

T.C

DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜKENME EGZERSİZİ YAPTIRILAN RATLARA UYGULANAN
KURKUMİN TAKVİYESİNİN ANTIOKSİDAN PARAMETRELER VE
LAKTAT DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Taner YILMAZ

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ

KÜTAHYA

2016

T.C

DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TÜKENME EGZERSİZİ YAPTIRILAN RATLARA UYGULANAN
KURKUMİN TAKVİYESİNİN ANTIOKSİDAN PARAMETRELER VE
LAKTAT DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Taner YILMAZ

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ

Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Alparslan ÜNVEREN

KÜTAHYA

2016

KABUL VE ONAY

KABUL

Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne:

Taner YILMAZ 'ın hazırladığı "Tükenme Egzersizi Yaptırılan Ratlara Uygulanan Kurkumin Takviyesinin Antioksidan Parametreler ve Laktat Düzeylerine Etkisi" başlıklı Doktora tez çalışması jürimiz tarafından Beden Eğitimi ve Spor Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

//2016 İmzalar

Jüri Başkanı:

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

.....

.....

.....

.....

.....

ONAY

Bu tez Dumlupınar Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararı ile kabul edilmiştir.

.....
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecinde bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren ve destekleyen tez danışmanım Sayın Yrd. Doç.Dr.Alparslan ÜNVEREN'e,

Tez çalışmamda göstermiş oldukları katkı ve desteklerinden dolayı Sayın Doç.Dr. Mustafa AKIL' a, Yrd.Doç.Dr. Funda Karabağ ÇOBAN' a ve Ar. Gör. Dr. Meryem SAVAŞLI GÜLAÇ 'a teşekkür ederim.



Bu tez Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2015-60 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

Yılmaz, T. Tükenme Egzersizi Yaptırılan Ratlara Uygulanan Kurkumin Takviyesinin Antioksidan Parametreler ve Laktat Düzeylerine Etkisinin incelenmesi. Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Doktora Tezi, Kütahya, 2016. Bu çalışma; Tükenme Egzersizi Yaptırılan Ratlara Uygulanan Kurkumin Takviyesinin Antioksidan Parametreler ve Laktat Düzeylerine Etkisinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

Araştırma 36 adet Wistar Albino cinsi erişkin erkek rat üzerinde kobay araştırma merkezinde gerçekleştirildi. Deney hayvanları eşit sayıda 6 gruba ayrıldı. **Grup 1:** Kontrol grubu, **Grup 2:** DMSO verilen grup. **Grup 3:** Kurkumin Kontrol grubu. **Grup 4:** Yüzme kontrol grubu. **Grup 5:** Kurkumin (CUR) verilen ve yüzme egzersizi yaptırılan grup. **Grup 6:** DMSO verilen ve yüzme egzersizi yaptırılan grup. Tükenme egzersizi, ısıya dayanıklı cam yüzme havuzunda gerçekleştirildi. Yüzme egzersizleri bir defalık akut egzersiz şeklinde yapıldı. Dört hafta süren uygulamaların bitimini takiben alınan kan örneklerinde GSH, SOD, CAT ve MDA ve laktat düzeyleri tayin edildi. Araştırma gruplarının serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 4 ve 6'nın en yüksek düzeye sahiptir ve diğer gruplarla aralarında anlamlı bir farklılık vardır, Grup 5'in de aynı şekilde diğer tüm gruplar ile arasında anlamlı bir farklılık vardır. SOD, CAT, GSH düzeyleri incelendiğinde Grup 5 en yüksek düzeye sahiptir ve diğer tüm gruplarla arasında farklılık vardır Grup 6 ve 4'ün SOD ve GSH değerleri ile diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılık vardır. SOD değerlerinin Grup 1 ile Grup 3'ün diğer gruplar ile arasında (Grup 4,5,6) anlamlı bir vardır. GSH düzeylerinde Grup 3'ün 2, 4, 5, 6 ile aralarında anlamlı bir farklılık vardır. Kan Laktat düzeyleri incelendiğinde en yüksek değerlerin Grup 4 ve 6'da olduğu diğer gruplar ile aralarında (Grup 1,2,3,5) anlamlı farklılığın olduğu, Grup 1, 2, ve 3'ün diğer gruplar ile aralarında (Grup 4,5,6) anlamlı farklılığın olduğu, Grup 5'in diğer tüm gruplar ile (Grup 1,2,3,4,6) aralarında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($P<0.05$).

Çalışmanın sonuçları bir arada değerlendirildiğinde, Kurkumin uygulamasının tükenme egzersizi sonucu oluşan MDA düzeylerine karşı antioksidan aktiviteyi artırarak serbest radikal oluşumunu önlediğini ve laktat düzeylerinde baskılanmaya yol açarak yorgunluğu geciktirdiğini göstermektedir. Bu bilgiler ışığında 50 mg/kg/gün dozunda kurkumin (CUR) uygulamasının sporcu sağlığı ve performansı yönünden faydalı olabileceği, yapılabilecek daha ileri insan çalışma sonuçlarına göre özellikle sporcu diyetlerine fizyolojik dozda kurkumin ilavesi yapılabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tükenme Egzersizi, Malondialdehid, Antioksidan, Laktat

ABSTRACT

Yılmaz, T. Investigation of the Effects of the Curcumin Supplement Applied to the Rats Given Exhaustive Exercise on the Antioxidant Parameters and the Lactate Levels, Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Doktora Tezi, Kütahya, 2016. The present study was conducted in order to investigate the effects of the curcumin supplement applied to the rats given exhaustive exercise on the antioxidant parameters and the lactate levels.

The study was carried out on 36 adult male Wistar Albino rats in the center for research on animal subjects. Experimental rats were divided into the following 6 groups having equal numbers of rats. **Group 1:** The Control group; **Group 2:** The group to which DMSO is given; **Group 3:** Curcumin control group; **Group 4:** Swimming control group; **Group 5:** The group which was given both curcumin (CUR) and swimming; **Group 6:** The group which is given both DMSO and swimming. The exhaustive exercises were performed in a swimming pool made of heat-resistant glass. The swimming exercises were performed in the form of one-time acute exercises. Following the completion of the applications, which lasted four weeks, GSH, SOD, CAT, MDA and lactate levels were determined in the blood samples taken from the experimental animals. When the serum MGA levels were compared among the study groups, Groups 4 and 6 were found to have the highest levels and to have significant differences from the other groups. Group 5 was also found to have significant differences from the other groups. When the SOD, CAT and GSH levels were examined, Group 5 was found to have the highest levels of those; and the SOD and GSH levels of the Groups 6 and 4 were found to be significantly different from those of the other groups. The SOD values of Group 1 and Group 3 were found to be significantly different from those of the other groups (Groups 4, 5, 6). The GSH level of the Group 3 was found to be significantly different from the GSH levels of the Groups 2, 4, 5 and 6. When the blood lactate levels were examined, it was found that the highest levels were in Groups 4 and 6; that blood lactate levels of these two groups were significantly different that those of the other groups (Groups 1, 2, 3 and 5); that there were significant differences between the values of Groups 1, 2 and 3 and those of the other groups (Groups 4, 5 and 6); and that there were significant differences between the value of Group 5 and the values of all other groups (Groups 1, 2, 3, 4 and 6) ($P<0.05$).

When considered together, the results of the study suggest that curcumin supplement increases the antioxidant activity against the MDA levels increased as a result of exhaustive exercise, thus hindering the formation of free radicals, and that it delays fatigue by inhibiting

the lactate levels. In the light of these results, it has been considered that using curcumin (CUR) with a daily dose of 50 mg/kg/day could be beneficial for the health and performance of athletes, and that, depending on the results of the further studies to be conducted on human subjects, physiologic doses of curcumin might be added especially to the diets of athletes.

Key Words: Exhaustive Exercise, Malondialdehyde, Antioxidant, Lactate



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	III
KABUL	III
ONAY	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
TABLolar DİZİNİ	XV
I. BÖLÜM: GİRİŞ	1
1. GİRİŞ	1
1.1. ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ	3
1.2. ARAŞTIRMANIN AMACI	4
1.3. PROBLEM CÜMLESİ	4
1.3.1. Alt Problemler	5
1.4. HİPOTEZLER	5
1.5. ARAŞTIRMANIN VARSAYIMLARI	7
1.6. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI	7
II. BÖLÜM: GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. KURKUMİN	8
2.1.1. Kurkuminin Kimyasal Özelliği	9
2.1.2. Kurkuminin Moleküler Yapısı	10
2.1.3. Kurkuminin Metabolizması	10
2.1.4. Kurkumin'in Biyolojik Etkileri	11
2.1.5. Turmerik/Kurkuminin Biyolojik Özellikleri	11
2.1.6. Kurkumin'in Antioksidan ve Antiinflatuvar Etkileri	11
2.1.7. Kurkuminin Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri	12
2.1.8. Kurkuminin Angiogenezi Düzenleyici Etkisi	12
2.1.9. Kurkuminin Antikanser Etkisi	13
2.1.10. Kurkuminin Antimikrobiyal Etkisi	13
2.2. SERBEST RADİKALLER VE OKSİDATİF STRES	13
2.3. ANTiOKSİDAN MEKANİZMA	15
2.3.1. Hücre İçi Antioksidan Savunma Sistemleri	17
2.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	17
2.3.1.2. Katalaz (CAT)	18
2.3.1.3. Glutasyon (GSH)	18
2.3.1.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	19
2.3.1.5. Sitokrom Oksidaz (Sit O)	20
2.3.2. Hücre Dışı Antioksidan Savunma Sistemleri	20
2.3.2.1. Askorbik asit	20
2.3.2.2. E vitamini	21
2.3.2.3. Retinoitler	21
2.3.2.4. Übikinonlar	21
2.3.2.5. Flavonoitler	22
2.3.2.6. Melatonin	22
2.3.2.7. Ürik asit	22

2.3.2.8. Albumin	22
2.3.2.9. Diğer Antioksidan Kaynaklar	23
2.4. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ VE EGZERSİZ İLİŞKİSİ	23
2.5. AKUT EGZERSİZ VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ	26
2.6. AKUT EGZERSİZ PROTOKOLLERİ VE LİPİD PEROKSİDASYONU	31
2.7. GLUTATYON VE EGZERSİZ İLİŞKİSİ	33
2.8. ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE EGZERSİZ İLİŞKİSİ	33
2.9. ANTİOKSİDAN TAKVİYELER VE EGZERSİZ İLİŞKİSİ	34
2.10. REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ İLE İLGİLİ EGZERSİZ ÇALIŞMALARI	36
2.11. FARKLI EGZERSİZ ÇALIŞMALARI VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ	39
III.BÖLÜM: GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Etik KURUL ONAYI.....	43
3.2. DENEY HAYVANLARININ TEMİNİ VE BAKIMI	43
3.3. KURKUMİN UYGULAMASI	43
3.4. DENEY GRUPLARI	43
3.5. EGZERSİZ MODELİ.....	44
3.6. KAN VE ÖRNEKLERİN TEMİNİ	44
3.7. LAKTAT ANALİZİ.....	45
3.8. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	45
3.8.1. Doku Homojenizasyonu	45
3.8.2. Doku Homojenatlarından Total Protein Analizi	45
3.8.3. Hemolizat Hemoglobin Tayini	45
3.8.4. Süperoksid Dismutaz Aktivitesinin Tayini	46
3.8.5. Katalaz Aktivite Tayini	46
3.8.6. MDA Aktivite Tayini.....	46
3.8.7. Redükte Glutatyon (GSH) Tayini.....	46
3.9. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER.....	47
IV.BÖLÜM: BULGULAR	48
Grup 1. Kontrol Grubu (n: 6): Hiçbir uygulama yapılmayan genel kontrol grubu.....	48
Grup 2. Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (n: 6): 4 Hafta (28 gün) boyunca 0,4 ml/gün DMSO verilen ve egzersiz yaptırılmayan grup	48
Grup 3. Kurkumın Grubu (n: 6): 4 Hafta (28 gün) boyunca 50 mg/kg/gün dozunda kurkumın (CUR) verilen ve egzersiz yaptırılmayan grup.....	48
Grup 4. Egzersiz Grubu (n: 6): Hiçbir uygulama yapılmayan egzersiz kontrol grubu.....	48
Grup 5. Kurkumın+Egzersiz Grubu (n: 6): 4 Hafta (28 gün) boyunca 50 mg/kg/gün dozunda kurkumın (CUR) verilen ve egzersiz yaptırılan grup.....	48
Grup 6. Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (n: 6): 4 Hafta (28 gün) boyunca 0,4 ml/gün DMSO verilen ve egzersiz yaptırılan grup.....	48
V. BÖLÜM: TARTIŞMA.....	55
5.1. HİPOTEZ 1: TÜKENME EGZERSİZİ MDA BULGULARINI ARTTIRIRKEN KURKUMİN TAKVİYESİ ANTİOKSİDAN ETKİ GÖSTEREREK EGZERSİZ SONUCU OLUŞAN MDA BULGULARINI DÜŞÜRÜR.....	55
5.2. HİPOTEZ 2: TÜKENME EGZERSİZİ SOD DÜZEYLERİNİ ARTTIRIRKEN KURKUMİN TAKVİYESİ ANTİOKSİDAN ETKİ GÖSTEREREK EGZERSİZ SONUCU OLUŞAN SOD DÜZEYLERİNİ DAHA FAZLA ARTTIRMAKTADIR.....	58
5.3. HİPOTEZ 3: TÜKENME EGZERSİZİ CAT DÜZEYLERİNİ ARTTIRIRKEN KURKUMİN TAKVİYESİ ANTİOKSİDAN ETKİ GÖSTEREREK EGZERSİZ SONUCU OLUŞAN CAT DÜZEYLERİNİ DAHA FAZLA ARTTIRMAKTADIR.....	60

5.4. HİPOTEZ 4: TÜKENME EGZERSİZİ GSH DÜZEYLERİNİ ARTTIRIRKEN KURKUMİN TAKVİYESİ ANTiOKSİDAN ETKİ GÖSTEREREK EGZERSİZ SONUCU OLUŞAN GSH DÜZEYLERİNİ DAHA FAZLA ARTTIRMAKTADIR.....	62
5.5. HİPOTEZ 5: TÜKENME EGZERSİZİ LAKTAT DÜZEYLERİNİ ARTTIRIRKEN KURKUMİN TAKVİYESİ ARTAN LAKTAT DÜZEYLERİNİ BASKILAMAKTADIR.	64
VI. BÖLÜM: SONUÇ VE ÖNERİLER	67
6.1. SONUÇ	67
6.2. ÖNERİLER.....	68
EKLER	70
EK-1 : ETİK KURUL ONAYI.....	70



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMPK : Activated Protein Kinase

ATP : Adenozin Trifosfat

BHA :Butillendirilmiş Hidroksianisol

BHT : Butillendirilmiş Hidroksitoluen

CAT: Katalaz

CD: Konjüge Dienler

CİS: Cisplatin

CK : Kreatin Kinaz

CoQ10: Koenzim Q10

Cu: Bakır

CUR: Kurkumin

DMSO: Dimetil Sülfoksit

DNA: Deoksirübo Nükleik Asit

EDTA: Etilendiamin Tetraasetik Asit

Fe: Demir

FRAP :Ferric Plazma Yeteneği Azaltılması

GPx: Glutasyon Peroksidaz

GR: Gryphon

GSH: Glutasyon

GSH-Px: Glutasyon Peroksidaz

GSH-Red: Glutasyon Redüktaz

GSH-Tr: Glutasyon Transferaz

GSSG : Okside Edilmiş Glutasyon

H₂O₂: Hidrojen Peroksit Radikali

HCl: Hidrojen Klorür

HİV: İnsan İmmün Sistem Yetersizliği

İP: İntraperionetal

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LOOH: Lipid Hidroperoksitler

MAPK: Mitojen Aktive Protein Kinazlar

MDA: Malondialdehit

Mn: Manganez

Mn-SOD: İçeriğinde Manganez (Mn) İçeren Süperoksitdismutaz

NAC : N-asetilsistein

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NF κ B : Nükleer Faktör Aktivasyonu

NO: Nitrik Oksit

O_2^- : Superoksit Anyon Radikali

O_2 : Singlet Oksijen Radikali

$^{\circ}C$: Santigrat Derece

OCI-: Hipoklorit İyonu

OH: Hidroksil Radikali

-OOCR : Alkilperoksil Radikali

ORAC :Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi

oxLDL :Okside Olmuş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

PC: Fosfetidilkolin

POD: Peroksidaz

ROS: Reaktif Oxygen Species

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

-SH : Sülfhidril

Sit O: Sitokrom Oksidaz

SOD: Süperoksit Dismutaz

TAS : Total Antioksidan Durumu

TBA: Tiyobarbiturik Asit Değeri

TBARS : Tiobarbitürik Asit

TEAC :Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi

TG: Trigliserit

TGSH :Toplam Glutasyon Konsantrasyonu

TRAP :Toplam Radikal Trapping Antioksidan Parametresi

UV: Ultra Viyole

VO₂: Oksijen Tüketimi

VO₂max: Maksimum Oksijen Kullanımı

Zn-SOD: İçeriğinde (Zn) İçeren Süperoksitdismutaz

>: Büyüktür

≤ : Küçük Eşit

8-OHdG: DNA Oksidatif Hasarı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Kurkumin Çeşitli Molekülleri Bağladığı Gösterilmiştir.....27

Şekil 1.2: Kurkuminin Biyolojik Özellikleri.....29



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Sık Karşılaşılan Radikaller, Simgeler ve Kimlikleri.....	15
Tablo 2: Hücre İçi Antioksidanlar.....	16
Tablo 3: Hücre Dışı Antioksidanlar.....	16
Tablo 4: Hücre Zarı Antioksidanları.....	17
Tablo 4.1. Çalışma Grupları Serum MDA Düzeyleri.....	48
Tablo 4.2. Çalışma Grupları Eritrosit SOD Düzeyleri.....	49
Tablo 4.3. Çalışma Grupları Eritrosit CAT Düzeyleri.....	50
Tablo 4.4. Çalışma Grupları Serum GSH Düzeyleri.....	52
Tablo 4.5. Çalışma Grupları Kan Laktat Düzeyleri.....	53

GRAFİKLER

Grafik 4.1 Çalışma Grupları Serum MDA Düzeyleri.....	49
Grafik 4.2. Çalışma Grupları Eritrosit SOD Düzeyleri.....	50
Grafik 4.3. Çalışma Grupları Eritrosit CAT Düzeyleri.....	51
Grafik 4.4. Çalışma Grupları Serum GSH Düzeyleri.....	52
Grafik 4.5. Çalışma Grupları Kan Laktat Düzeyleri.....	54





I. BÖLÜM: GİRİŞ

1. GİRİŞ

Dünya atmosferinin %21'ini oluşturan oksijen, aerobik organizmaların hayatlarını devam ettirebilmeleri için mutlaka gerekli bir elementtir. Temel paradoks ise oksijenin bazı durumlarda hayati dokular için öldürücü olmasıdır. Dış atmosferden alınan oksijenin büyük bölümü adenozin trifosfatın (ATP) yapımında kullanılır. Alınan oksijenin bir kısmı ise (% 5) aşırı derecede toksik kabul edilen serbest radikallere dönüştürülür (24).

Buna neden olarakta serbest radikallerin, mitokondrideki oksidatif fosforilasyon ve peroksizomlardaki yağ asidi oksidasyonu esnasında üretiliyor olmaları gösterilmektedir (252).

Doğal bir süreç olarak kabul edilen ve metabolizmanın işleyişi sırasında oluşan oksidasyon, vücutta çeşitli hasarlar yaratan kanser, kalp rahatsızlıkları gibi hayati öneme sahip bazı kronik hastalıkların başlatıcısı olarak kabul edilen serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Yapılan çalışmalar neticesinde serbest radikaller ile mücadele eden antioksidan bileşiklere olan ilgi artmış ve daha çok gıdaların ve farmasötik preparatların antioksidan aktivitelerinin belirlenmesine yönelinmiştir (267).

Kas dokuları egzersiz süresince, yakıt olarak karaciğerden glikoz, kas dışı trigliserid depolarından ise serbest yağ asidi desteği alarak gerekli enerjiyi sağlamaya çalışmaktadır. Kas içi dokuda karbonhidratlardan sağlanan enerji miktarı, hafif ve orta şiddetteki egzersizler süresince giderek azalma göstermektedir. Egzersiz sonucu arttırılmaya çalışılan glikoz üretimi hepatik glikojenolize neden olur. Orta şiddetteki egzersizler sırasında ise plazma glikoz düzeyleri korunmaya çalışılır. Egzersizin şiddeti arttıkça hipoglisemide artar. Buna bağlı olarakta glikoz düzeyleri arttırılmaya çalışılır. Maksimum oksijen kullanımı (VO₂max) %70 'e ulaştığı zaman yağ oksidasyonu azalmaya başlar ve maksimum egzersizlerde daha fazla artış göstermez (230).

Egzersizin başlamasıyla birlikte kastaki glikojen depoları yıkılmaya başlar, insülin azalır, kontregülatuar hormonlar artar. Katekolaminlerin artması ile birlikte serbest yağ asitlerinin üretimi uyarılır, glukagon artışı sonucu hepatik glikojenoliz ve glikoneojenez uyarılır. Bunun sonucu olarakta egzersiz sırasında kandaki glikoz miktarı dengede tutulmaya çalışılır (105).

Orta şiddetteki egzersizler sonucu, yağ oksidasyonu 10 kat artma eğilimindedir. Kas içinde bulunan trigliserit ve adipositlerden sağlanan yağ mobilizasyonu kaslar için yakıt

kaynağını oluşturmaktadır. Egzersizler sonucu kas içi trigliserid kullanımı artmakta, serbest yağ asidi kullanımı ise azalmaktadır. Glukagon hormonu glikojenolizi ve glikoneojenezi uyarıcı olarak görev almaktadır. Glukagon ayrıca, glikoneojenez için gerekli olan hepatik aminoasit metabolizmasını ve yağ oksidasyonunu uyarıcı durumda görev yapmaktadır. Egzersiz sonucu oluşan insülindeki azalma, glikojenolitik cevap için gerekli kabul edilmektedir. Egzersizlerin sonucu olarak artan oksijen tüketimi, serbest radikal üretiminde de bir artışa neden olabilmektedir (63).

Yoğun ve ağır egzersizler sonucu iskelet kası hücrelerine giden oksijen miktarı artmakta, ATP tüketimi, ATP üretimini aşmaktadır. Hücrelerde oluşan bu metabolik stres durumu serbest radikal oluşumunda artmasına önemli derecede katkı sağlar. Sağlıklı koşullar altında, serbest radikaller yine üretilmektedir. Ancak bu üretim düşük bir hızda ve az miktarda olmaktadır. Antioksidan savunma sistemi ise oluşan bu az miktardaki serbest radikalleri ortadan kaldırebilmektedir. Serbest radikallerin aşırı üretildiği yoğun egzersizler sonucu ise, antioksidan savunma sisteminin kapasitesi yeterli gelmeyerek hücre canlılığının kaybolmasına ve nekrozun meydana gelmesine neden olabilir. Bu sebeplere bağlı olarak, yoğun egzersiz kas hasarı ve inflamasyon ile ilişkili görülmektedir (38).

Akut olarak yapılan egzersizlerin şiddeti, süresi ve türüne bağlı olarak serbest radikallerin oluşumunda değişmektedir. Yüksek şiddetli fiziksel egzersizlerin iskelet kaslarında dahil olmak üzere, birçok dokuda serbest radikal üretimini arttırmaktadır. Ancak düzenli olarak yapılan egzersizler sonucu antioksidan savunma sistemi güçlenmektedir (63).

Kısaca egzersiz; kalp, kas ve karaciğer gibi egzersizden etkilenen organ ve dokularda oksidatif stresi uyararak, lipid peroksidasyonuna neden olmakta, bu doku ve organlarda oluşan hasar miktarı ise egzersizin tipine, süresine ve yoğunluğuna göre değişmektedir (38).

Artan serbest radikaller, antioksidan savunma sistemi ile nötralize edilmeye çalışılır. Tükenme egzersizi oksidatif stres oluşturur, nitekim yapılan araştırmada, düzenli egzersizlerin bireye faydalı olduğu, ancak yoğun tükenme egzersizi sonucu serbest radikal üretimindeki artış meydana geldiği belirtilmektedir (9).

Zencefil ailesinden zingaberaceae üyesi olan ve curcuma longa olarak bilinen zerdeçal, binlerce yıldır Asya ve Afrika ülkelerinde özellikle Hindistan'da boya, tatlandırıcı ve tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır. Turuncu renkte, dikdörtgen şekilli, yumru kökleri olan 5-8 cm uzunluğunda ve 2-3 cm çapında çok yıllık bir bitkidir (22).

Güçlü bir antioksidan olarak kabul edilmekte, serbest radikalleri nötralize ederek vücudu oksidatif zararlardan korumaya çalışmaktadır (156).

