.^{14,15,16}

Bildirilen güçlü antioksidan özelliklerinden yola çıkarak bu yüzden sunulan bu çalışmada, yüzme egzersizi yaptırılan farelere alfa-lipoik asit uygulamasının iskelet kas dokusunda meydana getirdiği lipid peroksidasyon, antioksidan enzimler, kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz enzim düzeyleri üzerine olan etkileri incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Egzersiz

Egzersiz, fiziksel zindelik kazanmak ve sağlığı geliştirip devamlılığını sağlamak için yapılan bedensel aktivitelerin tümüdür.¹⁷ Fiziksel aktivite, iskelet kaslarının kasılması sonucunda üretilen, temel düzeyin üzerinde enerji harcamayı gerektiren bedensel faaliyetlerdir. Egzersiz, fiziksel aktivitenin alt sınıfı olarak kabul edilir. Planlı yapılandırılmış, istemli, fiziksel uygunluğun bir ya da bir kaç unsurunu geliştirmeyi amaçlayan sürekli faaliyetler bütünüdür.¹⁸

Egzersizin amacı, dolaşım ve solunum sistemleri arasındaki uyumu geliştirmek, oksijen dağılımını ve metabolik süreçleri yoluna koymak, kuvveti, dayanıklılığı geliştirmek, vücut yağını azaltmak, kas-eklem hareketlerini iyileştirmektir.¹⁹ Ayrıca; eklem fleksibilitesini artırmak, kas gücü ve dayanıklılığı artırmak, kardiyovasküler dayanıklılığı artırmak, kemik mineralizasyonunu artırmak, vücut postürünü düzenlemek, günlük aktiviteleri gerçekleştirebilmek için gerekli enerjiyi artırmak, hastalıktan iyileşmeyi hızlandırmak ve stresle daha kolay başa çıkabilmeyi sağlamaktır.²⁰

2.2. Enerji Sistemleri

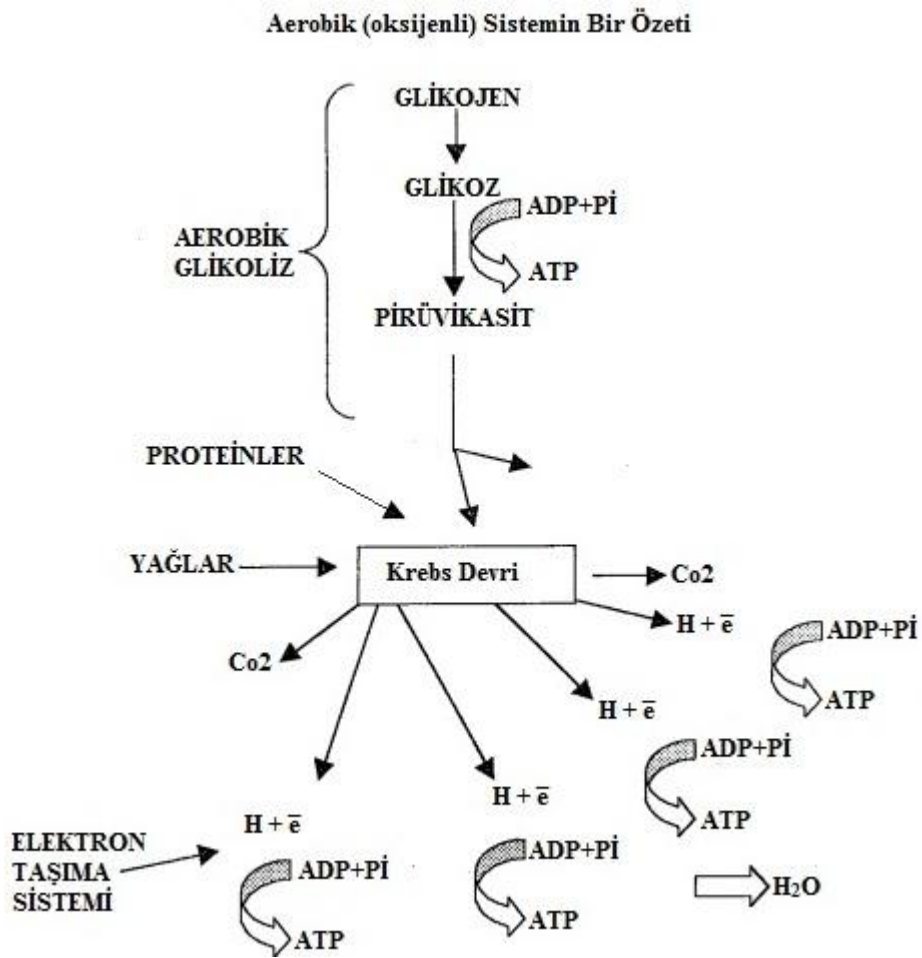
Organizmada bütün yaşamsal ve mekanik aktivitelerde enerji kullanılmaktadır. Bu enerji adenin, riboz ve 3 inorganik fosfattan oluşan adenozin trifosfat (ATP) molekülünde bulunmaktadır.³² Organizmada enerji üretimi ile ilgili maddelerden ATP'nin sentezlenmesi için devreye giren metabolik olayların temelini enerji sistemleri oluşurmaktadır.²¹ ATP molekülü ATP'az aktivasyonu ile son fosfat grubu ayrıldığında ortama enerji serbestlenir.³¹ İstirahatte vücudun enerji ihtiyaı ATP'nin parçalanmasıyla

karşılır. ATP enerji verici maddelerin oksidasyonu (aerobik metabolizma) ile devamlı olarak yenilenir. Egzersiz esnasında enerji ihtiyacı istirahatte olduğu gibi, ATP'den karşılanır. Eğer egzersiz yoğun değilse ATP aerobik metabolizma ile elde edilir ve oksijen kullanımında artma söz konusudur. Aerobik yoldan yeterli miktarda ATP sentezlenemezse gerekli enerjinin bir kısmı anaerobik metabolizma ile temin edilir.²² İki dakika süren yoğun egzersizde enerjinin yarısı ATP, kreatin fosfat ve laktik asit sistemlerinden gelirken, kalanı aerobik reaksiyonlardan sağlanır.²³

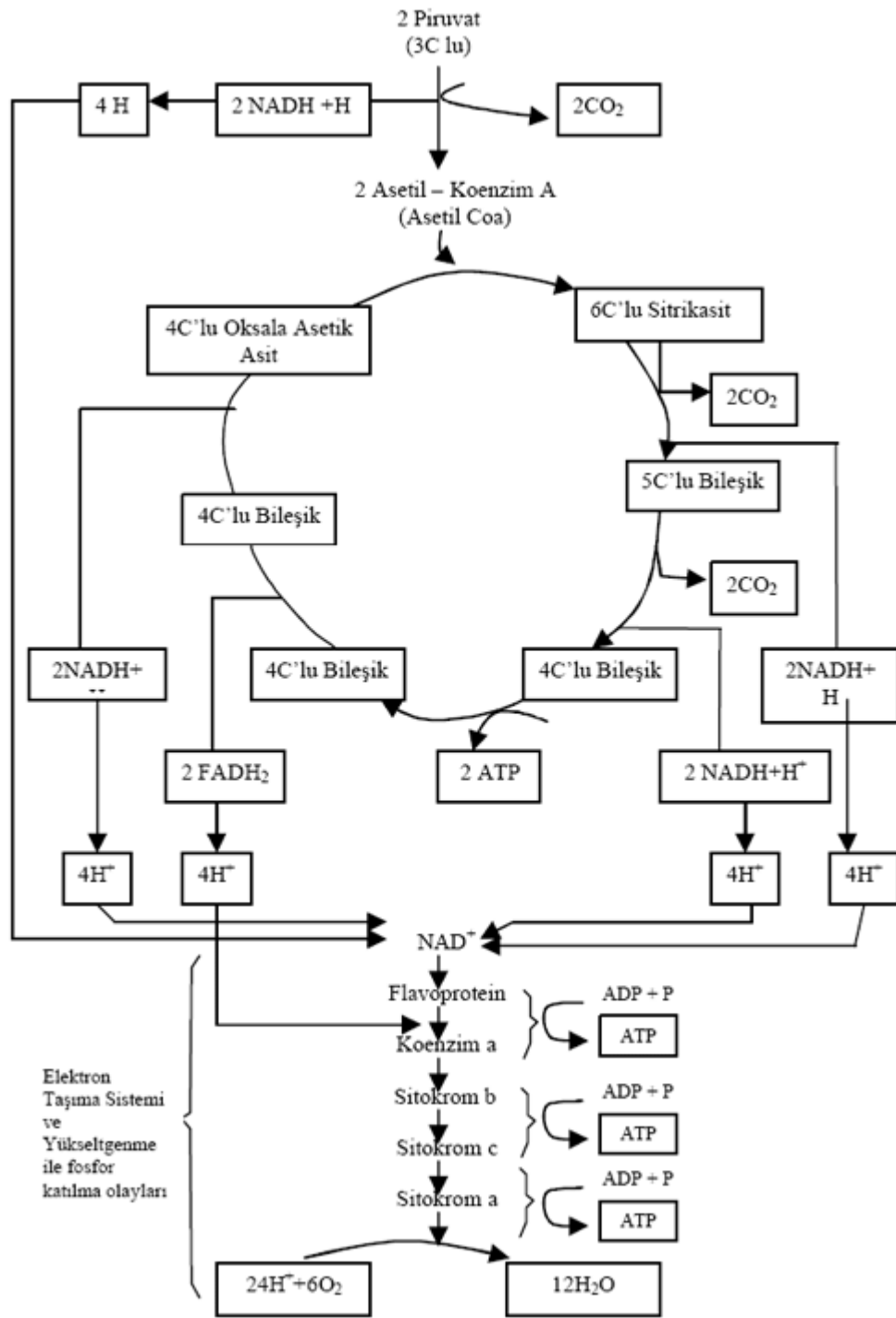
2.2.1. Aerobik Metabolizma (Aerobik Glikoliz)

Aerobik metabolizma, oksijen ortamda bulunduğu karbonhidrat ve yağların CO₂'e kadar parçalanmasıyla enerji elde edilmesini sağlamaktadır.²⁵ İstirahatte ve çeşitli egzersizlerde vücudun ihtiyacı olan enerji aerobik metabolizma ile temin edilir. Aerobik metabolizmada glikoz veya glikojen, glikoliz adını alan reaksiyon zinciri ile pürüvik aside çevrilirken her bir molekül glikoz molekülü için 2 molekül ATP teşekkül eder. Glikoliz sitoplazmada meydana gelir²² Yeterli oksijen mevcut olduğunda pürüvik asit Asetil CoA'ya dönüşür. Asetil CoA Krebs siklusuna girer ve mitokondride meydana gelen olaylarla asetil CoA, CO₂ ve 2O'ya okside edilir. Başlıca giriş asetil CoA olmasına rağmen, pürüvat da CO₂ alıp oksaloasetat meydana getirerek siklusa girebilir. TCA (Trikarboksilik asit) siklusu, sitrik asit siklusu adları da verilen Krebs siklusu, karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin oksidatif yıkılımında ortak bir yoldur. Her bir glikoz molekülü için TCA siklusuna iki asetil CoA ve 6H₂O molekülü girer, bunlar CO₂, 2CoA molekülü ve 16 H⁺ atomuna yıkılır. Glikozun oksidatif yıkılımında glikoliz sırasında 4, pürüvik asitten CoA oluşumu sırasında 4, TCA siklusunda 16 tane olmak üzere toplam 24 H⁺ atomu meydana gelir. Bunlar ikişerli paketler halinde salınırlar. 20H⁺ atomu NAD⁺ ile birleşerek solunum zincirine girer ve her 2 H⁺ iyonu için 3 molekül ATP meydana gelir. Kalan 4 H⁺ atomu NAD⁺ ile birleşmeksizin oksidatif

süreçlere girer ve 4 ATP elde edilir. Pirüvik aside kadar 2, her dönüşünde 1 olmak üzere TCA siklusunda toplam 2 ATP elde edildiği için, aerobik metabolizmada bir mol glikozdan $30 + 4 + 2 + 2 = 38$ mol ATP elde edilir. Başlangıç maddesi glikojen ise elde edilen ATP sayısı 39'dur.²⁶ Glikojenin yanında protein ve yağlarda ATP sentezi için açığa çıkarılan enerji ile su ve karbondioksit için elektron nakil sistemi ve krebs siklusu olarak bilinen kimyasal yolla aerobik olarak bozunabilirler^{22,27,28,29} (Şekil 2.1. ve Şekil 2.2.).^{24,30}



Şekil 2.1. Aerobik glikoliz



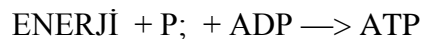
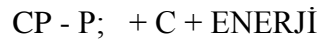
Şekil 2.2. Krebs siklusu

2.2.2. Anaerobik Metabolizma

Otuz saniye içindeki maksimal güç verimi anaerobik kapasite, beş saniye içindeki maksimal güç verimi anaerobik güç olarak tanımlanmıştır.³³ Egzersiz şiddeti yüksek ise hızlı enerji eldesine ihtiyaç duyulur.³² Basketbol, futbol, tenis ve kısa mesafe koşuları gibi faaliyetlerde fosfojenleri (ATP ve CP) içine alan anaerobik enerji yolları önemli yer tutar.³⁴ Anaerobik enerji kaynakları ATP-CP ve glikojen olarak bilinmektedir.³³

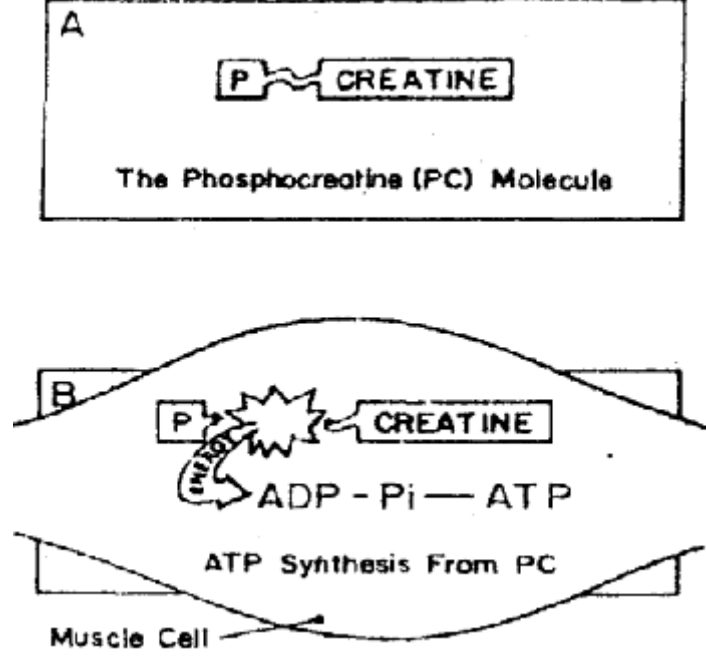
a. ATP-CP (Fosfojen) Sistemi

Fosfojenler olarak da bilinen ATP ve kreatin fosfat (CP), yapılarında yüksek enerjili fosfat bağı içeren moleküllerdir. CP kas hücrelerinde bulunan enerji depolarından biridir. Yıkıldığında (örn. fosfat grubu ayrıldığında) enerji açığa çıkar. Açığa çıkan enerji ATP'nin yeniden sentezi için gereken enerji ihtiyacını karşılar. Diğer bir ifadeyle kas kasılması sırasında ATP kadar süratli bir şekilde yıkımlanır, CP yıkımlanması esnasında serbest bırakılan enerji ADP ve P; birleşerek ATP oluşumunu sağlar. Yıkımlanan her mol CP için 1 mol ATP yeniden sentezlenir.



CP, ATP'nin yeniden sentezi için enerji açığa çıkaran kendi yapı taşlarına yani inorganik fosfat (Pi) ve kreatine ayrılır.^{1,22,27,28,29,35,36} Fosfojenler diğer enerji kaynaklarına oranla organizmada çok az bulunmalarına rağmen çok süratli enerji verirler. Bu yüzden ATP ve kreatin fosfata acil enerji fosfatları adı da verilir.³⁷ Sonuç olarak fosfojen sistemi ancak 10-12 sn süren yoğun egzersiz için gerekli olan enerjiyi sağlar. Bu sistem dinlenme periyodunda kendini hızla yeniler (30 saniyede %70, 3 dakika içinde %100). Bu yoldan enerji eldesi sırasında oksijen kullanılmadığından ve

laktik asit üretilmediğinden, ATP-CP ikilisi aynı zamanda “anaerobik alaktasit kapasite” olarak da isimlendirilir^{32,38,39,40}(Şekil 2.3.).⁴¹

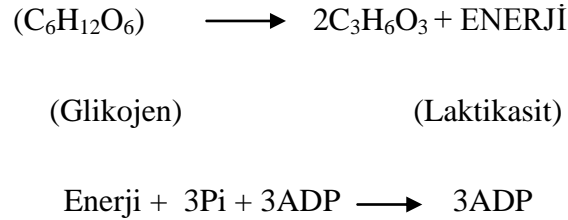


Şekil 2.3. ATP-CP sistemi

b. Glikojen (Laktik Asit Sistemi /Anaerobik Glikoliz)

Egzersiz şiddeti yüksek ise hızlı enerji kazancına ihtiyaç duyulur.³² Bu sistemde glikojen, oksijene ihtiyaç göstermeden 2 molekül pirüvik aside kadar parçalanır ve meydana gelen enerji ile 4 molekül ATP sentezlenir. Bunlardan biri aktivasyon enerjisi olarak reaksiyonda kullanılır. Yani sentezlenen net ATP miktarı 3 moleküldür. Ortamda yeteri kadar oksijen yok ise pirüvik asit trikarboksilik asit döngüsüne girmez ve laktik aside indirgenir. Glikojenin oksijensiz ortamda bu şekilde yıkılarak enerji açığa çıkmasına anaerobik yol denir.²⁷ Bu yoldan enerji kazancı için kaynak olarak karbonhidratlar kullanılabilir. Bu sistemde, glikozun parçalanması, ATP'nin yapımı için gerekli enerjiyi sağlar. Karbonhidrat sadece kısmen parçalandığı zaman son ürünlerinden biri laktik aside indirgenir. Bu sırada 2 mol ATP üretilir. Sonuçta açığa

çıkan laktik asit, kasta ve kanda yüksek seviyelere ulaşarak egzersiz performansını kısıtlar. Bu sistem oldukça hızlı ATP desteği sağlamakla birlikte, biriken laktik asidin glikolitik enzimlerin çalışma hızını azaltmasından dolayı ATP kazancı uzun süre devam ettirilemez.³² ATP-CP sistemi gibi laktik asit sistemi de bizim için önemlidir. Çünkü bu sistem, aynı zamanda ATP enerjisinin hızla tedarik edilmesini de sağlar.^{27,28,29,35,36,42,43} Glikoliz sırasında kasta depo edilen glikojenin parçalanması sonucu açığa çıkan glikoz anaerobik sistemden enerji kazancı için kullanılan esas kaynağı oluşturur. Glikoz hücreler tarafından alındıktan sonra ya enerji kaynağı olarak kullanılır ya da glikojen şeklinde depo edilir. Vücuttaki tüm hücreler bir miktar glikojen depo edebilmekle birlikte bazı belirli hücreler büyük miktarda glikojen depolayabilir. Fakat vücutta esas glikojen depoları karaciğer ve kas hücreleridir. Karaciğer hücreleri ağırlıklarının % 5-8'i, kas hücreleri ise % 1-3'ü kadar glikojen depolayabilir. Dolayısıyla anaerobik-glikolitik yoldan enerji kazancı aynı zamanda öncelikle kas glikojen düzeyi ile de ilişkilidir³²(Tablo 2.1.).⁴⁴



Tablo 2.1. Enerji sistemlerinin karşılaştırılması

Sistem	Besin Kaynağı	O ₂ İhtiyacı	Hız	ATP Miktarı
ATP-CP Sistemi	ATP - CP	Yok	En Hızlı	Az ve Sınırlı
Anaerobik Glikoliz	Glikojen, Glikoz	Yok	Hızlı	Az ve Sınırlı
Aerobik Sistem	Karbonhidrat, Yağ, Protein	Var	Yavaş	Çok, Sınırsız

2.3. Kas İskelet Sistemi

2.3.1. Kaslara İlişkin Genel Bilgiler

Kas dokusu insan vücut ağırlığının % 40-50 'sini oluşturan özel bir dokudur.^{45,46} Kas; eksitabilite, kontraktibilite, ekstansibilite ve elastisite özelliklerine sahiptir. Eksitabilite uyarıları alabilme ve yanıt verebilme olup normal koşullarda uyarılar sinir sistemince sağlanır. Kontraktibilite, kasın uyarılar karşısında şekil değiştirmesi olup genellikle kısalır ve kalınlaşır. Ekstansibilite, normal uzunluğunun ötesinde gerilebilmeyi, elastisite de gerilme fonksiyonu ortadan kalkınca normal uzunluğa dönmeyi ifade eder.^{45,46}

İnsan vücudunda bütün hareketler kas kontraksiyonu ile gerçekleşir.⁴⁵ Yürüme, yiyeceklerin alınması ve soluma gibi birleşik hareketler direk olarak kassal kontraksiyona bağlı iken, disk atma, koşma, sıyrıla atlama, futbol gibi bazı önemli kompleks performanslar çok sayıda kasa ve kompleks nöromusküler koordinasyona, diğer bir deyişle sinir kas eşgüdümüne bağlıdır.³²

İnsan vücudunda da iskelet (çizgili kas), kalp ve düz kas olmak üzere üç farklı kas dokusu bulunur.⁴⁶

2.3.2. İskelet Kasları

Hareket sistemimizin aktif unsurlarını oluştururlar. İskelet kaslarının kasılmasıyla yürüme, koşma, sıçrama, atlama, bir cismi tutma ya da atma eylemlerini gerçekleştirebiliriz. Antrenmanlar yoluyla dayanıklılık ve koordinasyonu artırılabilir ya da boyutları geliştirebilir.^{45,47}

İnsan vücudunda toplam olarak 600'den fazla kas bulunur. Bunların yaklaşık 430'u sağlı sollu yani çift olarak bulunan iskelet kaslarıdır. Ancak, önemli motor hareketlerin yapılması 80 çift civarındaki iskelet kasları ile gerçekleştirilir. İskelet

kasları çizgili kaslar olup merkezi sinir sistemince iletilen uyarılarla istemli olarak çalışırlar.⁴⁸

a. İskelet Kaslarının Yapısı

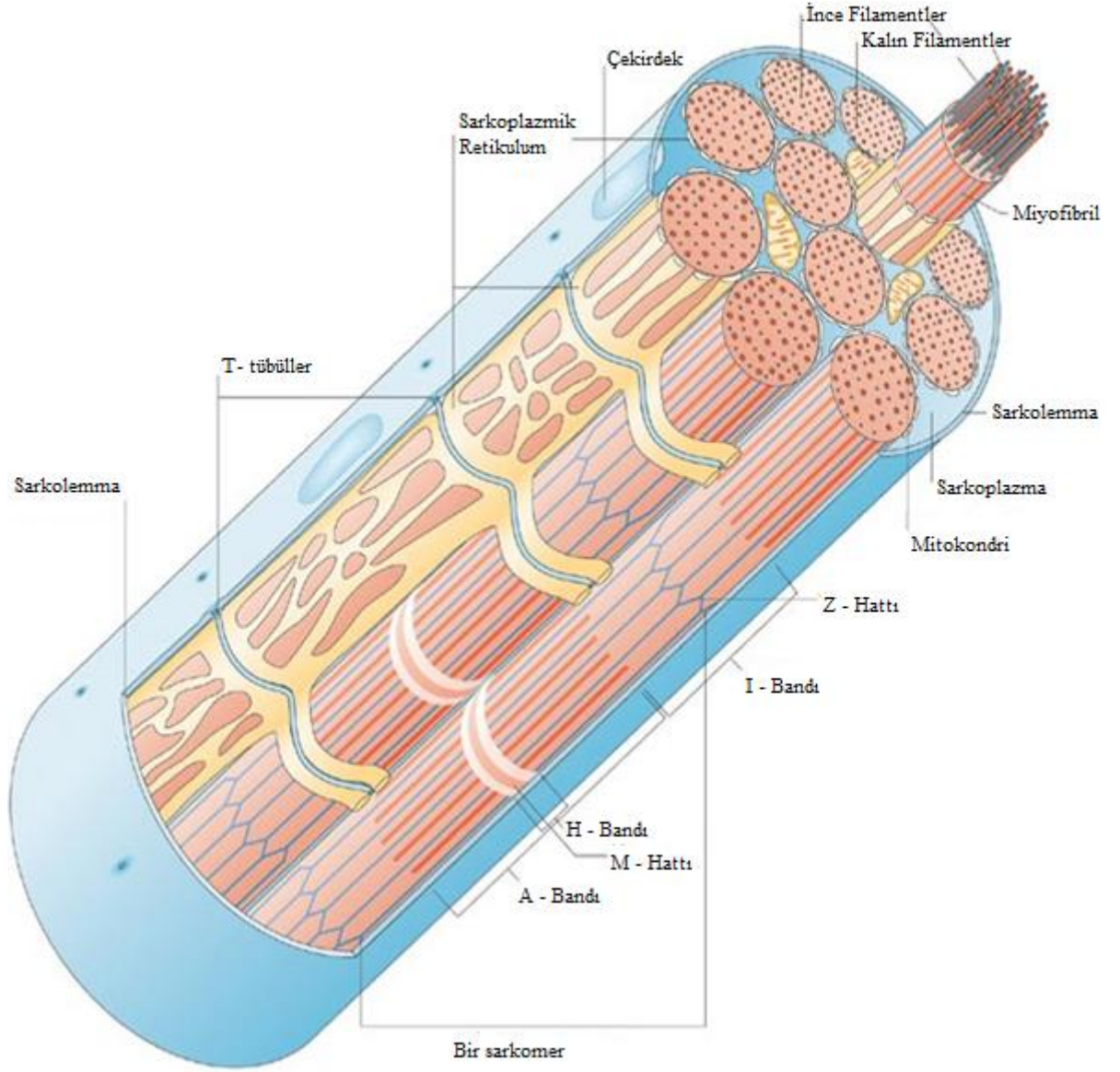
Kasların büyüklükleri ve şekli oldukça farklıdır. Yetişkinlerde 2 cm' den 61 cm' e kadar uzunlukta olabilirler.

Kasın kemiğe tutunma yerlerindeki sabit noktaya genellikle orijin (başlangıç), hareketli noktaya ise insertio (sonlanış) denir.⁴⁸

Kas % 75 su, % 20 protein ve geriye kalan % 5 inorganik tuzlar, yüksek enerjili fosfatlar, üre ve laktik asit gibi maddelerden, kalsiyum, magnezyum ve fosfor gibi minerallerden, enzim ve pigmentler, sodyum, potasyum ve klor iyonları, aminoasit, yağ ve karbonhidratlardan oluşur. En önemli kas proteinleri miyozin, aktin, troponin ve tropomiyozindir. Bu proteinler kasın toplam protein içeriğinin sırasıyla % 52, % 23, % 15'ini oluştururlar.⁵⁰

Herbir miyofibril (kas lifi), miyofilament adı verilen protein liflerinden oluşur.

Kas dokusundan bir parça alınıp incelendiğinde; kas lifi boyunca açık (I bandı) ve koyu (A bandı) bandlar halinde çizgilenmeler gösterdiği görülür. A bandının açık renkte görülen orta kısmına "H Bandı" ve "H bandının" ortasına da "M Bandı" adı verilir⁵⁰ (Şekil 2.4.).⁴⁹



Şekil 2.4. İskelet kas bantları

b. İskelet Kas Lifi Tipleri

İskelet kasları farklı metabolik ve fonksiyonel özellikler sahip kas liflerinin bir araya gelmesinden oluşmuştur. İskelet kas lifleri gelişimi 5. ayında histokimyasal olarak farklılaşmaya başlar. Gebeliğin 15. ve 20. haftaları arasında bütün miyotüpler ve miyofibriller yüksek adenozin trifosfataz (ATP-az) ve oksidatif enzim aktivitesine sahiptir. Gebeliğin 20. haftasından itibaren liflerin yaklaşık %10'u daha geniş çaptadır, ayrıca yüksek oksidatif enzim aktivitesine ve azalmış ATP-az aktivitesine sahiptir.^{51,59}

İskelet kas lifleri morfolojik, fizyolojik ve histokimyasal özelliklerine göre birbirlerinden ayrılır. Morfolojik olarak kas lifleri çap ve renk bakımından farklılıklar gösterir. Beyaz kas lifleri kalın, kırmızılar ise, ince çaplıdır.^{52,56,57,59,63}

Lif tipleri miyoglobin ve mitokondri içeriğine göre de farklılık gösterir. Kırmızı lifler çok miktarda miyoglobin, sitokrom ve mitokondrion içeren küçük liflerdir. Beyaz lifler daha az miyoglobin, sitokrom ve mitokondri içeren büyük liflerdir. Orta tip lifler ise pigment içeriği ve mitokondrion miktarı bakımından bu iki lif tipinin arasında olan orta boyuttaki liflerdir.^{46,61,64}

Damar zenginliği bakımından da iskelet kası lifleri birbirinden farklıdır. Beyaz kas liflerinin etrafında az sayıda kapiller damar bulunmasına karşılık, kırmızı kas lifleri kapillerden çok zengindir. Enine kesitlerde, her bir beyaz kas lifinin etrafında sadece 1-2 adet, kırmızı kas liflerinin etrafında ise 3 veya 5 adet kapiller damar bulunduğu görülür. Kas lifleri arasında farklılıklardan birisi de Z bandı yapısıdır. Z bandı, kırmızı kas liflerinde, daha kalın ve daha düzensizdir.⁵³

Fizyolojik olarak kas lifleri, twitch lifler ve tonik lifler olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

Twitch özellikteki bir kas lifine tek bir uyarı geldiğinde kas lifinde aksiyon potansiyel şekillenir ve lif kontraksiyon yapar. Tonik liflerin kontraksiyon yapabilmeleri için seri halde uyarım gerekir, kontraksiyonları da twitch liflere göre daha uzun zaman alır. Tonik kas lifleri memelilerde ender olarak bulunur. Twitch lifler kontraksiyon hızına göre; slow-twitch ve fast-twitch olmak üzere iki gruba ayrılır. Kırmızı lifler, slow-twitch motor üniteler yaparlar. Kırmızı liflerde bulunan çok miktardaki mitokondri güçlü süksinik dehidrogenaz ve nikotinamid adenin dinucleotid tetrazolium (NADH-TR) histokimyasal boyama reaksiyonları ile ilişkilidir. Enerji için daha çok lipitler kullanırlar ve enerji üretimi aerobik yolla olur. Lipitler sarkoplazmadan

mitokondrilere yağ asidi düzeyinde girerek, enzimler tarafından aerobik yolla parçalanırlar. Bu tip kaslar, yorulmaksızın uzun süre kısıp gevşeyebilirler. Memeli ekstremite kasları, insanların uzun sırt kasları⁵⁴ ve göçmen kuşların göğüs kasları kırmızı lif tipindedir. Beyaz lifler, fast-twitch motor üniteler yaparlar. Yüksek oranda miyoglobin içerirler, az miktarda sitokrom içerirler ve bu nedenle az sayıda mitokondriye sahiptirler. Bunlar enerjiyi, daha çok sitozolde glikojeni aerobik yolla piruvata, piruvatı da anaerobik yolla laktoza parçalayarak elde ederler. Beyaz kaslar, güçlü fakat kısa süreli kontraksiyonlar yaparlar. Tavuğun göğüs kasları ve insan gözünün ekstraoküler kasları beyaz liflerden oluşmudur⁶²(Tablo 2.2.).⁵⁰

Tablo 2.2. Kas lifi sınıflandırılması ve özellikleri

A. Sınıflandırma Sistemi			
1. Dubutwitz ve Brooke	Tip I	Tip II a	Tip II b
2. Peter ve arkadaşları	Yavaş oksidatif (SO)	Hızlı, oksidatif, glikolitik (FOG)	Hızlı Glikolitik (FG)
3. Eski sistemler	Kırmızı, Yavaş kasılan (ST)	Beyaz, Hızlı kasılan (FT)	
B. Özellikleri			
1. Kasılma hızı	Yavaş	Hızlı	Hızlı
2. Kasılma kuvveti	Düşük	Yüksek	Yüksek
3. Yorulma hızı	Geç yorulur	Yorulur	Çabuk Yorulur
4. Aerobik kapasite	Yüksek	Orta	Düşük
5. Anaerobik kapasite	Düşük	Orta	Yüksek
6. Lif büyüklüğü	Küçük	Büyük	Çok büyük
7. Kılcal damar yoğunluğu	Yüksek	Yüksek	Düşük

2.3.3. İskelet Kas Kasılması: Kayan Filamentler Teorisi

Kayan filamentler teorisinin dayandığı mekanik ve fizyolojik olaylar şu şekilde açıklanabilir; Motor sinir asetilkolin (Ach) salgılar. Ca⁺⁺ sarkoplazmik retikulumdan

serbest bırakılır. Serbest bırakılan Ca^{++} aktin filamenti üzerinde bulunan troponin'e bağlanır ve troponin tropomiyozini çekerek aktin filamentinin aktif bölgelerini açığa çıkarır. Bu durum da miyozin başlarının aktin filamentine bağlanmasına izin verir.

- Dinlenmede myozin ve aktin birbiriyle ilişkili değildir.
- Kalsiyum troponinle birleşerek troponin-tropomiyozin kompleksinin kapattığı aktif bölgenin açılmasına sebep olur, miyozin aktif bölge ile birleşir.
- ATP nin parçalanmasıyla açığa çıkan enerji Z çizgisinin ortaya çekilmesini sağlar.
- ATP yeniden sentezlenerek çapraz köprü bası yeni bir bölgeye bağlanır.

Gevşeme sırasında yukarıdaki olayların tersi meydana gelir.⁵⁰

Kimyasal olarak kasın kasılması ise kısaca şöyle özetlenebilir: Kas aktif duruma geçtiğinde glikojen depoları boşalır, oksijen kullanımı ile CO_2 açığa çıkar. Kas glikojeni prüvik aside parçalanırken yüksek enerjili ATP moleküllerinde depolu enerji açığa çıkar. Prüvik asidin tekrar oksitlenmesi ile sitrik asit çevriminde CO_2 ve H_2O ile yeni ATP molekülleri oluşur. Oksijen yetersizliği durumunda ise prüvik asitten anaerobik reaksiyonla laktik asit üretilir ve yeni enerji açığa çıkar. Motor sinirden motor uç plakalarına uyarı geldiğinde asetilkolin salınarak kas uyarılır.^{32,46,58}

A. Kas Kasılma Çeşitleri

Kas, kasılma yeteneğinde olan bir dokudur ve bu kasılma bir seri sinir uyarısı ile oluşur. Kas tamamen veya kısmen kasılabilir ve buna göre de maksimum ya da daha az kuvvet oluşturabilir. Kas çeşitli şekillerde kontraksiyon oluşturabilir.

İzotonik Kasılma

Sözcük anlamı olarak gerimin değişmediği bir kasılmayı tanımlar. İzotonik kasılma dinamik bir kasılma şeklidir. Çoğu kez konsantrik kasılma ile eş anlamlı kullanılmakla beraber, konsantrik ve eksantrik olarak sınıflandırılabilir.⁴⁷

a) Konsantrik Kasılma: Kısalarak oluşan bir kasılmadır ve bir hareket söz konusudur, mekanik bir iş yapılır. Elimize aldığımız bir ağırlıkla dirsek eklemimizi fleksiyona getirdiğimiz sırada dirsek bölgesini önden kat eden m.biceps brachii konsantrik kasılmaktadır. Kasın boyunda bir kısalma olmuş, aynı zamanda da ön kol üst kola doğru hareket etmiştir.⁴⁷

b) Eksantrik Kasılma: Konsantrik kasılmanın tersine kas boyunda uzamanın olduğu bir kasılma şeklidir. Burada kastedilen uzama, daha önce kısalmış bir kasın uzamasıdır. Negatif bir mekanik iş söz konusudur.⁴⁷

İzometrik Kasılma

Statik bir kasılmadır. Kasın boyunda bir değişiklik olmaksızın gerimin de artış vardır.

Herhangi bir hareket söz konusu değildir.⁴⁷

İzokinetik Kasılma

Yukarıdaki kasılma türlerine ek olarak 1960 yılında Amerikalı biyomekanikçi Perine ve arkadaşları tarafından izokinetik kasılma tanımlanmıştır. İzokinetik kasılmada tüm hareket genişliği içinde sabit bir hız ve en üst gerilme sağlanır.⁴⁷

2.3.4. Kas Hasarları

Şiddetli bir egzersiz sonucu özellikle de bir egzersiz eğitimi programının başlangıç evresinde, kasların kuvvetle gerildiği ve uzadığı uzun süreli yürüyüş veya yokuş aşağı koşma gibi (egzentrik kas kasılması) aktiviteler sonucunda, kaslar sertleşir ve ağırlı bir dönem ortaya çıkar.⁶⁵ Ağrı yavaşça gelişir ve 24-48 saat içinde pik yapar.⁶⁶ Bu ağrıya yol açan primer faktör, ödem ve zorlanmaya bağlı olarak hasarlanan kas hücrelerindeki yangıdır. En yaygın yangı bölgesi, myotendinous bağlantıların

yakınındaki bölgelerdir. Hızlı tip II motor üniteleri, tip I motor ünitelere göre daha fazla etkilenmektedir; çünkü kasılma esnasında geniş hücrelerde maksimal gücü oluşturan yüklenme tip I kaslarına nazaran % 60 daha fazladır. Daha fazla zorlanan bu kaslarda hasarlanan sarkomerlerin iyileşmesi de daha yavaş olur.⁶⁶

Uzamış egzersiz, kas hücrelerinde artmış oksijen tüketimi nedeniyle mitokondrial elektron transport zincirinden serbest oksijen radikali (ROS) üretimine neden olur. Son zamanlarda bazı çalışmalar yangının, sadece oksidatif stresin yol açtığı lipid, protein, DNA gibi hücre komponentlerinin direkt oksidasyonu ile değil; bu oksidasyonun inflamasyon regülatörü olarak rol oynaması ile oluştuğunu göstermektedir.⁶⁷ Oksidatif stres; sitokinler, kemokinler ve adhezyon molekülleri gibi yangısal mediatörleri düzenleyen bazı redoks sensitif transkripsiyon faktörlerinin nükleusa translokasyonuna neden olmaktadır. Bu tetiklemeye yanıt olarak, bu mediatörleri eksprese eden fagositler dokuya infiltre olur ve burada proteolizis, ultra yapısal hasar ve oksidatif yaralanmalara yol açar. Aynı zamanda egzersiz süresince iskemi-reperfüzyon süreçleri üzerinden ksantin oksidaz (XO) aktive edilir ve bu da kasılan kasın kapiller endoteliumunda ROS üretimini artırır.⁶⁸

Vücudun alışık olmadığı şiddetli bir egzersizi takiben kas ağrısına da yol açan bu hasarlanma, sarkomerlerin yapısal hasarı, desmin ve myofilament ağının bozulması, Z bantlarının yarılması ve artmış intramusküler basınç ile ilişkilidir. Bu süreçte yangısal faktörler, proteazlar ve proteozom kompleksleri aktive olur ve bölgede protein yıkımı artar. Ancak bu mikro hasar, adaptif tamir süreçlerini de uyarır. Bu nedenle yeni düzenlemede (rejenerasyonda) sarkomerler daha güçlü ve mekanik strese daha dayanıklı olarak gelişir. Sonuç olarak kasa aynı seviyede yeni yüklemeler yapıldığında, giderek maksimal güç üretimi veya inflamasyon düzeylerinde azalma gerçekleşecek ve kas ağrısı da daha düşük şiddette olacaktır.⁶⁹

Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, 90 dakika boyunca 18 m/dakika hızda ‘treadmil’ koşusundan hemen sonra, Z çizgilerinin genişlemiş ve/veya uzamış olduğu, mitokondrinin hafifçe şiştiği ve mitokondri kristallarının kaybolduğu gösterilmiştir. Egzersizden 24 saat sonra incelenen kaslarda ise, yukarıda bahsedilen ultrayapısal hasarın daha şiddetlendiği, mitokondri matriksi içerisinde elektron dansitesinin azaldığı ve açık alanlar gelişmeye başladığı saptanmıştır. Bu hasarlar egzersizden 48 saat sonra azalmaya ve egzersizden 72 saat sonra ise tamir edilmeye başlanmıştır.⁷⁰