Bütün fizyolojik süreçler; hormon, enzim ve iz elementler gibi farklı ajanlar tarafından yönetilen oksidasyon ve indirgenme reaksiyonlarının kompleks çalışmasını gerektirmektedir. Vücudun redoks dengesinde meydana gelebilecek değişiklikler, dokuların bozulmasına ve hücrelerin fonksiyonlarını yerine getirememesine sebep olabilir. Bu nedenle vücutta bulunan antioksidan maddeler farklı oksidasyon reaksiyonlarını düzenler. Antioksidan maddelerin oluşumu ve sentezinde meydana gelebilecek bir yetersizlik, çok farklı hastalık türlerinde artmasına neden olabilir. Bu anlamda hücrelerde çok sayıda savunma mekanizması bulunmaktadır (83).

Bu bakımdan biyolojik sistemlerdeki antioksidatif savunma mekanizmasının araştırılması ile ilgili çalışmalar son derece önem kazanmıştır. Serbest radikallerin üretiminde artışa yol açtığı bilinen egzersiz ile serbest radikal giderici etkiye sahip olan kurkumin'in ilişkisini araştıran çalışmalar ise yok denecek kadar azdır.

Bu çalışmanın amacı da; akut tükenme egzersizi yaptırılan ratlara kurkumin uygulamasının antioksidan parametreler ve laktat düzeylerine etkisini araştırmaktır. Çalışmanın sonuçları orijinal ve konuyla ilgili bilinenlere katkı sağlayabilecektir.

1.1. ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücreler kendilerini, enzimler (superoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz), vitaminler (vitamin E, vitamin C, vitamin A) ve çeşitli diğer moleküllerle belli bir seviyeye kadar koruyabilirler. Yoğun ve yorucu tükenme egzersizi sonucu oluşan reaktif oksijen türleri hücresel membranlar için toksik olup gerekli süpürücü mekanizmalar ile bunlar ortamdaki uzaklaştırılmaz ise lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. Fiziksel egzersizler, reaktif oksijen türlerinin üretiminde artışa yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar sitotoksik reaktif oksijen türlerinin kas yorgunluğu veya kas hasarı ile sonuçlanan kas bozukluklarının sebebi olabileceğini göstermektedir. Yüksek şiddetli egzersizler, metabolik hız artışına ve oksijen alımının 15-20 kat artmasına neden olabilmektedir. Serbest radikal oluşumuna neden olan temel kaynaklar prostanoid metabolizması, aerobik solunumda mitokondriden elektron sızıntısı, katekolaminler, ksantinoksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzimleri kabul edilirken, diğer kaynaklar ise fagositik hücreler, demir içeren hücrelerin parçalanması ve aşırı kalsiyum birikmesi olarak gösterilmektedir. Egzersizler şiddet ve süresine bağlı olarak birçok farklı mekanizmayla birlikte radikal oluşumunda artışa neden olabilir. Yoğun ve ağır egzersizlerin sonucu olarak, iskelet kası hücrelerine giden oksijen miktarı da önemli derecede

artmaktadır. Hücrelerde oluşan bu metabolik stres durumu serbest radikal oluşumunu da önemli derecede arttırabilir. Antioksidan savunma sistemleri ise oluşan bu serbest radikaller ortadan kaldıracılabilmektedir.

Yapmış olduğumuz çalışma; tükenme egzersizi sonucu oluşabilecek oksidatif stres ve bunu takiben oluşabilecek antioksidan artış ile egzersizin ortaya çıkardığı laktat düzeylerine kurkuminin etkisinin incelenmesidir. Ayrıca kurkumin'in (CUR) muhtemel etkilerinin değerlendirilmesi üzerine yapılan kapsamlı bir çalışma olmaması nedeniyle orijinal bir çalışma niteliği taşımaktadır ve bu çalışma ile elde edilen bulguların literatürde önemli bir eksikliği kapatacağı düşünölmüştür.

1.2. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu çalışmanın amacı Tükenme Egzersizi Yaptırılan Ratlara Uygulanan Kurkumin Takviyesinin Antioksidan Parametreler ve Laktat Düzeylerine Etkisini araştırmaktır. Çalışmanın sonuçları orijinal olup, konuyla ilgili bilinenlere katkı sağlayabilecektir.

Bu nedenle çalışmamızda kısaca şu konuları araştırılması amaçlanmıştır:

1. Tükenme egzersizi ile oluşan oksidatif stres durumun ortaya konması için, Malondialdehit (MDA) düzeylerinin belirlenmesi ve Kurkumin (CUR) takviyesinin bu düzeyleri etkileyip etkilemediğı.
2. Tükenme egzersizi ile meydana gelen oksidatif stres sonrasında oluşan süperoksit radikallerinin herhangi bir oksidatif hasara neden olup olmadığının belirlenmesi için antioksidanlardan Süperoksitdismutaz (SOD), Glutasyon (GSH) Katalaz (CAT) sonuçlarının değerlendirilmesi.
3. Antiinflamuar ve antioksidan özelliğe sahip olduğu bilenen Kurkuminin (CUR) SOD, GSH, CAT ve Plazma Laktat düzeylerine etkisinin araştırılması.

1.3. PROBLEM CÜMLESİ

Akut veya tükenme egzersizine yönelik yapılan çalışmalar, tükenme egzersizinin, reaktif oksijen türlerinin üretiminde artışa, antioksidan enzim düzeylerinde azalmaya ve bunun sonucu olarak da oksidatif stres durumunun ortaya çıkmasına neden olduğunu belirlemişlerdir. Oksidatif stres durumu bilindiğı üzere birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Birçok faydalı etkiye sahip olduğu bilinen düzenli kas egzersizleri, radikallerin ve diğere reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretiminde artmaya yol açmaktadır. Kas

yorgunluğu veya hasarı ile sonuçlanabilen egzersize bağlı kas homeostaz bozukluklarının altındaki sebebin ROT olduğuna işaret eden deliller bulunmaktadır. Kurkuminin (CUR) insan ve hayvanlarda metabolizmanın normal fonksiyonu için gerekli olan antioksidanlardan biri olduğu kabul edilmektedir. Kurkuminin en iyi bilinen fonksiyonu serbest radikal giderici etkisidir. Bu nedenle de hücrelerin fizyolojik fonksiyonlarının devamında etkin bir fonksiyona sahiptir. Serbest radikallerin üretiminde artışa yol açtığı bilinen egzersiz ile serbest radikal giderici etkiye sahip olan kurkumin ilişkisini araştıran çalışmalar yok denecek kadar azdır.

Bu kapsamda yapmış olduğumuz çalışmamızın problem cümlesi, Tükenme Egzersizi Yaptırılan Ratlara Uygulanan Kurkumin Takviyesinin Antioksidan Parametreler ve Laktat Düzeylerine Etkileri konusunda, tükenene kadar yapılan yüzme egzersizinin etkisine bağlı olarak çeşitli parametrelerde meydana gelen değişikliklerin neler olduğudur.

1.3.1. Alt Problemler

1. Tükenme egzersizi yaptırılan ratlara uygulanan kurkumin takviyesinin deneklerin Malondialdehit düzeylerine etkisi
2. Tükenme egzersizi yaptırılan ratlara uygulanan kurkumin takviyesinin deneklerin Süperoksitdismutaz düzeylerine etkisi
3. Tükenme egzersizi yaptırılan ratlara uygulanan kurkumin takviyesinin deneklerin Gulutasyon düzeylerine etkisi
4. Tükenme egzersizi yaptırılan ratlara uygulanan kurkumin takviyesinin deneklerin Katalaz düzeylerine etkisi
5. Tükenme egzersizi yaptırılan ratlara uygulanan kurkumin takviyesinin deneklerin Laktat düzeylerine etkisi

1.4. HİPOTEZLER

1. Araştırma gruplarının serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 4'ün MDA değerleri ve grup 6'nın serum MDA düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P > 0,662$). Araştırma gruplarının serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 4'ün MDA değerleri ve grup 6'nın serum MDA değerleri ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır ($P < 0,001$). En düşük serum MDA düzeyleri Kontrol Grubunda (Grup 1)

olup, Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu ile (Grup 2; $P > 0,537$), Kurkumin Grubu arasında (Grup 3; $P > 0,053$) anlamlı bir farklılık yoktur. Diğer gruplar ile arasında (Grup 4,5,6) anlamlı bir farklılık tespit vardır ($P < 0.001$). Kurkumin ve Egzersiz takviyeli grubun (Grup 5) diğer tüm gruplar ile arasında anlamlı bir farklılık vardır ($P < 0.001$).

2. Araştırma gruplarının eritrosit SOD düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubu (Grup 5) en yüksek düzeye sahiptir ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık vardır ($P < 0.001$). Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6) SOD değerleri ile Egzersiz Grubu (Grup 4) arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P > 0,143$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P < 0.001$). Serum SOD düzeyleri Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubunda (Grup 2) bulunmuş olup, Kontrol Grubu ile (Grup 1; $P > 0,744$), Kurkumin Grubu arasında (Grup 3; $P > 0,102$) anlamlı bir farklılık yoktur, diğer gruplar ile arasında (Grup 4,5,6) anlamlı bir vardır ($P < 0.001$).
3. Çalışma gruplarının eritrosit CAT düzeylerinde, Kurkumin+Egzersiz grubu (Grup 5) en yüksek düzeye sahiptir ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık vardır ($P < 0.001$). Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu ve (Grup 6) Egzersiz Grubu'nun (Grup 4) CAT değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P > 0,833$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P < 0.001$). CAT düzeylerinde Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2) ile Kontrol Grubu (Grup 1) aralarında ($P > 0,895$) anlamlı bir farklılık yoktur, ancak diğer gruplar ile arasında anlamlı farklılık vardır (Grup 3,4,5,6; $P < 0.001$). Kurkumin Grubunun (Grup 3) diğer tüm bu gruplar ile (Grup 1,2,4,5,6) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.
4. Çalışma gruplarının serum GSH düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık vardır ($P < 0.001$). Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6) ve Egzersiz Grubu'nun (Grup 4) GSH değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P > 0,821$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P < 0.001$). GSH düzeyleri Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2) ve Kontrol Grubu (Grup 1) arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P > 0,707$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı farklılık vardır (Grup 3,4,5,6; $P < 0.001$). Kurkumin Grubunun (Grup 3) serum GSH düzeyleri ile Kontrol Grubu (Grup 1) GSH düzeyleri, arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P > 0,101$). Ancak Kurkumin Grubunun (Grup 3) Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2),

Egzersiz Grubu (Grup 4), Kurkumin+Egzersiz Grubu (Grup 5) ve Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6) ile aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P<0.001$).

5. Araştırma gruplarının kan Laktat düzeyleri incelendiğinde Egzersiz grubu ile (Grup 4) Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubundadır (Grup 6) arasında (Grup 4 ve 6) anlamlı bir farklılık yoktur ($P> 0,319$), diğer gruplar ile aralarında (Grup 1,2,3,5) istatistiksel anlamda farklılık vardır ($P<0.001$). Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2), Kontrol Grubu (Grup 1) ve Kurkumin Grubu (Grup 3) aralarında anlamlı bir farklılık yoktur ($P> 0,05$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı farklılık vardır (Grup 4,5,6; $P<0.001$). Kurkumin+Egzersiz Grubunun (Grup 5) diğer tüm gruplar ile (Grup 1, 2, 3, 4, 6) aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P<0.001$).

1.5. ARAŞTIRMANIN VARSAYIMLARI

1. Bu çalışma için seçilen örneklem gruplarının araştırmanın evrenini temsil eder nitelikte olduğu varsayılmıştır.
2. Testlerin yapıldığı laboratuvar, kullanılan malzemeler kontrol edilmiş ve araştırmadaki testlere kayda değer etkileri olmadığı varsayılmıştır.
3. Araştırma da ölçüm yöntemleri geçerli ve güvenilir olarak değerlendirilmiş, yapılan ölçümlerin araştırma protokolüne uygun olarak uygulandığı varsayılmıştır.
4. Araştırmada kullanılan malzemelerin hatasız olduğu, protokole uygun olarak kullanıldığı varsayılmıştır.

1.6. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI

1. Bu araştırma kontrol ve takviye gruplarından oluşan rat örneklem grupları ile sınırlıdır.
2. Bu araştırma 28 gün ve 50 mg/kg/gün dozunda kurkumin (CUR) takviyesiyle ve kullanılan analiz yöntemleri ile sınırlıdır
3. Bu araştırma elde ettiğimiz veriler; MDA, SOD, GSH, CAT ve Plazma Laktat parametreleri ile sınırlıdır.
4. Bu araştırma tek seferlik akut yüzme egzersizi ile sınırlıdır.

II. BÖLÜM: GENEL BİLGİLER

2.1. KURKUMİN

Kurkumin zerdeçaldan elde edilmekte ve toplumlarda baharat türü olarak da kullanılmaktadır. Yemeklere sarı renk vermesiyle bilinir. Zerdeçal hind safranı olarakta tanımlanmakta ve curcuma longa olarak da bilinmektedir. Zerdaçala kendine özgü rengini veren bileşik olarak kabul edilen kurkuminin ilk defa 1842 yılında Vogel tarafından izole edildiği belirtilmektedir (233). Flavonoid olmayan polifenolik bir bileşik olarak nitelendirilmektedir (136).

Kurkumin insan beslenmesinde önemli bir role sahip olup; antioksidan, antiinflamatuvar, antikoagülan, antidiyabetik, antibakteriyal, antiviral, antikanserojenik ve antimutajenik özelliklerinden dolayı, sağlık üzerindeki çok çeşitli düzeylerde etkilerinden söz edilmektedir. Bunun yanı sıra kurkuminin reaktif oksijen radikelinin, nitrojen dioksit radikallerinin, hidroksil radikallerinin ve süperoksit anyonların atımında kolaylaştırıcı bir etki gösterdiğide belirtilmektedir. Köri ve hardalın içeriğinde de bol miktarda bulunan kurkumin, ilaç ve kozmetik ürünlerinde renklendirici olarak da kullanılmaktadır (232).

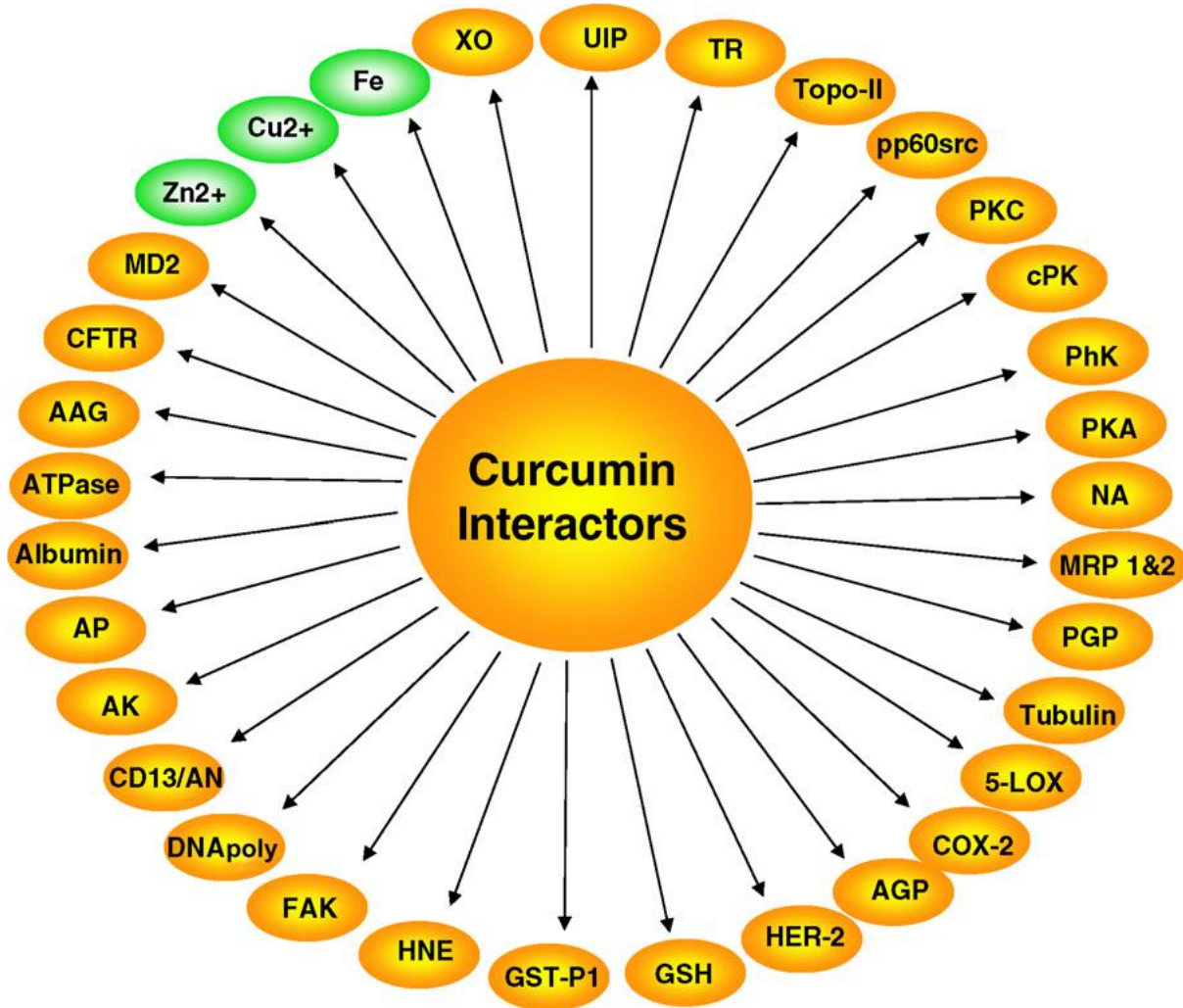
Kurkuminin yapısı itibari ile suda çözünme özeliği yoktur. Bununla birlikte; Dimetil sülfoksit (DMSO), kloroform, metanol, etanol, alkali veya asetik asit gibi organik çözücülerde çözünebilir özelliğine sahiptir. Metabolize olarak vücuttan uzaklaştırılır. Atım sırasında idrarda kurkumin bulunmamakta, feçeste kurkumin ve kurkumin sülfat bileşiği olarak bulunmaktadır (224).

Kurkumin beslenmede önemli bir madde olarak kabul edilmekle birlikte, kardiyovasküler risk faktörlerini önlemede de önemli bir etken madde olarak görülmektedir (185). Obezite ile de ilişkilendirilen kurkuminin kronik inflamasyonda adipositlerden leptin salınımına etkisinin olabileceği belirtilmektedir (55).

Konuyla ilgili yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyet sonucunda kurkumin uygulamasının serum fetuin-A düzeylerini ve karaciğer trigliserit (TG) miktarını azaltıcı etkisi tespit edilmiştir. Bu etkinin AMP-activated protein kinase (AMPK)'ın düzenleme mekanizması üzerinden kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (187). Bir başka çalışmada da kurkuminin doğrudan veya dolaylı olarak kolesterol biyosentezini azalttığı gösterilmiştir (16).

2.1. 1. Kurkuminin Kimyasal Özelliği

Kurkumin Curcuma longa'nın aktif bir maddesidir (173).



ŞEKİL 1: KURKUMİN ÇEŞİTLİ MOLEKÜLLERİ BAĞLADIĞI GÖSTERİLMİŞTİR.

AGP, insan alfa 1-asit glikoprotein; AK, autophosphorylationactivated, protein kinaz, AP, amiloid proteini; CD13/A, CD13/aminopeptidaz N; CFTR, kistik fibroz transmembran iletim regülatör; COX-2, siklooksijenaz; CPK, protamin kinaz; DNA, poli, DNA polimerazı; FAK, fokal yapışma kinaz; GSH, glutatyon; HER-2, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü; 4-hidroksi-2-nonenal; ; NA, nükleik asit; LOX, lipoksijenaz; PGP, P-glikoprotein; pKa ;protein kinaz A, PKC, protein kinaz C, PHK, fosforilaz kinaz, ; pp60src, pp60c-src tyrosine kinase; TR, tioredoksin redüktazı; Topo-II, topoizomeraz II; UIP, ubiquitin isopeptidase; XO, ksantin oksidaz.

2.1.2. Kurkuminin Moleküler Yapısı

İlk kez 1910 yılında kimyasal olarak kullanılmaya başlanan kurkumin, 1,7-bis-1,6-heptadiene-3,5-dione düşük molekül ağırlıklına sahip polifenol bir bileşiktir. Turmerik olarak tanımlanmaktadır (173).

Kurkuminin, moleküler formülü $C_{21}H_{20}O_6$ ve moleküler ağırlığı 368,37 g/mol'dür. 183 °C' sıcaklıkta eridiği belirtilmektedir (92).

Kurkuminin kimyasal yapısı incelendiğinde, benzen halkaları üzerinde fenolik ve metoksi grupları ile β pozisyonunda bağlanmış 2 keton grubundan oluştuğu görülmektedir. Bu yapı kurkuminin antioksidan özelliğine destek sağlaması bakımından önemli kabul edilmektedir (231).

2.1.3. Kurkuminin Metabolizması

Kurkumin, suda çözünemez. Bununla birlikte; dimetil sülfoksit (DMSO), kloroform, metanol, etanol, gibi çözücülerde çözünebilme özelliğine sahiptir (156).

Kurkumin suda çözünememesinden dolayı, hücre zarının hidrofobik yapısını kullanmakta, ancak hücre ceplerinin yardımıyla lokalize olabilmektedir. Kurkumin hücreye hızlıca nüfuz ederek plazma zarından geçer ve stoplazmaya ulaşır. Bu durum kurkuminin moleküler yapısından kaynaklanmaktadır. Kurkumin sitoplazmada birikmekte ancak hücre içerisinde bulunan çekirdeğe etki edemiyerek içeri girememektedir. Endoplazmik retikulum, plazma zarı ve çekirdek kılıfı gibi yapıların lipofilik özellik taşıması nedeniyle kurkumin bu yapılar içerisinde yoğun olarak bulunmaktadır. Kurkumin, dolaşıma çok katılamamakta bu bölgelerde az seviyede bulunmakta veya hiç bulunmamaktadır (126).

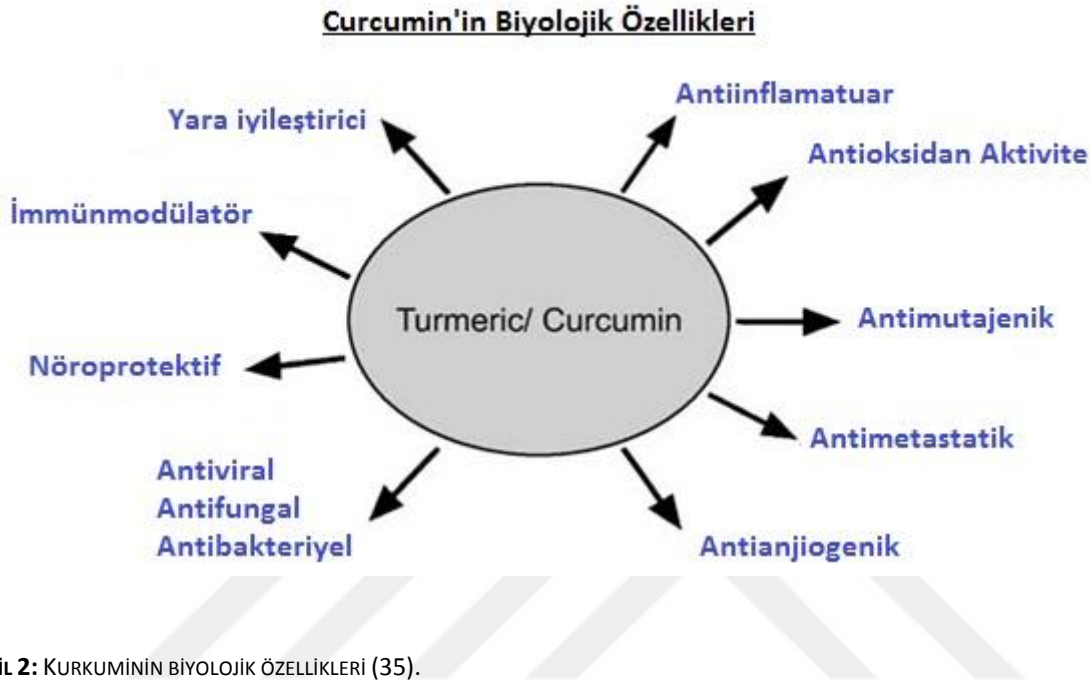
Kurkumin, bağırsak bölgesinde daha az polar olan, renksiz özelliğe sahip tetrahidrocurcumin metabolitine dönüşerek emilmektedir. Emildikten sonra bu form aracılığıyla tüm dokulara dağılmaktadır. Dokulara dağılımından sonra karaciğere ulaşarak safra yolu ile atılmaktadır (87).

Oral şekilde alınan kurkuminin, % 75 kadarı dışkıyla, kalan kısmı da idrarla vücuttan atılmaktadır. İntraperitoneal uygulamalarda da vücuttan atılma işlemi yine aynı şekilde olmakla birlikte % 11'i de safrada depolanmaktadır (126).

2.1.4. Kurkumin'in Biyolojik Etkileri

Kurkumin uzun zamandır birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakla birlikte, (224) çok farklı farmakolojik etkilere sahip olduğu da belirtilmektedir (2).

2.1.5. Turmeric/Kurkuminin Biyolojik Özellikleri



ŞEKİL 2: KURKUMİNİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ (35).