Ağır bir egzersizden birkaç saat sonra, bağışıklık sistemi direkt stres hormonlarının etkisi ile adaptif ve güçlü bir yanıt oluşturmakta; kas hasarı ve inflamasyonu, sitokinler gibi bazı bağışıklık faktörlerinin salınımına neden olmaktadır.⁷¹ Egzersiz boyunca bu sitokinlerin salınımını uyaran çeşitli faktörler; intestinal sistemden egzersiz boyunca gerçekleşen endotoksin kaçağı (lipopolisakkaridler), katekolaminlerin ve kortizolün yükselmesi, vücut sıcaklığı artışı, glikojen açığı ve diğer metabolik ihtiyaçlar, oksidatif stres ve kas hasarı olarak ifade edilmiştir.⁷²

a. Kas Hasarının Tespitinde Kullanılan Enzim Yapıları

İskelet ve kalp kası hasarını tespiti için yapılan çalışmalarda kullanılan yapılar; batsa kreatin kinaz (CK) ve alt izoformları, miyogloblin, aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), beyin natriüretik peptid (BNP), atrial natriüretik peptid (ANP), karbonik anhidraz, troponin ve kas yapı proteinleri yaygın olarak kullanılan yapılardır. Bu yapılardan en önemlisi ve en çok kullanılanı CK dir.⁶²

Kreatin kinaz 2 alt ünitelerden oluşan bir dimerdir. Monomerler B (Brain=Beyin) ve M (Muscle=Kas) harfleri ile tanımlanmaktadır. Enzimin dimer şekli aktiftir. Monomerler üç farklı şekilde bağlanarak farklı kreatin kinaz izoenzimlerini oluşturur.⁸² Bu izoenzimler CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2), CK-MM (CK-3)’tür.^{83,84}

CK-BB (CK-1) beyin, prostat, kalın barsak, akciğer, mesane, uterus, plasenta ve tiroid bezinde fazla miktarda bulunmaktadır. CK-MM (CK-3) daha çok iskelet ve kalp kaslarında bulunmaktadır. CK-MB (CK-2) farklı derecelerde kalp kasında (CK aktivitesinin % 16-24'ü) ve iskelet kasında (%5'den az) bulunur.⁸³ Ayrıca CK-MB formu ince bağırsaklar, dil, diyaframa, uterus ve prostat bezinde de küçük oranlarda bulunur.⁸⁴ Serumda CK-MB aktivitesinin varlığı her zaman miyokard hasarını göstermez. Bir çok yöntem, sağlıklı kişilerde de CK-MB'yi saptayacak kadar hassastır. Ayrıca CK-MB miyokard dışındaki dokulardan da kaynaklanabilir. İltihabi ve dejeneratif kas hastalıkları, travmatik lezyonlar, kardioversiyon, kardiyak kateterizasyon, cerrahi olaylar, zehirlenmeler, hipotiroidi, akut psikozda ve kadınlarda doğumdan hemen sonra % 6'dan düşük CK-MB aktivitesi tayin edilebilir. Bu nedenle miyokard hasarı tanısı klinik bulgulara, CK-MB aktivitesindeki yükselmenin derecesine ve paternine bakarak konmalıdır. CK-MB total CK aktivitesinin % 5-6'sından düşükse miyokard hasarı düşünülemez.^{78,79,85}

Aynı zamanda CK kasılma veya taşıma sistemlerindeki ATP yenilenmesini sağlayan bir enzimdir. CK kas hücresinde fizyolojik bakımdan fonksiyonel hale gelir. Kasın her kontraksiyon döngüsünde kreatin fosfat kullanılarak ATP oluşur. Bu sonuç kasın ATP düzeyini sabit tutar. Geri dönüşlü olan bu reaksiyonda CK katalizör görevi görür.⁷³

LDH, CK enzimi gibi kalp dışında böbrekler, eritrositler, beyin, mide ve iskelet kasında yaygındır. LDH'nin 5 izoenzimi vardır, bunlardan LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri miyokard iskemisi tanısında kullanılır. LDH-1 enzimi miyokard infarktüsünde ve lösemi gibi durumlarda yükselir. LDH-2 iskelet kası hariç vücudun diğer bütün dokularından ama en belirgin olarak kalpten salınır.⁸⁷

Serum total LDH aktivitesi göğüs ağrısı başladıktan 8-12 saat sonra yükselir, 24-48 saat sonra tepe değerine ulaşır, yedi gün veya daha uzun süre yüksek kalır. Aktivitedeki artış genellikle referans değerinin üst sınırının 3-4 katı olmakla birlikte 10 katı kadar da olabilir. LDH-1 izoenzimi kalp kasına daha spesifik olduğundan tanı koymada daha yararlıdır.⁸¹ LDH-1 / LDH-2 oranı 1'den büyük ise miyokard nekrozunu gösterir.⁷⁹ Normalde serumda LDH-2, LDH-1'den daha fazla miktarda bulunur. Miyokard infarktüsü durumunda ise LDH-1, LDH-2'den daha fazla yükselir. Bu durum 7-10 gün içinde normale döner.⁸⁸

b. Kas Hasarı ve Enzim Aktiviteleri

Plazma CK aktivitesi kas yaralanmalarında, akut miyokard enfarktüsü sonrasında ve proteinlerin enerji metabolizması olarak kullanıldığında artmaktadır. Bunların yanında egzersize bağlı kas hasarı olduğunda plazma ve serumda hücre içi enzim olan CK'nın aktivitesi artar.⁷⁵ CK'nın en aktif olduğu yer iskelet kasıdır. Egzersizin sebep olduğu kas hasarında CK aktivitesi cinsiyet, yaş, egzersizin tipi gibi değişkenlerden etkilenirken farklı ırklara mensup kişilerde farklı miktarda ortaya çıktığı bilinmektedir. Egzersizden sonra artan CK'nın pik zamanı egzersizin türüne, şiddetine ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Düşük ve orta seviyedeki egzersizin 24 saatte enzim seviyesinde değişiklik yapmadığı, ağır seviyedeki egzersizde ise yüksek seviyede tespit edildiği bildirilmektedir.^{74,77}

Bunun yanında CK'nın Tip II liflerinde Tip I liflerine oranla daha fazla aktivasyon gösterebileceği bildirilmektedir.^{75,77} Nitekim sarkomerlerin birbirine bağlantı özellikleri bakımından Tip I ve Tip II lifleri farklılıklar göstermektedir. Tip I lifleri 5 kat M bandına sahipken Tip IIB 3 güçlü M bandı bağlantısına, Tip IIA3 güçlü M bandı bağlantısına ve her iki tarafa zayıf bir bağlantıya sahiptir. Tip IIC ve Tip II ise tek M bandı bağlantısına sahiptirler. Bu oranlar Z bandıyla ilişkilidir.⁷⁶ Egzersizdeki kas

hasarının da Z bandındaki kopmalardan ileri geldiği düşünülürse kas lif tipleriyle egzersize yüksek CK enzimi cevabının bir ilişkisi olduğu söylenebilir.⁷⁴

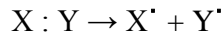
Hasarın derecesinin aynı egzersizde kişiden kişiye değişmesinin, kimilerinde çok yüksek, kimilerinde ise düşük hasar meydana gelmesinin tatmin edici bir açıklaması yoktur, ancak kas lif tipi oranı ile ilişkisi olduğu düşünülebilir. Kas lif tiplerinin M bağlantılarında farklılık olduğu, M bağlantısının da Z bandıyla ilişkili olduğu hasarın da Z bandındaki kopmalardan meydana geldiği düşünülürse aynı türdeki egzersizin kas lif tiplerinde farklı boyutlarda hasar meydana getirmesinin lif tiplerinin morfolojik yapısından kaynaklandığı ileri sürülebilir.⁷⁴

2.4. Serbest Radikaller

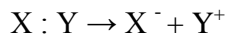
Dış yörüngelerinde en az bir adet eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküle serbest radikal denir. Serbest radikaller oldukça reaktiftir, elektron çiftlemek için diğer moleküller ile reaksiyona girme eğilimindedirler.⁸⁹

Serbest Radikaller üç yolla meydana gelirler:⁹⁰

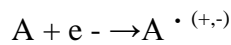
- 1- Kovalent bağ içeren normal bir molekülün homolitik yıkımı sonuçları oluştururlar. Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır.



- 2- Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik bölünmesi ile oluştururlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



- 3- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluştururlar.



2.4.1. Serbest Radikal Türleri

Serbest radikalleri, oksijen merkezli ve oksijen merkezli olmayan serbest radikaller olarak sınıflandırmak mümkündür.⁹¹ Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü olan maddeler oksijenin kendisi süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir. Bunlardan ilk dördünün çeşitli reaksiyonları sonucu hidroksil radikali meydana gelir. Geçiş metalleri de, radikal olmamakla beraber katalizör etkisine sahip olmaları nedeniyle radikal oluşumunda önemlidirler. Hidrojen peroksit (H₂O₂) çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz.⁹² Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu oksidan moleküllere "reaktif oksijen türleri (ROS)" veya "reaktif oksijen partikülleri (ROP)" de denilmektedir.⁹³

Reaktif Oksijen Türleri (ROS):

1-Radikaller

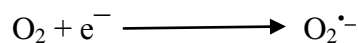
- Süperoksit radikal (O₂^{•-})
- Hidroksil radikal (OH[•])
- Alkoksil Radikal (LO[•])
- Peroksil radikal (LOO[•])
- Nitrik Oksit Radikali (NO[•])

2-Radikal Olmayanlar

- Hidrojen peroksit (H₂O₂)
- Lipit hidroperoksit (LOOH)
- Hipoklorik asit (HOCl)
- Singlet oksijen (¹O₂)

a. Süperoksit Radikali (O₂^{•-})

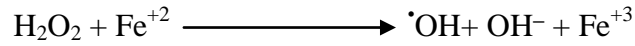
Süperoksit radikali, oksijenden kaynaklanan tüm radikaller içinde en çok ve en kolay oluşandır. Oksijenin suya indirgenmesi sırasında ilk meydana gelen radikaldır.⁹⁴ Oksijenin tek bir elektrona indirgenmesi ile süperoksit radikali oluşur.



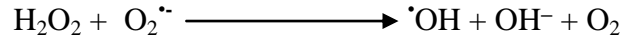
b. Hidroksil radikali (OH[•])

Süperoksit radikali ve H₂O₂'ten meydana gelen en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikalidir. Önemli iki kaynağı vardır. Birincisi; Hidrojen peroksidin geçiş metalleri varlığında indirgenmesi (Fenton Reaksiyonu) ikincisi; hidrojen peroksidin süperoksit radikali ile reaksiyonu sonucu (Haber-Weiss Reaksiyonu)'dur.⁹⁵

Fenton reaksiyonu;



Haber-Weiss reaksiyonu;

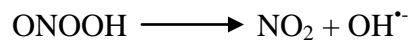
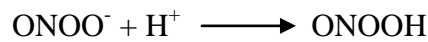
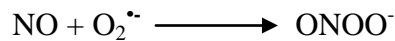


c. Alkoksil (LO[•]) ve Peroksil (LOO[•]) Radikali

Peroksil, poliansatüre yağ asitleri gibi çoklu doymamış yağ asitlerinin oksijen radikalleri tarafında etkilenmesi sonucu meydana gelen bir radikaldir. Serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu ayrıca karbon merkezli radikaller olan, alkoksil radikalleri ve tiyol radikalleri gibi önemli serbest radikaller de meydana gelirler.⁹⁶

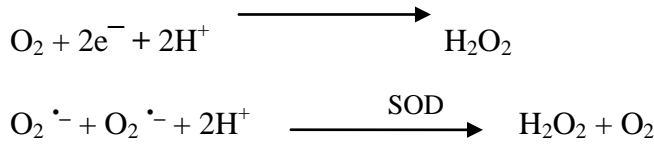
d. Nitrik Oksit Radikali (NO[•])

Nitrik oksit (NO[•]) dış yörüngesinde eşlenmemiş elektron taşıdığı için bir serbest radikaldir. Bu lipofilik serbest radikal, damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile L-arjininden sentezlenir. Nitrik oksit fizyolojik süreçlerde önemli ve çift yönlü bir role sahip serbest radikaldir. NO, oluşmuş olan ROS'ları ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOOH) oluşturmakta ve bunun da ileri dekompozisyonu ile OH[•] radikali oluşumuna yol açmaktadır.⁹⁹



e. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksitin eşlenmemiş elektronu yoktur. Bu nedenle serbest radikal değildir. Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit meydana gelir. Peroksit molekülü de iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi oluşturur.⁹⁷ Hidrojen peroksit moleküler oksijenin iki elektron indirgemesi veya süperoksit dismutaz (SOD) ile enzimatik olarak gerçekleşir.



f. Hipoklorik asit (HOCl)

Enzimatik olarak nötrofil ve makrofajlar tarafından üretilir. Nötrofiller, içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığı ile süperoksidin dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan hipokloröz asit (HOCl)'e dönüştürür.⁹⁸



g. Singlet oksijen (¹O₂)

Singlet oksijen, ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal değildir. Oksijenin eşleşmemiş elektronlarından birinin verilen enerji sonucu bulunduğu orbitalden başka bir orbitale veya kendi spininin ters yönüne yer değiştirmesi ile oluşur. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi, radikal reaksiyonların başlamasına da sebep olur. Yarılanma ömrü kısadır. Delta (1Δg O₂) ve sigma (1Σg O₂) olmak üzere iki tipi vardır. Sigma formunun enerjisi çok yüksektir ve hızla 1Δg O₂'e

dönüşür. Singlet oksijen *in vivo* ortamda sitokrom P450, endoperoksit sentetaz ve myeloperoksidaz reaksiyonları ile oluştuğu gibi iyonize radyasyonla da oluşabilir.⁹²

2.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri

a. Lipid Yapılara Etkileri

Tüm biyomoleküller içinde serbest radikallerden en fazla etkilenen yapı lipitlerdir. Membranlarda bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle çok çabuk reaksiyona girerler. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipit peroksidasyon olarak bilinir. Lipit peroksidasyon çok zararlı bir reaksiyondur; çünkü kendi kendini devam ettiren bir zincir reaksiyonu şeklinde devam eder. Lipit peroksidasyon sırasında, karbon bağlarının kopması ile aldehid yapısında yıkım ürünleri ortaya çıkmaktadır. Bu sitotoksik metabolitler, malondialdehid (MDA) gibi alkalenler, 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi hidroksialkalenlerdir. Malondialdehid sınıfından olan tiobarbitik asid ile reaksiyon veren maddeler (TBARS), lipit peroksidasyonunun en duyarlı göstergelerinden biridir.¹⁰⁰

Hücrelerde hidroksil radikal hasarının etkilerini ölçmek için kullanılan en yaygın yöntemlerden biri, MDA'yı tespit etmek için kullanılan tiobarbitürik asit testidir. MDA, hidroksil radikallerinin doymamış yağ asit zincirlerine etki etmesiyle meydana gelir ve tiobarbitürik asit eklenerek ısıtıldığında pembe renge dönüşür.^{90,101}

b. Proteinlere Etkisi

Proteinlerin içerdikleri aminoasitlerin oksidasyona duyarlılıkları farklı olmakla birlikte sistin, sistein, tirozin, triptofan, histidin, metionin ve lizin kalıntılarının hassasiyetinin yüksek olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit radikalının bu aminoasitlerle daha yavaş bir reaksiyon verdiği ancak •OH, H₂O₂, hipokloröz asitlerin daha hızlı oksidan etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu nedenle, mikrosirkülasyonda

oluşan ROS proteinlerin, enzimlerin modifikasyonuna ve hücre fonksiyonlarının değişmesine neden olur. Sonuçta, Ca^{++} ATP-az, Na^+/K^+ ATP-az inaktivasyonuna ve glutamin sentetaz, piruvat kinaz, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz, alkol dehidrogenaz ve a1 proteinaz inhibitörlerinin inhibisyonuna yol açar.^{102,103}

c. Karbonhidratlara Etkisi

Serbest radikaller glukoz ve diğer monosakkaritleri de hasara uğratabilirler. Hidroksil radikallerinin glikoza etki etmesi sonucu peroksit radikalleri oluşmaktadır. Ayrıca glikoz, aldehit grubu içermesi nedeniyle toksik etki yapabilmektedir. Aldehitler reaktif maddelerdir ve proteinler ile DNA'ya bağlanarak enzimatik olmayan glikasyonlara yol açarlar. Glikasyon reaksiyonu glikoz seviyeleri yükseldiğinde daha kolay oluşur ve diabetli hastaların bazı proteinlerinde saptanabilir.^{90,104} Glikasyon ürünlerinin serbest radikallerle oksidasyonu sonucu ileri glikasyon son ürünleri oluşur. Glikasyon son ürünleri birikimi doku hasarına neden olur. Kollajen dokuda birikmesi elastikiyet kaybına ve böbrekte bazal membran hasarına neden olabilir.⁹⁰

d. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

Radyasyon ve bazı kimyasal maddeler gibi dış faktörler yanında; serbest oksijen radikalleri gibi iç etkenler de DNA hasarlanmasına neden olabilir.¹⁰⁶ Mitokondriyal DNA hasarı pek çok nedenle en fazla ilgiyi görmüştür; 1- Mitokondri serbest oksijen radikalleri açısından önemli bir kaynak olduğu için, DNA bu radikallere yüksek oranda maruz kalır. 2- Mitokondri DNA tamir işlemleri açısından fakirdir. 3- Mitokondri DNA'sı pek çok kimyasal karsinojenin tercih ettiği hedefdir.¹⁰⁵ Başta hidroksil radikali olmak üzere serbest radikallerin etkisi, büyük oranda nükleik asit bazlarının modifikasyonu ve DNA zincirinin kırılması şeklinde görülür.

2.5. Serbest Radikallere Karşı Antioksidan Savunma

Okside olabilen bir maddenin oksidasyonunu geciktiren ya da önleyebilen maddelere antioksidan ve bu olaya da antioksidan savunma denir.¹⁰⁷ Organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli bir düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz kalırsa, oksidan moleküller organizmanın yapı taşları olan protein, lipit, karbonhidrat, nükleik asit ve yararlı enzimleri hasara uğratırlar.¹⁰⁸

Antioksidan savunma; radikal metabolit üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre haraplanmasının onarılması, sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin artırılması olarak ayrımlanan beş değişik blokta yürür. Antioksidanlar; intrasellüler ve ekstrasellüler yada endojen ve eksojen antioksidanlar olmak üzere iki grupta incelenirler.¹⁰⁹

2.5.1. Endojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki şekilde incelenirler.¹¹⁰

a. Enzimatik Antioksidanlar

Oksidasyona karşı savunmada önemli rol oynayan enzimatik antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon S-transferaz (GST) ve mitokondriyal sitokrom oksidaz (Mit-STO) yer almaktadır.

- SOD: Süperoksit (O_2^-) radikalini katalitik olarak uzaklaştırır.
- CAT: Yüksek konsantrasyonlardaki H_2O_2 'yi ortadan kaldırır.