2.1.6. Kurkumin'in Antioksidan ve Antiinflamatuvar Etkileri

Oksidatif stresin, diyabet, kalp rahatsızlığı, kanser de dâhil olmak üzere birçok hastalığın temelini oluşturduğu bilinmektedir. Kurkuminin kuvvetli bir antioksidan aktivite özelliği olduğu ve bu antioksidan özelliklerinin en az E ve C vitamini kadar etkili olduğu belirtilmektedir. Kurkumin, süperoksit anyon radikalleri, hidroksil radikalleri ve azotdioksit radikallerinin uzaklaştırılmasında süreci kolaylaştırıcı bir etkiye sahiptir. Ayrıca deneysel olarak yapılan hayvan modeli çalışmalarda kurkuminin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir (201). Apoptozisle ilgili genlerin ekspresyonunu baskı altına aldığı da tespit edilmiştir (131)

Yapılan bir çalışmada diyetle kurkumin alınmasının, nörodejeneratif rahatsızlıklardan kabul edilen Alzheimer hastalığından korunmak için fayda sağladığı belirtilmektedir (46).

Kurkuminin bu koruyucu etkisinin, antioksidan savunma enzimlerini arttırması, lipid peroksidasyonunu inhibe etmesi ve peroksinitrit oluşumunda mevcut oluşum değerlerini azaltmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (248). Yapılan bir başka çalışmada da streptozosinle

oluşturulmuş diyabet durumunda kurkuminin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (157).

Bu doğrultu da oksidatif strese bağlı olarak oluşan birçok hastalığın tedavisinde kurkuminin koruyucu bir etki göstermektedir ve bu koruyucu etkinin antioksidan özelliklerinden dolayı meydana geldiği söylenebilir.

2.1.7. Kurkuminin Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Kurkumin, Hindistan'da yaygın olarak deri hastalıkları, böcek ısırması, yaralanma ve suçiçeği gibi hastalıkların tedavi edilmesinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda da kurkuminin yarayı tedavi etmede etkili olduğu belirtilmiştir. Kurkuminin makrofaj ve fibroblast hücrelerinden bol miktarda difüze olduğu belirlenmiştir (226).

Kurkuminin yara iyileşmesinde ki antioksidan rolü, keratonist ve fibroblastlardaki hidrojen peroksit nedeniyle oluşan hasarın önlemesiyle sağlanabildiği ve aralarında güçlü bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır (193).

Ayrıca başka bir çalışmada da kurkuminin gerek oral gerek intraperitoneal uygulamaları sonucunda gastrik ülseri önleme konusunda etkili olduğuna dair bulgular da elde edilmiştir (242).

Doku tahribatında; hücre bölünmesi, büyüme faktörleri ve hücre dışı matriks proteinleri etkili olarak görev almaktadır. Doku ve yaraların iyileşmesi süreci ise; inflamasyon, granülasyon ve doku yenilenmesi gibi çeşitli aşamalardan oluşmaktadır. Çeşitli büyüme faktörlerinin yaraların iyileşmesi sürecinde önemli rol üstlendiği bilinmektedir. Kurkumin tedavisi ile yara iyileşmesi sürecinde fibronektin seviyesi artmakta ve bu artış neticesinde kollagen ekspresyonu hız kazanmaktadır (226).

Sonuç olarak, elde edilen bilgiler neticesinde kurkuminin yara tedavisinde iyileştirici potansiyeli olan bir bitkisel ajan olduğu bildirilmiştir.

2.1.8. Kurkuminin Angiogenezi Düzenleyici Etkisi

Angiogenezi; vasküler kılcal damarların yenilenip büyümesi olarak nitelendirilen fizyolojik bir olaydır. Bu fizyolojik olay sürecinde embriyonik gelişim, yara iyileşmesi ve kemik onarımı gibi evreler meydana gelmektedir. Kontrolsüz şekilde gerçekleşen angiogenezin ise, kireçlenme, tümör büyümesi, diyabet ve eklem iltihabı gibi durumların oluşmasına sebep olduğu bilinmektedir. Tümörlerin gelişmesinde angiogenezin rolü vardır

bunu yanı sıra bu durumun diğer organlara etki ettiği tespit edilmiştir (247). Yapılmış olan çalışmalarda kurkuminin angiogenezi engellediği gösterilmiştir (225).

Benzer sonuçlar kurkuminin analoglarında da gözlenmiştir. Kurkumin ve analoglarının tümörlü dokularda, metalloproteinazları inhibe ederek angiogenezi azaltıcı etkisi tespit edilmiştir (206).

2.1.9. Kurkuminin Antikanser Etkisi

İn vivo ve in vitro olarak kobay hayvanlar üzerinde yapılan araştırma da kurkuminin, kolon, onikiparmak bağırsağı, mide, yemek borusu ve ağız kanserlerinde, tümöre karşı koruyucu etkisi olduğunu belirlenmiştir (228).

Hindistan'da bağırsak kanserine az rastlanılıyor olmasının nedeni kurkuminin arasında yaygın bir şekilde kullanılıyor olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Farelerde yapılan bir çalışma kurkumin bileşiklerinin güçlü bir sitotoksik etki gösterdiği ve tümörü önemli ölçüde inhibe edici etkiye sahip olduğunu belirlemiştir. Bunun yanı sıra, sentetik kurkuminin de lenf kanseri ve farklı tümör çeşitlerinde inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir (138).

2.1.10. Kurkuminin Antimikrobiyal Etkisi

Gıdalara ve tekstil ürünlerine renk veren kurkuminin bu özelliğinin yanında, E.coli ve S.aureus organizmalarında bakterisidal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu mikrobiyolojik olarak da kanıtlanmıştır. Ayrıca İnsan İmmün Sistem Yetersizliği (HIV) Tip 1 ve Tip 2 hastalığında da, antiviral, antifungal, antimalaryal ve antiprotozoal etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (200).

2.2. SERBEST RADİKALLER VE OKSİDATİF STRES

Serbest radikaller, son yörüngelerinde paylaşılmamış elektron bulduran molekül ya da atomlar olarak isimlendirilmektedirler (269).

Serbest radikallerin yapısında bulunan bu elektronların diziliminin kararsız olmasından dolayı radikaller son derece hızlı bir şekilde diğer moleküllerle reaksiyona girerek kararlı bir yapı oluşturmaya çalışırlar (223).

Atomlarda elektronlar 'orbital' adı verilen uzaysal bölgede çift olarak bulunmaktadır. Moleküllerin çoğu çift elektronlu olmasına karşın, bazı moleküller tek, diğer bir ifadeyle eksik elektrondur. Bu eksik olan moleküller oldukça reaktif bir özelliğe sahip olup kararsızdırlar. Böyle bir durumla karşılaştıklarında rastladıkları herhangi bir molekül ile

etkileşime girerek bu molekülden ya bir elektron alır veya ona bir elektron verebilirler. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alış verişine girip onların yapısını bozan bu moleküllere ‘Serbest Radikaller’ ‘Oksidan Moleküller’ ya da ‘Reaktif Oksijen Türleri’ (ROS: Reaktif oxygen species)’ adı verilir (243).

Reaktif oksijen türleri çeşitli metabolik süreçleri tetikleyen infeksiyonlarla uyarıldıklarında, oksijeni indirgeyerek, hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^-) ve süperoksit (O_2^-) gibi ROT’ları oluştururlar. Organizmadaki en aktif ROT üreticilerinin fagositoz hücreleri olduğundan bahsedilmektedir. Diğer reaktif oksijen türlerinin kaynakları olarak; oksijenin katıldığı mitokondriyal elektron taşıma zinciri, doymamış yağ asitlerinin ve katesolaminlerin oksidasyonu ile NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) bağımlı oksidazlar gösterilmektedir (223).

Moleküler düzeyde bakıldığında oksijen (O_2) diradikal olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, sıvı oksijenin manyetik kutuplarındaki çekim özelliği ile ilişkili görülmektedir. Oksijenin suya indirgenebilmesi için elektron taşıma zincirinin 4 elektrona ihtiyacı bulunmaktadır. Moleküler düzeydeki oksijenin bir elektron indirgemesiyle O_2^- ’i oluşturur, ikinci elektronun indirgenmesiyle peroksit radikali (H_2O_2), üçüncü elektron ise, Demir (Fe)’in katalizlediği Fenton reaksiyonu sonucu oluşan, O_2^- ile H_2O_2 ’nin reaksiyona girip OH^- ’i oluşturduğu sırada indirgenir (169).

En etkili radikal hidroksil radikali olarak kabul edilmektedir. Hidroksil radikalının etkili radikal olmasının nedeni olarakta hücre çekirdeğindeki membran bariyerlerini kolayca geçebilmesi ve mutajenik olarak DNA’yı (Deoksiribo Nükleik asit) etkileyebilmesidir. Başka bir önemli radikalde singlet oksijen radikali. Ancak singlet oksijenin yarı ömrü kısadır. Son yörüngesindeki paylaşılmamış elektronun bir üst enerji seviyesine çıkması sonucunda oluştuğu kabul edilmektedir (89).

Hipoklorit iyonu (OCl^-), lökositlerin yabancı mikroorganizmaları öldürmeleri sırasında üretilir. Alkilperoksil radikali ($-OOCR$), O_2^- ve OH^- ile birlikte lipid peroksidasyonunu başlatan oksijen radikali. Oksidanların özellikle ROT’lerin aşırı birikmesiyle oluşan oksidatif stres membran lipidlerindeki doymamış yağlardaki bağları koparıp membran viskozitesini ve geçirgenliği artırır, ayrıca membran seçiciliğini de değiştirir (197).

Reaktif Oksijen Türlerinin oluşumunun ilk basamaklarında yer alan O_2^- , proteinleri çok çeşitli komponentlere ayırarak enzim reaksiyonlarında bozulmaya ve iyon transferinde aksaklıklara neden olabilmektedirler. Demir (Fe) iyonu ile reaksiyona girerek proteolizis oluşumuna neden olabilirler (90).

DNA'nın yapısında ise; bazlardaki modifikasyonlara bağlı translasyon hataları, sakkarit halkalarında kopmalar sonucu mutasyonlar, zincir kırılmaları ile proteosentezde inhibisyonlara neden olabilmektedirler. Bunun neticesi hücre ölümleri ortaya çıkabilir (78).

Reaktif oksijen türlerinin aşırı birikmesi sonucu oluşan oksidatif stres, membranların yapılarında bulunan lipidlerdeki doymamış yağ bağlarını kopararak membran viskozitesini ve buna bağlı geçirgenliği arttırmaktadır. Bu ayrıca membran seçiciliğini de değiştirebilmektedir (197).

Serbest radikallerin ayrıca vücutta; infeksiyon, yaşlanma, bağışıklık sistemine ait çeşitli hastalıklar, nörolojik rahatsızlıklar, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik hasar, infeksiyöz hastalıklar, karsinogenezis, mutajenezis, karaciğer hastalıkları, akciğer hastalıkları, göz hastalıkları ve ürolojik hastalıklar gibi hastalıklara da neden olabildiği bildirilmektedir (278).

Tablo 1: Sık Karşılaşılan Radikaller, Simgeler ve Kimlikleri

Hidrojen	H^+	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	O_2^-	Oksijen metabolizmasının ilk ürünü
Hidroksil	OH	En toksit (reaktif) oksijen metabolit radikali
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Singlet oksijen	O_2	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Perhidroksi radikal	HO_2^+	Lipitlerde hızlı çözünerek lipit peroksidasyonunu ayırır.
Peroksil radikal	ROO	Perhidroksile oranladaha zayıf etkili, lipitlere lokalize olur
Triklorometil	CCl_3	CCl_4 Metabolizmasının ürünü, karaciğerde üretilen bir radikal
Thyl radikali	RS^+	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	RO^+	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojen oksit	NO	L^- arjinin amino asitinden in vivo üretilir
Nitrojen dioksit	NO_2	NO 'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir

2.3. ANTIOKSİDAN MEKANİZMA

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkabilen reaktif oksijen türleri (ROT)'nin oluşturduğu hasarı engellemek için aerobik organizmalar bir dizi savunma mekanizmaları

geliştirmişlerdir. Oksidatif hasarın önlenmesine yardımcı olan, sınırlayan veya kısmen tamirinde görev alan bu moleküller ‘antioksidan’ olarak tanımlanmaktadır (135).

Antioksidanların çok farklı etki mekanizmalarına sahip olduğu belirtilmektedir. Bu mekanizmalar; O_2 molekül düzeyinin azaltılması veya ortamdaki uzaklaştırılması, Katalitik metal iyonlarının bağlanması, O_2^- , H_2O_2 gibi bazı ROT'nin ortamdaki uzaklaştırılması, O_2 üzerinde söndürücü etki göstermesi ve zincir reaksiyonunun kırılmasıdır (103).

Organizmada buldukları yere göre sınıflandırma tablo 1 ve 2’te 3 gösterilmiştir.

Tablo 2: Hücre İçi Antioksidanlar

Hücre İçi Antioksidanlar	
Süperoksit dismutaz (SOD)	O_2^- radikalini katalitik olarak uzaklaştırır.
Katalaz (CAT)	Yüksek konsantrasyonlardaki H_2O_2 ‘yi ortadan kaldırır.
CPx	H_2O_2 düzeyi düşük miktarda ise Gpx (glutasyon peroksidaz) tarafından katalizlenir. Ayrıca organik hidroperoksitleri ortamdaki uzaklaştırır.
Glutasyon peroksidaz (GSH)	Gpx için substrat olup tek oksijen $^{\cdot}OH$, H_2O_2 , lipid peroksitlerin ortadan kaldırılmasında etkilidir. E vitamini ve semidehidroaskorbat radikalinin ortadan kaldırılmasında yardımcıdır
Sitokrom oksidaz (Sit O)	Elektron taşıma zinciri içinde suya indirgenirken elektron kaçaklarını önleyerek O_2^- , H_2O_2 , $^{\cdot}OH$ salınımını engeller.

Tablo 3: Hücre Dışı Antioksidanlar

Hücre Dışı Antioksidanlar	
Transferrin	Her bir molekül başına iki adet Fe^{+3} bağlar.
Laktoferrin	Her bir molekül başına iki adet Fe^{+3} ‘ü düşük pH’da bağlar.
Haptoglobulin	Hemoglobini bağlar.
Hemopeksin	Hemi bağlar.
Albumin	Bakırı ve Hemi bağlar, HCOI’ü temizler.
Seruloplazmin	Ferroksidaz aktivitesini gösterir, Cu’ın yeniden oksidasyonunda H_2O_2 ‘i kullanır. Cu iyonlarını non-spesifik olarak bağlar. O_2^- radikalini temizler.
EC-SOD	Katalitik olarak O radikalini uzaklaştırır.
EC-GSHPx	H_2O_2 ve hidroperoksitleri katalitik olarak uzaklaştırır. Plazmada çok az GSHPx bulunur.
Bilirubin	Peroksil radikalini temizler(< 0.09umol/L
Mukus	OH^- radikalini temizler.
Ürat	Radikal temizleyicisi ve metal bağlayıcısı

	(0.08umol/L)
Glukoz	OH radikalini temizler(4-6umol/L)
Askorbik asit	OH radikalini temizler(65umol/L)
Eritrositler	H ₂ O ₂ , difüzyon ile, O ₂ ⁻ radikalini ise anyon kanalı ile eritrosit içine alır.Bu moleküller ,burada bulunan SOD ve KAT enzimleri ile uzaklaştırılır.

Tablo 4: Hücre Zarı Antioksidanları

MEMBRAN ANTIÖKSİDANLARI	
Vitamin E	Yağda çözünen, zincir kırıcı antioksidan
β-Karoten	Yağda çözünen radikal temizleyicisi ve singlet O ₂ inhibitörü.
Koenzim Q	Enerji metabolizmasındaki ana görevine ek olarak antioksidan özellik gösterebilir.
Membranın yapısal organizasyonu	Fosfolipit/Kolesterol oranı, membran bütünlüğü açısından önemli.

2.3.1. Hücre İçi Antioksidan Savunma Sistemleri

2.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD); Reaksiyon sonucunda kataliz görevi üstelenen süperoksit dismutaz, süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünün sağlanmasına yardımcı olur.Oluşan süperoksit radikaline karşı devreye giren ilk savunma mekanizması olarak kabul edilmektedir. Bu sayede hücre için süperoksit radikali seviyesi azaltılmaya çalışılır. Süperoksit radikalinin büyük bir kısmı mitokondrideki elektron taşıma zincirindeki aksaklıklar sonucu ortaya çıkar. Yükseltgenme reaksiyonlarında yan ürün olarak üretildiğinden bahsedilmektedir. Aerobik özellik gösteren hücreler dismutasyon reaksiyonunu katalizleyerek O^{•-2}'i temizleyen ve detoksifiye görevi gören süperoksit dismutazları içermektedir (179).

SOD'un insanlarda iki izoenzim olarak bulunmaktadır. Bunların ilki, sitozolde bulunan, bakır ve çinko içeren, dimerik yapıdaki Cu, Zn-SOD'dır. Bir diğeri ise mitokondrilerde yer alır ve tetramer yapı içerir. İçeriğinde Manganez (Mn) içeren Mn-SOD vardır. Bu iki enzimden ilki (Cu,Zn-SOD) siyanürle inhibe olabilirken, ikincisi (Mn-SOD) siyanürden etkilenmez. SOD'un fizyolojik görev olarak süperoksit radikallerinin zararlı etkilerine karşı koruma sağladığı belirtilmektedir. Özellikle oksijen kullanımının fazla olduğu

dokularda SOD aktivitesi yüksektir. Ancak hücre dışı sıvılarda SOD'un aktivitesi oldukça düşüktür. İskelet kası baz alındığında SOD aktivitesinin toplam %15-35'i mitokondride gerçekleşirken, geri kalanı SOD aktivitesi ise sitozolde gerçekleşmektedir. Ayrıca SOD'un izformlarının dağılımı dokular arasında da farklılıklar gösterebilmektedir (106).

2.3.1.2. Katalaz (CAT); Katalaz hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalayan reaksiyonu katalizleyen enzim olarak bilinmektedir. Hidrojen peroksit çok toksik bir madde olup, suya ve moleküler oksijene (O₂) parçalanarak konsantrasyonu çok düşük tutulmaya çalışılmaktadır. Buda bir enzim olan katalazın aktivitesiyle sağlanabilmektedir. Enzim peroksizomlarda kendine yer bulmaktadır ve bünyesinde dört adet hem grubu tespit edilmiştir. Enzimin peroksidaz aktivitesi de bulunmaktadır. Ancak bu özelliği hidrojen peroksit gibi küçük moleküllere etki ederken, daha büyük yapıda olan lipid hidroperoksidlerine etki edememektedir (12). SOD ve Peroksidaz (POD) gibi, katalaz enzim aktivitesinin en yüksek olarak görüldüğü kaslar yüksek oksidatif kapasiteye sahip olan Tip-I kasları iken, en düşük enzim aktivitesine sahip olduğu kaslar ise daha çok Tip-II liflerini içeren kaslardır (118).

2.3.1.3. Glutasyon (GSH); Glutasyon suda çözünür özelliğe sahip antioksidan ve indirgeyici bir ajan olarak kabul edilmektedir. Başta karaciğer dokusu olmak üzere pek çok dokuda yüksek düzeyde bulunmaktadır. Glisin, glutamat ve sisteinden sentezlenebilen bir tripeptid olarak kabul edilmektedir. Serbest radikaller ve oluşan peroksitlerle hızlıca reaksiyona girerek mevcut hücreleri oluşan oksidan hasara karşı korumaya çalışır. Hayvanlarda, bitkilerde ve çeşitli bakterilerde yüksek düzeyde bulunabilmektedir.

Glutasyonun pek çok metabolik görevi bulunmakla birlikte redoks tamponu olarak da düşünülmektedir. Glutasyon, GSH peroksidaz, Glutasyon redüktaz (GSH-Red) ve Glutasyon transferaz (GSH-Tr) gibi çeşitli enzimlerin substratı veya ko-substratı olarak da kabul edilmektedir. Enzim protein yapısındaki sülfhidril (-SH) gruplarını indirgenmiş halde tutar. Bu da pek çok proteinin ve enzimin inaktivasyonunun engellenmesine yardımcı olur. Çeşitli aminoasitlerin membranlardan transportuna yardımcı olur. Hemoglobine girerek hemoglobinin methemoglobine dönüşmesini engeller. İndirgenmiş halde bulunan glutasyon (GSH) çeşitli reaksiyonlar sonucu yükseltgenerek, yükseltgenmiş glutatyona (GSSG) dönüştürülür. GSSG'nin tekrar indirgenmesi ise NADPH'nin de kullanıldığı bir reaksiyon sonucu oluşur, bu reaksiyon sonucunda dokularda GSH/ GSSG oranı yüksek tutulmaya çalışılır. (181, 270).

Glutasyon redüktaz çok sayıda önemli fonksiyon göstermektedir. Ksenobiyotiklerin toksinlerini gidermek için gerekli antioksidan olarak kabul edilirken, izomerizasyon reaksiyonlarda bir kofaktör olarak çalışmaktadır (171).

Glutasyonun proteinlerin sentezinde ve yıkım olaylarında, enzim düzenlemesinde DNA (deoksiribonükleik asit) oluşumunda ve serbest radikallere karşı hücrenin korunmasında önemli bir role sahip olduğu kabul edilmektedir. Glutasyon redüktaz NADPH'nin kullanımında glutasyon disülfid (GSSG)'nin indirgenmesini katalizler (219).

Glutasyon seviyesinin azalması, kazanılmış bağışıklık sendromu açığı, parkinson ve diyabet de dâhil olmak üzere pek çok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. GSH'ın temel görevi eritrosit membranının sülfidril gruplarının bütünlüğünü korumak, kırmızı kan hücrelerinde ksenobiyotiklerin ve reaktif oksijen türlerinin toksinlerini gidermek ve bu sayede hemoglobinin doğal yapısının bozulmasını engelleyebilmektir (136).

2.3.1.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Peroksidaz enzimi hidrojen atomlarını vermek isteyen bileşikler ile bu atomları alma konumunda bulunan H_2O_2 bileşiği arasındaki reaksiyonu katalizleyen bir oksidoredüktaz olarak kabul edilmektedir. Peroksidaz enzimi, organik ve inorganik substratların oksidasyonunu hidrojen peroksiti kullanarak katalizler. Bunun yanı sıra hidrokinonlar, fenoller, hidrokinonid aminler gibi çok sayıda aromatik bileşiklerin dehidrogenasyonunu da katalizlemektedirler. Bu moleküller arasında 2-kresol, 2-toluidin, guaiakol, pirogalol, lökomalaşit yeşili, 4,4'-diaminodifenilen amin, propiyonil promozin, benzidin, o-tolidin, di-o-anisidin ve bazı azor boya türevleri sayılabilir. Canlı türlerinde görev yapan çok farklı peroksidaz enzimleri bulunmaktadır. Bu enzimler arasında en önemlilerinden biri glutasyon peroksidazın olarak kabul edilmektedir. İlk tespit edildiği dönemlerde sadece hayvanlarda yaygın olarak bulunduğu tahmin edilirken, daha sonra yapılan çalışmalarla birlikte bitkilerde de H_2O_2 giderilmesi için glutasyon peroksidazın görev aldığı belirlenmiştir (104).

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px); sitozolde yerleşik, tetramer yapıda ve yapısında dört selenyum atomu içeren bir enzimdir. GSH-Px çeşitli reaksiyonları katalizleyerek, hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitlerin (ROOH) indirgenmesine yardımcı olur. GSH-Px'in yapısında iki substrat vardır. Birinci substrat olan peroksitler alkolle indirgenebilirken, ikinci substrat olan glutasyon (GSH) ise yükseltgenir. Oluşan bu yükseltgenmiş glutasyon (GSSG), Glutasyon redüktaz enziminin katalizlediği bir başka reaksiyon ile tekrar indirgenmiş glutasyona

dönüşmektedir. Glutasyonun bu okside olmuş formu (GSSG) disülfüt bağıyla bağlanmış iki glutasyon molekülü içermektedir. Bu oluşan tepkimeyi glutasyon peroksidaz enziminin katalizlemektir. Fonksiyonel özellikleri çok yakın zamanda açıklanabilmiş bir diğer GSH-Px, “fosfolipit-hidroperoksit glutasyon peroksidaz” enzimidir. Bu enzim de yapısında selenyum içermesine karşın monomerik yapıdadır. Fosfolipit hidroperoksitlerini alkollere indirgeyerek özellikle E vitamininin yetersiz olduğu durumlarda peroksidasyona karşı korunma sağladığı belirtilmektedir. Glutasyon peroksidaz en yüksek aktivitesini Tip-I kas liflerinde gösterirken, hücre içindeki aktivitelerinin %45’ini sitozolde, %55’ini ise mitokondride gerçekleştirmektedir (270).

2.3.1.5. Sitokrom Oksidaz (Sit O); Mitokondrilerde solunum zincirinin en son basamağında yer alır. Bakır içeren bir enzimdir. Solunum zincirindeki görevlidir. Süperoksit radikalının suya dönüşümünü sağlamaktadır. Süperoksit radikallerinin oluşumu genellikle enzimin kapasitesini aşar ve başka enzimlerin devreye girmesi sonucunda süperoksit radikalının zararlı yönleri engellenmiş olur (106).

2.3.2. Hücre Dışı Antioksidan Savunma Sistemleri

2.3.2.1. Askorbik asit, Suda çözünen vitaminlerdendir ve vücutta birçok görevi bulunmaktadır. Doku oluşumu, aminoasit metabolizması ve hormon sentezinde dâhil olmak üzere önemli görevleri olduğu belirtilmektedir. Vitamin sıcaklığa karşı dayanıksız, dondurulmaya karşı dayanıklıdır. İnsanlar tarafından sentezlenememektedir ve diyetle mutlaka yer alması gerekmektedir. Plazma ve dokularda askorbat iyonu şeklinde bulunmaktadır. En fazla askorbat içeren dokular arasında adrenal bez, timus ve korpus luteum gösterilmektedir. Güçlü bir antioksidan olarak kabul edilen askorbik asidin, hidroksil radikali süperoksit radikali ve singlet oksijen ile kolaylıkla reaksiyona girdiği ve bu radikalleri etkisizleştirdiği belirtilmektedir. Yapısı sulu fazda olmasına rağmen lipit peroksidasyonunu başlatıcı serbest radikalleri temizleyerek zararlı oksidanlara karşı koruma sağlar. Tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesinde ve E vitamininin yenilenmesinde görev alır. Bu sayede E vitamini ile ortak bir şekilde hareket ederek LDL’yi (düşük yoğunluklu lipoprotein) oksidasyona karşı korumaktadır. Bunun dışında antiproteazların oksidatif maddeler ile inaktive olmasını engellediğinden bahsedilmektedir (270).

2.3.2.2. E vitamini; E vitamini tokoferol ve tokotrienol türevlerini içerisinde alan vitamin olarak kabul edilmektedir. Antioksidan özelliği en yüksek olan tokoferol olarak α -tokoferol belirtilmektedir. Tokoferoller, biyolojik antioksidanlardan kabul edilmektedir. Birçok oksijen radikali ve diğer serbest radikaller ile tepkimeye giren aromatik halka zararlı etkileri gidermektedir. Ayrıca doymamış yağ asitlerini oksidasyondan koruyarak, hücre parçalanmasına neden olabilecek membran lipitlerine karşı oksidatif hasarı engelleyebilir. E vitaminin antioksidan durumunun olmasından dolayı peroksitleri ve oksijen radikallerini nötralize etmek gibi çok önemli bir özelliği bulunmaktadır (75).

2.3.2.3. Retinoitler; Başta likopen ve β -karoten olmak üzere retinoidler LDL yapısında yer alarak bu molekülü oksidan hasara karşı korurlar. Plazma bünyesinde lipoprotein ve retinol-bağlayıcı protein yardımıyla taşınmaktadırlar. Karotenoidler ise hücreleri oksidatif strese karşı üç farklı şekilde korumaktadırlar. Bunlar;

- a. Flavinler ve porfirinler gibi triplet uyarıcıların zararlı etkilerini baskılamak,
- b. Singlet oksijeni baskılamak,
- c. Peroksil radikallerinin temizlenmesidir.

Karotenoidlerin kanser oluşumuna karşı etkili oldukları belirtilmektedir. Ancak bu etkilerinin antioksidan özelliğinden kaynaklanmadığı bildirilmektedir. Yapılan araştırmalarda karotenoidlerin başta akciğer kanseri olmak üzere kanseri önlemede etkili olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır (88).

2.3.2.4. Übikinonlar; Ubikinon-10, Koenzim-Q olarakta bilinmektedir. Lipitlerde çözünmektedirler. İzoprenoid halkası içeren bir kinon türevidirler. Et, balık, soya yağı gibi çeşitli besinlerde ve bazı sebzelerde bulunmaktadır. Antioksidan olarak değerlendirildiğinde übikinonlara kıyasla daha indirgenmiş hali bulunan übikinoller, çok daha etkilidirler. İnsanlarda bulunan übikinonun temel görevinin, solunum zincirindeki redoks taşıyıcılığı olup, oksijen kaynaklı radikaller ve singlet oksijen ile etkileşime girerek lipit peroksidasyon işleminin başlamasını ve biyomoleküllerin hasar görmesini engellemek olduğu belirtilmektedir (254).

2.3.2.5. Flavonoitler; Polifenol olup bitkilerde kırmızı, mavi ve sarı renk pigmentlerini oluşturmaktadırlar. Temel olarak limon, elma, portakal, çay, patates ve karnabahar gibi bitkisel kaynaklarda bulunurlar. Farklı yollarla etkileşime giren flavonoitlerin lipit peroksidasyonunu engellediği belirtilmektedir. Bunları, peroksidasyonu başlatan radikalleri tutarak, metal iyonlarını şelatlayarak ve radikal oluşturucu enzimleri inhibe ederek yaptıkları söylenmektedir. Buna karşın bazı flavonoidlerin metal iyonlarıyla etkileşime girerek prooksidan etki yaptığı da belirlenmiştir. Farklı araştırmalarda oksidatif stresin göstergesi olan MDA düzeylerinin, quercetin flavonoidi ve mor üzüm kabuğu ile beslenen sıçan kalplerinde azaldığı tespit edilmiştir (36,120).

2.3.2.6. Melatonin; Güçlü bir antioksidan olarak kabul edilmekte olup, lipofilik özellik göstermektedir. Zararlı radikallerden kabul edilen hidroksil radikalini ortadan kaldırdığı belirtilmektedir. Bunu yaparken hidroksil radikali ile reaksiyona girdiği daha sonra bir indolil katyon radikaline dönüştüğü ve bu radikalın de süperoksit radikalini engelleyerek antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmektedir. Lipofilik özelliği sayesinde hücrenin bütün organellerine ve çekirdeğine ulaşabilmektedir. Bu özelliği nedeniyle çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterebilmektedir. Yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımlarda bile toksik etki göstermediği belirtilmektedir (119).

2.3.2.7. Ürik asit; Antioksidan özelliğini normal plazma konsantrasyonlarında göstermektedir. Bu özelliğinin kaynakları çeşitlidir. Bu durumu, demir ve bakır iyonlarını bağlayıp etkisizleştirerek, singlet oksijen, hidroksil, hipoklorit, süperoksit ve peroksit radikalleri gibi reaktif oksijen türlerini temizleyerek yaptığı belirtilmektedir. Lipitlere bağlı radikaller üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. C vitaminini oksidasyonlara karşı koruyabilmektedir (265).

2.3.2.8. Albumin; Lipit peroksidasyonunun başlamasını engeller. Kanda serbest yağ asitlerinin ve bilirubinin taşıyıcısıdır. Bunu, yapısında bulunan çok sayıdaki sulfhidril grubunun bakır iyonlarını bağlamasıyla gerçekleştirir. Bakır iyonlarının bağlanmasıyla protein yapısında hasar ortaya çıkmasına karşın, albüminin yarı ömrünün oldukça kısa olması kolaylıkla yenilenebilmesine olanak sağlamaktadır. Bu sayede, bakır iyonlarının diğer proteinlerdeki sulfhidril gruplarına bağlanması ve bu proteinlerin hasara uğraması engellenebilmektedir. Bilirubinin lipit peroksidasyonunu baskıladığı, süperoksit ve hidroksil radikallerini giderdiği de belirtilmektedir (40).

2.3.2.9. Diğer Antioksidan Kaynaklar; Başlıca kaynaklar arasında, ksantin oksidaz, NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidaz gibi radikal kaynağı enzimlerin inhibitörleri, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, steroid yapıda olmayan antienflamatuarlar, antioksidan enzimler (r-SOD), GSH-Px (glutasyon peroksidaz) aktivitesini arttıran veya benzer etki gösteren moleküller (asetilsistein, ebselen), serbest radikal gidericileri, DMSO (Dimetil sülfoksit), mannitol, demir tutucuları (desferroksamin), besinlere eklenen koruyucular BHA (Butillendirilmiş hidroksianisol) BHT, (Butillendirilmiş hidroksitoluen), sodyum benzoat, propal galat) gösterilmektedir (270).

2.4. ANTIOKSIDAN SAVUNMA SİSTEMİ VE EGZERSİZ İLİŞKİSİ

Serbest radikal üretici faktörler arasında egzersiz de gelmektedir. Özellikle yoğun yapılan egzersizlerin organizmada radikal oluşumu arttırdığı belirtilmektedir. Bu artıştan; ksantin oksidaz aktivitesi, mitokondri içi elektron transport zincirinde elektron akışının hızlanması, lokal inflamasyon, transferinden demirin serbest hale geçmesi ve antioksidan tüketimi gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır (198).

Egzersiz sonucu oluşabilecek oksidatif hasar seviyesi sadece serbest radikal üretimi ile sınırlı değildir. Antioksidan savunma kapasitesi de oksidatif hasar derecesini belirleyebilmektedir. Egzersizde üretilen reaktif oksijen türlerine (ROT) karşı savunma hattı öncelikle Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Malondialdehit (MDA) tarafından oluşturulmaktadır (222).

Antioksidan durum, egzersiz tipine ve etkilediği organa bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Farklı süre ve şiddette yapılan egzersiz tiplerinin farklı seviyelerde oksidatif hasara yol açtığı da bilinmektedir (152).

Akut ve yoğun şiddette yapılan egzersizlerin oksidatif strese yol açtığı belirlenmiştir. Buna karşın, düzenli olarak gerçekleştirilen dayanıklılık antrenmanlarının egzersizden sonra oksidatif stres ve kas hasar seviyesini düşürdüğü, antioksidan savunma kapasitesini ise arttırdığı ileri sürülmektedir (82).

Egzersiz yapılması durumunda enerji harcanması ve yüksek oksijen gereksinimi oluşabilmektedir. Enerji harcanmasının temel belirleyici ilkesi ise oksidasyondur. Oksidasyon sırasında oksijenin oldukça aktiftir. Oksijenin düzeyinin yüksek olması hidrojen peroksit ve serbest radikaller üretimi belirgin şekilde ortaya çıkarmaktadır (57).

Fiziksel aktivitelerin yoğunluğu ve süresine bağlı olarak metabolik süreçler değişmektedir. Bu durumda serbest radikal oluşumunda artış meydana gelmektedir. Serbest radikallerdeki bu artış, antioksidan savunma kapasitesini de aşarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu etkiler. Oluşan yüksek lipit peroksidasyonu fiziksel yorgunluğa yol açacak düzeyde olursa iyi seviyede antrenmanlı sporcularda bile, kas dokusunda hasar oluşturabilir (62).

Egzersiz ile oluşan bu serbest radikaller enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlarından oluşan bir savunma mekanizması vasıtasıyla giderilmeye çalışılır (255). Serbest radikallerin ve antioksidanların seviyelerinde ki bu hassas denge korunamaz ise hücrelerde hasar oluşmakta, patolojik değişiklikler ve çeşitli rahatsızlıklar ortaya çıkabilmektedir (270).

Yüksek oksijen tüketim seviyesine sahip organlardan beyin, karaciğer ve böbrekler aynı zamanda yüksek antioksidan enzim aktivitesine sahiptir. Organizmada antioksidan kapasite ile oksijen tüketimi ve serbest radikal üretim miktarları da eşleşmektedir. Ayrıca iskelet kasınında yüksek oksijen tüketimi nedeniyle oldukça yüksek bir seviyede antioksidan kapasiteye de sahip olduğu belirtilmektedir (174).

Çalışmalarda da belirtildiği gibi, organizma egzersize bağlı oksidatif stresin zararlı etkilerini önleyebilmek için antioksidan savunma sistemini güçlendirmeye çalışmaktadır. Kronik ve akut ve egzersizlere tepki olarak hücre içi ve hücre dışı antioksidanlar uyum göstererek etkilerini arttırmaktadırlar. Sürekli ve düzenli yapılan sportif yüklenmeler sonucu adaptasyonun oluştuğu, antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı, inflamasyon eğiliminin ve serbest demir düzeylerinin azaldığı, DNA tamir mekanizmalarının indüklediği ve LDL'nin oksidasyona duyarlılığının azaldığı belirtilmektedir. Buna bağlı olarak oksidan ve antioksidanlar arasındaki hassas dengenin korunabilmesi için radikal üretimin oluştuğu fiziksel şartlar altındaki aktif bireylere antioksidan takviyesi almalarında tavsiye edilmektedir (14, 57).

Akut egzersizin, kronik egzersize oranla antioksidan enzim aktivitesinde daha büyük bir artışa yol açtığı tespit edilmiş ve (122) sportif aktivitelerden önce, sportif aktiviteler sırasında ve aktivite sonrası antioksidan özellikteki besin maddelerinin kullanılmasının kas hasarını ve sonradan gelen yorgunluğu azaltabildiği belirtilmiştir (57).

Bununla ilgili, E ve C vitamini, β -karoten'in; hücre membran yıkımıyla bağlantılı olarak artan serbest radikal üretimine karşı mücadele ettiği raporlaştırılmıştır. C vitamini ve E vitamini gibi bazı kimyasal bileşiklerin antioksidan savunma sistemini destekleyici rol oynadığı da bildirilmiştir (76).

Kardiyovasküler hastalıklara karşı korunma sağlayabilmek için orta şiddette ve düzenli fiziksel aktivite önerilmektedir. Buna karşın bazı epidemiolojik veriler çok yüksek yoğunlukta yapılan sportif aktivitelerinde kardiyovasküler sağlıkta azalmaya yol açtığını bildirmiştir. Her ne kadar dayanıklılık antrenmanları antioksidan savunma sisteminde artışa neden olsa da, oksidatif stresteki artış LDL'lerdeki oksidatif değişikliğe bağlı olarak aterosklerozis oluşturabileceği belirtilmektedir. Dayanıklılık antrenmanlarının akut kardiyak disfonksiyonu ve hasarıyla ilişkisinin artmış serbest radikal üretiminden kaynaklanabilir olduğu düşünülmektedir (144).

Akut ve yüksek fiziksel yüklenmelerde antioksidan alımının etkileri üzerine çalışmalar mevcuttur. Bulgular antioksidanların, sportif aktiviteyle bağlantılı serbest radikal üretimini azalttığını göstermektedir. Ancak bununla birlikte, uzun süreli antioksidan takviyesinin serbest radikal üretimine ya da şiddetli antrenman programlarıyla bağlantılı doku hasarına etkisi tam olarak bilinmemektedir (174).

Düzenli yapılan egzersizler, akut egzersizin yol açtığı oksidatif stresi azaltmak için adaptasyona neden olabilmektedir. Yeterli düzeyde ve şiddette tekrarlı uygulanan egzersizler sonucu adaptasyon gerçekleşebilmektedir. Özellikle aerobik antrenmanlar, egzersizin sonucu olarak ortaya çıkan oksidatif stresi baskılayarak antioksidan üretimini de uyarabilir (198).

Bir diğer araştırma da ise, antrenmanın neden olduğu antioksidan enzimlerdeki artışın kasa özgü olduğu bulunmuştur. Yüksek ve orta şiddetteki antrenmanın kasdaki süperoksit dismutaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (195).

Antioksidan enzimlerden mitokondriyal SOD aktivitesi antrenman yapanlarda, yapmayanlara oranla önemli ölçüde yüksek bulunmuş, katalaz ve sitozolik süperoksit dismutazda ise küçük bir farklılık gözlenmiştir. Yapılan çalışmada şiddete ilave olarak antrenman hacminin de antioksidan enzim aktivitelerinin adaptasyonunda önemli olduğunu vurgulanmıştır (151).

Yapılan bir çalışma yüzme egzersizinin ratlarda lipid peroksidasyonu ve glutatyon peroksidaz aktivitesini arttığı, antioksidan takviyenin oksidatif hasarı önlediğini bildirmiştir (58).

Doymamış yağ asidi içeren diyetin yüzme egzersizinden sonra sadece karaciğerdeki lipid peroksidasyonunu biraz arttırdığı, düzenli egzersiz yaptırılan kaslarda bu artışın daha az olduğu görülmüştür (136).

Yapılan çalışmaların hipotezleri, yaşamların metabolik seviyesi teorisiyle tutarlılık göstermektedir. Maksimal yaşam süresi, vücut ağırlığı başına düşen oksijen tüketimi ile bağlantılı olan metabolik hız ile ters orantılıdır. Bu nedenle küçük memeliler ve kuşlar yüksek metabolik değerleri nedeniyle, oksijen kullanımı daha az olan büyük hayvanlara göre daha kısa yaşam süresine sahiptir. Bu nedenle organizmanın metabolik hızının artması yaşlanmayı hızlandıran bir faktör olarak göze çarpmaktadır. Ancak aerobik organizmalar kendilerini korumak için oldukça etkili ve adapte edebilir bir antioksidan sistemi geliştirmişlerdir (117).

Düzenli antrenmanın, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırmak suretiyle oksidatif stresin zararlı etkilerini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Bu durumun antioksidan enzimlerin mitokondriyal biyosentezini uyaran serbest radikal miktarındaki artışın sonucu olduğu ileri sürülmüştür.

2.5. AKUT EGZERSİZ VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

Egzersiz ve oksidatif stres ilişkili ilk çalışmalara 1978 yılında rastlanırken, günümüze kadar çok fazla orijinal düzeyde çalışma da yayınlanmıştır. Egzersizle ilişkili oksidatif stres değerlendirmesi son yıllarda çok büyük ilgi görmektedir. Akut olarak yapılan aerobik ve anaerobik egzersiz, oksidatif stress durumunu çok farklı seviyelerde etkileyebilir. Bu durum egzersiz sonrasında çeşitli dokularda artmış oksijen moleküllerin varlığıyla açıklanmaktadır. Oluşan oksidasyon düzeyini egzersizin tipi, şiddeti, süresi, denek grubu farklılığı antiokasidan tüketimi etkileyebilmektedir. Tek seferlik ve yoğun egzersiz genellikle akut oksidatif strese yol açmasına karşın, hormesis ilkesine bağlı olarak, endojen antioksidan savunma sisteminde regülasyonun arttırılabilmesi için böyle bir artışın gerekli olduğu belirtilmektedir. Oksidatif stres ve bununla ilişkili olarak hareket eden antioksidan savunma sistemi arasında hassas bir dengenin varlığı söz konusudur. Canlı bir organizmada serbest radikal üretimi esas olarak

moleküler oksijen tüketimi ile başlamaktadır, bu da radikallerin kendine özgü yapısından kaynaklanmaktadır (112).

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron ihtiva eden, hiçbir türde olmayan varoluş özelliğine sahip olarak kabul edilmektedir (111).

Çok sayıda serbest radikal bulunmasına rağmen (hidrojen atomları, metal iyonları, karbon merkezli radikaller (örneğin; triklorometil), kükürt merkezli radikaller (örneğin; tiyil), oksijen ya da azot kaynaklı türetilmiş radikaller en önemli sınıfı temsil etmektedir (37, 178).

Antioksidan savunma sisteminin temel görevi aşırı ROT üretiminden hücreleri korumak, oluşan endojen ve (süperoksit dizmutaz, bilirubin, ürik asit, katalaz, glutatyon peroksidaz) eksojen (karotenoidler, tokoferoller, askorbat, bioflavonoidler) bileşiklerle, hücreleri korumaktır (255). Eksojen bileşikleri tüketilen diyetdeki meyve ve sebze oluşturmaktadır (266).

Belirli düzeyde ve sürekli oluşan ROT üretimi, sürekli meydana gelen bir yer değiştirme, fizyolojik değişimler üzerinde pozitif ve negatif etkileride ortaya çıkarabilmektedir. Bu hassas denge (serbest radikal üretimi ve antioksidan savunma) hücre içi redoks durumunu sabitlemek için hizmet vermektedir. Bu da hücre fonksiyonu kontrol eden bir yol anlamına gelmektedir. Oluşan bu redoks dengesi hücre içi indirgenme potansiyeline sahiptir ve Ph düzenlenmesiyle sıkı sıkıya ilişkili kabul edilmektedir. Bu durum indirgenmiş (GSH), okside edilmiş glutatyon (GSSG-önemli bir enzimatik olmayan antioksidan) ya da diğer tiyol / disülfür bileşimlerinin arasındaki oran yaygın olarak redoks evresi diye tanımlanır (10).

Hücrelerde sinyal yolları da bulunmaktadır. Bu yollar hassas hücre içi redoks ortamı ve oksidatif stres tarafından aktive edilebilmektedir (129).

Bu durum redoks dengesinde geçici bir rahatsızlık, aynı zamanda daha fazla oksitleyici ortama doğru kaymaya neden olabilir. Artmış ROT üretimi veya azalmış antioksidan savunma düzeyi oluşabilir. Uygun fizyolojik fonksiyon için önemli birçok hücre sinyal mekanizmalarının aktivasyon için bir 'işaret' görevi üstlendiğinden bahsedilmektedir (73).

Guanilat siklazın aktivasyonu yoluyla damar tonusu düzenlenmesi (44) veya nitrik oksit sentaz transkripsiyonel/posttranskripsiyonel düzenlenmesi, nükleer faktör aktivasyonu κ B (NF κ B) ya da mitojen-aktif protein kinazlar (MAPK) yoluyla gerçekleşmektedir. Bağışıklık tepkilerinin amplifikasyonu ve apoptoz aktivatör proteinin aktivasyonu yoluyla (AP-1) ve NF- κ B canlı organizma T hücrelerinde transkripsiyon faktörleri (85,114) artan protein tirozin fosfotaz aktivitesi ile insülin reseptör kinaz aktivitesinin regülasyonu (220) ve antioksidan enzimlerin artan ifadesi ya da MAPK için karşılık olarak glutatyon ve NF- κ B aktivasyonu, redoks dengesinin yenilenme çabasının göstergesi olarak kabul edilmektedir (129).

Redoks durumunun geçişi sırasında sinyal yoluna ihtiyaç duyulmaktadır, bu tür sinyallerin yürütülebilmesi de ancak indirgenme koşullarına geri dönülmesine bağlıdır. Bu nedenle redoks lehine hızlandırılmış koşullar oluşturularak, ya da kronik ROT üretiminin antioksidan savunma sistemi tarafından pasifize edebilmesi gereklidir. Normal redox duyarlı sinyallerin kesintiye uğraması ve redoks dengesinin kırılması ciddi sonuçları olan kalıcı değişimine neden olabilir (73).

Redoks ortamındaki bu kalıcı kırılma daha ileriki safhalarda nükleik asit, lipid ve proteinlerin doğrudan ROT aracılığıyla oksidatif hasarına neden olabilir (64). Ayrıca sağlıklı hücreler ve sistemik inflamasyon ile birlikte gen ekspresyonunda apoptosi sağlanmasında da değişiklikler ortaya çıkarabilir (54).

Belirli seviyede ya da aşırı düzeyde redoks potansiyeli geçişi, kronik oksidatif stresten kaynaklanan ve yaygın olarak yaşın ilerlemesi ile görüldüğü ileri sürülen fonksiyonel bir düşüşe sebep olabilmektedir. Bu durumun ayrıca bazı patofizyolojik hastalık durumlarına da sebep olduğu belirtilmiştir (73, 227).

Bazı kaynaklar oksidatif stresin akut ve ya kronik insan hastalıklarının (> 100) gelişiminde birincil ya da ikincil rol oynadığı ileri sürülmüştür. ROT doğal bir durumdur ve zararlı değildir; ancak, kronik olarak ve aşırı derecede ROT'a maruz kalma, serbest radikal, savunma sistemi dengesini bozabilir. Potansiyel olarak, hücre içi redoks dengesindeki bir kayma ile sonuçlanan bu oksitleyici ortam, oksidatif hasar, inflamasyon, kötüleşen sağlık durumu ve hastalıkla sonuçlanabilir (64).

Çevre kirliliğine maruz kalmak (111), aşırı besin tüketimi (227) ve fiziksel egzersiz (264) çeşitli stres durumlarına neden olabilmektedir. Fiziksel egzersiz sırasında olduğu gibi oksijen tüketiminin artması durumu, oksidatif stres oluşumu ile sonuçlanabilmektedir. Bu durumda akut egzersize yanıt olarak ROT üretimi gerçekleşebilir. Bu durum prostanoit metabolizmasında mitokondriyal solunum, katekoloninlerin oto-oksidasyonu, oksidaz enzim aktivitesi (ksantin oksidaz) içermektedir (Elektron taşıma zincirindeki elektron sızıntısı ve daha fazla süperoksid radikali üretimi). Egzersiz sırasında ilk ROT artış ile birlikte, fagositik solunum patlaması, kalsiyum dengesizliği ve demir yapımı içeren proteinlerin yıkımı sonucu, egzersizin durmasını takibeden sürede de ikinci bir oksidan üretimi de gerçekleşebilir. Ayrıca, egzersizin yoğunluğu, süresi, enerji gereksinimi, egzersiz çeşidi, oksijen tüketim seviyeleri ile dokular üzerine uygulanan mekanik gerilimlerin, ROT oluşumu ile doğrudan bağlantısı söz konusudur (124).