- GSH-Px: H_2O_2 düzeyi düşük miktarda ise GSH-Px tarafından katalizlenir. Ayrıca organik hidroperoksitleri ortamdaki uzaklaştırır.
- Mit-STO: Oksijen taşıma zinciri içinde suya indirgenirken elektron kaçaklarını önleyerek O_2^- , H_2O_2 , $^{\cdot}OH$ salınımını engeller.
- GR: İndirgenmiş glutatyonun yüksek seviyelerde tutulması için önemlidir. Prüdin nükleotid içeren flavo enzimdir.
- GST: Toksik metabolitlerle GSH'nin konjugasyonunu katalizleyen GST enzimi toksik metabolitlerin detoksifikasyonuna yol açan bir enzimdir.¹¹¹

b. Enzim Olmayan Antioksidanlar

Endojen antioksidanların en bilinenleri olarakta; glutatyon, ürat,seruloplazmin, bilirubin, albumin, transferin, hemoglobin vs. sayılabilir.¹¹⁰

- Glutatyon (GSH): GPx için substrat olup tek oksijen, OH, H_2O_2 ve lipid peroksitlerin ortadan kaldırılmasında etkilidir.
- Transferrin: Her bir molekül başına iki adet Fe^{+3} bağlar.
- Albumin: Bakır ve Hem'i bağlar.
- Seruloplazmin: Ferroksidaz aktivitesini gösterir. Bakır'ın yeniden oksidasyonunda H_2O_2 'yi kullanır. O_2^- radikalini temizler.
- Bilirubin : Peroksil radikalini temizler ($< 0,09\mu\text{mol/L}$)
- Ürat : Radikal temizleyicisi ve metal bağlayıcısı ($0,08\mu\text{mol/L}$)
- Sistein : Serbest radikal ve hipoklorit toparlayıcısıdır.¹¹¹

2.5.2. Eksojen Antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar; askorbik asit (C vitamini), tokoferoller ve tokotrienoller (E vitamini), karotenoidler gibi besinle tüketilen antioksidanlardır . Bunların dışında eksojen olan ilaç ve sentetik antioksidanlar da bulunmaktadır¹¹²(Tablo 2.3.).¹¹³

Tablo 2.3. Antioksidan sistemler

<i>Süpürücü Antioksidanlar</i>	<i>Enzimatik Antioksidanlar</i>	<i>Sentetik Antioksidanlar</i>	<i>Koruyucu Antioksidanlar</i>
Askorbik asit	Katalaz	N-asetilsistein	Transferrin
α -Tokoferol	Süperoksit dismutaz	Allopurinol	Albumin
Tiyoller	Glutasyon peroksidaz	Probakol	Seruloplazmin
β -karoten	Paraoksonaz	Penisilamin	Ferritin
Ürik asit		Deferoksamin	
Flavonoidler		Butil-hidroksitoluen	
Ko-enzimQ			

2.6. Egzersiz ve Antioksidanlar

2.6.1. Düzenli Egzersiz ve Antioksidanlar

Yeterli şiddet ve sürede tekrarlanan egzersizlerin biriken etkilerinin sonucunda antioksidan adaptasyon gerçekleşir. Çok hafif egzersiz adaptasyon sağlamada başarısız olur, çünkü oluşan ROS antioksidan savunma sistemi tarafından yeterince elimine edilir. Özetle, aerobik antrenmanlar egzersizin neden olduğu oksidatif stresi baskılamakta ve antioksidan üretimini de uyarmaktadır.¹¹⁴

Düzenli antrenmanın, SOD ve GSH-Px gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırmak suretiyle oksidatif stresin zararlı etkilerini ortadan kaldırdığı gösterilmiş, bu upregülasyonun, antioksidan enzimlerin mitokondriyal biyosentezini uyaran serbest radikal miktarındaki artışın sonucu olduğu ileri sürülmüştür.¹¹⁵

Ayrıca antrenmanın neden olduğu antioksidan enzimlerdeki artışın kasa özel olduğu tespit edilmiş, yüksek ve orta şiddetteki antrenmanın ventrikül kasındaki SOD aktivitesini artırdığı belirtilmiştir.¹¹⁶

İki temel antioksidan enzim olan mitokondriyal SOD ve sitozolik GSH-Px aktivitesi antrenman yapan hayvanlarda yapmayanlara göre önemli ölçüde yüksek bulunmuş, CAT ve sitozolik SOD ise küçük bir farklılık gözlenmiştir.¹¹⁷

Hellsten ve arkadaşları yaptıkları çalışmada şiddete ilave olarak antrenman hacminin de antioksidan enzim aktivitelerinin adaptasyonunda önemli olduğunu göstermişlerdir. Sporcularda 90 günlük antioksidan takviyesinin submaksimal testten sonra lenfosit CAT aktivitesinde belirgin adaptasyona neden olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak antrenmanlı denekler sedanter bireylerden daha yüksek eritrosit antioksidan enzim aktivitesi göstermektedirler.¹¹Başlangıç antrenman durumu, antrenman protokolü ve sporcunun beslenme durumu gibi birçok faktörün de bazal eritrosit antioksidan enzim aktivitelerini etkilediği bilinmektedir.¹¹⁸

Egzersiz şekli lipit peroksidasyonunu etkileyen bir diğer faktör olabilir. Bisiklet ergometresi ile yapılan çalışmalarda saptanan lipit peroksidasyon düzeylerindeki artışın, yüzme egzersizindeki artıştan daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹¹⁹

Düzenli yapılan sportif yüklenmelerle bir adaptasyonun oluştuğu, antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı, inflamasyon eğiliminin ve serbest demir düzeylerinin azaldığı, DNA tamir mekanizmalarının indüklediği ve LDL'nin oksidasyona duyarlılığının azaldığı bulunmuştur.¹²⁰

Bir saatlik yüzme egzersizinin erkek sıçanlarda CAT seviyelerini karaciğerde % 462, kalpte % 302, böbrekte % 598 ve akciğerde % 253, dişi sıçanlarda ise karaciğerde % 436, kalpte % 251, böbrekte % 760 ve akciğerde % 271 artırdığı gösterilmiştir.¹²¹

Yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda lipit peroksidasyonunun ve GSH-Px aktivitesinin arttığı, ancak antioksidan supplementin oksidatif lipit hasarını önlediği bulunmuştur. Yine doymamış yağ asidi içeren diyetin yüzme egzersizinden sonra

sadece karaciğerdeki lipid peroksidasyonunu biraz arttırdığı, düzenli egzersiz yaptırılan sıçanların kaslarında (muhtemelen artan GSH seviyelerinden dolayı) bu artışın daha az olduğu görülmüştür.¹²²

2.7. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, oksidan öncülü hücresel ürünlerin, reaktif türleri inaktif hale getiren sistemin fizyolojik kapasitesini aştığı durum olarak tanımlanabilir.¹¹⁴ Yani oksidatif stres, aşırı ROS ve reaktif nitrojen türleri (RNS) üretimi, antioksidan savunmanın yetersizliği ya da her iki durumun birlikte bulunması ile oluşur.⁹⁰ Organizmaya ani ve aşırı miktarda oksijen girişinin artması; epinefrin ve diğer katekolaminlerin artışı, laktik asit, laktat dehidrogenaz, kreatinin fosfokinaz gibi litik enzim aktivitelerinin yükselmesi; egzersiz, gebelik, yaşlılık gibi fizyolojik haller; kimyasal çevre kirliliğinin yoğun olduğu ortamlarda uzun süre yaşam, yoğun stres, sigara ve alkol kullanımı, diyetle doymamış ve kolay peroksilenebilen yağların fazla miktarda bulunması, antioksidan savunma sistemi yetmezlikleri veya savunma duvarının aşılması gibi durumlarda hassas olan oksidan-antioksidan denge, oksidanlar lehine bozulabilir ki, bu da oksidatif stres oluşumuna neden olur.¹²³ Oksidan maddeler; hücre dışı matriksin yapısını, biyolojik membranları, DNA hasarı yaparak hücrenin genetik yapısını ve siliyer fonksiyonunu bozar, enzimatik olayları etkiler, sürfaktan aktivitesini azaltır mukus yapımı ve proteazların etkinliğini arttırarak oksidatif strese sebep olurlar. Oksidatif stres ve onu izleyen doku hasarı sonucunda kronik hastalıklar ve hücre ölümü meydana gelmektedir.¹²⁴

2.7.1. Düzenli Egzersiz ve Oksidatif Stres

Antrenmanın şiddetine, tipine ve kişinin antrenman öncesi durumuna bağlı olarak antrenman, oksidatif stres üzerinde pozitif veya negatif etkiler gösterebilir.

Dayanıklılık antrenmanlarının egzersizle oluşan oksidatif stresi ve kas hasarını azalttığı gösterilmiştir.¹²⁵ Yüksek şiddetteki dayanıklılık antrenmanının eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitelerini artırdığı ve tüketici egzersize cevap olarak nötrofillerden süperoksit üretimini azalttığı gösterilmiş, antioksidan savunmadaki bu upregülasyonun eritrosit membranında egzersizin neden olduğu lipit peroksidasyondaki azalma ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür.¹²⁶ Dayanıklılık antrenmanlarının GSH-Px gibi bazı antioksidan enzim aktivitelerini tekrar düzenleyerek eritrositlerde ağır akut egzersizin neden olduğu oksidatif stresi önlemek adına faydalı olabileceği gösterilmiştir.¹²⁷ Aerobik antrenmanlar egzersizin neden olduğu oksidatif stresi baskılamaya ilaveten antioksidan üretimini de uyarır.¹¹⁴

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.¹²⁸ Fiziksel egzersizin, sağlık üzerine birçok yararlı etkisi olduğu kabul edilmektedir,¹²⁹ buna karşın egzersiz sırasında serbest radikal üretimin arttığını ve kas, karaciğer, kan ve belki de diğer dokularda oksidatif hasarın meydana geldiğini gösteren kanıtlar vardır.^{129,130,131} Egzersiz sırasında meydana gelen en belirgin biyolojik değişim, oksijen tüketim oranının artmasıdır.¹³²

Reaktif oksijen türlerin üretimi, moleküler oksijen kullanan tüm yaşayan organizmalarda görülen bir olaydır.¹³³ Fiziksel egzersiz, genelde reaktif oksijen türlerine dönüşen metabolik ihtiyaçların artmasına neden olmaktadır. Fiziksel egzersiz sırasında, reaktif oksijen türlerin temel kaynağının aktif kas mitokondrilerinin olduğu düşünülmektedir.¹³⁴ Egzersiz sırasında ROS'un aşırı üretimi ciddi bir şekilde antioksidan savunmayı engelleyebilir ve hücrel hemeostasin değişmesine neden olabilir;^{135,136,137} böylece lipitleri, proteinleri ve nükleik asitleri etkileyen ve farklı

hücrel hasarlara neden olan oksidatif stresi başlatabilir.¹³⁴ Defalarca tekrarlanan uyarıdan dolayı çok iyi kontrol edilen aerobik antrenman, genleri aşırı uyarabilir ve böylece farklı antioksidan enzimlerin aktivitesini^{137,138} ve glutasyon durumunu arttırabilir. Bu artan aktivite, sonuç olarak egzersizin neden olduğu stresin büyüklüğünü azaltır ve egzersiz sırasında meydana gelen hücrel hasarı azaltabilir.¹³⁹ Düzenli egzersiz, akut egzersiz etkisiyle oluşan oksidatif stresi azaltmak için adaptasyona neden olabilir.

2.8. Alfa - Lipoik Asit (α -LA/ALA)

ALA fizyolojik sistemlerde bulunan, tiyol grubu içeren ve antioksidan aktivitesi olan önemli bir moleküldür.¹⁴⁰ Nispeten küçük bir moleküldür (MA: 206). Yükseltgenmiş formunda intramoleküler disülfid bağı oluşturan, disülfid türevi bir oktanoik asittir. ALA'nın okside olmuş ditiyolan halkası çevresel şartlara bağlı olarak moleküle yüksek bir indirgeme özelliği kazandırmaktadır. ALA ve DHLA (Dihidrolipoik Asit)'nın kimyasal reaktivitesini sağlayan da ditiyolan halkasıdır. Bu yapı ALA'yı bilinen tiyol içeren diğer biyomoleküller arasında özgün kılmaktadır.¹³

ALA insan diyetinde yeterli miktarda bulunmasına rağmen, *de novo* olarak mitokondride lipoik asid sentaz tarafından sentezlenmektedir. Hem lipid hem de sulu ortamda çözünür, kolayca emilir ve hücrelere taşınarak, DHLA'ya indirgenir. ALA hücreye girdikten sonra sitozolik enzimler olan GSH redüktaz ve tiyoredoksin redüktaz ve mitokondrial enzim E3 tarafından indirgenmektedir. ALA barsaktan emildikten sonra, çeşitli dokularda metabolik değişikliğe uğradıktan sonra salgılanır. Lipoat metabolizmasındaki katabolik süreç pentanoik asit yan zincirinin β -oksidasyonu üzerinden gerçekleşmektedir. ALA metaboliti olan 3 ketolipoat, serbest ALA'nın β -oksidasyonla salgılandığını göstermektedir.^{140,141}

Sitrik asit siklusundaki multienzim dehidrogenaz kompleksinin (piruvat dehidrogenaz ve α ketoglutarat dehidrogenaz) kofaktörüdür. ALA ekzojen verildiğinde serbest radikal temizleyici, metal şelasyon ve vitamin E, askorbik asit ve glutatyonun rejenerasyonu gibi antioksidan özellikler gösterir.¹⁴² DHLA'nın, ALA'ya göre antioksidan etkisi daha fazladır.¹⁴¹ ALA iki ayrı izomerik konfigürasyonu vardır. R formu doğal, S formu ise sentetiktir.¹⁴² Redükte DHLA ve okside ALA formlarının her ikisi de $\cdot\text{OH}$ 'i, HOCl ve $^1\text{O}_2$ doğrudan temizler, H_2O_2 ise redükler. ALA ve DHLA doğal olarak fizyolojik sistemlerde bulduklarından ideal terapotik antioksidan olduğu düşünülebilir. ALA, antioksidan etkiye ilaveten bazı metabolik yollarda enzim aktivitelerini de etkileyebilir. Hepatik mikrozomal enzimlerden sitokrom P450 redüktaz ile disülfid-tiol değişimi yoluyla P450 redüktazı inhibe edebilir. Nitrik oksit sentaz ile sitokrom P450 redüktaz homologdur. Bu yüzden ALA nitrik oksit sentazı da inhibe edebilir.¹⁴⁰

Dihidrolipoik asidin antioksidan etkisi kanıtlanmış olmasına rağmen özellikle demirin varlığında prooksidan etki gösterebilir. DHLA *in vitro* hem ferrik hem ferröz demir ile şelat oluşturur. Bu nedenle demirin oksidatif hasarını önler. Ancak ferritinden demirin ayrılmasını ve Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye dönüşümünü azaltarak oksidatif hasarı arttırabilir.¹⁴² ALA ve DHLA'in antioksidan ve prooksidan olarak fonksiyon gösterme yeteneği oksidan stresin tipi ve fizyolojik şartlar tarafından belirlenmektedir. Tiyol bileşikleri tarafından oluşturulan prooksidan etkilerin çoğu $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $\cdot\text{OH}$ oluşmasına bağlanmaktadır.¹⁴¹

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın tüm deneysel içerikli uygulamaları ve işlem basamakları Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 27.04.2011 tarih ve sayılı yazısında belirtilen Etik Kurul Raporunun 2011.2.1/13 nolu kararı ile onaylandı.

3.1. Kullanılan Deneysel Hayvanlar ve Gruplar

Bu çalışma için, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Entitüsü Müdürlüğü Deneysel Araştırma Merkezi Etik Kurulundan onay alınarak deneysel uygulamalara başlandı. Araştırmada Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma merkezinden temin edilen, yaklaşık 20-25 gr ağırlığında, 30 adet yetişkin *Swiss albino* cinsi dişi fare kullanıldı.

Uygulamalar süresince etik kurul şartlarının sağlanmasına özen gösterildi. Fareler araştırma merkezinde 21 ± 2 °C' deki üretim kafeslerinde barındırıldı ve standart pellet tipi yemle *ad libitum* olarak beslendi.

Fareler deneysel uygulamalara başlamadan önce bireysel kafeslere alınarak 7 gün boyunca ortama alışmaları sağlandı. Yedi günün sonunda her grupta 10 adet olmak üzere toplam 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki farelere 10 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) izotonik serum uygulandı. ALA uygulanacak diğer iki gruptaki (ALA-50 ve ALA-100 grupları) farelere ise 10 gün boyunca i.p. yol ile sırasıyla 50 mg/kg ve 100 mg/kg konsantrasyonlarda ALA uygulandı. Onuncu günün sonunda bütün gruplardaki fareler yüzme havuzlarına bireysel olarak alındı ve burada yüzme testine maruz bırakıldı.

3.2. Yüzdürme Testi

Kontrol ve deneme grubundaki fareler Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan ve su sıcaklığı $30\pm 1^{\circ}\text{C}$ olan akvaryumda yüzdürüldü.¹⁴³ Yüzdürme testi Zhao ve ark.'nın¹⁴³ bildirdikleri metoda göre yapıldı. Buna göre farelere kendi vücut ağırlığının % 5'i kadar bir ağırlık kuyruğa takılarak yüzme havuzlarına alındı, kronometre çalıştırıldı ve fareler tükenene kadar yüzdürüldü.

Yüzme sırasında suya batan ve 8 sn içinde yüzeye dönmeyen ve hareketsiz kalan fareler tükenmiş olarak kabul edildi. Bu 8 sn kriteri yorgunluk ile orantılı olduğu için maksimum yüzme kapasitesi olarak kullanıldı ve bu sırada kronometre durdurularak her fareye ait yüzme zamanı ölçüldü. Tükenme egzersizi sonrası hayvanlar havuzdan çıkarılarak eter anestezisi altında ötenazi edildi. Her hayvana ait bir adet *M. gastrocnemius* kası ve heparinsiz tüplere kanları alındı. Alınan kas dokuları izotonik çözeltide yıkanıp kurutularak, kanlar ise 2000 devirde 15 dk santrifüj edilip serumları alınarak biyokimyasal analizler için -80°C 'de derin dondurucuda saklandı.



Şekil 3.1. Yüzen fare resmi

3.3. Biyokimsayal Analizler

Dondurucudan çıkarılan kas örnekleri tüpe kondu ve üzerine tartılan ağırlığın 10 katı kadar Tris tamponu (50 Mm, 5 nM pH = 7,8 6,057 gr Tris tartıldı ve 500 ml distile su ilave edildi) eklenerek homojenizatörde parçalandı. Daha sonra +4 °C buzdolabına konuldu. Vorteksleme yapıldıktan sonra ultrasonikatör'de 10 sn aralıklarla 30 sn'de ses dalgalarıyla hücre membranı parçalandı ve süpernatantı alınarak endofor tüplerine konuldu. Daha sonra 16000 devirde 30 dk santifürüj yapıldı ve 5000 µl mikropipetle tekrar süpernatantı alınarak küçük endoforlara konuldu. Elde edilen süpernatantlarda MDA, GSH, GSH-Px ve SOD tayinleri yapıldı.

3.3.1. Malondialdehid (MDA) Analizi

Lipit peroksidasyon ürünü olan MDA, oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ölçümün prensibi, MDA ile tiyobarbitirik asidin etkileşimi sonucu oluşan pembe renkli bileşiğin 532 nm'de absorbansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır.¹⁴⁴

Kullanılan Reaktifler:

1. Sodyum dodesil sülfat (SDS) (% 8.1'lik çözeltisi) = 8.1 gr SDS bir miktar saf suda çözünür ve hacim 100 mL'ye tamamlanır.

2. % 20'lik asetik asit çözeltisi = 100 mL %100'lük asetik asitten alınarak üzerine 400 mL distile su katılır ve iyice karıştırılır.

3. % 0.9'luk tiyobarbitirik asit (TBA) = 4,5 gr TBA alınarak 500 mL distile suda çözünür. Çalışma günü taze olarak hazırlanmalıdır.

4. 1/15piridin/1-bütanol karışımı = 15 mL 1-bütanole 1 mL piridin eklenir.

5. 200 µM'lık stok standart çözeltisi = 1,1,3,3-tetraetoksipropandan 25 µL alınıp 500 mL saf suda karıştırılarak çözünür. Taze hazırlanmalıdır. Seri dilüsyonla stok

standarttan 200 (direkt stoğun kendisi kullanılır), 100, 50, 25, 12, 6, 3 ve 1,5 μM 'lık standartlar hazırlanır.

Deneyin yapılışı: MDA'nın aktivitesi, Ohkawa ve ark.¹⁴⁵ (1979)'ın tarif ettiği metod modifiye edilerek tayin edildi.

	Numune tüpü	Standart tüpü	Kör tüpü
SDS	200 μL	200 μL	200 μL
Asetik asit	1500 μL	1500 μL	1500 μL
TBA	1500 μL	1500 μL	1500 μL
Numune	200 μL	-	-
Standart	-	200 μL	-
Distile su	700 μL	700 μL	900 μL

Vorteksle karıştırdıktan sonra, sıcaklığı 95 $^{\circ}\text{C}$ 'olan su banyosunda 1 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra tüpler, fazlar karıştırılmadan, çeşme suyu altında soğutuldu. Her bir tüpün üste kalan pembe renkli süpernatandan 600 μL alınarak karşılık gelen ependorfa aktarıldı. Her bir ependorfa aşağıdaki pipetlemeler yapıldı:

	Numune tüpü	Standart tüpü	Kör tüpü
Saf su	150 μL	150 μL	150 μL
Piridin / n-bütanol	750 μL	750 μL	750 μL

Ependorf içeriği iyice vortekslendi, 4000 devirde 10 dakika santrifüjlendi. Fazlar karıştırılmadan üst fazdan 200 μL alınarak mikropate okuyucuda 532 nm'de standart ve

numunelerin absorbansı okundu ve standartlara karşı numunelerin konsantrasyonları kaydedildi. Konsantrasyon $\mu\text{mol/L}$ olarak ifade edildi.