Günümüzde egzersiz ve antioksidan maddelere artan ilgi birçok faktörden kaynaklanmaktadır. İnsan metabolizmasına bağlı hastalıklarda ROT'ların rolünün anlaşılmasıyla birlikte, iyileşme faktörü olarak egzersizin teşvik edilmesi, sağlık bakımı ve bunun yanı sıra çeşitli antioksidan maddelerin mevcudiyetinin giderek yaygınlaşması bu ilgiyi arttıran nedenler arasında sayılmaktadır. Genel olarak etkinin hangi uyarıcıdan kaynaklandığı egzersiz yoluyla test edilmektedir. Yapılan çalışmaların egzersize bağlı ROT üretiminin, fizyolojik fonksiyonlarına zarar verdiği görüşünün olmasına karşın (azalmış performans ve bağışıklık fonksiyonu, artan yorgunluk) son zamanlarda yapılan yeni çalışmalar, ROT üretiminin egzersize bağlı uyumunda göstermektedir. Bu durumda, son 30 yılda konu ile ilgili ölçüm tekniklerinin ilerlemesinden kaynaklanmaktadır (70).

Oksidatif stresin indirekt olarak ölçülmesi belirli biyomoleküllerin ROT ile reaksiyona sokulması ile oluşan daha stabil moleküllerin üretilmesi sonucu elde edilir. Genel moleküler ürünler, stabil metabolitleri de kapsamaktadır (nitrat/nitrit). Oksidasyon hedef ürünlerin konsantrasyonlarının, lipid peroksidasyonun son ürünleri de dâhil olmak üzere malondialdehit (MDA), tiobarbitürik asit (TBARS), lipid hidroperoksitler (LOOH), konjüge dienler (CD), okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein (oxLDL) ve nükleik asitleride kapsayan ürünlerdir (64).

Buna ek olarak oksidatif stres, vücudun antioksidan savunma sistemi değişikliklerinin izlenmesiyle de ölçülebilmektedir. Bu genellikle endojen antioksidan kabul edilen, glutatyon da redoks değişimlerinin ölçülmesi, E vitamini ve C vitamininin dolaşım seviyelerinin belirlenmesiyle yapılmaktadır. Özellikle bazı antioksidan enzimlerin aktivitesi (SOD, GPx, CAT) doku üzerinde uygulanan oksidatif stres göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bunların yanısıra daha farklı antioksidan kapasite analizleri de mevcuttur ve bunlar arasında eşdeğer antioksidan kapasitesi (TEAC), total antioksidan durumu (TAS), ferric plazma yeteneği azaltılması (FRAP), toplam radikal-trapping antioksidan parametresi (TRAP) ve oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC) gösterilmektedir. Egzersiz sırasında ve sonrasında ROT üretiminin varlığı çok sayıda araştırma tarafından gösterilmiştir. Hem aerobik (264) hem de anaerobik egzersizlerin (33) ardından çeşitli oksidatif stres parametrelerinde artış olduğu belirtilmiştir.

Hayvan (65) ve insan çalışmaları (17,102) özellikle akut egzersiz sonrasında electronspin rezonans ile ROT üretiminin doğrudan ölçülmesinin de mümkün olduğunu belirtmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, yeterli egzersiz, egzersiz yoğunluğu ve süresinin ROT üretiminde artışa yol açtığını belirtmektedir. Bunun da çeşitli biyolojik moleküllerin (lipitler, proteinler, nükleik asitler) oksidasyonuna yol açtığı belirtilmektedir (182, 264).

Egzersiz sırasında kasılma fonksiyonundaki değişimler, kas hasarı, yorgunluk, ikincil kasılmalar, mitokondriyal enzimlerin oksidasyonuna (203) ve egzersiz performansının düşmesine neden olabilir. Bu durumun insan hastalıklarıyla ilişkilenmesi (64) egzersiz ve uyarılmış ROT durumunun fizyolojik fonksiyonlara verdiği zararın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Uygulanan yöntemlerin radikal üretimini azaltması, yoğun fiziksel egzersiz sırasında ve sonrasında oluşan oksidatif stres parametreleri ile ilgili araştırmalar için öncelik taşıyor olmuştur. Aşırı prooksidan üretimiyle birlikte, herhangi bir aşırı aerobik ya da anaerobik egzersizden kaynaklanan önemli hücresel bozulmaları gösteren ve akut egzersizden kaynaklanan ROT artışının olumsuz sağlık durumu veya hastalıklara yol açtığını gösteren net bir veri yoktur. Buna karşın düşük seviyeli oksidatif stres birçok fizyolojik uyarı için gerekli görülmektedir (27).

Sürekli tekrarlanan (kronik) egzersiz çalışmaları sonucu oluşan ROT artışı vücudun antioksidan savunma sisteminde de artışa yol açar (81).

Bu olay antioksidan durumun daha indirgeyici bir ortamda olmasına ve redoks dengesinin lehine bir kaymaya yol açabilir. Böylece bir sonraki antrenman sırasında ROT için koruma sağlayabilir. Tüm araştırmalar bir arada düşünöldüğünde egzersize baēlı oksidatif stres parametreleri diēer tüm ilkeler ile benzerlik göstermektedir ve paralel şekilde işlemektedir. Egzersiz sonrası adaptasyonun gerēekleřmesi için (artmış antioksidan savunması, hipertrofi, kuvvet) uygulanan fizyolojik uyarının (ROT) asgari eřiēi aşması gerekmektedir. Bu olayda yoğunlukla gerēekleřebilir. Yöklenme sonucu, vücudun fizyolojik kapasitesi genişlemekte, uyum saēlanabilmekte, saēlık ve insan performansı iyileşmelerinde ilerleme elde edilebilmektedir (99).

Oksidatif stres ve akut egzersiz alanındaki temel sınırlılıkların anlaşılması gerekmektedir. Çeşitli fiziksel hareketler, antioksidan savunma sistemi ile kopleks bir şekilde ve birbiriyle oldukça sıkı bir baēlantı halinde çalışmaktadır. Akut aerobik (65) ve anaerobik (18) egzersiz serbest radikal üretimini arttırmaktadır. Egzersiz sırasında üretilen ROT miktarı antioksidan savunma sistemini mutlaka aşmalıdır. Böylece oksidatif stresin sonucu spesifik biyomoleküller oluşabilmektedir (110).

Konu ile ilgili farklı egzersiz protokolleri kullanılmaktadır. Bu durum ROT üretimini farklı seviyelerde olmasında neden olabilir. Oksidatif stres göstergelerinin farklılıkları hem egzersiz şiddetine (99) hem de egzersiz süresine (29) baēlıdır.

Düşük şiddette ve düşük süreli uygulanan protokollerde, antioksidan savunması ROT üretimini karşılamaya yeterli görünmesine karşın, egzersiz şiddeti ve süresi uzadıkça, bu savunmalar yeterli olmayabilir. Bu durum çevresel dokularda hasar meydana gelmesine neden olabilir (145).

Ayrıca egzersizin dışında yaş (210) antrenman durumu (81) ve beslenme alışkanlıklarıda (76) antioksidan savunma sistemi seviyesini etkilemektedir.

2.6. AKUT EGZERSİZ PROTOKOLLERİ VE LİPİD PEROKSİDASYONU

Genellikle oksidatif stres çalışmalarını içeren akut egzersiz alanındaki araştırmaların çoēunda aerobik egzersiz protokolleri kullanılmıştır (>160). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar dikkate alındığında protokol olarak bir koşu bandı veya bisiklet ergonometresinde submaksimal veya maksimal aerobik egzersiz performansları içerdiiēi görölmektedir. Oksidatif stres uyarısı oluşturabilmek için araştırmaların genelinde kademeli egzersiz

testlerini kullanıldığı görülmektedir. Labaratuvar kökenli olan bu protokoller kısa süreli egzersiz evrelerini içermektedir (≤ 2 saat). Uzun süreli egzersiz evrelerini içeren (> 2 saat) protokollerde mevcuttur. Bazı koşu bandı çalışmaları belirli eğimlerde yapılan koşu metotlarına odaklanmış durumdadır. Bu tip çalışmalar kas hasar tespitlerine sebep olan durumları belirlemek içinde kullanılmaktadır (235).

Eksantrik egzersiz yapısı içermeyen aerobik egzersiz değerlendirmeleri sırasındaki oksidatif hasarı belirlemek için kullanılan en yaygın yöntemlerden biri lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesidir. Malondialdehit ile (MDA) tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) arasında en yaygın olarak kullanılanlardır. Malondialdehit yapı olarak bir lipid hidroperoksit ayrışması esnasında ortaya çıkan üç karbon zincirli aldehit olarak kabul edilmektedir (154).

Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler ise (TBARS) lipid hidroperoksitlerin dekompozisyonu aracılığıyla oluşan aldehit ürünlerini (MDA) ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Ancak, TBARS yönteminin özgün olmadığı belirtilmektedir. Aldehitlere ek olarak, TBA'nın birçok farklı biyolojik molekül ile reaksiyona girebildiği (karbonhidratlar, sialik asit, prostaglandinler), bunun sonucu olarak yöntemin özgünlüğünü kaybettiği belirtilmektedir (186).

Bir çok çalışma hem maksimal (154, 234) hem de submaksimal (183, 263) egzersiz sonrasında TBARS artışını belirtmektedir. Maksimal egzersiz öncesinde yeterli şiddet ve sürede bir submaksimal uyaran ile karşılaşmadığı sürece (177) TBARS değerleri egzersizden yaklaşık bir saat sonra bazal düzeylerine dönmektedir (234).

Bazı bulgularda da bu durumun aksine benzer maksimal (199) ve submaksimal (258) protokollerin kullanılmasına rağmen TBARS düzeylerinde herhangi bir artış gözlenmediği belirtilmektedir. MDA ölçümü açısından incelendiğinde, TBARS testinin gerçekçiliğinden şüphe duyulmaktadır. Çalışmaların çoğunluğu maksimal (9) ya da submaksimal (28) egzersiz sonrasında MDA'da herhangi bir artış gözlemlenmezken, bir araştırmada artış olduğu belirtilmiştir (96).

Bu sonuçlar neticesinde MDA oluşumu seviyelerinden egzersiz yoğunluğunun etkili olduğu anlaşılmaktadır.

2.7. GLUTATYON VE EGZERSİZ İLİŞKİSİ

Lipid peroksidasyonunun yanısıra, glutatyon redoks değişim ölçümleri (enzimatik antioksidan) egzersiz kaynaklı oksidatif stresin belirlenebilmesi için kullanılmaktadır. İndirgenmiş olan glutatyonda oluşan bir azalma (GSH) (28, 96, 177, 183, 234, 266) okside edilmiş glutatyonda ki artış (GSSG) (28, 96, 177, 184, ,266) glutatyonda herhangi bir değişikliğin olmaması, değişiklik yapılmamış toplam glutatyon konsantrasyonu (TGSH) (96, 116) çeşitli aerobik egzersiz protokollerinde bildirilmiştir.

Bunun nedeni olarakta glutatyon konsantrasyonunun 15 -30 dakika içerisinde bazal düzeye dönmesi olarak söylenmektedir (234). Glutatyon redoks durumunda bu bulguları destekleyen çalışmalar (47, 207) örnekleme zamanlaması ile ilişkili de olabilir, GSSG hızlı glutation redüktaz yoluyla in vivo olarak azalabilir (256).

Deneklerin fiziksel antrenman durumunun yanı sıra (147) tam olarak uygulanamamış ve yetersiz egzersiz şiddeti de bu durum üzerinde etkili olabilir (148).

2.8. ANTIOKSİDAN KAPASİTE VE EGZERSİZ İLİŞKİSİ

Yorucu fiziksel çalışma koşullarına tepki olarak vücudun antioksidan kapasitesinde geçici olarak artış görülebilir. Antioksidan bileşenleri serbest radikallerin zararlı etkilerini yok etmek için kullanılmaktadırlar. Vücudun antioksidan kapasitesinin ölçülmesi aynı zamanda oksidatif stresinde bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Buda, birkaç antioksidan "kapasite" tahlillerden birinin kullanılması ile ya da konsantrasyonunda değişimler ölçülerek değerlendirilebilir (SOD, GPx, CAT, GSH). Antioksidan kapasite egzersiz anında ve egzersizin hemen sonrasında geçici olarak azalabilir (69,266).

Egzersiz sonrasındaki toparlanma evresinde antioksidan seviyelerde bazal düzeyin üzerinde artış gözlenebilir (81, 177, 184, 266).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde antioksidan kapasitesinde egzersiz sonrasında bir artış olmadığını belirtilmiştir. Egzersiz sonrası sadece bir örnek alınması (263) egzersizden yaklaşık 20 dakika sonra alınmış olması sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir (265).

Egzersiz antioksidan kapasite ilişkisi incelendiğinde, çok çeşitli düzeylerde enzim aktivitesi, benzer özellikler göstermiştir. Antioksidan savunma sistemi, ROT üretimi artışına cevap olarak geçici olarak azalabilir. Ancak ilk prooksidan hasar sonucu iyileşme döneminde sonuçlarda artış olabilir (266).

Bununla birlikte, araştırmacılar çalışmalarında GPx artışı (76, 81) SOD (76, 94,130), ve CAT (50,56, 177, 184) artışı olduğunuda belirtmektedir. Bunun yanı sıra tam tersi olarak azalma da rapor edilmiştir. Bu azalmalar GPx (7,131) GR (76) SOD (7) değerlerinde oluşmuştur.

Ayrıca egzersiz aktivitesi sonrası hiçbir değişiklik belirlenmemiş çalışmalar da vardır; GPx (134, 209,244), GR (134, 244), SOD (245,261), CAT (134).

2.9. ANTIOKSİDAN TAKVİYELER VE EGZERSİZ İLİŞKİSİ

Belirtilen çalışmalara ilave olarak bazı araştırmacılar yaptıkları çalışma protokollerine çeşitli antioksidan takviyeleri dâhil etmişlerdir. Bu durumun egzersize bağlı oksidatif hasarı azaltmak veya ortadan kaldırmak için gerekli olarak değerlendirmişlerdir. Antioksidan takviyeler genel olarak; C vitamini, E vitamini, beta karoten, çeşitli süre ve zamanlarda, çeşitli antioksidan kombinasyonlar, tekli çalışmalar, kronik ve akut olarak olarak uygulanan takviyeler ve çalışmalar sözkonusudur.

Çalışma ve antioksidan takviyeler incelendiğinde E vitamininin hücreyi oksidan hasara karşı korumada en önemli antioksidan olduğu kabul edilmektedir. Lipid peroksidasyonunu önleyerek membran akışkanlığına katkıda bulunur. C vitamini de aynı Şekilde plazma ve interstisyel sıvılarda lipid peroksidasyonunu önlemede eşit derecede önem ortaya koymaktadır. C vitamini ve E vitamini oksidatif stres koşullarında birbirleri ile bağlantılı olarak çalışmaktadırlar, C vitamini ROT ile reaksiyonu sonrası E vitaminini üretmek için kullanılır. Yaygın olarak kullanılmamasına rağmen, A vitamini başlıca karotenoid habercisidir. Beta-karoten, tekli oksijeni söndürmek için öncelikli sorumlu mekanizmalardandır (144).

Yaygın olarak kullanılan bu antioksidanların dışında kullanılan antioksidanlarda mevcuttur. Koenzim Q10 (CoQ10) (39) ,N-asetilsistein (NAC) (170), ürik asit (265), propranolol (194) bunlardan bazılarıdır.

CoQ10, ayrıca ubikinon olarakda bilinmektedir. ATP sentezi sırasında hücrenin mitokondrisinde elektron taşıma zincirinde yardımcı bir faktör olarak görev alan önemli bir kimyasal bileşendir (208).

Enerji üretimindeki rolüne ek olarak, doğrudan ya da dolaylı olarak oksidatif fosforilasyon sırasında ve C vitamini rejenerasyonu tarafından üretilen artıkların alınmasında antioksidan koruma sağlayarak kendini göstermektedir. E vitamini de onların bu oksidasyonunu derecelendirir (59).

Tiol içeren bir bileşik olan NAC (N- asetilsistein), doğrudan ROT bağlantılı hasarın etkisini azaltabilmektedir. Geliştirilmiş glutatyon sentezi için sistein temin etmektedir (170).

Ürik asit bol sulu bir antioksidandır, insan serumu tüm serbest radikal temizleme aktivitesinin hemen hemen üçte ikisini oluşturmaktadır (265).

Yapılan çalışmalar karışık antioksidan takviyelerini takiben oksidatif streste bir azalma kaydetti (C vitamini ve E vitamini/ C vitamini, E vitamini ve beta karoten) (34, 42,96,245).

Bağımsız ya da kombine yapılan uygulamalarda C vitamini, E vitamini ve beta karoten egzersize bağlı oksidatif stres açısından en sık kullanılan takviyelerdir. Çalışmalar C vitamini (8, 97, 216) , E vitamini (70, 113, 137, 239) ve beta karoten (238) uygulandığında, egzersiz kaynaklı oksidatif streste azalma bildirmişlerdir (8, 94, 113, 137).

Konu ile ilgili antioksidan takviyeler konusunda literatürde farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıkların muhtemelen antrenman durumlarından (76), beslenmeden (266), takviye süresi ve miktarı gibi etmenlerden kaynaklanmaktadır. C vitamini (94) ve E vitamini (205) içeriğinden dolayı oksidatif hasardaki azalma doza da bağlıdır. E vitamini açısından farklı bulgular (42, 84) yetersiz dozlardan ve antrenman süresinden kaynaklanıyor olabilir.

Egzersiz sırasında veya öncesinde akut olarak uygulanan antioksidan takviyeler, kronik takviye ile karşılaştırıldığında daha tutarlı bulgularla sonuçlanmaktadır. Takviyelerden sonra oksidatif stresin çeşitli biyomarkerlarda bir zayıflamaya neden olduğu kanıtlanmıştır (170, 180, 194, 265).

Etkisi giderilen biyomarkerlar arasında PC, 8-OHdG (180),GSSG (170), TBARS, MDA, LOOH (Lipid hydroperoxides) F2-izoprostanlar, total antioksidan kapasiteler (265) gösterilmektedir.

2.10. REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ İLE İLGİLİ EGZERSİZ ÇALIŞMALARI

Eksantrik egzersiz yapılırken kasın kasılması uzaması bölümü sırasında, yüksek kuvvet gerektirmektedir. Kasın uzaması durumu istemsiz ya da gönüllü olarak oluşabilir (ağır direnç egzersizleri). Submaksimal kuvvet üretimi sırasında eksantrik (uzatma) hareket (dış yükün azaltılması kontrolü ve yokuş aşağı çalışan yükün kontrolü) belirli bir sıraya göre gerçekleşir. İlgili kas dokusunda oluşan hasar ve hasara eşlik eden ağrı konsantrik egzersiz ile kıyaslandığında daha büyük olabilir (168).

Bu durumda egzersiz kaynaklı hasardan etkilenen alanda fagositik hücrelerin çoğaldığı gösterilmiştir (194, 271).

Egzersiz sonrasında fagositik yıkım, eksantrik egzersiz sırasında ROT'un ilk artışı (artan mitokondrial solunumdan dolayı) oksidatif stresin akut aşamasına neden olduğu ve egzersiz sonrası eksantrik uyarana neden olduğu öne sürülmüştür (212).

Maksimum kalp atım hızlarının % 60-70-75 şiddetinde ve yaklaşık süreleri 40-50 dakika arasında olan koşu hızlarına göre egzersizler yaptırılarak kas doku hasarı tespit edilmeye çalışılmıştır. Egzersiz sonucu kreatin kinaz (CK) artışları açık bir biçimde rapor edilmiştir (142).

Ayrıca başka bir çalışmada benzer bir protokol izlenerek, laktat dehidrogenazda da (LDH) (163) artış tespit edilmiştir.

Hücrel hasar bu belirteçlerle birlikte, karşılaştırıldığında çalışmalarda oksidatif stres biyomarkerlarına ilişkin karışık bir bulgular sunulmuştur.

Artan lipid peroksidasyonu, MDA (176,210), F2-isopropanes ve LOOH (142), TBARS (163) ile ilgili ölçümler yapılmış, özellikle antrenmansız kişilerde aerobik eksantrik protokollerin birkaç saatine ulaşan (> 6 saat) veya daha sonraki günlerde (24-72 saat) alınmış sonuçlarına göre fagositik hücrelerin arttığı gösterilmiştir. Artan ROT üretiminin oksidatif hasara yol açtığı belirtilmiştir. Farklı bir çalışmada ise araştırmada kullanılan antrenmanlı deneklerde MDA düzeylerinde herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir (142).

Antrenmanlı bireylerin eksantrik egzersiz sonrası azalmış oksidatif stres yanıtı ile karşılaşabilecekleri ileri sürülmüştür. Bu durumda daha fazla antioksidan enzim koruması gerektiği ya da egzersiz sonrası daha düşük kas hasarı ile nedeniyle bu durum gerçekleşmiş olabilir (212).

Bu bulgular (47), çalışma zamanı ile ilgili olabilir. İyi düzeyde antrenman durumu, sonuçların sadece bir kere alınması veya egzersizden 20 dakika sonra alınmış olması sonuçlar üzerinde etkili olabilir. DNA hasarı (8-OHdG) göstergeleri de dâhil olmak üzere, antioksidan kapasite ve antioksidan dolaşım seviyeleride bunda etkili olabilir. Dolaşımdaki antioksidanlar açısından bakıldığında, vitamin C ve vitamin E kan seviyeleri plazma hacmindeki değişiklikler düzeltildiğinde herhangi bir değişiklik sergilenmediği gözlenmiştir (176, 211, 212).

Bu bulgular ışığında diğer bulgular incelendiğinde, C vitamini (47) ve iskelet kasında E vitamininin (176) plazma konsantrasyonunda geçici bir düşüş de tespit edilmiştir.

Egzersizde ROT artışı ve egzersiz sonrası antioksidan savunma sistemi adaptasyonu meydana getirmek ve bunun yanı sıra diğer psikolojik parametreler içinde takviyelerin gerekli olabileceği belirtilmiştir (186,264).

Uygulanan uzun süreli akut aerobik egzersiz (> 2 saat) sonucu artan oksidatif stres hastalıkların temelini oluşturması nedeniyle dikkat çekmiştir (144).

Epidemiyolojik veriler çok yüksek şiddetli egzersizin, kardiyovasküler hastalıkları arttırdığı ve gelişimine katkı sağladığını (150) ve bunun artmış oksidatif stresten kaynaklandığı belirtilmektedir (144).

İlk bakışta, bu açıklamalar düzenli egzersizin sağlık yararları ile ilgili ortak görüşlerle çelişkili görünmesine karşın, genel görüş insanların sağlığını koruması için her gün orta yoğunlukta en az 30 dakika fiziksel aktivite yapmasını önermektedir (268).

Ancak unutulmamalıdır ki hastalık oluşma riskinde belli bir noktaya kadar egzersizin katkısı varken, belli bir noktadan sonra bazı hastalık risleri artmaya başlar. Bunun için egzersiz optimal seviyede yapılmalıdır (144).

Bununla birlikte, ROT üretimi hem egzersiz yoğunluğu hem de süresinden etkilenmektedir (31).

Uzun süreli egzersize bağlı oksidatif stres parametreleri değerlendirildiğinde genel olarak yarı maraton (53), maraton (132), ultra maraton (191) ya da triatlon (166) dikkat çekmektedir.

Bunu yanı sıra duathlon (190) uzun süreli koşu (67), bisiklet (66) uygun adım yürüyüş (50) veya bisiklet yarışlarında (255)üzerinede benzer çalışmalar yapılmıştır.

Yine sürantrenmanın etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur (158,189). Akut uzun süreli aerobik egzersizlerin oksidatif stresi arttırdığı konusunda görüşler ileri sürülmektedir. Çalışmalar incelendiğinde lipid peroksidasyonda artış (190)

MDA düzeylerinde değişme (245) , F2-izoprostanlarda değişme (165), CD (215), LOOH (191), LDL'nin oksidasyona yatkınlığı (215),protein oksidasyonunda değişme (245), DNA oksidatif hasarı 8-OHdG (253), DNA hasarı (50), GSH redoks durumu değişiklikleri azalmış GSH (190) ve artmış GSSH (245) olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, bunu aksine çalışmalarda mevcuttur (52, 189).

Antioksidan durum incelendiğinde ise çalışmalar ile ilgili genel olarak benzer modeller takip edilmektedir. Antioksidan kapasitenin yarıştan hemen sonra tipik olarak arttığı yönünde bulgular mevcuttur (133, 164, 189).

Çalışmalar genellikle belirli antioksidanlar üzerine yoğunlaşmıştır. Antioksidanlar üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde geçici bir artışın olduğu GP_x (67), GR, SOD (245) CAT (3), C vitamini (132, 133), E vitamini (3) belirlenirken, azalmanın belirlendiği GPX (132), SOD, CAT (145) E vitamini (132) araştırmaları mevcuttur.

Egzersiz sonrası hiçbir değişikliğin belirlenmediği araştırmalar da mevcuttur bunlar; GPX (74, 168), SOD (3, 189), CAT (245), A vitamini (3, 245), E vitamini olarak sayılabilir (133, 245).

Bu çelişkili bulgular antrenmanın şiddetinden ve süresinden etkilendiklerini düşündürmektedir. Egzersizin şiddeti, kullanılan takviyeler, doku örneklem zamanları, kontrolsüz karbonhidrat alımı (144) ve ilaç kullanımından kaynaklanmış olabilir (167).

Genel olarak incelendiğinde, araştırmalara katılan deneklerin haftada yaklaşık olarak 20-30 saat antrenman yaptığı göz önüne alınırsa ROT üretiminde azalma yaşanması, antioksidan savunma sisteminin artması doğal olarak kabul edilebilir (144, 159).

Nitekim bazı egzersiz protokollerinin süresi ROT üretiminin uyarılması için yeterli olurken, düşük yoğunlukta uzun süre çalışan iyi antrenmanlı bireyler radikal üretimini baskılamış ve aynı zamanda yüksek antioksidan savunma sistemine sahip olabilirler. Buda oksidatif stres parametrelerinin potansiyel birikimini baskılayabilir ya da tolare edebilir (159).

Uzun süreli egzersize bağlı oksidatif stres üzerine antioksidan takviyenin etkisini araştıran çalışmalar genellikle kombine takviyeler (66, 67, 190) ya da ayrı ayrı (164) uygulanan antioksidanlardan (A vitamini, C vitamini, E vitamini) oluşmaktadır.

Uygulanmaya çalışılan antioksidan etkiler incelendiğinde uzun süreli protokol uygulamalarının sonucunda lipid peroksidasyonunun belirteçleri üzerine takviyenin herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmektedir (132).

Bununla birlikte, çeşitli istisnalarda sözkonusudur. Kombinasyon halinde verilen C ve E vitamini takviyesi, (161), ayrı ayrı verilen C vitamini (167) ve E vitamini (123) takviyesi sonrası F2- izoprostan (161, 167) TBARS (66, 123) ve DNA hasarının (162) azaldığı rapor edilmiştir.

Oksidatif strese karşı geliştirilmeye çalışılan antioksidan koruma durumu yukarıda belirtilen çalışmalar ile ilgili olsa da uygulanan protokoller sonucu (egzersiz durumu, doz, takviye zamanı), ROT artışı gözlenebilir. Uzun süre uygulanan protokol sonrasında oksidatif stres üretimi endojen ve eksojen tüketilen antioksidan savunma sisteminin etkisini baskılayacak kadar büyük olabilir. Bu durum takviyenin faydasını engelleyebilir. Bu durum daha yüksek doz kullanımı veya tedavi süresinin uzatılmasıyla giderilebilir (205).

2.11. FARKLI EGZERSİZ ÇALIŞMALARI VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

Anaerobik terimi için 'oksijensiz' anlamı kullanılmasına karşın, akut egzersiz anında ve sonrasında oksijen tüketimi artmaktadır. Ancak, akut aerobik egzersiz sonrası gözlenen VO₂ (oksijen tüketimi) artışı daha azdır (28).

VO₂ daha düşük artmasına rağmen, akut anaerobik egzersiz sonrası ROT oluşumunda bir artış ortaya çıkması, bu egzersizin yeterli bir uyarıcı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (17).

Artan mitokondriyal solunumun ROT üretiminin birincil nedeni olduğu kabul edilmektedir. Dayanıklılık tipi egzersizler sırasında veya sonrasında artan radikal üretimi ve oksidatif stres görülmesi, bazı radikal üreten enzimlerin faaliyetlerinden kaynaklandığı da

(ksantin ve NADPH oksidaz, prostanoid metabolizması, fagositik solunum patlaması, demir içeren proteinlerin bozulması, değişmiş kalsiyum homeostasis) ileri sürülmüştür (33).

Yoğun kas kasılmasından kaynaklanan fiziksel stres ve kas hasarı sonucu, etkilenen bölgeye inflamatuvar hücrelerin göçünün başlaması radikal oluşturan enzim aktivitesini tetiklemekte, bunun altında ROT artışına neden olan mekanizmaların yattığı düşünülmektedir (124).

Aerobik egzersize nazaran, akut egzersizin mekanizmaların tam olarak anlaşılması olmamasına rağmen, anaerobik egzersizin açık şekilde oksidatif strese neden olduğu görülmektedir. Egzersiz sonrası oksidatif stres parametrelerinde belirgin bir artış olduğunda gösterilmektedir (33).

Dinamik dayanıklılık egzersizlerine bağlı oksidatif stresi araştıran çalışmaların büyük bölümü iki veya daha fazla bölge ile yürütülen egzersiz protokolleridir (108, 166, 262).

Tek bir hareket ile yapılan çalışmalarda Squat (28) veya daha farklı (17) egzersizler uyarıcı olarak kullanılmıştır (241). Çalışma sonuçları genellikle lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin artışı bildirmişlerdir (17, 204). Diyet alımı ve antrenman durumu oksidatif stres üzerinde belirleyici bir nokta olarak karşımıza çıkarken (164) bazı bulgular analiz zamanı ve egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak oksidatif stresi etkileyebilir (108).

Antrenmanlı bireylerin antrenmansız bireylere oranla daha az kas hasarına uğramalarında bu parametreler üzerinde etkili olabilir. Böyle bir durumda inflamatuvar durum az gelişebileceği için oksidatif stres yanıtında az olacaktır. Egzersiz ve oluşan oksidatif stres hasarını azaltmak için bir çeşitli antioksidan takviyeleri yapılmış ve bu takviyelerin etkisi incelenmeye çalışılmıştır (164, 262).

Egzersize bağlı oksidatif stresin azaltılması çeşitli antioksidan takviyelerle mümkün olmuştur (241). Kas hasarı oluşturmak için yapılan çalışmaların genelinde birkaç istisna dışında (31, 184,) antrenmansız bireyler kullanılmıştır (115).

Bu egzersizler sonucu artmış lipid peroksidasyonu (184) , protein (292) ve DNA oksidasyonu yanı sıra glutasyon durumu değişiklikleri (43, 192) rapor edilmiştir.

Egzersizden 48-72 saat sonra alınan değerlerde parametreler çok yüksek bulunmuştur. Fagositik hücrelerin artmasıyla ve solunumun yükselmesini takiben ROT üretimi artmış oksidatif stresin temel belirleyicisi olabilir (184, 192).

Belirtilen süreçler ile ilgili olarak yapılan antioksidan kapasite analizleri, spesifik bir antioksidan enzim etkinliği olarak (SOD, GPx, CAT) egzersiz sonrasında bu parametrelerde artış gözlenmiştir (51).

Konu ile ilgili bazı çalışmalar C vitamini, E vitamini ve selenyumun takviyesinin (94) veya C vitamininin tek başına (43) verilmesi sonrasında oksidatif streste bir azalma tespit edilmiştir. Veriler sınırlı olmasına rağmen, yukarıdaki çalışmaların büyük çoğunluğu egzersiz sonrası lipid peroksidasyonunda bir artış kaydetmiştir (207, 235).

Glutasyon redoks durumu değişikliği (213, 235) ve antioksidan kapasitenin azaldığı belirtilmiştir (71). Bununla birlikte, geçici değişiklikler gözlenmiş. Egzersizden dakikalar sonra egzersiz öncesi düzeylere geri dönüş gösterilmiştir (207, 235).

Sprint egzersizi sonrası oksidatif stresi araştıran çalışmaların büyük çoğunluğu ya bisiklet ergonometresinde (102, 249) ya da koşu bandında (160) yarı maksimal sprint eforlarının formları kullanılarak uygulanmıştır. Buna ilave olarak, mekik koşusu içeren çalışmalar (250) ve 100-800 mt yüzme çalışmalarında (122) değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Bu araştırmalar ile ilgili sonuçlar önceki çalışmalara göre çok fazla çelişki içermektedir. Benzer çalışmalarda lipid peroksidasyonunda (102,160), protein oksidasyonunda (32) ve DNA hasarında (217) bir artış gözlenmiştir.

Bunun yanı sıra lipid de (249), protein de (30), DNA (32), oksidasyonun da bir değişiklik gözlenmemiştir. Mekik koşusunun artmış lipid peroksidasyonuna neden olduğu (250) akut ve kronik koşu öncesi, C vitamini uygulamalarının hafifletici bir etkisi belirlenmiştir.

Sportif etkinlikler genellikle aerobik ve anaerobik ortam bileşenlerine sahip olup kontrolsüz ortamlarda gerçekleştirilmektedir. Yapılan çalışmalar futbol (218), basketbol (221), ragbi (48), motokros yarışı (13) ve profesyonel tırmanma (155) hareketleri olmak üzere sportif etkinlikler sonrası oksidatif stres durumunu değerlendirmiştir.

Akut çalışma sonrası oksidatif stres ölçülmüştür (13, 48, 165, 218). Uzun süreli sezon çalışmasında mevcuttur (221).Profesyonel Amerikan futbol müsabakası sonrası lipit peroksidasyon da artış kaydedilmiştir (218).

Lipit peroksidasyonundaki bu artışlar ragbi maçı ve futbol uygulaması, sonrasında da rapor edilmiştir. Antrenmansız ragbi oyuncularında antrenmanlı muadillerine göre lipid peroksidasyonun da şiddetli artışlar tespit edilmiştir (48). Ayrıca, antrenmanlı sporcuların antioksidan seviye yönünden daha yüksek seviyelere sahip oldukları gösterilmiştir (175)

Tükenene kadar sürekli tırmanış egzersizinin yanı sıra motokros yarışı sonrası MDA, PC ve GSSG parametrelerinde artış söz konusu iken (13,155), ayrıca tırmanma egzersizinde GSH ve TGSH ‘ da (155)bir azalma tespit edilmiştir. Konu ile ilgili uzun süreli aerobik egzersiz ve yüksek yoğunluklu egzersiz yapan sporcuların antioksidan takviye alması tavsiye edilirken, takviyeler ile birlikte profesyonel basketbolcularda azalmış oksidatif stres ve artmış antioksidan savunma sistemi belirlenmiştir (221).

Çalışmalar da en fazla dikkat çeken durumlardan bir tanesinde deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar ile insanlar üzerinde yapılan çalışmaların tutarlılık göstermemesidir. Bu tutarsızlıklar incelendiğinde hayvan çalışmalarının kontrol gruplu olması ve homojenliklerinden dolayı insan çalışmalarına göre daha iyi sonuçlar verdiği ve daha tutarlı gözüktüğü dikkat çekmektedir. Birçok araştırmacı gerek aerobik (93, 274) gerekse anaerobik (139) egzersiz protokollerinden sonra çeşitli dokularda çeşitli oksidatif stres parametrelerinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Lipit (152, 274), protein (152) ve glutatyon (86) oksidasyonu insan çalışmalarında görülenlere göre çok daha az tespit edilmiştir.

III.BÖLÜM: GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Araştırma protokolü KOBAY Deneysel Araştırma birimi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 22.01.2015 tarih ve 128 karar no ile onaylandı.

3.2. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı

Çalışma; Kobay deney hayvanları laboratuvarlarından temin edilen ve 200 ± 20 gram canlı ağırlığa sahip 36 adet Wistar Albino cinsi erkek yetişkin rat üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmanın deneysel aşaması Kobay deney hayvanları merkezinde yapıldı. Gruplardaki hayvanların birbirine yakın doğumlu ve ağırlıkta olmasına dikkat edildi. Deney hayvanları her bir kafeste eşit sayıda olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Çalışmaya başlamadan 7 gün önce gözlem altına alınan hayvanların deney ortamına uyumları sağlandı. Çalışma süresince tüm deneklerin eşit çevresel koşullar altında, 21 ± 1 °C sabit sıcaklıkta (%50 nem), 12 saat karanlık, 12 saat aydınlıkta olacak şekilde ve her bir kafeste 6 rat olmak üzere tutulmaları sağlandı. Paraziter hastalık kontrolleri yapılan ratlar birbirleriyle temas kuramayacak şekilde ayrı bölmelere yerleştirildi. Deneklere araştırma süresince standart rat yemi ve su (*ad libitum*) verildi. Hayvanların önlerinde sürekli temiz içme suyu bulunduruldu. Yem verilme işlemi gün içinde aynı saatlerde (09.00 ile 19.00) olmak üzere iki kez yapıldı. Deney hayvanları günlük olarak vücut ağırlıklarının 100 gramı başına yaklaşık 10 g yemle beslendi. Uygulama prosedürü 28 gün gerçekleştirildi. Başlangıç tartımları yapılan hayvanların 15 günlük canlı ağırlık değişimleri kaydedildi.

3.3. Kurkumin uygulaması

Kurkumin Sigma'dan temin edilerek, Ratlara intraperitonel olarak 50 mg/kg/gün/200 gr rat olacak şekilde uygulanmıştır. Buna göre 15 gr Kurkumin alınıp 480 ml DMSO da çözülecek hayvanlara İP (İntraperionetal) olarak 0,4 ml olarak verilmiştir. Yine DMSO gruplarına İP olarak 0,4 ml DMSO uygulaması ek bir madde kullanılmayarak uygulanmıştır.

3.4. Deney Grupları

Grup 1. Genel Kontrol Grubu (n: 6): Bu grupta bulunan ratlara 4 Hafta (28 gün) boyunca herhangi bir madde (CUR) verilmedi. 4 Hafta sonunda egzersiz yaptırılmadan kan örnekleri alındı.

Grup 2. Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (n: 6): Bu grupta bulunan ratlara 4 Hafta (28 gün) boyunca 0,4 ml/gün DMSO intraperionetal olarak (IP) verildi. 4 Hafta sonunda egzersiz yaptırılmadan kan örnekleri alındı.

Grup 3. Kurkumin Kontrol Grubu (n: 6): Bu grupta bulunan ratlara 4 Hafta (28 gün) boyunca 50 mg/kg/gün dozunda kurkumin (CUR) intraperionetal olarak (IP) verildi. 4 Hafta sonunda herhangi bir egzersiz yaptırılmadan kan örnekleri alındı.

Grup 4. Egzersiz Kontrol Grubu (n: 6): Bu grupta bulunan ratlara 4 Hafta (28 gün) boyunca herhangi bir madde verilmedi. 4 Hafta sonunda yüzme egzersiz protokolü uygulandıktan hemen sonra kan örnekleri alındı.

Grup 5. Kurkumin+Egzersiz Grubu (n: 6): Bu grupta bulunan ratlara 4 Hafta (28 gün) boyunca 50 mg/kg/gün dozunda kurkumin (CUR) intraperionetal olarak (IP) verildi. 4 Hafta sonunda yüzme egzersiz protokolü uygulandıktan hemen sonra kan örnekleri alındı.

Grup 6. Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (n: 6): Bu grupta bulunan ratlara 4 Hafta (28 gün) boyunca 0,4 ml/gün dozunda DMSO intraperionetal olarak (IP) verildi. 4 Hafta sonunda yüzme egzersiz protokolü uygulandıktan hemen sonra kan örnekleri alındı.

3.5. Egzersiz Modeli

Egzersiz; genişliği 50 cm, yüksekliği 50 cm ve uzunluğu 100 cm olan, ısıya dayanıklı camdan imal edilmiş, ve bünyesindeki suyun 37°C' de sabit ısıda kalmasını sağlayan termostatlı yüzme havuzunda gerçekleştirildi. Egzersizler bir defaya mahsus akut egzersiz şeklinde yaptırıldı. Deney hayvanları çalışmanın bitiminde ikişerli gruplar halinde yüzdürüldü. Ratlar su yüzeyinde hareketsiz ve askıda kalması durumunda çubuk yardımı ile yüzmeye yönlendirildi. Koordinasyonsuz hareketlerin başlaması ve su altında yüzmeyen hareketsiz kalınması durumu ratların tükenme kriteri olarak kabul edildi (68).

3.6. Kan ve Örneklerin Temini

Dört haftalık besleme periyodu sonunda sabah yememesinden önce 10 mg/kg ksilazin ve 50 mg/kg ketamin HCl kas içine enjeksiyonu ile anestezi altına alınmış, daha sonra tekniğine uygun olarak göğüs kafesleri açılmıştır. Çalışır durumda iken kalpten 10 ml'lik enjektörlerle antikoagülsüz ve EDTA lı tüplere ortalama 6-9 ml kanlar alındıktan hemen sonra kan örneklerinin 3000 rpm'de 10 dk. santrifüj edilerek serumu ayrılmıştır. Antikoagülanlı tüplere alınan örneklerin serum fizyolojik ile 3 kez yıkandıktan sonra eritrositleri ayrılmış ve elde edilen serum örnekleri ile birlikte analizler için 1.5 ml'lik ependorf tüplerine alınarak -20 C ' de analizlerin yapılacağı güne kadar muhafaza edilmiştir.

3.7. Laktat Analizi

Ölçümler rat kalbinden alınan kandan Lactate Scout manual (Laktate scout sensors leipzig. Germany-Lot No: 4272255) tek kullanımlık stripler ile yapılmıştır. Kitlerin referans aralığı 0,5 mmol/L-25,0 mmol/L olarak belirtilmiştir.

3.8. Biyokimyasal Ölçüm Yöntemleri

3.8.1. Doku Homojenizasyonu

-20 C'de muhafaza edilen doku örnekleri analiz öncesinde homojenize edilmek üzere çözdürülmüştür. Homojenizasyon işlemi Yildirim ve Yurekli (2010)' nin belirttikleri homojenizasyon yönteminin modifiye edilmesi sonucunda optimize edilmiştir (272). Homojenize edilmek üzere yaklaşık 0,5 gr doku örneği tartılıp 5ml pH 7,4 soğuk PBS tamponu içerisine alınmıştır. Soğuk PBS tamponu içerisine alınan doku örneği, buz içerisinde IKA Ultra Turrax T18 Basic marka homojenizatör kullanılarak yaklaşık 1 dakika kadar homojenizasyona tabi tutulmuştur. Homojenizasyon işleminin ardından Geprüfte Sicherheit UP 50H Sonikatör cihazında 450 sonifierde 20'şer saniye, aralarda 10'ar sn bekletilmek üzere 3 tur sonikasyona tabi tutulmuştur. Homojenize edilen doku örnekleri 2 ml'lik ependorf godelere eşit miktarda ayrılıp soğutmalı ultrasantrifüjde (+4 oC) 15000 g'de 10 dakika santrifüj edilmiş ve süpernatantlar spektrofotometrik analizlere hazır hale getirilmiştir.

3.8.2. Doku Homojenatlarından Total Protein Analizi

Doku homojenatları siteril distile su ile iki kat dilüe edildikten sonra total protein analizleri yapılmak üzere kullanılmıştır. ELISA plağı kuyucuklarına 5 µl sulandırılmış doku homojenatı üzerine 100 µl Coomassie Brilliant Blue (CBB) reaktifi eklendikten sonra 630 nm dalga boyunda Thermo Scientific ELISA Reader cihazı kullanılarak total protein analizleri spektrofotometrik ölçüm ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler; iki kat sulandırma katsayısı oranınca düzeltmeye tabi tutulmuştur.

3.8.3. Hemolizat Hemoglobin Tayini

Drapkin çözeltisinde bulunan ferrisiyanür Hb'deki +2 değerlikli demiri (ferro=Fe+2) +3 değerlikli demir (Ferrik=Fe+3)'e çevirerek methemoglobine dönüştürür. Sonra potasyum siyanür ile birleşerek stabil bir molekül olan siyanmethemoglobin meydana gelir (79).

Hemolizat hemoglobinin ölçümü aşağıdaki gibi yapılmıştır;

	Kör	Numune
Hemolizat	--	- 50 µl
Drapkin Çözeltilisi	2,5 ml	2,5 ml

Tüpler altüst edilir. Daha sonra 10 dakika oda ısısında bekletilir. Numune köre karşı 546 nm’de okunur. Okunan absorbans kalibrasyon grafiğinden % Hb değeri olarak tespit edilir.

3.8.4. Süperoksid Dismutaz Aktivitesinin Tayini

Reaksiyon ortamında enzimatik bir tepkime ile ortaya çıkan süperoksid gruplarının, ortamda bulunan nitroblue tetrazolium (NBT) indirgemesinin, örnekte bulunan SOD ile engellenmesi prensibine dayanır. Yöntemde süperoksid grupları üretimi ksantin-oksidad reaksiyona girerek maddeyi indirgemesi sonucunda, en yüksek absorbansının 560 nm’de veren formazon oluşur. Ortama ilave edilen enzimin, üretilen grupları dismutasyona uğratması nispetinde NBT indirgeme tepkimesi yavaşlar ve sonuçta spektrofotometrede okunan absorbans değerleri düşer. Dolayısı ile formazon oluşumunun baskılanmasının tayin edilmesiyle SOD aktivitesi dolaylı olarak belirlenir (240).

3.8.5. Katalaz Aktivite Tayini

Hidrojen peroksit ışık spektrumunun UV (ultra viyole) alanında dalga boyunun azalmasıyla artan bir absorpsiyon gösterir. Uygun bir tampon içinde bulunan H_2O_2 ’nin örnekte bulunan CAT etkisi ile yıkımlanması sonucu bu maddenin 240 nm’de neden olduğu absorbansta azalma meydana gelir. Absorbansta meydana gelen azalma hızı CAT aktivitesi ile orantılıdır (153).

3.8.6. MDA Aktivite Tayini

Serbest radikaller sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden MDA tayini, Draper ve Hadley’in (1990) çift kaynatma yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Metot, yağ asitlerinin peroksidasyonunda bir son ürün olan MDA (malondialdehit)’in, TBA ile reaksiyona girerek 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümde maksimum absorbans vermesi prensibine dayanmaktadır (72).

3.8.7. Redükte Glutasyon (GSH) Tayini

5-5’-ditiyobis [2-nitrobenzoik asit] [DTNB:3-karboksi-4-nitrofenil disülfid: Elman Ayıracağı] sülfidril bileşikleri ile tepkimeye girdiğinde bir disülfid bileşiği olan sarı renkli

kompleks yapı oluşturur. Bu sarı bileşiğin optik dansitesi 412 nm'de okunarak GSH miktarı saptanır (23).

3.9. İstatistiksel Değerlendirmeler

Araştırmamızda bulguların istatistiksel açıdan değerlendirilmesi SPSS paket programı ile yapıldı. Parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart hata değerleri hesaplandı. Gruplar arasında farklılıkların tespit edilmesi için varyans analizi uygulandı. İstatistiksel açıdan önemli bulunan varyans analizi sonuçlarında, grup ortalamalarını karşılaştırmak için LSD testi kullanıldı. $P < 0.05$ dőzeyinde farklılık anlamlı olarak kabul edildi.



IV.BÖLÜM: BULGULAR

Çalışma; Kobay deney hayvanları laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan deney hayvanları eşit sayıda 6 gruba ayrıldı. Gruplar;

Grup 1. Kontrol Grubu (n: 6): Hiçbir uygulama yapılmayan genel kontrol grubu

Grup 2. Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (n: 6): 4 Hafta (28 gün) boyunca 0,4 ml/gün DMSO verilen ve egzersiz yaptırılmayan grup

Grup 3. Kurkumin Grubu (n: 6): 4 Hafta (28 gün) boyunca 50 mg/kg/gün dozunda kurkumin (CUR) verilen ve egzersiz yaptırılmayan grup

Grup 4. Egzersiz Grubu (n: 6): Hiçbir uygulama yapılmayan egzersiz kontrol grubu

Grup 5. Kurkumin+Egzersiz Grubu (n: 6): 4 Hafta (28 gün) boyunca 50 mg/kg/gün dozunda kurkumin (CUR) verilen ve egzersiz yaptırılan grup

Grup 6. Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (n: 6): 4 Hafta (28 gün) boyunca 0,4 ml/gün DMSO verilen ve egzersiz yaptırılan grup

Tablo 4.1. Çalışma Grupları Serum MDA Düzeyleri

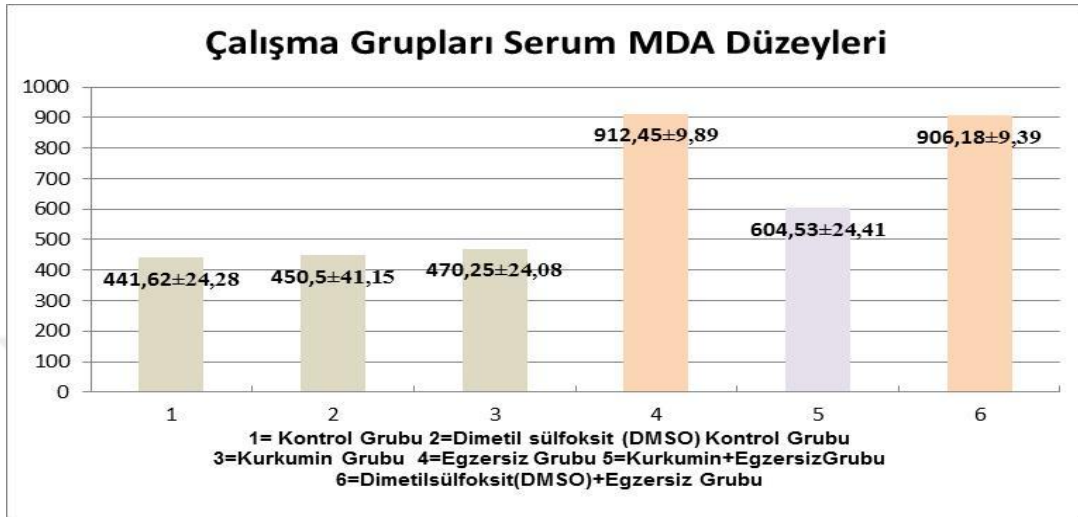
Grup (n=6)	MDA (nmol/ml)
Grup 1. Kontrol Grubu	441,62 ± 24,28 ^b
Grup 2. Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu	450,50 ± 41,15 ^b
Grup 3. Kurkumin Grubu	470,25 ± 24,08 ^b
Grup 4. Egzersiz Grubu	912,45 ± 9,89 ^a
Grup 5. Kurkumin+Egzersiz Grubu	604,53 ± 24,41 ^c
Grup 6. Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu	906,18 ± 9,39 ^a

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Araştırma gruplarının serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında Grup 4'ün (Egzersiz Grubu) en yüksek düzeye sahip olduğu, Grup 4'ün MDA değerlerinin grup 6'dan yüksek olduğu ancak aralarında anlamlı bir farklılığın olmadığı (P> 0,662), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılığın bulunduğu tespit edilmiştir (P<0.001). En düşük serum MDA düzeyleri Kontrol Grubunda (Grup 1) bulunmuş olup Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu ile (Grup 2; P> 0,537), Kurkumin Grubu arasında (Grup 3; P> 0,053) anlamlı bir farklılığa rastlanmazken, diğer gruplar ile arasında (Grup 4,5,6) anlamlı bir farklılık tespit

edilmiştir ($P<0.001$). Kurkumin ve Egzersiz takviyeli grubun ise (Grup 5) diğer tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($P<0.001$). Gruplarının plazma MDA düzeyleri Tablo 3.1’de gösterilmektedir.