3.3.2. Total Glutatyon (GSH) Analizi

Kullanılan Reaktifler

A- 1mM 5-5'Dithio 2 Nitrobenzoik asit (DTNB) (M.A = 396,3 gr/mol) = 0,011 gr DTNB olarak 28 mL distile suda çözüldü.

B- 1 mM NADPH = 0,0082 gr NADPH tartılarak 10 mL distile suda çözüldü.

C- 100 mM Na-Fosfat tamponu (pH = 7,5) = 0,213 gr $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ + 1,563 gr $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ + 0,038 gr EDTA disodyum tuzu olarak bir miktar suda çözüldü sonra hacmi 100 mL'ye tamamlandı.

D- GSH stok = 0,0306 gr okside GSH alınarak 1 L'de çözüldü.

E- % 5'lik metafosforik asit = 5 gr metafosforik asit alınarak bir miktar distile su içinde çözümlenerek hacmi 100 mL'ye tamamlanır.

Karışım: A'dan 2,8 ml, B'den 3,75 ml, C'den 5,85 ml alınarak üzerine 1 kutu glutatyon redüktaz eklenir.

Deneyin yapılışı: GSH'nin aktivitesi, Tietz¹⁴⁶ ve Fairbans ve ark.'nın¹⁴⁷ tarif ettiği metod modifiye edilerek tayin edildi. Stok standarttan 0, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 16 μm konsantrasyonlarda hazırlandı. Numuneler eşit hacimde % 5'lik metafosforik asitle mumamele edilip, santrifüj edildi. Mikroplate aşağıdaki pipetlemeler yapıldı.

	Numune	Standart	Kör
Süpernatant	25 μL	-	-
Standart	-	25 μL	-
GSH kokteyl	125 μL	125 μL	125 μL
Distile su	-	-	25 μL

Numunelere ait süpernatantlar analizde kullanıldı. Numunelere ait mikropate 405 nm'de 2 dk okutuldu. Standart grafiğe karşı elde edilen numune konsatrasyonları kaydedildi.

3.3.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Analizi

GSH-Px, H_2O_2 varlığında redükte glutasyon'un (GSH) okside glutatona (GSSG) dönüşümünü katalizler. Bu reaksiyon ile oluşan (GSSG), NADPH'ın indirgeyici substrat olarak kullanıldığı glutasyon redüktaz (GR) reaksiyonu ile tekrar GSH'a dönüşür. Bu reaksiyonlar esnasında NADPH'ın NADP'ye yükseltgenmesi ile oluşan absorbans azalışı Mikropate Reader'de 340 nm'de 6 okutma yapılarak GSH-Px aktivitesi hesaplandı.¹⁴⁸

Kullanılan Reaktifler:

1-Fosfat tamponu (50 mM, pH = 7) = 0,988 gr $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ + 0,379 gr KH_2PO_4 + 0,062 gr EDTA + 0,011 gr $NaNO_3$ tartılarak karışım 90 mL distile su'da çözüldü, hacmi 100 mL' ye tamamlandı ve pH = 7'ye ayarlandı.

2-Kosubstrat = 0,008 gr NADPH + 0,016 gr GSH redüktaz + 100 μ L GSH (redükte glutasyon) alınarak 10 mL distile suda çözüldü.

3-%30'luk H_2O_2 çözeltisi = 50 μ L H_2O_2 alıp 5 mL distile suda çözüldü ve bu çözeltiden de 50 μ L alındı. 5 mL GSH-Px tamponla karıştırılarak 5 dk inkübasyona bırakıldı.

Deneyin yapılışı: GSH-Px'in aktivitesi, Paglia ve ark.'nın¹⁴⁹ tarif ettiği metod modifiye edilerek tayin edildi.

	Kör tüp	Numune tüpü
Modifiye GSH-Px tamponu	150 µL	150 µL
Ko-Substrat	50 µL	50 µL
Numune	-	25 µL
Distile su	25 µL	-
5 dk 37 ⁰ C'de inkübasyon		
H ₂ O ₂ (2 mM)	25 µL	25 µL

Hesaplamalar

$$\text{GSH-Px (IU/L)} = (\Delta\text{Abs/dk}) \times 10/6,22.10^{-3}$$

$$\text{Spesifik aktivite (IU/gr Hb)} = [(\Delta\text{Abs/dk}) \times 10 \times 51/6,22. 10^{-3}]/(\text{gr/dL Hb})$$

3.3.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi

Xanthine oksidaz aracılığıyla üretilen O₂⁻ radikalinin reaksiyon ortamında nitroblue tetrazolium (NBT) indirgenmesinin numunede bulunan SOD enzimi tarafından engellenmesi prensibine dayanır.¹⁴⁸ NBT'nin indirgenmesi ile 560 nm dalga boyunda maksimum absorban veren mor renkli formazan oluşur. SOD aktivitesinin büyüklüğü oluşan formazanın absorbanıyla ters orantılıdır.

Kullanılan Reaktifler

A) Assay reaktifi:

1. Xanthine (0,3mM) = 0,00913 gr xanthine 200 mL distile suda çözülür. 1M'lık NaOH'dan bir damla çözmek için kullanılır.

2. EDTA (0,6 mM) = 0,023 gr EDTA di sodyum tuzu 100 mL distile suda çözülür.

3. Nitroblue tetrazolium = 0,0123 gr NBT 100 mL distile suda çözülür. Renkli şişede saklanır.

4. Na_2CO_3 (0,4 M) = 2,544 gr Na_2CO_3 60 mL distile suda çözülür. Günlük taze olarak hazırlanmalı.

5. Bovine serum albumin (BSA) (1 gr/L) = 0,030 gr Bovine serum albumin 30 mL distile suda çözülür.

Hazırlanan bu beş reaktif $+4^\circ\text{C}$ 'de saklanır. Deneyden hemen önce renkli bir şişede 20 mL Xanthine + 10 mL EDTA + 10 mL NBT + 6 mL Na_2CO_3 + 3 mL BSA bu beş reaktif birleştirilir ve iyice karıştırılır.

B) Xanthine oksidaz (167 U/L) = 50 μL xanthine oksidaz alıp 600 μL 2M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ile dilüe edilmeli ve taze hazırlanmalı.

C) $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (2M) = 2,643 gr $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 10 mL distile suda çözülür.

Deneyin yapılışı: SOD aktivitesi, Sun ve ark.¹⁵⁰ (1988)'nin tarif ettiği metod modifiye edilerek tayin edildi.

	Numune	Kör tüpü
Distile su	40 mL	50 mL
Numune	10 mL	-
Xanthine oksidaz	10 mL	10 mL
Assay reaktifi	200 μL	200 μL

Vorteksle 25°C 'de 20 dk inkübe edildi.

Enzimi 1 dk arayla tüplere katıp 20 dk sonunda oluşan renkli kompleksin absorbanları elisa mikropate readerde 560 nm de havaya karşı okutuldu.

Hesaplama : 1U = % 50'lik NBT inhibisyonu

% inhibisyon = $\% (A_{\text{KÖR}} - A_{\text{Numune}}) / A_{\text{KÖR}}$

SOD (U/mL) = % inhibisyon / (50 x 0,01)

3.3.5. Protein Tayini

Kullanılan Reaktifler

A- Renk reaktifi (Commassie blue brilant G-250) = 50 mL mutlak etanolde 100 gr Commassie blue brilant G-250 çözünür. Buna % 85'lik 100 ml ortafosforik asit ilave edilir. Hacim distile su ile 1000 mL'ye tamamlanır.

B-Stok standart = 1 mL de 1 mg olacak şekilde hazırlanır. Bunun için 10 mg BSA 10 mL suda çözünür.

Deneyin yapılışı : Protein tayini, Bradford ve ark.'nın¹⁵¹ tarif ettiği metoda göre tayin edildi. Numuneler distile su ile 10 kat seyreltildi. Stok standarttan 20, 40, 80, 100, 120, 140, 160, 180 ve 200 mg/mL konsantrasyonlar'da standart dilüsyonlar hazırlandı. Numune, standart ve körden 200 µl alınarak mikropate pipetlendi. 595 nm dalga boyunda absorbanslar okunarak standart grafiğe karşı konsantrasyonlar kaydedildi.

	Numune	Standart	Kör
Dilüe numune	100 µl	-	-
Standart	-	100 µl	-
Distile su	-	-	100 µl
Renk reaktifi	5000 µl	5000 µl	5000 µl
10 dk inkübasyon			

3.3.6. Kreatinin kinaz (CK) Tayini

Kreatin kinaz ölçümü için 0.400 gr kuru doku tartılıp 2.5 mL 0.1 M pH 7.4 fosfat tamponunda 14 °C'de 30 sn ekstraksiyon yapıldı. 15 000 devirde 30 dk santrifüj

sonrası elde edilen süpernatantlardaki enzim analizleri ticari kit protokülüne uygun olarak ölçüldü.¹⁵²

3.3.7. Laktat dehidrogenaz (LDH) Tayini

Laktat dehidrogenaz tayininde Mc Queen yöntemi kullanıldı.¹⁵³

Kullanılan Reaktifler:

- A- Sorenson fosfat tamponu: pH=7.2-6.7 mmol/L; 2.542 gr KH_2PO_4 ve 8.541 gr $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1 L distile suda çözüldü. pH 7.2'ye ayarlandı.
- B- Sodyum piruvat çözeltisi: 53,5 mmol/L; 5,78 mg sodyum piruvat, 1 mL distile suda çözüldü.
- C- NADH Disodyum çözeltisi: 4 mmol/lt, 3,7 mg NADH, 1 mL distile suda çözüldü.

Deneyin yapılışı: 3 mL tampona, 0,1 mL NADH ve 0,1 mL serum katıldı, karıştırıldı. 37°C'ye ısıtıldı. 150 mL piruvat solüsyonu katıldı. 37°C'de , 340 nm'de birer dakika arayla 4 ölçüm alındı.

Hesaplama:

sLDH aktivitesi (U/L)= $\Delta E_{340}/dk \times 5317$ formülüyle hesaplanır.

3.4. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan kimyasallar ve bu kimyasalların temin edildiği firmalar (Tablo 3.1) gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan kimyasallar ve bu kimyasalların temin edildiği firmalar

Kimyasal madde	Firma
Alfa Lipoik Asit	Sigma
Eter	AK Kimya A.Ş
Glutasyon, redükte form	Sigma-Aldrich
Glutasyon, okside form	Sigma
Glutasyon redüktaz	Sigma
NADPH, tetrasodyum salt, redükte form	Sigma
Etilen diamintetraasetik, di sodyum tuzu	Sigma
Meta-fosforik asit	Sigma
Bovine serum albumin	Sigma
Xanthine	Sigma
Tiyobarbitürik asit	Sigma
Xanthine oksidaz	Sigma
Commassie blue brilant G-250	Merck
Nitroblue tetrazolium	Sigma
5,5 Dithio 2 Nitrobenzoik asit	Fluka
Sülfanil amid	Merck
Çinko sülfat	Merck
Hidrojen peroksit	Merck
Tris tamponu	Merck
Sodyum nitrit	Merck
Sodyum hidrojen fosfat di hidrat	Merck
Sodyum piruvat	Merck
Potasyum di hidrojen fosfat	Merck
Sodyum nitrat	Merck
Sodyum dodesil sülfat	Merck
Asetik asit	Sigma-Aldrich
Flavin adenin dinükleotit	Sigma
N-1 Naphtyletilendamin	Merck
Potasyum nitrat	Sigma
1,1,3,3-tetraetoksi-propan	Sigma
Sodyum klorür	Merck
Sodyum karbonat	Merck
Piridin	Merck
Ortho-Phosphorsaure % 85'lik reints	Merck
1-Bütanol	Sigma-Aldrich

3.5. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

Çalışmada kullanılan cihaz ve bu cihazların temin edildiği firmalar (Tablo 3.2) gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Kullanılan cihaz ve bu cihazların temin edildiği firmalar

Cihaz veya alet	Firma ve/veya ülke
Makas	Stainless steel Oluşum 11-346
Pens	Stainless
Erlen (1000 mL)	Bomex
pH metre	Istek 730 P, Korea
Mikropipet	Fischer
Santrifüj	Hettich Zentrifügen Rotofix 32, Germany; MSE Mikro centaur Sanyo, U.K.
Mikrosantrifüj	Sanyo, UK
Hassas terazi	Sartorius AG, Germany
Mikroplate okuyucu	Bio-tek PowerWave XS, The USA
Manyetik karıştırıcı	1. Fisher, USA 2. Yellowline MSH basic, Germany
Su banyosu	1 Kotterman, Germany
Vorteks	Heidolph Reax Top, Germany
Homojenizatör	Castaloy-R
Saf su cihazı	Mes mp minipure Su Arıtma Sistemleri, Türkiye
Derin dondurucular	1. Sanyo Ultra Low Temperature Freezer MDF-U281, Japan 2. Uğur USS 374 DTKL, Türkiye 3. Arçelik 2031 D, Türkiye
Ultrasanikatör	Misonix
Otomatik pipet (çeşitli tür ve hacim)	Multikanallı finnpipette Labsystems; Tranferpette brand, Germany; Ependorf research physio Care concept; Exelpette, elkay; medispec-plus

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamız sonucunda elde edilen verilere SPSS 17,0 program yardımıyla Varyans analizi Duncan testi uygulanarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar ortalama (X) ve standart sapma (S.D.) şeklinde verildi ve önem derecesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Makroskobik Bulgular

Bütün gruplara ait hayvanların tükenme egzersiz sonrası yapılan makroskobik incelemesinde herhangi bir patolojik durum gözlenmedi. Karın ve göğüs boşluğunda bulunan bütün organların rengi, kıvamı ve büyüklüğü normaldi. Organlar üzerinde herhangi bir çevre dokulara yapışma veya apse benzeri patolojik durum bir görülmedi.

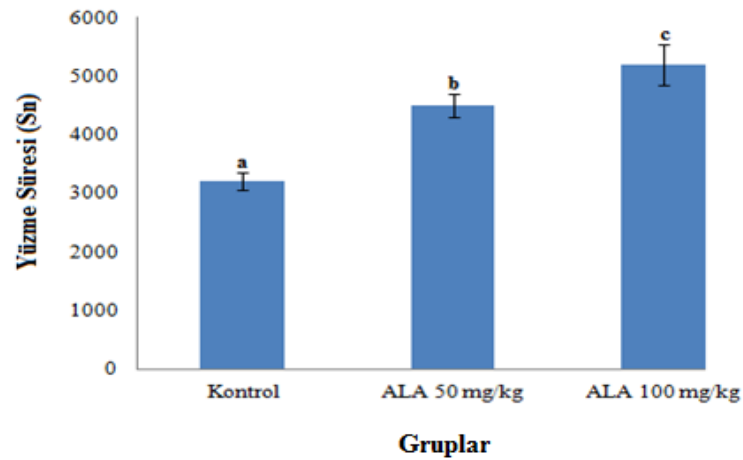
4.2. Yüzme süresi

Deneme sonrası yüzme sürelerine bakıldığında, ALA verilen gruptaki farelerin kontrol grubuna oranla daha uzun süreli yüzdüğü tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4.1.). Bu süre yüksek dozda ALA verilen grupta en yüksek % 93 olarak tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil 4.1.).

Tablo 4.1. Gruplara ait ortalama yüzme süreleri

Gruplar	n	Yüzme süresi (sn) ($X \pm S.D.$)	Kontrol grubuna göre yüzde değişim (%)
Kontrol	10	3200±150 ^a	-
ALA-50 mg/kg	10	4500±200 ^b	40 ↑
ALA-100 mg/kg	10	6200±350 ^c	93 ↑

a,b,c:Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel önem vardır ($p<0,05$).



Şekil 4.1. Gruplara ait ortalama yüzme süreleri

4.3. Biyokimyasal Bulgular

4.3.1. İskelet Kasında Malondialdehid (MDA)

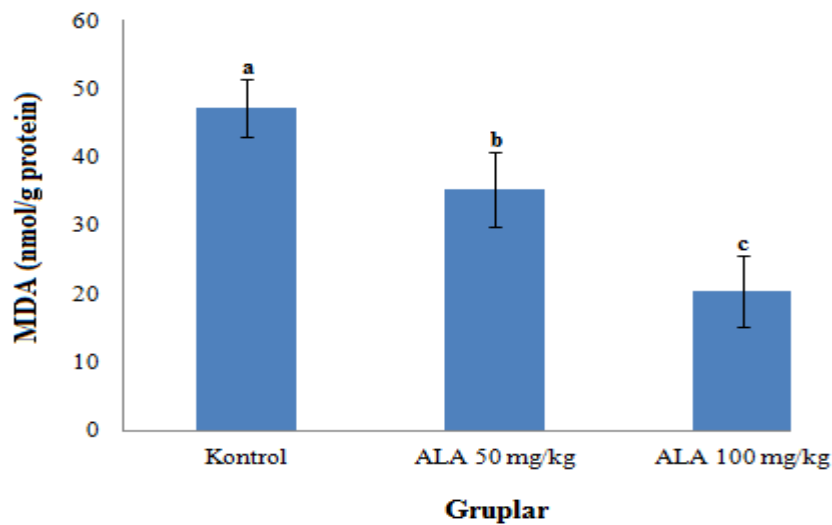
Sunulan çalışmada Kontrol, ALA-50 mg/kg ve ALA-100 mg/kg gruplarına ait MDA değerleri sırasıyla $47,25 \pm 4,20$, $35,30 \pm 5,50$ ve $20,50 \pm 5,20$ olarak tespit edildi (Tablo 4.2. ve Şekil 4.2.).

Grupların MDA seviyelerine bakıldığında, ALA uygulamasıyla MDA seviyesinin düşmeye başladığı ve bu azalmanın ALA-50 mg/kg grubunda % 25, ALA-100 mg/kg grubunda ise % 57 ile en yüksek oranda olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait iskelet kası MDA sonuçları

Gruplar	n	MDA (nmol/g protein) (X ± S.D.)	Kontrol grubuna göre yüzde değişim (%)
Kontrol	10	$47,25 \pm 4,20^a$	
ALA-50 mg/kg	10	$35,30 \pm 5,50^b$	25 ↓
ALA-100 mg/kg	10	$20,50 \pm 5,20^c$	57 ↓

a,b,c:Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,05$).



Şekil 4.2. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait iskelet kası MDA sonuçları

4.3.2. İskelet Kasında Total Glutasyon (GSH)

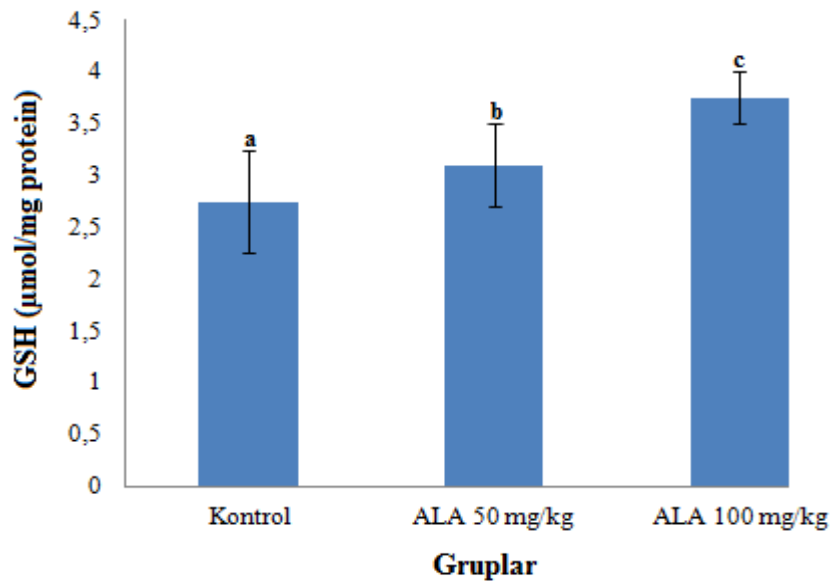
Sunulan çalışmada Kontrol, ALA-50 mg/kg ve ALA-100 mg/kg gruplarına ait GSH değerleri sırasıyla $2,75 \pm 0,50$, $3,10 \pm 0,40$ ve $3,75 \pm 0,25$ olarak tespit edildi (Tablo 4.3. ve Şekil 4.3.).