Grafik 4.1 Çalışma Grupları Serum MDA Düzeyleri



Tablo 4.2. Çalışma Grupları Eritrosit SOD Düzeyleri

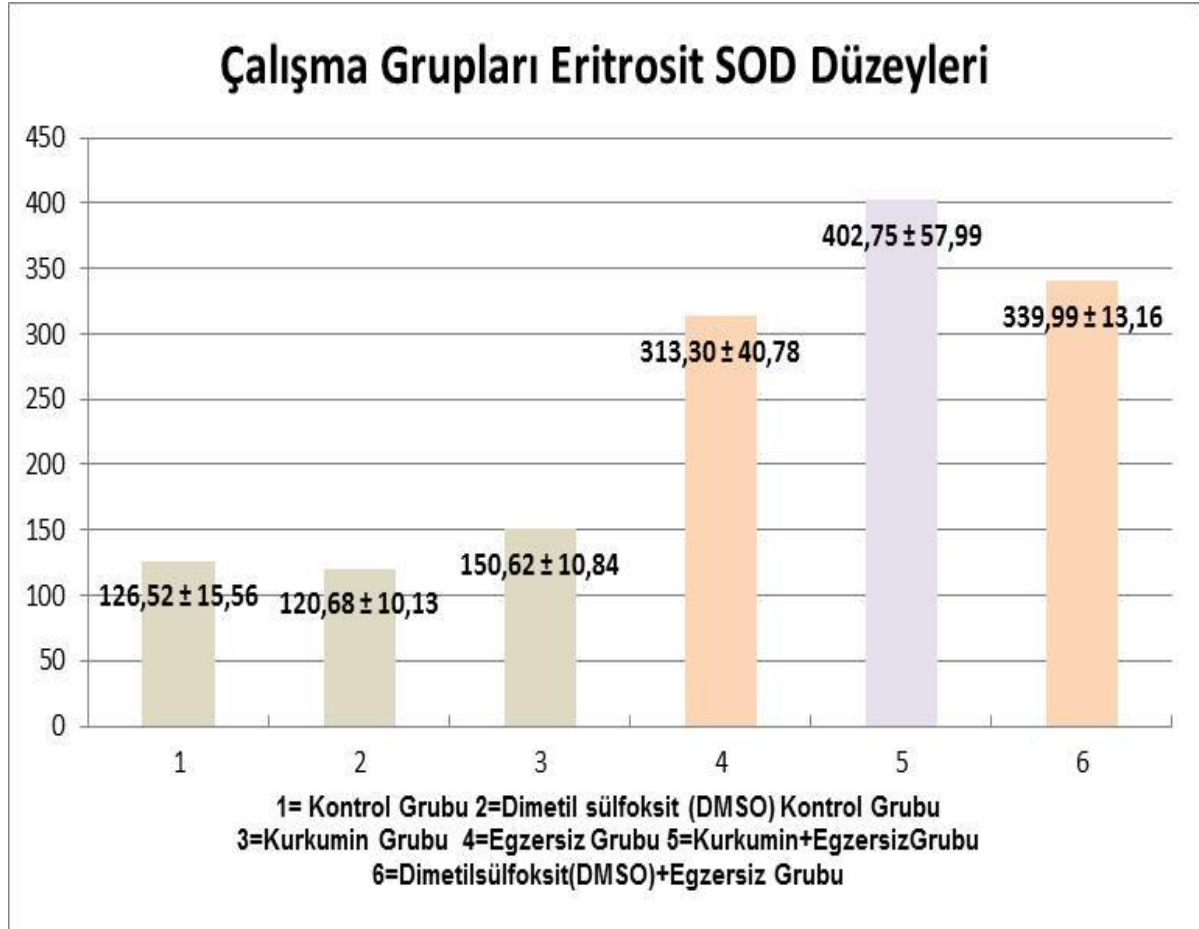
Grup (n=6)	SOD (IU/gHb)
Grup 1. Kontrol Grubu	126,52 ± 15,56 ^c
Grup 2. Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu	120,68 ± 10,13 ^c
Grup 3. Kurkumin Grubu	150,62 ± 10,84 ^c
Grup 4. Egzersiz Grubu	313,30 ± 40,78 ^c
Grup 5. Kurkumin+Egzersiz Grubu	402,75 ± 57,99 ^a
Grup 6. Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu	339,99 ± 13,16 ^b

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

Araştırma gruplarının eritrosit SOD düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) en yüksek düzeye sahip olduğu ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık olduğu tespit edilmiştir ($P<0.001$). Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu'nun (Grup 6) SOD değerlerinin Egzersiz Grubundan (Grup 4) yüksek olduğu ancak aralarında anlamlı bir farklılığın olmadığı ($P> 0,143$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılığın bulunduğu tespit edilmiştir ($P<0.001$). En düşük serum SOD düzeyleri Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubunda (Grup 2) bulunmuş olup Kontrol Grubu ile

(Grup 1; $P > 0,744$), Kurkumin Grubu arasında (Grup 3; $P > 0,102$) anlamlı bir farklılığa rastlanmazken, diğer gruplar ile arasında (Grup 4,5,6) anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($P < 0.001$). Gruplarının eritrosit SOD düzeyleri Tablo 3.2’de gösterilmektedir.

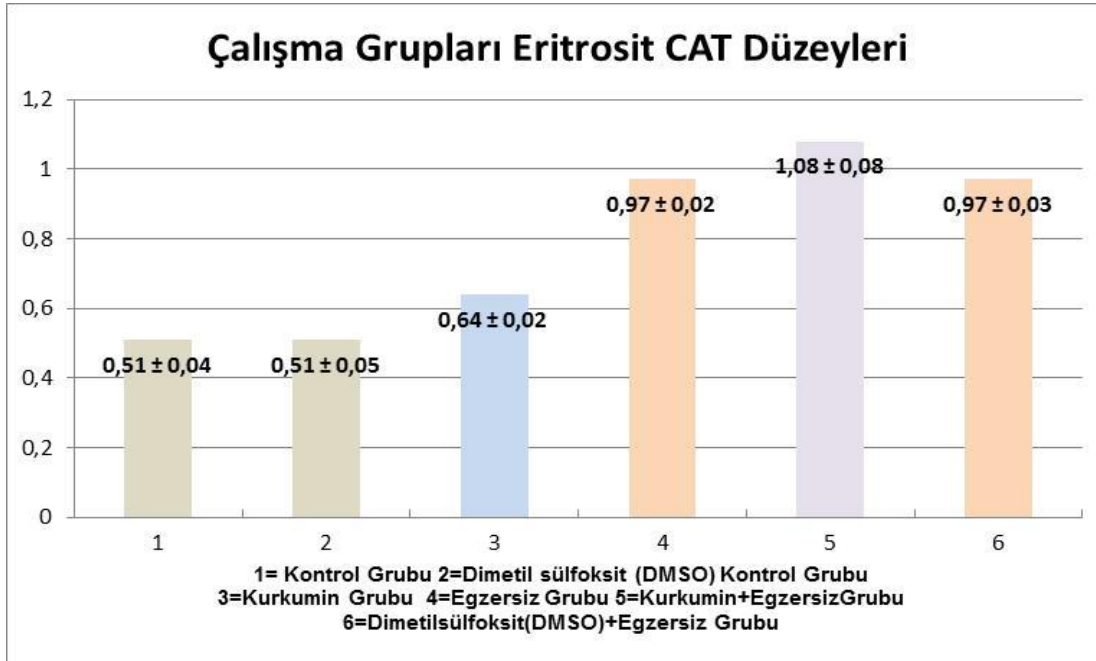
Grafik 4.2. Çalışma Grupları Eritrosit SOD Düzeyleri



Tablo 4.3. Çalışma Grupları Eritrosit CAT Düzeyleri

Grup (n=6)	CAT (IU/gHb)
Grup 1. Kontrol Grubu	0,51 ± 0,04 ^d
Grup 2. Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu	0,51 ± 0,05 ^d
Grup 3. Kurkumin Grubu	0,64 ± 0,02 ^c
Grup 4. Egzersiz Grubu	0,97 ± 0,02 ^b
Grup 5. Kurkumin+Egzersiz Grubu	1,08 ± 0,08 ^a
Grup 6. Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu	0,97 ± 0,03 ^c

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P < 0.001$).

Grafik 4.3. Çalışma Grupları Eritrosit CAT Düzeyleri

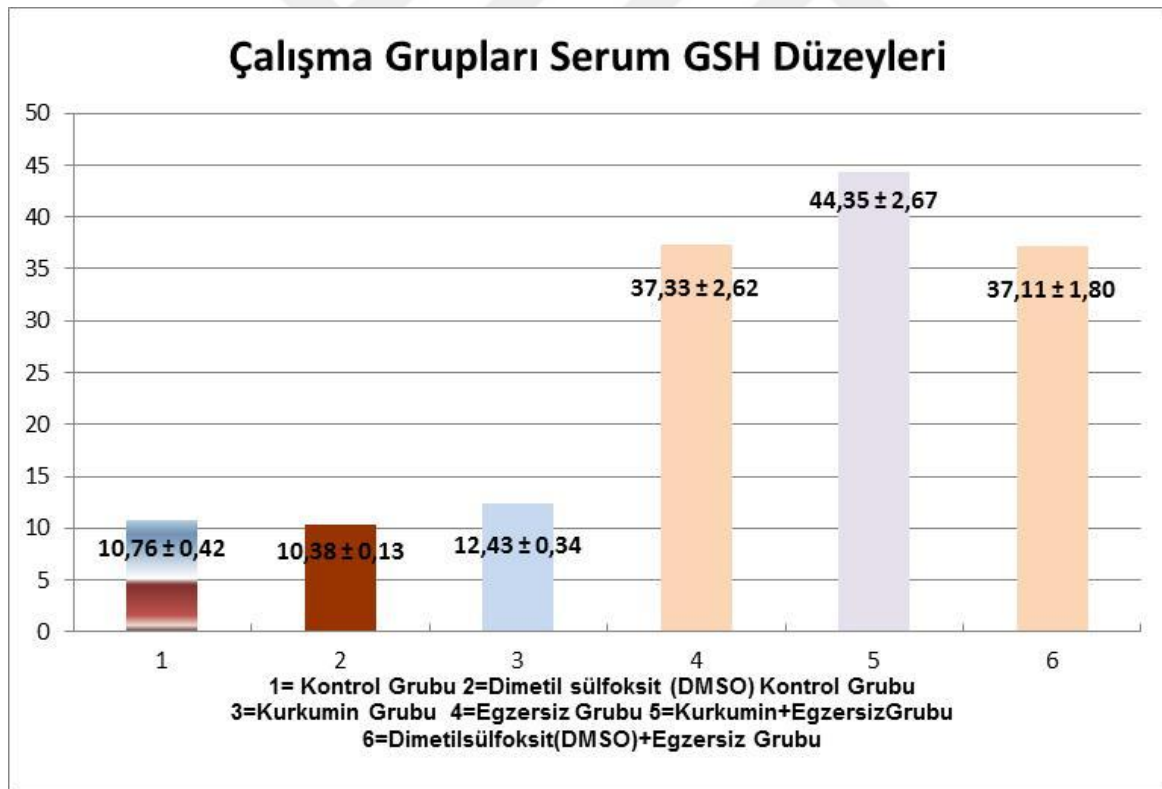
Çalışma gruplarının eritrosit CAT düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) en yüksek düzeye sahip olduğu ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık olduğu tespit edilmiştir ($P < 0.001$). Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu ve (Grup 6) Egzersiz Grubu'nun (Grup 4) CAT değerleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı ($P > 0,833$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılığın bulunduğu belirlenmiştir ($P < 0.001$). En düşük eritrosit CAT düzeyleri Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2) ile Kontrol Grubu (Grup 1) arasında bulunmuş olup, aralarında ($P > 0,895$) anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır, ancak diğer gruplar ile arasında anlamlı farklılık vardır (Grup 3,4,5,6; $P < 0.001$).

Kurkumin Grubunun (Grup 3) CAT düzeyleri ise Egzersiz Grubu (Grup 4), Kurkumin+Egzersiz Grubu (Grup 5) ve Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu'ndan (Grup 6) daha düşük, ancak Kontrol Grubu (Grup 1) ve Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubundan (Grup 2) daha yüksek bulunmuştur. Kurkumin Grubunun (Grup 3) diğer tüm bu gruplar ile (Grup 1,2,4,5,6 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($P < 0.001$). Gruplarının eritrosit CAT düzeyleri Tablo 3.3'de gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Çalışma Grupları Serum GSH Düzeyleri

Grup (n=6)	GSH (nmol/ml)
Grup 1. Kontrol Grubu	10,76 ± 0,42 ^{cd}
Grup 2. Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu	10,38 ± 0,13 ^d
Grup 3. Kurkumin Grubu	12,43 ± 0,34 ^c
Grup 4. Egzersiz Grubu	37,33 ± 2,62 ^b
Grup 5. Kurkumin+Egzersiz Grubu	44,35 ± 2,67 ^a
Grup 6. Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu	37,11 ± 1,80 ^b

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Grafik 4.4. Çalışma Grupları Serum GSH Düzeyleri

Çalışma gruplarının serum GSH düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) en yüksek düzeye sahip olduğu ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık olduğu tespit edilmiştir (P<0.001). Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6) ve Egzersiz Grubu'nun (Grup 4) GSH değerleri arasında anlamlı bir

farklılığın olmadığı ($P > 0,821$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılığın bulunduğu belirlenmiştir ($P < 0,001$). En düşük serum GSH düzeyleri Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubunda (Grup 2) olup Kontrol Grubu (Grup 1) ile arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ($P > 0,707$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı farklılık vardır (Grup 3,4,5,6; $P < 0,001$).

Kurkumin Grubunun (Grup 3) serum GSH düzeyleri ile Kontrol Grubu (Grup 1) GSH düzeyleri, arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P > 0,101$). Ancak Kurkumin Grubunun (Grup 3) Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2), Egzersiz Grubu (Grup 4), Kurkumin+Egzersiz Grubu (Grup 5) ve Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6) ile aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P < 0,001$). Gruplarının serum GSH düzeyleri Tablo 3.4'de gösterilmektedir.

Tablo 4.5. Çalışma Grupları Kan Laktat Düzeyleri

Grup (n=6)	Laktat (mmol/L)
Grup 1. Kontrol Grubu	4,57 ± 0,38 ^c
Grup 2. Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu	4,44 ± 0,51 ^c
Grup 3. Kurkumin Grubu	4,96 ± 0,84 ^c
Grup 4. Egzersiz Grubu	17,72 ± 0,75 ^a
Grup 5. Kurkumin+Egzersiz Grubu	7,80 ± 0,48 ^b
Grup 6. Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu	17,35 ± 0,73 ^a

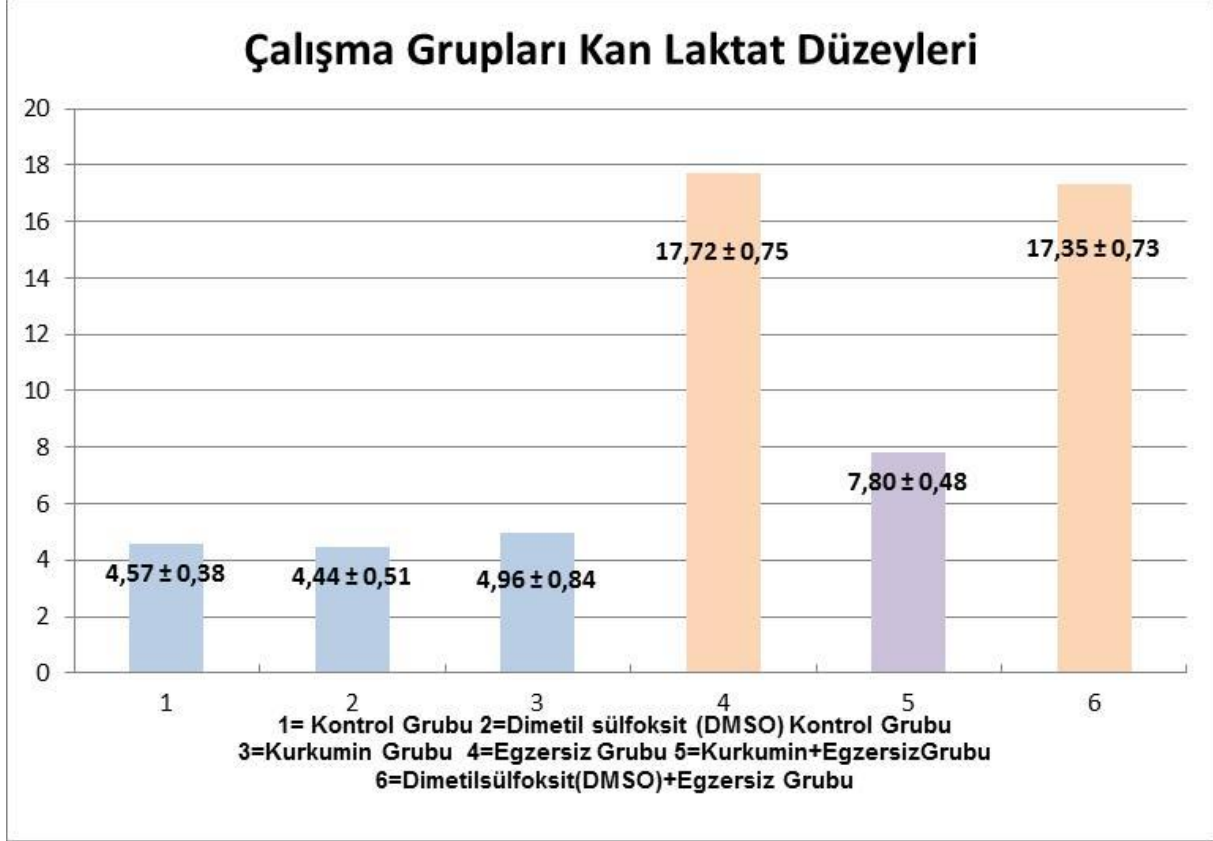
*Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P < 0,001$).

Araştırma gruplarının kan Laktat düzeyleri incelendiğinde en yüksek düzeylerin Egzersiz grubu ile (Grup 4) Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubunda olduğu (Grup 6), kendi aralarında (Grup 4 ve 6) anlamlı bir farklılık yokken ($P > 0,319$), diğer gruplar ile aralarında (Grup 1,2,3,5) istatistiksel anlamda farklılık olduğu tespit edilmiştir ($P < 0,001$).

En düşük kan Laktat düzeyleri Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubunda (Grup 2) olup Kontrol Grubu (Grup 1) ve Kurkumin Grubu (Grup 3) ile aralarında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ($P > 0,05$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı farklılık vardır (Grup 4,5,6; $P < 0,001$). Kurkumin+Egzersiz Grubu (Grup 5) kan laktat düzeyleri Egzersiz Grubu (Grup 4) ve Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6)'dan düşüktür. Ancak, Kontrol Grubu (Grup 1), Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2) ve Kurkumin

Grubundan (Grup 3) yüksek bulunmuştur. Kurkumin+Egzersiz Grubunun (Grup 5) diğer tüm gruplar ile (Grup 1, 2, 3, 4, 6) aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P<0.001$).

Grafik 4.5. Çalışma Grupları Kan Laktat Düzeyleri



V. BÖLÜM: TARTIŞMA

5.1. Hipotez 1: Tükenme Egzersizi MDA bulgularını arttırırken Kurkumin takviyesi Antioksidan etki göstererek egzersiz sonucu oluşan MDA bulgularını düşürür.

Düzenli ve sürekli yapılan fiziksel aktiviteler sağlık açısından önemli kabul edilmektedir. Ancak düzenli olarak yapılmayan veya akut olarak yapılan egzersizler ise ROT (Reaktif Oksijen Türleri) üretiminde artışa neden olabilmekte bu artışa paralel olarak oluşan oksidatif hasar yükselebilmektedir (264).

Şiddetli egzersizler sonucunda vücudun oksijen ihtiyacı artmaktadır. Bu artış dinlenme düzeyine göre yaklaşık 20 kata kadar yükselebilmektedir ve beraberinde de aktif olan kas liflerinin oksijen kullanımı 200 kat artabilmektedir (52).

Fazla oksijen tüketimine bağlı olarak ortaya çıkan mitokondriyal metabolik sızıntılar, serbest radikal üretiminde de artışa yol açabilmektedir (128).

Kas aktivitesinin şiddetiyle orantılı olarak metabolizma hızı artmaktadır. Egzersizin şiddeti ve süresi oksidatif strese farklılıklara neden olabilmektedir. Ancak bilinmesi gereken egzersiz sırasında serbest oksijen radikallerinin üretimindeki artış, hücrelerin savunma kapasitesini aşarsa oksidatif hasar oluşmaktadır. (149).

Oluşan serbest radikaller sonucunda membran yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri oksidasyona uğrar ve sonuç olarak lipid peroksidasyonu gelişir. MDA, oksidatif hasarın, sistemik dolaşımında düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstergesi kabul edilmekte ve lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi sonucu görüldüğü belirtilmektedir. Yaşlanma ve koroner kalp hastalıklarında dâhil olmak üzere lipid peroksidasyonunun birçok hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Doku reaksiyon zincir hızının bir göstergesi olarak kabul edilen MDA Lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak kullanılmaktadır. Reaktif Oksijen Türlerinin seviye tespitinde kullanılan önemli bir gösterge olarak da kabul edilmektedir. Enzimatik olmayan oksidatif lipid peroksidasyonu parçalanması sonucu MDA konsantrasyonu oluşmaktadır. Oluşan bu MDA konsantrasyonları fosfolipidler, proteinler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etki göstermektedir (273).

Çalışma sonuçlarımızın serum MDA düzeyleri incelendiğinde Grup 4'ün (Egzersiz Grubu) en yüksek düzeye sahip olduğu, Grup 4'ün MDA değerlerinin grup 6'dan yüksek olduğu ancak aralarında anlamlı bir farklılığın olmadığı ($P > 0,662$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılığın bulunduğu tespit edilmiştir ($P < 0,001$). En düşük serum MDA düzeyleri Kontrol Grubunda (Grup 1) bulunmuş olup Dimetil sülfoksit (DMSO)

Kontrol Grubu ile (Grup 2; $P > 0,537$), Kurkumin Grubu arasında (Grup 3; $P > 0,053$) anlamlı bir farklılığa rastlanmazken, diğer gruplar ile arasında (Grup 4,5,6) anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($P < 0.001$). Kurkumin ve Egzersiz takviyeli grubun ise (Grup 5) diğer tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($P < 0.001$).

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada en yüksek MDA düzeylerine Grup 4 ve 6'nın sahip olduğu görülmüştür. En düşük MDA düzeylerinin ise Kontrol Grubunda (Grup 1) olduğu belirlenmiştir. Kurkumin takviyeli ve egzersiz yaptırılan grubun ise (Grup 5) diğer tüm gruplar ile arasında anlamlı bir farklılığa sahip olduğu tespit edilmiştir. Bulgular değerlendirildiğinde uygulanan tükenme egzersizinin MDA seviyelerini yükselttiğini görülmektedir.

Konu ile ilgili çalışmalar incelendiğinde çalışmamıza paralel olarak tek sefer yapılan yüzme egzersizinin ratlarda lipid peroksidasyonuna artışına yol açtığı belirlenmiş (188), Jana ve ark. (2008) uygulanan yüzme egzersizinin rat dokularında oksidatif strese neden olduğu belirtilerek çalışma sonuçlarımız desteklenmiştir (125).

Yine konu ile ilgili; Biçer ve ark. (2012) yapmış oldukları çalışmalarında çinko takviyesinin streptozotosin ve akut yüzme egzersizine maruz kalan diyabetli ratlarda lipid peroksidasyonu ve laktat düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Toplam 80 erkek rat üzerinde yapılan çalışmalarında araştırmanın 4. haftasında yapılan yüzme egzersizi sonucu MDA sonuçlarını değerlendirdiklerinde akut yüzme egzersizinin MDA bulgularını arttırdığını ve serbest radikal oluşumunun tespit edildiğini belirlemişlerdir (25).