Grupların GSH seviyelerine bakıldığında, ALA uygulamasıyla GSH seviyesinin artmaya başladığı ve bu artış ALA-50 mg/kg grubunda % 12, ALA-100 mg/kg grubunda ise % 36 ile en yüksek oranda olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait iskelet kası GSH sonuçları

Gruplar	n	GSH ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein) ($X \pm \text{S.D.}$)	Kontrol grubuna göre yüzde değişim (%)
Kontrol	10	$2,75 \pm 0,50^a$	
ALA-50 mg/kg	10	$3,10 \pm 0,40^b$	12 \uparrow
ALA-100 mg/kg	10	$3,75 \pm 0,25^c$	36 \uparrow

a,b,c:Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,05$).



Şekil 4.3. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait iskelet kası GSH sonuçları

4.3.3. İskelet Kasında Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

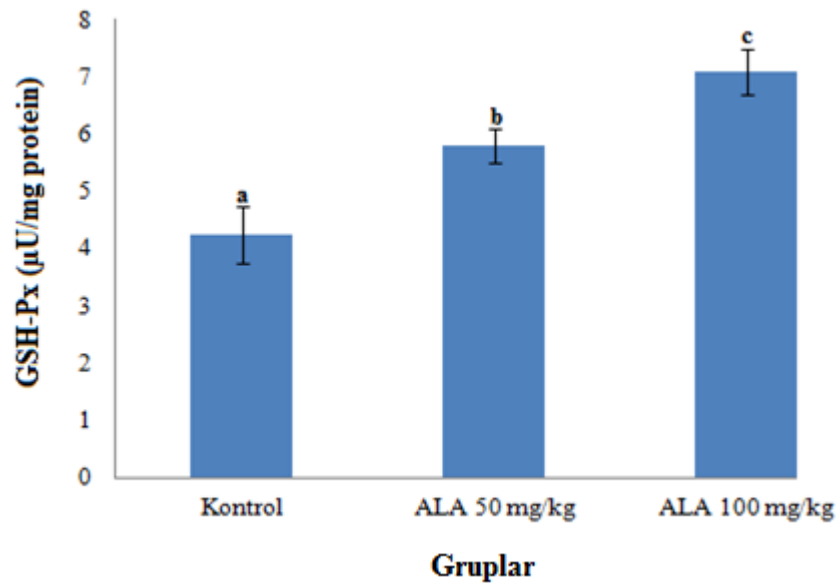
Sunulan çalışmada Kontrol, ALA-50 mg/kg ve ALA-100 mg/kg gruplarına ait GSH-Px değerleri sırasıyla $4,25 \pm 0,50$, $5,80 \pm 0,30$ ve $7,10 \pm 0,40$ olarak tespit edildi (Tablo 4.4. ve Şekil 4.4.).

Grupların GSH-Px seviyelerine bakıldığında, ALA uygulamasıyla GSH-Px seviyesinin artmaya başladığı ve bu artış ALA-50 mg/kg grubunda % 36, ALA-100 mg/kg grubunda ise % 67 ile en yüksek oranda olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 4.4.).

Tablo.4.4. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait iskelet kası GSH-Px sonuçları

Gruplar	n	GSH-Px ($\mu\text{U}/\text{mg}$ protein) ($X \pm \text{S.D.}$)	Kontrol grubuna göre yüzde değişim (%)
Kontrol	10	$4,25 \pm 0,50^a$	
ALA-50 mg/kg	10	$5,80 \pm 0,30^b$	36 ↑
ALA-100 mg/kg	10	$7,10 \pm 0,40^c$	67 ↑

a,b,c:Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,05$).



Şekil 4.4. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait iskelet kası GSH-Px sonuçları

4.3.4. İskelet Kasında Süperoksit Dismutaz (SOD)

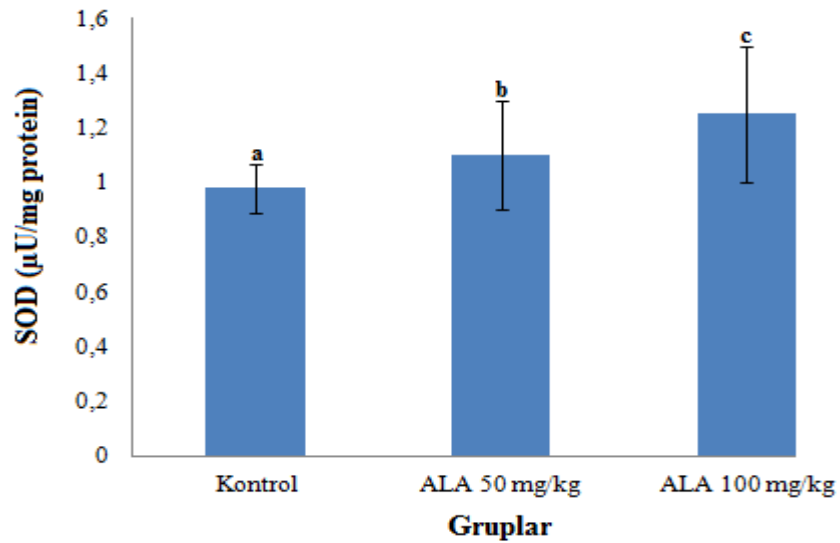
Sunulan çalışmada Kontrol, ALA-50 mg/kg ve ALA-100 mg/kg gruplarına ait SOD değerleri sırasıyla $0,98 \pm 0,09$, $1,10 \pm 0,20$ ve $1,25 \pm 0,25$ olarak tespit edildi (Tablo 4.5. ve Şekil 4.5.).

Grupların SOD seviyelerine bakıldığında, ALA uygulamasıyla SOD seviyesinin artmaya başladığı ve bu artış ALA-50 mg/kg grubunda % 12, ALA-100 mg/kg grubunda ise % 27 ile en yüksek oranda olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait iskelet kası SOD sonuçları

Gruplar	n	SOD ($\mu\text{U}/\text{mg}$ protein) ($X \pm \text{S.D.}$)	Kontrol grubuna göre yüzde değişim (%)
Kontrol	10	$0,98 \pm 0,09^a$	
ALA-50 mg/kg	10	$1,10 \pm 0,20^b$	12 ↑
ALA-100 mg/kg	10	$1,25 \pm 0,25^c$	27 ↑

a,b,c:Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,05$).



Şekil 4.5. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait iskelet kası SOD sonuçları

4.3.5. Serum Kreatin Kinaz (CK)

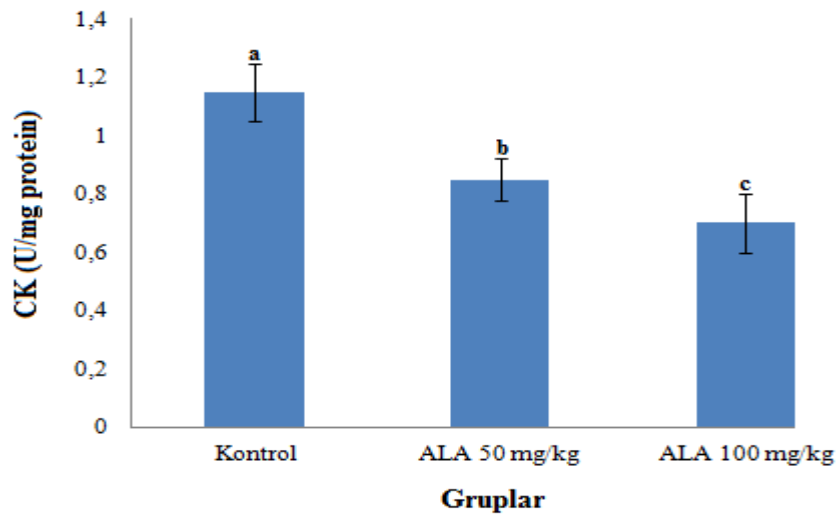
Sunulan çalışmada Kontrol, ALA-50 mg/kg ve ALA-100 mg/kg gruplarına ait CK değerleri sırasıyla $1,15 \pm 0,10$, $0,85 \pm 0,07$ ve $0,70 \pm 0,10$ olarak tespit edildi (Tablo 4.6. ve Şekil 4.6.).

Grupların CK seviyelerine bakıldığında, ALA uygulamasıyla CK seviyesinin azalmaya başladığı ve bu azalmanın ALA-50 mg/kg grubunda % 26, ALA-100 mg/kg grubunda ise % 39 ile en yüksek oranda olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait serum CK sonuçları

Gruplar	n	CK (U/mg protein) ($X \pm S.D.$)	Kontrol grubuna göre yüzde değişim (%)
Kontrol	10	$1,15 \pm 0,10^a$	
ALA-50 mg/kg	10	$0,85 \pm 0,07^b$	26 ↓
ALA-100 mg/kg	10	$0,70 \pm 0,10^c$	39 ↓

a,b,c:Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,05$).



Şekil 4.6. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait serum CK sonuçları

4.3.6. Serum Laktat Dehidrtogenaz (LDH)

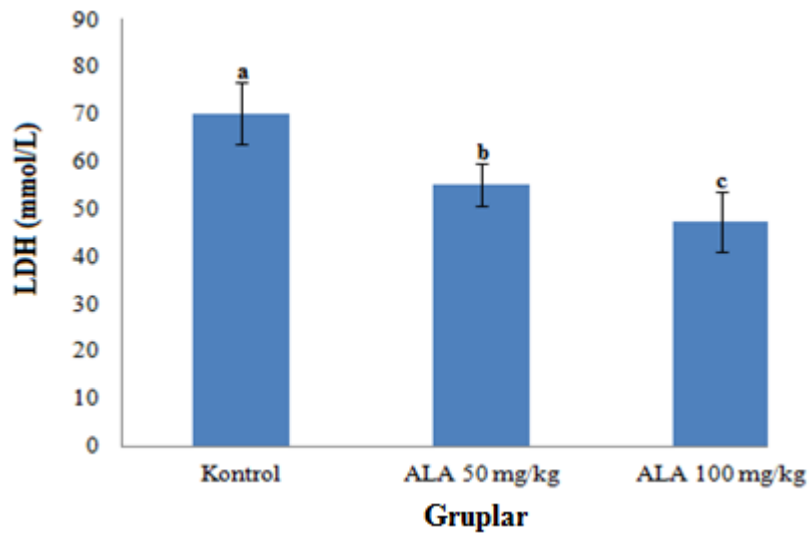
Sunulan çalışmada Kontrol, ALA-50 mg/kg ve ALA-100 mg/kg gruplarına ait LDH değerleri sırasıyla $70,30 \pm 6,50$, $55,25 \pm 4,50$ ve $47,50 \pm 6,30$ olarak tespit edildi (Tablo 4.7. ve Şekil 4.7.).

Grupların LDH seviyelerine bakıldığında, ALA uygulamasıyla LDH seviyesinin azalmaya başladığı ve bu azalmanın ALA-50 mg/kg grubunda % 21, ALA-100 mg/kg grubunda ise % 32 ile en yüksek oranda olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait serum LDH sonuçları

Gruplar	n	LDH (mmol/L) (X ± S.D.)	Kontrol grubuna göre yüzde değişim (%)
Kontrol	10	$70,30 \pm 6,50^a$	-
ALA-50 mg/kg	10	$55,25 \pm 4,50^b$	21 ↓
ALA-100 mg/kg	10	$47,50 \pm 6,30^c$	32 ↓

a,b,c:Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel önem vardır ($p < 0,05$).



Şekil 4.7. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait serum LDH sonuçları

Tablo 4.8. Akut tüketici yüzme egzersizi yaptırılan farelerde kontrol ve deney gruplarına ait biyokimyasal analiz sonuçları ve yüzde değişim oranları

Gruplar	n	MDA (nmol/g protein)	GSH (μ mol/mg protein)	GSH-Px (μ U/mg protein)	SOD (μ U/mg protein)	CK (U/mg protein)	LDH (mmol/L)
Kontrol	10	47,25 \pm 4,20 ^a	2,75 \pm 0,50 ^a	4,25 \pm 0,50 ^a	0,98 \pm 0,09 ^a	1,15 \pm 0,10 ^a	70,30 \pm 6,50 ^a
ALA-50 mg/kg	10	35,30 \pm 5,50 ^b % 25 \downarrow	3,10 \pm 0,40 ^b % 12 \uparrow	5,80 \pm 0,30 ^b % 36 \uparrow	1,10 \pm 0,20 ^b % 12 \uparrow	0,85 \pm 0,07 ^b % 26 \downarrow	55,25 \pm 4,50 ^b % 21 \downarrow
ALA-100 mg/kg	10	20,50 \pm 5,20 ^c % 57 \downarrow	3,75 \pm 0,25 ^c % 36 \uparrow	7,10 \pm 0,40 ^c % 67 \uparrow	1,25 \pm 0,25 ^c % 27 \uparrow	0,70 \pm 0,10 ^c % 39 \downarrow	47,50 \pm 6,30 ^c % 32 \downarrow

a,b,c:Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel önem vardır (p<0,05). (X \pm S.D.)

5. TARTIŞMA

Egzersizde enerji tüketimi ve oksijen ihtiyacı vardır. Fiziksel egzersiz sırasında aerobik metabolik hız 10 kat, vücut oksijen tüketimi ise 20 kat artmaktadır. Şiddetli bir egzersizde iskelet kaslarının oksijen kullanımı 100-200 kat artabilmektedir. Uzun süreli ve yüksek şiddette bir egzersizin, kasılmaya maruz kalan kaslarda bazı enerji yıkımlarına yol açtığı ve günlerce süren kas ağrılarının neden olduğu bilinmektedir. Fiziksel egzersiz maksimal şiddette veya çok uzun süreli ise, dokularda oksijen dağılımı bozulmaktadır. Buna bağlı olarak ROS üretiminin de arttığı bilinmektedir.¹²

Serbest radikaller organizmada enerjetik, reaktif ve metabolik olmak üzere üç ana mekanizmayla oluşmaktadır. Bunlardan metabolik reaksiyonlar sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri yüksek derecede bir reaktiviteye sahip olmalarından dolayı hücrelerde oldukça şiddetli bir hasar meydana getirmektedirler.¹⁵⁴

Lipid peroksidasyonu, direkt hasarını membran yapısında değişikliklere sebep olarak, indirekt hasarını da reaktif aldehydler oluşumuna yol açarak göstermektedir. Membran yapısındaki değişiklikler; membran permeabilitesinde artış, transmembran iyonik gradient ve membran sekretuar fonksiyonlarında bozukluklara neden olmaktadır. Reaktif aldehydler membran bileşenlerinde çapraz bağlanmalar ve polimerizasyona neden olur. Bu durum membran yapısının bozulmasına, iyon transportu ve enzim aktivitesi gibi membran işlevlerinde değişikliklere yol açmaktadır. Reaktif aldehydler kolay difüze olduklarından dolayı, hasarı geniş bir alana yayabildikleri bildirilmiştir.¹⁵⁶

Çalışmamızda tükenme egzersizinin neden olduğu lipid peroksidasyon düzeyi MDA ölçümü ile takip edildi. Çalışmamızda tükenme egzersizi yaptırılan kontrol grubundaki farelerin kas MDA düzeyi ($47,25 \pm 4,20$ nmol/g protein), ve ALA-50 mg/kg grubunda ve ALA-100 mg/kg grupları ile karşılaştırıldığında tükenme egzersizinin MDA düzeyinde önemli bir artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. İskelet kas

dokusundaki MDA düzeyinin artış göstermesi, egzersize bağlı kas hasarının gelişiminde lipid peroksidasyonunun rolünün bulunduğu görüşünü desteklemektedir. Zaten Temiz ve ark.¹⁵⁹ tarafından bildirildiğine göre ratlarda yorucu ve akut bir egzersiz lipid peroksidasyonunda artışa yol açmaktadır. Benzer şekilde Semin ve ark.¹⁶⁰ tarafından gerçekleştirilen çalışmada, eğitimli farelerde 60 dakikalık koşu egzersizinin iskelet kasında ve böbrekte lipid peroksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Yine Hara ve ark.¹⁶¹ sıçanlarda yüzme egzersizinin karaciğer, iskelet kası ve beyinde lipid peroksidasyonunu artırdığını bildirmiştir.

ALA verilen gruplarda ise ölçülen MDA değerinin (ALA-50 mg/kg ve ALA-100 mg/kg) sırasıyla ($35,30 \pm 5,50$ nmol/mg protein ve $20,50 \pm 5,20$ nmol/mg protein) doza bağlı olarak kontrol grubuna göre azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmanın muhtemel nedeni, ALA'nın akut tüketici yüzme egzersizinin neden olduğu serbest oksijen radikalleri süpürücü etkisi olabilir. ALA'nın MDA düzeyini azalttığına yönelik yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. Örneğin Khanna ve ark.¹⁶² ALA uygulamasının kalp, karaciğer ve gastrokinemius kasını lipid peroksidasyonuna karşı koruduğunu tespit etmişlerdir. Doksorubisin ile miyokard toksisitesi geliştirilmiş ratlarda ALA uygulamasının kalp dokusundaki MDA oluşumunu azalttığı bulunmuştur.¹⁶³ Hagen ve ark.¹⁶⁴ diyetle ALA uygulamasının ratların karaciğerinde yaşlanmaya bağlı olarak artan MDA düzeylerinde azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir. Lee ve ark.¹⁵⁸ tarafından yapılan bir çalışmada, gerbil beyin homojenatlarında *in vitro* H₂O₂ ve FAS uygulanmasıyla lipid peroksidasyonu sağlanmış ve ALA'in doza bağımlı olarak lipid peroksidasyonunu azalttığı bulunmuştur. Karnitin ve ALA takviyesinin sıçan beyindeki lipid peroksidasyonunu ve protein karbonil miktarını azalttığı, antioksidan enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir.¹⁶⁶ Abbie ve ark.¹⁶⁶ Beta karoten ve ALA'nın diyabetik sıçanlarda oksidatif stresi azaltmada daha etkili olduğu bulunmuştur. ALA'nın

metal şelasyonu yapma ve •OH radikali gibi serbest radikalleri temizleme yeteneğine sahip güçlü bir antioksidan olduğu ileri sürülmektedir.¹⁶³

Organizmada serbest oksijen radikallerinin bu zararlı etkilerine karşı koruyucu olarak antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır.¹⁵⁵ Biyolojik sistemlerde sürekli oluşan serbest radikaller antioksidan savunma mekanizmaları ile nötralize edilerek zararlı etkileri engellenmeye çalışılır. Egzersiz sırasında açığa çıkacak oksidan ve antioksidanların oranı egzersiz şiddetiyle değişim gösterir. Oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin fizyolojik sınırlarda tutulması, organ ve dokuların sürdürülebilir fonksiyonları için önemlidir. Egzersizin, şiddet ve süresiyle orantılı olarak oksidatif strese neden olduğu ve lipid peroksidasyon reaksiyonlarını arttırdığı düşünülmektedir.¹²

Serbest oksijen radikallerinin ortadan kaldırılmasında endojen antioksidan enzimler (GSH-Px, SOD, CAT vb.) ve bazı vitaminler (Vitamin C, Vitamin E vb.) işlevsel olabildikleri gibi eksojen antioksidanlara (likopen, ellagic asit, resveretrol vb.) gerek duyulmaktadır.¹⁵⁴ Tedavi amaçlı kullanılan antioksidanlar, birçok hastalığın önlenmesinde, geciktirilmesinde ya da iyileştirilmesinde yararlı olmaktadır.

Meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan fenolik bileşikler serbest radikalleri sınırlayıcı antioksidatif etki gösteren güçlü antioksidanlar olarak bilinmektedir. Fenolik içeriği yüksek sebze ve meyvelere dayalı diyetlerin, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birtakım olayların görülme sıklığını azaltmada etkili olduğu ortaya konulmuştur.¹⁵⁷

Bunlar içerisinde en önemlilerinden birisi de ALA'dır. ALA fizyolojik sistemlerde bulunan, tiyol grubu içeren ve antioksidan aktivitesi olan önemli bir moleküldür. Bu nedenle ideal iyileştirici antioksidan olduğu düşünülmektedir.¹⁴¹ Yükseltgenmiş formunda intramoleküler disülfid bağı oluşturan, disülfid türevi bir oktanoik asittir. ALA'nın okside olmuş ditiyolan halkası çevresel şartlara bağlı olarak

moleküle yüksek bir indirgeme özelliği kazandırmaktadır. ALA ve DHLA'nın kimyasal reaktivitesini sağlayan da ditiyolan halkasıdır. Bu yapı ALA'yı bilinen tiyol içeren diğer biyomoleküller arasında daha özgün kılmaktadır.¹³ ALA insan diyetinde yeterli miktarda bulunmasına rağmen, *de novo* olarak mitokondride lipoik asid sentaz enzimi tarafından sentezlenmektedir. ALA ekzojen verildiğinde serbest radikal temizleyici, metal şelasyon ve vitamin E, askorbik asid ve glutatyonun rejenerasyonu gibi antioksidan özellikler gösterir. Alfa lipoik asidin reaktif oksijen bileşiklerinden •OH, HOCl ve ¹O₂'i doğrudan temizlediği, H₂O₂'i ise indirgediği bildirilmektedir.¹⁵⁸ Sunulan çalışmada, kas dokusundaki GSH düzeyi ile GSH-Px ve SOD enzim aktiviteleri ölçülerek farelerin tükenme egzersizinin neden olduğu oksidatif stresten ne düzeyde etkilendiği ve bu etkilenmede ALA'nın koruyucu rolü araştırılmıştır. Kontrol grubu farelerin kas dokusunda ölçülen GSH düzeyi (2,75 ± 0,50) belirgin şekilde düşüktü. Hatta GSH'taki bu azalmaya paralel olarak kontrol grubu farelerin kaslarındaki GSH-Px (4,25 ± 0,50) ve SOD (0,98 ± 0,09) enzim aktiviteleri de diğer gruplarla karşılaştırıldığında düşüktü. Elde edilen bu bulgular tüketici yüzme egzersizinin önemli miktarda ROS oluşumuna neden olduğu, dolayısıyla antioksidan enzimler olan GSH, GSH-Px ve SOD enzimlerinin kullanımına ve yıkımına neden olduğunu gösteren açık bir delil olarak görülmektedir. SOD enzim aktivitesindeki azalmanın nedeni süperoksit radikallerinin dismutasyonu sırasında enzimin kullanılmasının yanı sıra doku ve kanda oluşumu artan H₂O₂'nin SOD üzerindeki direk yıkıcı etkisi olabilir.

Normalde kronik orta düzeyde yapılan egzersizler antioksidan seviyesinde artışlara neden olur. Hatta yapılan bir çalışmada, antioksidan durumun egzersizin tipine ve organa bağlı olarak büyüklük ve yön açısından farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Farklı egzersiz tiplerinin farklı seviyelerde oksidatif hasarla sonuçlandığı bilinmektedir.¹⁶⁷ Organlar arasındaki farklılık oksijen tüketimi, oksidanlara ve

antioksidan enzim aktivasyonuna duyarlılık, antioksidan seviyeleri ve diğer tamir mekanizmaları gibi birçok faktöre bağlı olabilir. Kalp ve kas oksidatif strese karaciğer ve beyin gibi organlardan farklı cevap verir görünmektedir; bu muhtemelen mitokondrial biyogenesisteki farklılıktan dolayıdır.¹⁶⁷

Bizim çalışmamızda kullandığımız iskelet kaslarındaki GSH, GSH-Px ve SOD düzeylerinin hem ALA-50 mg/kg grubunda (sırasıyla $3,10 \pm 0,40$, $5,80 \pm 0,30$, $1,10 \pm 0,20$) hem de ALA-100 mg/kg grubunda (sırasıyla $3,75 \pm 0,25$, $7,10 \pm 0,40$, $1,25 \pm 0,25$) yükselmiş olduğu görülüyor. Bu durumun zaten ALA uygulanan farelerin yüzmeye sürelerine de yansımakta olduğu görülüyor. Elde edilen bu sonuçlar ALA'nın antioksidan düzeyi artırdığına ilişkin bazı deneysel çalışmaların sonuçları ile de desteklenmektedir. Örneğin Sisplatin ile ototoksikite geliştirilmiş ratlarda ROS ve lipid peroksidasyonunun arttığı, kohear GSH düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir. Ancak i.p. ALA uygulamasının sisplatinin neden olduğu lipid peroksidasyon artışını ve GSH' un tüketilmesini azalttığı bildirilmiştir.¹⁶⁸ Andriamisin ile testiküler mitokondriopati geliştirilmiş ratlarda i.p. verilen ALA'nın mitokondrial GSH düzeylerini artırdığı bulunmuştur.¹⁶⁹ Rat epididimal spermelerde siklofosfamidin aktive ettiği lipid peroksidasyonuna karşı i.p. verilen ALA'nın GSH düzeylerini artırdığı bildirilmiştir.¹⁷⁰ ALA'nın tüm bu etkileri antioksidan savunma sistemini güçlendirerek gösterdiği ileri sürülmektedir.

Kreatin kinaz (CK) ve Laktat dehidrogenaz (LDH), iskelet ve kalp kası hasarını tespitiye yönelik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan enzimlerdendir. Hücre içi olan bu enzimler kasta hasar durumunda hücreler arasına ve oradan da kan dolaşımına aktarılarak dolaşımdaki seviyeleri artmaktadır. Bu enzimlerin çeşitli alt tipleri bulunmakla birlikte çalışmamızda total seviyeleri incelenmiştir. Sunulan çalışmada kontrol grubuna ait her iki enzim düzeyi (sırasıyla $1,15 \pm 0,10$ U/mg protein, $70,30 \pm$

6,50 mmol/L) yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu durum tükenme egzersizi sırasında oluşan yüksek kas hasarını göstermektedir. Bu iki enzim böbrekler, eritrositler, beyin, mide gibi kas dışı organların hasarında da artmakla birlikte bizim çalışmamızda da söz konusu enzimlerin artışının akut kas hasarına bağlı artışı işaret etmesi şeklinde değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda oluşan bu yüksek seviyelere rağmen ALA verilen gruplarda hem CK (ALA-50 mg/kg grubunda $0,85 \pm 0,07$ U/mg protein, ALA-100 mg/kg grubunda $0,70 \pm 0,10$) hem de LDH (ALA-50 mg/kg grubunda $55,25 \pm 4,50$ mmol/L, ALA-100 mg/kg $47,50 \pm 6,30$ mmol/L) düzeylerinde doza bağlı bir azalma tespit edildi. Bu sonuçlar bize yüzme öncesi ALA ilavesinin hücrelerde antioksidan gücü artırdığı, buna bağlı olarak hücre membran bütünlüğünü koruduğu, yüzme sırasında meydana gelen ROS oluşumunu ve bunların hücrede oluşturacağı hasara karşı hücrenin savunma sistemini güçlendirdiğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Elde edilen çalışmamızın sonuçları genel olarak incelendiğinde şu sonuçlar çıkarılabilmektedir.

1. Akut yüzme egzersizi, farelerde kas dokusunda lipid peroksidasyonuna yol açarak bunun yansıması olan MDA düzeyini artırmıştır.

2. Akut yüzme egzersizi, farelerde GSH, GSH-Px ve SOD değerlerini azaltarak, antioksidan aktivitede baskılanmayla sonuçlanır. Farelere dışarıdan ALA uygulaması ile akut egzersizde ortaya çıkan antioksidan sistem baskılanmasının önüne geçilmiştir.

3. Akut yüzme egzersizi, farelerde CK ve LDH enzim seviyelerini artırarak kasta yorgunluğa neden olur. Yine dışarıdan ALA uygulaması akut egzersizde ortaya çıkan CK ve LDH üretimini baskılayarak kas yorgunluğunu geciktirir.

Sonuç olarak, fizyolojik dozda ALA uygulaması akut egzersizde ortaya çıkan bu olumsuzlukları düzeltmek için önerilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Açıkada C, Ergen E. *Bilim ve Spor*, 1.Baskı. Ankara, Buro Tek Ofset Matbaacılık, 1990: 1-25.
- 2- Pangrazi, Robert P, Corbin. Factors that influence physical fitness in children and adolescents, health benefits of physical activity and fitness in children. *FitnessGram Reference Guide Dallas, TX: The Cooper İnstitute, 2002: 7-13*
- 3- Özdirenç M, zcan A, Akın F, Gelecek N. Physical fitness in rural children compared with urban children in Turkey, *Pediatrics İnternational*, 2005, 47: 26-31.
- 4- Kin A. Step ve Aerobik Dansın niversiteli Bayanların Fizyolojik Parametrelerine Etkisinin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi; Ankara: ODTÜ, 1996.
- 5- Baltacı Kasım A. Çocuklarda Yüzme Egzersizinin Solunum Parametrelerine Etkisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi:, Konya: Selçuk niverisitesi, 1990.
- 6- Stanford D, Stanforth PR, Velasquez KS. Aerobic Requirement of bench stepping. *International Journal Of Sports Medicine* 1993, 14:129-133.
- 7- Turanlı AY. Deri Yaşılanmasında Serbest Radikallerin Yeri, 3. Uludağ Dermatkozmetoloji Günleri Sempozyumu, 2005: 100-106.
- 8- Drge W. Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiological Reviews*, 2002, 82:47-95.
- 9- Mc Cord JM.. Human disease, free radicals, and the oxidant / antioxidant balance. *Clinical Biochemistry*, 1993, 26:351-7.
- 10- ztrkcan S, Kayhan T. Deri yaşılanmasına karşı medikal nlemler, *Dermatoz* 2010, 1:77-82.

- 11- Duthie GG, Robertson JD, Maughan R.J, Morrice PC. Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1990, 282:78-83.
- 12- Goldfarb AH. Antioxidants: role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1993, 25:232-6.
- 13- St Clair D, Zhao Y, Chaiswing L, Oberley T. Modulation of skin tumorigenesis by SOD. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2005, 59:209-14.
- 14- Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1993, 25:225-31.
- 15- Kanter MM, Hamlin RL, Unverferth DV, Davis HW, Merola AJ. Effect of exercise training on antioxidant enzymes and cardiotoxicity of doxorubicin. *Journal of Applied Physiology*, 1985, 59:1298-303.
- 16- Vani M., Reddy GP, Reddy GR, Thyagaraju K, Reddanna P. Glutathione-S-transferase, superoxide dismutase, xanthine oxidase, catalase, glutathione peroxidase and lipid peroxidation in liver of exercised rats, *International Journal of Biochemistry*, 1990, 21:17-26.
- 17- Wilmore J, Knuttgen H. Aerobic Exercise and endurance improving fitness for health benefits. *The Physician and Sportsmedicine*, 2003, 31:45-51.
- 18- Özer K. Kinantropometri Sporda Morfolojik Planlama, 2. Baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul, 2009: 34-36
- 19- Akgün N. *Egzersiz Fizyolojisi*. İçinde: Akgün N, *Yaşlılık ve Sportif Aktivite*, Cilt I-II, Ankara, Başbakanlık Gençlik ve Spor Genel Müdürlüğü Yayını, 1989: 231-262.
- 20- Özer K. *Fiziksel Uygunluk*, 3. Baskı, Ankara, Nobel Yayınevi, Ekim 2001: 26-28.

- 21- Ergen E. *Egzersizde Enerji Metabolizması'nın "Spor Hekimliği Ders Notları"*, Ankara, 11-21.
- 22- Morehouse E, Miller T. *Physiology of Exercise*. Çeviri: Akgün N, *Egzersiz Fizyolojisi*, 6.Baskı, Bornova/İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, 1973.
- 23- Mc Ardle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise Physiology. Energy, Nutrition and Human Performance*. 2th Ed, Philadelphia, Lea and Febiger, 1986: 109-111.
- 24- Krebs Döngüsü http://www.turkcebilgi.com/ansiklopedi/krebs_d 13 Temmuz 2012
- 25- Per-Olof Astrand. *Aerobic and anaerobic energy sources in exercise*. 2th Ed, Medicine Sport Pub, 1981: 13- 37.
- 26- Noyan A. *Fizyoloji Ders Kitabı*, 6.Baskı, İstanbul, Meteksan A.Ş, 1989: 397-404.
- 27- Per-Olof Åstrand, Rodahl Kaare. *Textbook of Work Physiology*, 4th. Ed, Human Kinetics Pub, 2003: 12-104/209-387.
- 28- Edward L. Fox. *Sports Physiology*, 2th. Ed, Saunders College Pub, 1984: 11-323.
- 29- Edward Fox L, Donald Mathews K. *The Physiological Basis of Physical Education and Athletics*, 3th. Ed, Michigan, Saunders College Pub, 1981: 12-577.
- 30- Günay M. *Egzersiz Fizyolojisi*, Bağırhan Yayinevi, Ankara, 1998: 49-70.
- 31- David Costill L, Jack Wilmore H, Larry Kenne W. *Physiology of Sport and Exercise*, Human Kinetics Pub, Sue Mauck USA, 1994: 54-93.
- 32- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*, 11. Baskı, Nobel Tip Kitapevi, 2007: 67-1162.
- 33- Sevim Y. *Antrenman Bilgisi*, 1. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2002: 72-73.
- 34- Henry RJ. *Clinical Chemistry: Principles and Technics*, Harper and Row, New-York, 1968: 74-98.

- 35- Akgün N. *Egzersiz Fizyolojisi*, 2.Baskı, İzmir, Ege Üniversitesi Rektörlüğü Yayınları, No:2, 1986: 30-37.
- 36- Renklikurt T. *Antrenman ve Fizyolojik Özellikler*, 1. Baskı İstanbul Matbaası, İstanbul, 1973: 10-13.
- 37- Shephard RJ. Kalp ve iskelet kası enerji kaynakları. *Spor Hekimliği Dergisi*. 1972, 7: 83-93.
- 38- Kalyon TA. Solunumsal Eşik ve Solunumsal Eşikten Sonraki Tükenme Zamanı ile Aerobik ve Anaerobik Kapasite Arasındaki İlişki, VI. Ulusal Spor Hekimliği Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, İzmir, 1997: 56-57.
- 39- Cerny FJ, Burton HW. *Exercise Physiology for Health Care Professionals: Human Kinetics Pub*, 2001: 1-4.
- 40- Gürler A. Gençlerde (17-24) Tenis Becerilerine Etki Eden Faktörlerin Araştırılması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Öğretimi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi, 2003: 4- 45.
- 41- Edward Fox L, Bowers Richard W, Foss Merle L. *The Physiological Basis of physical Education and Athletics*, 3th. Ed, Michigan, Saunders College Pub, 1981: 605.
- 42- İmren AH. *Fizyopatoloji I-Metabolizma*, İstanbul, 1971: 19-73.
- 43- Sutton JR. Effect of acute hypoxia on the hormonal response to exercise, *Journal of Applied Physiology*, 1977, 42:587-92.
- 44- Özdemir Ö. Sıçanlarda Tüketici Egzersizden Sonra Uygulanan Melatonin, Kas Glikojen Düzeyine Etkisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi, 2006.
- 45- Üstdal M. *Sporda Performans Bilgileri*, 1. Baskı, Ankara 2005: 40-113.

- 46- Yakan B, Özdamar S. *Genel Histoloji Ders Notları*, 1. Baskı, Kayseri 2001: 40-45.
- 47- Ergen E. *Egzersiz Fizyolojisi*, 3. Baskı, Ankara 2002: 1-71.
- 48- Unur E, Ülger H. *Anatomi*, 1. Baskı, Kayseri 2002: 64-66.
- 49- İskelet Kası <http://www.google.com.tr/imgres?q=iskelet+kas> 13 Temmuz 2012
- 50- Kaslar ve Egzersiz http://www.erdalzorba.com/11_Kaslar-ve-Egzersiz.html 25 Mayıs 2012
- 51- Öner J, Öner H. İskelet kas lif tipleri, *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science*, 2004, 12:24-507.
- 52- Dahl HA, Roald L. *How unequivocal is the muscle fibre type concept?* *Anat Emryol* 1991: 184-273.
- 53- Sağlam M, Astı RN, Özer A. *Genel Histoloji Kas dokusu*, 6. Baskı, Ankara, 2001: 245-267.
- 54- Sokoloff AJ, Yang B, Li H, Burkholder TJ. Immunohistochemical characterization of slow and fast myosin heavy chain composition of muscle fibres in the styloglossus muscle of the human and macaque, *Archives of Oral Biology*, 2007, 52:533-543.
- 55- Çağan Y. *Sinir ve kas sistemi Medikal Teknoloji Biyomedikal*, 2006, 8:1-8.
- 56- Deshpande BR, Kallapur VL, Venkatesh K. Metabolic differentiation of homologous leg muscles of two aquatic birds at the level of enzymatic organization, *Archives of International Physiology and Biochem*, 1984, 92:65-72.
- 57- Stevens A, Bancroft JD, Stevens A, Turner DR. *Enzyme Histochemistry: Diagnostic Applications in: Theory and Practice of Histological Techniques*, New York, 1990: 401-411.

- 58- Endo M. Calcium ion and troponin-Professor S. Ebosks's epoch-making achievement, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 9:02-19.
- 59- Johnson UY. *How the principles of exercise physiology influence pelvic floor muscle training*, Jwoon, 2001: 28-155.
- 60- Roth SM, Martel GF, Ivey FM, Lemmer JT, Metter EJ, Hurley BF, Rogers MA. High-volume, heavy-resistance strength training and muscle damage in young and older women, *Journal of Applied Physiology*, 2000, 88:1112-8.
- 61- Febbrairo MA, Pederson BK. Contraction-induced production and release: Is skeletal muscle an endocrine organ, *Exercise and Sports Science Reviews*, 2005, 33:114-119.
- 62- Wicke W, Wasicky R, Brugger PC. Histochemical and immunohistochemical study on muscle fibers in human extraocular muscle spindles, *Experimental Eye Research*, 2007, 84:670-9.
- 63- Tanaka S, Hachisuka K, Nara S, Oqata H, Kobayashi Y, Tanaka H. Effect of activities of daily living on fiber type atrophy of the vastus lateralis muscle in patients with joint disorders, *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1998, 77:122-7.
- 64- Zbreski MG, Helwig BG, Mitchell KE, Musch TI, Weiss ML, Mc Allister RM. Effects of cylosporine-A on rat soleus muscle fiber size and phenotype. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2006, 38:833-839.
- 65- Byrne C, Eston R. The effect of exercise-induced muscle damage on isometric and dynamic knee extensor strength and vertical jump performance, *Journal of Sports Science and Medicine*, 2002, 20:417-25.

- 66- Byrnes WC, Clarkson PM. Delayed onset muscle soreness and training, *Clinical journal of Sports Medicine*, 1986, 5:605-14.
- 67- Cardinal DC, Flower RJ. The Electronic aggregometer: A Novel device for Assesing Platelet Behaviour in Blood. *Journal of Pharmacological Methods*, 1980, 3:135-58.
- 68- Chapman D, Newton M, Sacco P, Nosaka K. Greater muscle damage induced by fast versus slow velocity eccentric exercise, *International Journal of Sports Medicine*, 2006, 27:591-8.
- 69- Chen TC, Hsieh SS. Effects of a 7-day eccentric training period on muscle damage and inflammation, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2001, 33:1732-8.
- 70- Clarkson PM, Byrnes WC, Mc Cormick KM, Turcotte LP, White JS. Muscle soreness and serum creatine kinase activity following isometric, eccentric, and concentric exercise, *International Journal of Sports Medicine*, 1986, 7:152-5.
- 71- Clarkson PM. Tremblay I, Exercise-induced muscle damage, repair and adaptation in humans, *Journal of Applied Physiology*, 1988, 65:1-6.
- 72- Nieman DC, Henson DA, Smith LL, Utter AC, Vinci DM, Davis JM, Kaminsky DE, Shute M. Cytokine changes after a marathon race. *Journal of Applied Physiology*, 2001, 91: 109-14.
- 73- König D, Schumacher YO, Heinrich L, Schmid A, Berg A, Dickhuth HH. Myocardial stress after competitive exercise in proffessional road cyclist, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2003, 35:1679-83.
- 74- Hazar S. Egzersize bağlı iskelet ve kalp kası hasarı, *Sportmetre Beden Egitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* 2004, 2:119-126.

- 75- Moura IMW, Santos FFD, Moura JAA, Curi R, Fernandes LC. Creatine supplementation induces alteration in cross-sectional area in skeletal muscle fibers of wistar rats after swimming training, *Journal of Sports Science and Medicine*, 2002, 1:87-95.
- 76- Staron SR, Hikida S. *Muscular responses to exercise and training exercise and sport*, Lippincott Williams & Wilkins Pub, 2000: 163-173.
- 77- Overgaard K, Fredsted A, Hyldal A, Ingemann HT, Gissel H, Clausen T. Effects of running distance and training on Ca⁺² content and damage in human muscle, *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2004, 36:821-9.
- 78- Antman EM, Braunwald E. *Acute Myocardial Infarction, Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th Edition, McGraw-Hill Pub, 1997: 1352-1365.
- 79- Gök H. *Akut Miyokard İnfarktüsü, Klinik Kardiyoloji*, 2. Baskı, İstanbul, 2002: 273-321.
- 80- Ömürlü K, Oral D. *Akut miyokart enfarktüsünün klinik ve laboratuvar bulguları*, Galenos topder, 1998, 21:10-15.
- 81- Moss DW, Henderson AR. *Enzymes and Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2th. Ed, Burtis CA, Ashwood ER, Philadelphia Eds WB, Saunders Company, 1994: 735-896.
- 82- Hornemann T, Rutihauser D, Wallimann T. Why is creatine kinase is a dimer? Evidence for cooperativity between two subunits, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000, 14:365-73.
- 83- Bhagavan NV. *Medical Biochemistry, Chapter 21.3, Energy supply in muscle*, 4th Ed, Canada, Acad. Pub, 2002: 122.
- 84- Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. *American Journal of Clinical Pathology*, 1981, 75:711-5.

- 85- Özgünen T, Üstdal M. *Hekimlikte Biokimya, Hangi test istenmeli?* İstanbul, Barış kitabevi, 1997: 190-191.
- 86- Dolar E. *Akut Miyokard İnfarktüsü İç Hastalıkları*, Bursa, 2005: 67-72.
- 87- Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. *Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s?* *Circulation Journal*, 1993, 88:750-63.
- 88- Owen A. Tracking the rise and fall of cardiac enzymes, *Nursing*, 1995, 25:34-38.
- 89- Bekerecioğlu M, Uğraş S, Dilek ON, Tercan M, Özyazgan İ. Serbest Radikaller, *Sendrom*, 1998, 10:85-94.
- 90- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3th Edition, *Oxford Science Publications*, 2001: 22-24.
- 91- Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB, Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *American Journal of Surgery*, 1991 161:488-503.
- 92- Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Konya, Mimoza Yayınları, *Sağlık Dizisi*, 1995: 38.
- 93- Halliwell B. Drug antioxidant effects. A basis for drug selection, *Journal of Drugs*. 1991, 42: 569 – 605.
- 94- Esterbauer H, Koller E, Slez RG, Koster JF. Possible involvement of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in the formation of fluorescent chromolipids. *Biochemical Journal*, 1986, 239:405-409.
- 95- Zhang Q, Huang X. Induction of interleukin-6 by coal containing bioavailable iron is through both hydroxyl radical and ferryl species. *Journal of Biosciences*, 2003, 28:95-100.

- 96- Smith C, Marks Allan D, Lieberman M. *Basic Medical Biochemistry*, 2th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins, 2005: 441.
- 97- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry, *British Medical Bulletin*, 1993, 49:481-93.
- 98- Van Antwerpen P, Boudjeltia KZ, Babar S, Legssyer I, Moreau P, Moguelevsky N, Vanhaeverbeek M, Ducobu J, Neve J. Thiol-containing molecules interact with the myeloperoxidase / H₂O₂ / chloride system to inhibit LDL oxidation, *Biochemical and Biophysical Research Communacations*, 2005, 337:82-8.
- 99- Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine, I. Chemical nature and biologic reactions, *Mayo Clinic Proceedings*, 1988, 63:381-9.
- 100- Sachdev S, Davies KJ. Production Detection and Adapative Responses to Free Radicals in Exercise, *Free Radical Biology and Medicine*, 2008, 44: 215-23.
- 101- Bloomgarden Z. The Epidemiology of Complications, Seventh report on the American Diabetes Association (ADA) 61st Scientific sessions held in Philadelphia, 2001. *Diabetes Care*. 2002, 25:924-932.
- 102- Baykal Y, Kocabalkan F. Serbest radikaller ve hücre hasarı, *Sendrom*, 2000, 9:31-9.
- 103- Hunt JV, Bottoms MA, Mitchinson MJ. Oxidative alterations in the experimental glycation model of diabetes mellitus are due to protein-glucose adduct oxidation. Some fundamental differences in proposed mechanism of glucose oxidation and oxidant production, *Biochemical Journal*, 1993, 291:529-35.
- 104- Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation, *Biochemical Journal*, 1997, 324:1-18.

- 105- Halliwell B, Aruoma OI. *DNA and Free Radicals, Chemistry of Free Radical Damage to DNA and Nucleoproteins*. Çeviri: Dizdaroğlu M., Serbest Radikaller ve DNA, DNA ve Nükleoproteinlerde Serbest Radikal Hasarının Kimyası, New York, 1993: 19-39.
- 106- Viinikka L, Vuori J, Ylikorkala O. Lipid peroxides, prostacyclin, and thromboxane A₂ in runners during acute exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1984, 16: 275-7.
- 107- Rikans LE, Hornbrook KR. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging, *Biochimica Biophysica Acta*, 1997, 31:116-27.
- 108- Yu BP. Approaches to anti-aging intervention: the promises and the uncertainties, *Mechanism of Ageing and Development*, 1999, 111:73-87.
- 109- Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 1995, 41:1819-28
- 110- Şener G, Yeğen BÇ. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim*, 2010, 7:5-13.
- 111- Boyalı E. E Vitamini Uygulamasının Akut Taekwondo Egzersizinde Lipit Peroksidasyonu, Antioksidan Enzimler ve Laktat Düzeylerine Etkileri, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, , Konya: Selçuk Üniversitesi, 2009.
- 112- Mark P. Antioxidants, *Advanced Nutrition Publications, Inc. Revised*, 1998, 17:1-4.
- 113- Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology*, 1995, 49:1341-8.
- 114- Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative Stress: A review, *Canadian Journal of Applied Physiology*, 2004, 29:245 – 63.

- 115- Greathouse KL, Samuels M, Dimarco NM, Criswell DS. Effects of increased dietary fat and exercise on skeletal muscle lipid peroxidation and antioxidant capacity in male rats. *European Journal of Nutrition*, 2005, 44:429-35.
- 116- Powers SK, Criswell D, Lawler J, Ji LL, Martin D, Herb RA, Dudley G. Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscle. *American Journal of Physiology*, 1994, 266:375–80.
- 117- Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Current Medicine Chemistry*, 2001, 8:829-838.
- 118- Tauler P, Aquilo A, Gimeno I, Fuentespina E, Tur JA, Pons A. Response of blood cell antioxidant enzyme defences to antioxidant diet supplementation and to intense exercise, *European Journal of Nutrition*, 2006, 45:187-95.
- 119- Geenen D, Buttncck P, Scheuer J. Cardiovasculer and hormonal responses to swimming and running in the rat, *Journal Applied Physiology*, 1988, 65:116-123.
- 120- Aslan R, Şekeroğlu MR, Tarakçioğlu M, Bayıroğlu F, Meral İ. Effect of acute and regular exercise on antioxidative enzymes, tissue damage markers and membran lipid peroxidation of erythrocytes in sedentary students. *TR Journal Medicine Science*, 1998, 28: 411–4.
- 121- Terblanche SE. The effects of exhaustive exercise on the activity levels of catalase in various tissues of male and female rats. *International Journal of Cell Biology*, 2000; 23: 749-53.
- 122- Coskun S, Gonul B, Guzel NA, Balabanlı B. The effects of vitamin C supplementation on oxidative stress and antioxidant content in the brains of chronically exercised rats. *Mollecular and Cellular Biochemistry*, 2005, 280:135-8.

- 123- Bilazer CA. Mekonyum Boyalı Yeni Doğanlarda Kordon Kanı MDA Konsantrasyonları ve Perinatal Döneme Ait Faktörlerle İlişkisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006: 59.
- 124- Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 Diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi*, 2005, 10:117-122.
- 125- Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: Relationship with exercise and training, *Journal of Sports Science and Medicine*, 2006, 36:327-58.
- 126- Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Toshinai K, Ha S, Ji LL, Ohno H. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise, *European Journal of Applied Physiology*, 2001, 84:1-6.
- 127- Oztasan N, Taysi S, Gumustekin K, Altinkaynak K, Aktas O, Timur H, Siktar E, Keles S, Akar S, Akçay F, Dane S, Gül M. Endurance training attenuates exercise-induced oxidative stress in erythrocytes in rat. *European Journal of Applied Physiology*, 2004, 91:622-7.
- 128- Aslan SO, Şekeroğlu MR, Aslan R, Bayıroğlu F. Pentoklorofenolün tavşanlarda bazı antioksidan enzimler ile laktik asit dehidrogenaz ve kreatin kinaz düzeylerine etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1996, 7:99-101
- 129- Packer L. Oxidants, Antioxidant nutrients and the athlete. *Journal of Sports Science and Medicine*, 1997, 15:353-63.
- 130- Sanchez-Quesada JL, Holms-Serradesanferm R, Serrat-Serrat J, Serra-Grima J, Gonzalez-Sastre J, Ordonez-Llanos J. Increase of LDL susceptibility to oxidation occurring after intense, long duration aerobic exercise. *Atherosclerosis*, 1995, 118:297-305.

- 131- Witt EH, Reznick AZ, Viquie CA, Starke-Reed P, Packer L. Exercise, oxidative damage and the effects of antioxidant manipulation. *Journal of Nutrition*, 1992, 122: 766-73.
- 132- Ji LL, Hollander J. *Antioxidant Defence: Effects Of Aging And Exercise, Free Radicals in Exercise and Aging* (Radak Z. Eds), *Human Kinetics*, USA, 2000: 35-72.
- 133- Ji LL. Antioxidant Enzyme Response to Exercise and Aging. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1993, 25:225-31.
- 134- Sen CK. Oxidants and Antioxidants in Exercise. *Journal of Applied Physiology*, 1995, 79:675-86.
- 135- Child R, Brown S, Day S, Donnelly A, Roper H, Saxton J. Changes in indices of antioxidants status, lipid peroxidation and inflammation in human skeletal muscle after eccentric muscle actions. *Clinical Science*, 1999, 96:105-15.
- 136- Marzatico F, Pansarasa O, Bertorelli L, Somenzini L, Della Valle G. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly-trained aerobic and sprint athletes. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 1997, 37:235-239.
- 137- Mena P, Maynar M, Guttierrez JM, Maynar J, Timon J, Campillo JE. Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to Training. *International Journal of Sport Medicine*, 1991, 12:563-6.
- 138- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose Toxicity in Cell: Type II Diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*, 2003, 52:581-7.

- 139- Margaritis I, Tessier F, Richard MJ, Marconnet P. No evidence of oxidative stress after a triathlon race in highly-trained competitors. *International Journal of Sports Medicine*, 1997,18:186-90
- 140- Liang JF, Akaike T. Inhibition of nitric oxide synthesis in primary cultured Mouse hepatocytes by α -lipoic acid. *Chemico Biological Interactions*, 2000, 124:53-60.
- 141- Çakatay U. Pro-oxidant actions of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Medical Hypotheses*, 2006, 66:110-7.
- 142- Goralska M, Dackor R, Holley B, Mc Gahan MC. Alpha lipoic acid changes iron uptake and storage in lens epithelial cells. *Experimental Eye Research*, 2003, 76:241-8.
- 143- Zhaobao W, Bing Y. Gastrodia elata Blume extract ameliorates exercise induced fatigue. *African Journal of Biotechnology*, 2010, 9: 5978-5982.
- 144- Karakoç A. Paraoksonaz Polimorfizmleri ile Tip 2 Diabetin Makro ve Mikrovasküler Komplikasyonları Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilimdalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2008.
- 145- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 1979, 95:351-8.
- 146- Tietze F. Enzymatic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione:Applications to mammalian blood and other tissues. *Analytical Biochemistry*, 1969, 27:502-22.
- 147- Fairbans VF, Klee GG. Biochemical aspects of hematology. In:CoA.Burtis and ER Ashwood, Editors, Tietz *Textbook of clinical Chemistry*, Saunders, Philadelphia. 1999: 1991-2106.

- 148- Alp HH. Hiper ve Hipotiroidili Hastalarda Homosistein S-Adenozilmetiyonin ve Antioksidan Düzeyleri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2005.
- 149- Paglia DE, Valentina WN. Studies on the quantitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1967, 70: 158-69.
- 150- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 1988, 34: 497-500.
- 151- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye. *Analytical Biochemistry*, 1976, 72: 248-54.
- 152- Yavaş ID, Zengin M, Kaklıkaya İ, Uzun Z, Değer O, Özcan F, Elşin MC, Ören A. Serbest oksijen radikal temizleyici olarak aprotinin'in rolü, *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 1994, 2: 208-215.
- 153- (Çetintarakçı) Bakır S. Laktat Dehidrogenaz Tayini İçin Klinik Kullanıma Uygun Yöntem Araştırması Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi, 1984.
- 154- Yılmaz İ. Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. İnönü Üniversitesi *Tıp Fakültesi Dergisi*, 2010, 17: 143-153.
- 155- Yurdakul Z. Oksijen ve Canlılar. <http://www.genbilim.com.tr>. 02 Mayıs 2010.
- 156- Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1993, 57: 715-25.
- 157- Gök V, Kayacıer A, Telli R. Hayvansal ve mikrobiyal kaynaklı antioksidanlar. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2006, 2:35-40.

- 158- Lee SR, Im KJ, Suh SI, Jung JG. Protective effect of green tea polyphenol (-) epigallocatechin gallate and other antioxidants on lipid peroxidation in gerbil brain homogenates. *Phytotherapy Research*, 2003, 17:206-9.
- 159- Temiz A, Baskurt OK, Pekçetin C, Kandemir F, Güre A. Leukocyte activation, oxidant stress and red blood cell properties after acute, exhausting exercise in rats. *Journal of Clin Hemorheol Microcirc*, 2000, 22:253–9.
- 160- Semin I, Kayatekin BM, Gönenç S, Açıkgöz E, Uysal N, Delen Y, Güre A. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels of intestinal and muscle tissues after a 60 minutes exercise in trained mice, *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2000, 44:419 –27.
- 161- Hara M, Ligo M, Othani-Kaneko R, Nakamura N, Suzuki T, Reiter RJ, Hirata K. Administration of melatonin and related indoles prevents exercise-induced cellular oxidative changes in rats. *Biological Signals and Receptors*, 1997, 6: 90-100.
- 162- Khanna S, Atalay M, Laaksonen DE, Gül M, Roy S, Sen CK. Alpha-lipoic acid supplementation: tissue glutathione homeostasis at rest and after exercise, *Journal of Applied Physiology*, 1999, 86:1191-6.
- 163- Al-Majed AA, Gado AM, Al-Shabanah OA, Mansour MA. Alpha-Lipoic acid ameliorates myocardial toxicity induced by doxorubicin. *Pharmacological Research*, 2002, 46:499-503.
- 164- Hagen TM, Ingersoll RT, Lykkesfeldt J, Liu J, Wehr CM, Vinarsky V, Bartholomew JC, Ames AB. (R)- α - Lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. *FASEB Journal*, 1999, 13:411-8.

- 165- Muthuswamy AD, Vedagiri K, Ganesan M, Chinnakannu P. Oxidative stress-mediated macromolecular damage and dwindle in antioxidant status in aged rat brain regions: Role of L-carnitine and DL- α -Lipoic Acid, *Clinica Chimica Acta*, 2006, 368: 84-92.
- 166- Berryman AM, Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Influence of treatment of diabetic rats with combinations of pycnogenol, β -Carotene and α -Lipoic acid on parameters of oxidative stress, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2004, 18:345-52.
- 167- Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chyu DW, Brooks GA, Ames BN. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of Applied Physiology*, 2000, 89: 21-8.
- 168- Rybak LP, Husain K, Whitworth C, Somani SM. Dose dependent protection by lipoic acid against cisplatin-induced ototoxicity in rats: antioxidant defense system. *Toxicology Sciences*, 1999, 47:195-202.
- 169- Prahalathan C, Selvakumar E, Varalakshmi P. Lipoic acid ameliorates adriamycin induced testicular mitochondriopathy. *Reproductive Toxicology*, 2005, 20:111-6.
- 170- Selvakumar E, Prahalathan C, Sudharsan PT, Varalakshmi P. Chemoprotective effect of lipoic acid against cyclophosphamide-induced changes in the rat sperm. *Journal of Toxicology*, 2006, 217:71-8.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	Mürşit Ceyhun BİRİNCİ
Doğum Tarihi	06.03.1986
Doğum Yeri	İzmir
Medeni Hali	Bekar
Uyruğu	T.C
Adres	Atatürk üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji ABD 25100 ERZURUM
Tel	05333067043 -0442 231 2988
Fax	-
Email	dufy35@hotmail.com
EĞİTİM	
Lise	Dikili Ç.P.L. Lisesi (2003)
Lisans	Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi Ve Spor Yüksek Okulu (2005- 2009)
Yüksek Lisans	-
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	(KPDS:62,50 - 2012 İlkbahar)
ALES	(83,69122 - 2012 İlkbahar)

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Servisi : Enstitü Müdürlüğü
Sayı : B.30.2.ATA.0.AL/00/00/ , 1284
Konu : Etik Kurul

03 MAY 2011

VETERİNER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalımız Lisansüstü öğrencilerinden Hürrem Turan AKKOYUN ile Mürşit Ceyhan BİRİNCİ'nin Etik Kurul Bilimsel Araştırma ve Tez Başvuru Formları hakkında Enstitümüz Etik Kurulunun almış olduğu 27.04.2011 tarih ve "2011.2.1/18-13" numaralı kararları ektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Türkan PASİNLİOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Etik Kurul Başkanı

EK: 1 Adet Karar

Dahili TLF : 0-442-231 4885-4886-4887-4891-4894-4895
HARİCİ TLF : 0 442 - 236 09 70
FAX : 0-442 - 236 09 69
E-mail:sagbilenst@atauni.edu.tr
Enstitüler Binası Kat : 1 25240 ERZURUM



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Servisi : Enstitü Müdürlüğü
Sayı : B.30.2.ATA.0.AL/00/00/ 1286
Konu : Etik Kurul

03 MAY 2011

Sayın: Mürşit Ceyhan BİRİNCİ

Etik Kurul Bilimsel Araştırma ve Tez Başvuru Formları hakkında Enstitümüz Etik Kurulunun almış olduğu 27.04.2011 tarih ve "2011.2.1/13" numaralı kararı ektedir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Türkan PASİNLİOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Etik Kurul Başkanı


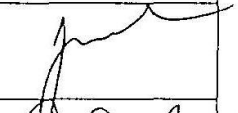


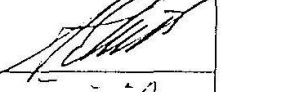
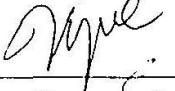
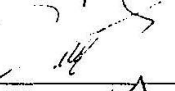

EK: 1 Adet Karar

Dahili TLF : 0-442-231 4885-4886-4887-4891-4894-4895
HARİCİ TLF : 0 442 - 236 09 70
FAX : 0-442 - 236 09 69
E-mail:sagbilenst@atauni.edu.tr
Enstitüler Binası Kat : 1 25240 ERZURUM

"2011. 2.1/ 13"SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 27.04.2011

2.1/ 13- Enstitümüz Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Mürşit Ceyhan BİRİNCİ' nin " Yüzme Egzersizi Yaptıran Farelere Alfa-Lipoik Asit Uygulamasının Lipid Peroksidasyon, Kreatin Kinaz ve Laktat Düzeyleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi" tez konusu görüşüldü;

İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun olduğu mevcudun oybirliği ile,

ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof.Dr.Türkan PASINLIOĞLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı	
Prof. Dr. Funda BAYINDIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkan Yardımcısı	
Prof. Dr. İsmail CEYLAN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof. Dr. Mustafa ATASEVER	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof. Dr. H. İnci GÜL	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç. Dr. Hakan USLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç.Dr. Abdulkadir YILDIRIM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN	Raportör	