Akil ve ark (2011); yapmış oldukları çalışmalarında, akut yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda selenyum takviyesinin lipid peroksidasyonu ve laktat düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. 32 Sprague-Dawley tipi erkek rat 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1; Kontrol, Grup 2; selenyum desteği, Grup 3; Yüzme kontrol, Grup 4; Selenyum yüzme grubu. Grup 2 ve 4'deki deneklere 4 hafta 6 mg/kg/gün sodyum selenite desteği verilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre akut yüzme egzersizinden dolayı MDA düzeylerinin arttığı belirlenmiştir (5).

MDA'nın varlığı serbest radikallerle reaksiyon sonucu oluşan lipid peroksidasyon derecesini yansıtmaktadır, bundan dolayı da maksimal egzersizin önemli miktarda serbest radikallerin oluşumuna yol açtığı çeşitli kaynaklarda bildirilmiştir (109).

Yine insan ve deney hayvanlarında yapılan yoğun fiziksel aktivitenin kan ve çeşitli dokularda oksidatif hasara neden olduğu ileri sürülmektedir. (95, 202).

MDA'nın egzersizin türüne göre değişiklik göstermesine karşı, şiddet ve süresine bağlı olarak arttığı bilinmektedir. Child ve ark. (54) araştırmalarında, yapılan tükenme egzersizinde, Mena ve ark. (1991) yarı maraton koşusunda MDA bulgularının arttığını tespit etmişlerdir (172).

Ekzantrik egzersiz sonucu olarak yapılan bir çalışmada da oksidatif stresin artmasıyla MDA düzeylerinde değişikliklere sebep olduğu fiziksel egzersiz sırasında oksijen tüketimindeki artışın ile serbest radikal oluşumu arasında bağlantı kurulabileceği belirtilmektedir (109).

Çalışmamızda belkide en dikkat çekici sonuç Kurkumin ve Egzersiz takviyeli grup sonuçlarından (Grup 5) elde edilmiştir. Buna göre Kurkumin takviyesi ile artan MDA (Grup 4 ve 6) seviyeleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır. Buna sonuçlara göre Kurkumin takviyesinin artan MDA düzeylerini anlamlı şekilde düşürdüğü görülmektedir. Araştırmalarda da, kurkuminin etki mekanizması ile ilgili olarak 3 ana faktör ileri sürülmektedir. Bunlardan en önemlisi kurkumin serbest radikaller üzerine etki ederek lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği, bunuda lipid zincir reaksiyonlarını bloke ederek gerçekleştirdiği yönündedir. GSH içeriğinin artmasının sonucu olarak kurkuminin sülfidril gruplarının oluşumunu artırdığı ve böylece membran bütünlüğünün korunmasına ve lipid peroksitlerin enzimatik olmayan detoksifikasyonuna yardım ettiği ileri sürmektedir (269).

Yapılan farklı çalışmalarda Kurkumin takviyesinin antioksidan etki gösterdiği yönündedir (248, 277) ve koruyucu bir ürün olarak da tavsiye edilmektedir (260). Çalışma sonuçları araştırmamızla paralellik göstermekte ve bulgularımızı desteklemektedir.

Sonuç olarak; yapmış olduğumuz çalışmadan elde ettiğimiz bulgular değerlendirildiğinde, tükenme egzersizinin MDA düzeylerini arttırdığını, 28 gün (50 mg/kg/gün) kurkumin takviyesinin oksidatif hasara karşı koruyucu etki göstererek MDA bulgularını düşürdüğü ve antioksidan savunma sistemini güçlendirdiğini göstermektedir. Bununla birlikte, dimetil sülfoksit (DMSO) 'in MDA düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde egzersiz ve kurkumin takviyesi ile ilgili yeterli çalışma bulunmadığından özellikle kurkuminin etki mekanizması da göz önüne alınarak daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiğide düşünülmektedir.

5.2. Hipotez 2: Tükenme Egzersizi SOD düzeylerini arttırırken Kurkumin takviyesi Antioksidan etki göstererek egzersiz sonucu oluşan SOD düzeylerini daha fazla arttırmaktadır.

Süperoksidin hidrojen peroksid'e dismutasyonunu katalize eden SOD, bir metaloenzim olarak kabul edilmektedir. SOD bakır ve çinko iyonu içermektedir. Hücre sitozolünde bulunan SOD ile manganez iyonu içeren mitokondrial SOD olmak üzere iki izoenzimi bulunur (60).

Reaktif oksijen türleri aracılığı ile oluşan oksidan hasara karşı vücutta, SOD gibi birtakım radikal temizleyici enzimler kullanılırlar. Bu enzimler, H_2O_2 ve süperoksitleri temizleyerek inaktive etmeye çalışırlar. SOD'un görevlerinden biride süperoksit radikallerini H_2O_2 'eye katalizlemektir (20).

Egzersiziz reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırdığı ve oksidatif stres oluşturan bir fiziksel stres kaynağı olduğu bilinmektedir. Buna karşın antioksidan enzim aktivitesini de etkilediği ve oksidatif strese karşı direnç geliştirdiği de çalışmalar da belirtilmektedir (4). Ancak bu artışın egzersizin süresiyle ilişkili olup olmadığı hala tartışılmaktadır (196).

Yapmış olduğumuz çalışmada araştırma gruplarının eritrosit SOD düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) en yüksek düzeye sahip olduğu ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık olduğu tespit edilmiştir ($P<0.001$). Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu'nun (Grup 6) SOD değerlerinin Egzersiz Grubundan (Grup 4) yüksek olduğu ancak aralarında anlamlı bir farklılığın olmadığı, ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılığın bulunduğu tespit edilmiştir ($P<0.001$). En düşük serum SOD düzeyleri Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubunda (Grup 2) bulunmuş olup Kontrol Grubu ile (Grup 1), Kurkumin Grubu arasında (Grup 3) anlamlı bir farklılığa rastlanmazken, diğer gruplar ile arasında (Grup 4,5,6) anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($P<0.001$). Çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde SOD değerlerinin egzersizle birlikte artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Nitekim iskelet kaslarında egzersize bağlı SOD artışının oksidatif stres özelliğinden dolayı daha çok olduğu belirtilmektedir. Dayanıklılık antrenmanlarının iskelet kaslarında SOD aktiviteleri üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada antrenmanın iskelet kaslarında hem MnSOD hem de CuZnSOD aktivitelerini arttırdığı belirlenmiştir (146).

Egzersiz, SOD değerleri üzerine etkisinin olup olmadığı ile ilgili yapılan çalışmalarda yarı maratoncular ve sprinterler incelenmiş ve egzersiz SOD değerlerini arttırdığı tespit edilmiştir (160).

Yine Zergeroğlu ve ark. Yapmış oldukları araştırmalarda, bisikletçilerde ve dayanıklılık antrenmanlarında SOD artışı saptamışlardır (275,276). Burneiko ve ark (2006) ratlarda 8 hafta süreyle yaptıkları çalışmalarında egzersiz yapan ratların karaciğer dokularında SOD değerlerinde artış tespit etmişlerdir (45).

Çalışma sonuçları SOD gibi antioksidan enzim aktivitelerinin egzersizden etkilendiğini göstermektedir. Bu bulguların çalışmamızla paralellik göstermesi önemlidir ancak çalışmamızla ilgili en dikkat çekici sonuç kurkumin takviyesi yapılan gruptan elde edilmiştir. Çalışmamızda araştırma gruplarının eritrosit SOD düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) en yüksek düzeye sahip olduğu ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık olduğu tespit edilmiştir. Buda Kurkumin'nin SOD düzeylerini arttırdığı yönünde önemli bir sonuç olarak kabul edilebilir.

Yapılan çalışmalarda da, kurkuminin radyoprotektif etkisinden birçok mekanizmanın sorumlu olduğu, serbest radikalleri süpürme sistemlerinde kurkuminin yardımı ile hücrenel antioksidanların yükseltildiği düşünölmektedir. SOD ve onların upregölasyonu bu korunmada önemli bir mekanizma olarak kabul edilebilir. Lipid peroksidasyonunu azaltma, glutasyonu ve sülfidril gruplarını artırma radyoprotektif aktivitesine yardımcı olarak kabul edilebilir. Ayrıca nitrik oksitin (NO) aktivasyonunda, kurkumin tarafından oluşturulan inhibisyonun bu korunmayı destekleyebileceği belirtilmektedir. Kurkuminin, SOD ve sülfidril gruplarını yükselttiği, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği, antioksidan sistemin artırarak serbest radikalleri süpürdüğü birçok çalışmada belirtilmektedir (26, 140, 236, 257).

Thresiamma ve ark.(1998) yapmış oldukları çalışmalarında, genotoksisite üzerine kurkuminin koruyucu etkisi olduğunu belirtmiş, mikronukleuslu polikromatik ve nomokromatik eritrositlerin oluşumunu inhibe ettiğini bildirmiştir (251). Çalışma sonuçları araştırmamızla paralellik göstermekte ve bulgularımızı desteklemektedir.

Sonuç olarak; yapmış olduğumuz çalışmadan elde ettiğimiz bulgular değerlendirildiğinde, tükenme egzersizinin SOD düzeylerini arttırdığını, 28 gün (50 mg/kg/gün) kurkumin takviyesinin oksidatif hasara karşı koruyucu etki göstererek SOD bulgularını daha fazla arttırarak antioksidan savunma sistemini güçlendirdiğini

göstermektedir. Bununla birlikte, Dimetil sülfoksit (DMSO)'in SOD düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde egzersiz ve kurkumin takviyesi ile ilgili yeterli çalışma bulunmadığından özellikle kurkuminin etki mekanizması da göz önüne alınarak daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiğide düşünülmektedir.

5.3. Hipotez 3: Tükenme Egzersizi CAT düzeylerini arttırırken Kurkumin takviyesi Antioksidan etki göstererek egzersiz sonucu oluşan CAT düzeylerini daha fazla arttırmaktadır.

Katalaz primer enzimatik savunma mekanizmalarından kabul edilmektedir. Kanser de dâhil olmak üzere pek çok hastalığın ve beslenme yetersizliği ile yaşlanmayıda içine alan patolojik durumlarda ortaya çıkan oksidatif strese karşı vücudun savunmasında antioksidan sistemin bir parçasıdır (273).

Egzersizler sonucu vücuda fazla oksijen alınmasıyla beraber, ROT ve antioksidanlar arasında oksidatif stres olarak adlandırılan bir dengesizlik oluşur. Bu oluşum oksidatif stres olarak adlandırılır. (222).

Egzersiz sonucu oluşan oksidatif hasar, sadece serbest radikal üretimi ile sınırlı değildir. Bu durum aynı zamanda antioksidanların savunma kapasitesi tarafından da belirlenmektedir (15). Egzersizler sonucu olarak ortaya çıkan ROT'a karşı hücre içi seviyede etkili antioksidan enzimler arasında Katalaz (CAT)'da, bulunmaktadır (1).

Tükenene kadar yapılan yorucu egzersizlerin de bu antioksidan enzimlerin aktivitelerini olumsuz olarak etkileyebileceği belirtilirken (80) egzersizin belirli şiddet ve düzende yapılması halinde antioksidan savunma kuvvetlenmektedir (91).

Yapılan çalışmalar, gerek insan gerek hayvan dokularında veya kanda antioksidan enzim aktivitesinin (CAT) arttığını göstermektedir (56,118). CAT vasıtasıyla hücrede Hidrojen peroksid parçalanmaya uğrar. Bu antioksidan enzim hücrede aktivitenin çoğunluğunu mitokondri ve peroksisomlarda gerçekleştirir (100).

Yapmış olduğumuz çalışma gruplarının eritrosit CAT düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) en yüksek düzeye sahip olduğu ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık olduğu tespit edilmiştir ($P < 0.001$). Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu ve (Grup 6) Egzersiz Grubu'nun (Grup 4) CAT değerleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı ($P > 0,833$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılığın bulunduğu belirlenmiştir ($P < 0.001$). En düşük eritrosit CAT düzeyleri Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2) ile Kontrol Grubu (Grup 1) arasında bulunmuş olup, aralarında ($P > 0,895$) anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır, ancak diğer gruplar ile

arasında anlamlı farklılık vardır (Grup 3,4,5,6; $P<0.001$). Kurkumin Grubunun (Grup 3) CAT düzeyleri ise Egzersiz Grubu (Grup 4), Kurkumin+Egzersiz Grubu (Grup 5) ve Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu'ndan (Grup 6) daha düşük, ancak Kontrol Grubu (Grup 1) ve Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubundan (Grup 2) daha yüksek bulunmuştur. Kurkumin Grubunun (Grup 3) diğer tüm bu gruplar ile (Grup 1,2,4,5,6 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($P<0.001$). Çalışmamızda araştırma gruplarının eritrosit CAT düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) en yüksek düzeye sahip olduğu ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık olduğu tespit edilmiştir. Buda Kurkumin'in CAT düzeylerini arttırdığı yönünde önemli bir sonuç olarak kabul edilebilir.

Yapılan bir çalışmada da ratların eritrositlerinde CAT enziminin yapısı incelenmiştir. Özellikle ilaçlarda dahil olmak üzere ve kimyasal maddelerin vücudun belli organlarında serbest radikal oluşum hızını arttırdığı, bu artıştan korunmada antioksidan enzimlerin görev aldığı, hem hücrenin düzeninin korunmada hem de serbest radikalleri yok etmede çok önemli rol aldığı belirtilmiştir (61).

Jenkins (1988) yapmış olduğu çalışmada, iskelet kası CAT enzim aktivitelerinde artış olduğunu tespit etmişler ve bunun antrenmana olan pozitif adaptasyondan kaynaklanabileceğinden bahsetmişlerdir (127).

Yine Kanaley ve Ji (134), 90 dakikalık egzersiz boyunca CAT enzimlerinin seviyelerini araştırmışlar, 30 ve 60. dakikalar arasında CAT seviyesinin düştüğü sonra tekrar yükselmeye başladığını belirtmişlerdir.

Her ne kadar CAT ile ilgili çelişkili sonuçlar olmasına karşın son yapılan çalışmalardan birinde basketbol maçı yaptırılmış ve maç sonrası yapılan ölçümlerde CAT seviyelerinde artış tespit edilmiştir (49).

Bu sonuçlar egzersiz sonrası artan CAT seviyelerimizle paralellik göstermesi bakımından önemlidir. Ancak daha dikkat çekici sonuç Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) en yüksek düzeye sahip olduğunu tespit edilmiştir. Buda kurkumin takviyesinin CAT seviyelerini arttırdığı yönünde önemli bir bulgu olarak kabul edilebilir. Nitekim yapılan çalışmalarda da kurkuminin antioksidan olarak güçlü bir yeteneğinin olduğu ve oksidatif strese karşı dokuları koruyabileceği yönünde bilgiler sunulmuş (11) ve Streptozosinle oluşturulmuş diyabette, kurkuminin serbest oksijen türlerinin oluşumunu azalttığı bulgusu (157) çalışmamızı desteklemesi bakımından önemli kabul edilebilir.

Sonuç olarak; yapmış olduğumuz çalışmadan elde ettiğimiz bulgular değerlendirildiğinde, tükenme egzersizinin CAT düzeylerini arttırdığını, 28 gün (50 mg/kg/gün) kurkumin takviyesinin oksidatif hasara karşı koruyucu etki göstererek CAT bulgularını daha fazla arttırarak antioksidan savunma sistemini güçlendirdiğini göstermektedir. Bununla birlikte, Kontrol gruplarında Dimetil sülfoksit (DMSO)'in CAT düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı ancak egzersiz gruplarında CAT seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir. Literatürde egzersiz ve kurkumin takviyesi ile ilgili yeterli çalışma bulunmadığından özellikle kurkuminin etki mekanizması da göz önüne alınarak daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiğide düşünülmektedir.

5.4. Hipotez 4: Tükenme Egzersizi GSH düzeylerini arttırırken Kurkumin takviyesi Antioksidan etki göstererek egzersiz sonucu oluşan GSH düzeylerini daha fazla arttırmaktadır.

GSH hücre için önemli bir antioksidan molekül olarak kabul edilmektedir. Sülfidril grupları açısından oldukça zengindir ve glutamat, sistein ve glisinden sentezlenmektedir. Birçok dokuda önemli oranlarda bulunmaktadır (107).

Önemli görevleri, arasında enzim ve proteinlerin tiyol gruplarının indirgenmesi ve redükte formlarının yeterli düzeylerde kontrolünün sağlanması sayılmaktadır. GSH kendisi okside olup tiyol gruplarını tekrar indirgeyerek bunların aktivasyonunu sağlar. H₂O₂'nin elemine edilmesinde GSH önemli görevler üstlenmektedir. Serbest radikallere karşı görev alır ve oksidan hasara karşı hücreleri korur (6).

Egzersizde GSH düzeyleri incelendiğinde Emre ve ark. tarafından (77) egzersizde GSH sisteminin endojen olarak aktive edilmesinin serbest radikal oluşumunu engelleyici adaptatif bir durum olduğunu belirtilmiştir.

Aerobik egzersizin serbest radikal üretimini orta seviyede azalttığı (141) yine bu duruma benzer nitelikte egzersize cevap olarak antioksidan aktivitenin uyarıldığı da (246) bildirilmiştir.

Çalışma gruplarının serum GSH düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) en yüksek düzeye sahip olduğu ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık olduğu tespit edilmiştir (P<0.001). Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6) ve Egzersiz Grubu'nun (Grup 4) GSH değerleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı, ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılığın bulunduğu belirlenmiştir (P<0.001). En düşük serum GSH düzeyleri Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol

Grubunda (Grup 2) olup Kontrol Grubu (Grup 1) ile arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır, ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı farklılık vardır (Grup 3,4,5,6). Kurkumin Grubunun (Grup 3) serum GSH düzeyleri ile Kontrol Grubu (Grup 1) GSH düzeyleri, arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Ancak Kurkumin Grubunun (Grup 3) Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2), Egzersiz Grubu (Grup 4), Kurkumin+Egzersiz Grubu (Grup 5) ve Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6) ile aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P<0.001$). Çalışmamızda Egzersiz Grubu'nun (Grup 4) GSH değerlerinin arttığı belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda da egzersize cevap olarak GSH değerlerinin yükseldiği (259), akut egzersizin MDA ve total GSH artışı üzerinde etkili olduğunun tespit edilmesi (214) çalışmamızı desteklemesi bakımından önemli kabul edilebilir. Ancak çalışmamızla ilgili en önemli sonuç Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) en yüksek GSH düzeylerine sahip olduğunun belirlenmesidir. Buda Kurkumin takviyesinin GSH seviyelerini arttırdığı yönünde önemli bir bulgu olarak kabul edilebilir.

Nitekim; İlbey ve ark. (121) yaptıkları çalışmada testis, ovaryum, serviks, endometrium gibi dokulardaki tümörlerin tedavisinde kullanılan ve oldukça etkili antineoplastik DNA alkilleyici ajan olan cisplatin (cis) kullanılmıştır. Sıçanlara 7mg/kg intraperitoneal olarak tek doz cis enjeksiyonu yapmışlardır. Diğer bir gruba 200 mg/kg/gün kurkumin, mısır yağında çözünerek gavaj yolu ile vermişlerdir. Ayrıca bir gruba tek doz cis enjeksiyonu yapıldıktan sonra gruba gavaj yoluyla kurkumin vermişlerdir. Kontrol ile karşılaştırıldığında cis verilen sıçanlarda testis ağırlığı, plazma testosteron seviyesi, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon (GSH) seviyesi önemli ölçüde düşerken malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) seviyesi önemli ölçüde artmıştır. Cis ve kurkuminin beraber verildiği grupta ise sadece cis verilen grupla karşılaştırıldığında plazma testosteron seviyesi, GSH-Px ve GSH seviyesi önemli ölçüde artığının belirlenmesi kurkuminin egzersiz sonucu ortaya çıkan MDA düzeylerine karşı GSH düzeylerini arttırarak koruma sağlayabileceği yönünde değerlendirilebilir.

Belviranlı ve ark. (22) ratlar üzerine yaptıkları bir çalışmada da 12 gün boyunca günde 300 mg/kg dozunda kurkumin takviyesi vermiş kalp doku örneklerinde malondialdehit (MDA), protein karbonil (PC) ve glutatyon (GSH) seviyelerini analiz etmişlerdir. Sonuç olarak kurkumin takviyesinin GSH seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını belirlemişlerdir. Bununla birlikte, kurkumin takviyesi istatistiksel olarak anlamlı olamamasına rağmen MDA

ve PC seviyelerini azaltmıştır. Sonuç olarak Kurkumin takviyesinin oksidatif hasara karşı koruma sağladığı ve antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği belirtilmiştir (21).

Birçok hastalığın patofizyolojisinde yer alan glutatyonun eksikliğini, GSH veya GSH öncülleri verilerek önlenildiğinin veya geriye döndürülebildiğinin gösterilmesi verilerimizi desteklemesi bakımında önemlidir (19).

Sonuç olarak; yapmış olduğumuz çalışmadan elde ettiğimiz bulgular değerlendirildiğinde, tükenme egzersizinin GSH düzeylerini arttırdığını, 28 gün (50 mg/kg/gün) kurkumin takviyesinin oksidatif hasara karşı koruyucu etki göstererek GSH bulgularını daha fazla arttırarak antioksidan savunma sistemini güçlendirdiğini göstermektedir. Bununla birlikte, Dimetil sülfoksit (DMSO)'in GSH düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde egzersiz ve kurkumin takviyesi ile ilgili yeterli çalışma bulunmadığından özellikle kurkuminin etki mekanizması da göz önüne alınarak daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiğinde düşünülmektedir.

5.5. Hipotez 5: Tükenme Egzersizi Laktat düzeylerini arttırırken Kurkumin takviyesi artan laktat düzeylerini baskılamaktadır.

Laktik asit; laktat iyonu ile H^+ iyonundan oluşmaktadır (41) ve laktat birikim hız değişkeninin performansı belirlemede en önemli kriter olduğu belirtilmektedir. Şiddeti düşük ve sabit yüklü bir egzersizde enerji oluşumu egzersizin ilk 15-20 saniyesinde kastaki depo ATP ve CP'tan gelen enerji ile gerçekleştirilir. Bu seviyeden sonra, çalışmaya başlayan kasta anaerobik glikoliz ürünü olarak kabul edilen laktat üretimi artmakta ve çeşitli bölgelerde birikim başlamaktadır. Laktat üretimi, istirahat halinde ve her türlü egzersizde mevcut olup, üretim ile elemine edilmesi arasındaki farklılıklar, kan laktadındaki birikimin varlığını belirler. Max VO_2 'nin %40'ından daha düşük şiddetteki egzersizlerde laktat konsantrasyonu çok az değişir veya hiç değişmez, ancak bu yoğunluğun üstüne çıktıkça laktat konsantrasyonu kan ve kasta değişmeye başlar (98).

Laktat seviyesinin yükselmesi yorgunlukla ilişkili görülmektedir. Yorgunluğun pH seviyesi ile ilişkisi olduğu ve antrenmanların yorgunluğu geciktirmede etkili olduğu, bunuda tamponlanma kapasitesindeki artış ile sağladığı belirtilmektedir (143).

Çalışma gruplarının kan laktat düzeyleri incelendiğinde en yüksek düzeylerin Egzersiz grubu ile (Grup 4) Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubunda olduğu (Grup 6), kendi aralarında (Grup 4 ve 6) anlamlı bir farklılık yokken, diğer gruplar ile aralarında (Grup

1,2,3,5) istatistiksel anlamda farklılık olduğu tespit edilmiştir ($P < 0.001$). En düşük kan laktat düzeyleri Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubunda (Grup 2) olup Kontrol Grubu (Grup 1) ve Kurkumin Grubu (Grup 3) ile aralarında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır, ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı farklılık vardır (Grup 4,5,6). Kurkumin+Egzersiz Grubu (Grup 5) kan laktat düzeyleri Egzersiz Grubu (Grup 4) ve Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6)'dan düşüktür. Ancak, Kontrol Grubu (Grup 1), Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2) ve Kurkumin Grubundan (Grup 3) yüksek bulunmuştur. Kurkumin+Egzersiz Grubunun (Grup 5) diğer tüm gruplar ile (Grup 1,2,3,4,6) aralarında anlamlı bir farklılık vardır.

Araştırma gruplarının kan Laktat düzeyleri incelendiğinde en yüksek düzeylerin Egzersiz grubu ile (Grup 4) Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubunda olduğu (Grup 6), görülmektedir. Kurkumin+Egzersiz Grubu (Grup 5) kan laktat düzeyleri ise Egzersiz Grubu (Grup 4) ve Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6)'dan düşüktür. Buda kurkuminin laktat seviyelerini düşürdüğüün belirlenmesi yönünde önemli bir bulgu olarak kabul edilebilir.

Yapılan bir inceleme tarafından artan egzersize cevap olarak plazmadaki laktat konsantrasyonunun da arttığı belirtilmektedir. Egzersizin süresi ve şiddeti arttıkça, laktat konsantrasyonunun da arttığını bildirmiştir (101).

Farklı antioksidan takviyelerinin verildiği çalışmalarda Smith ve ark. (2011) 3 hafta boyunca günde 1000 mg quercetin verilen bisikletçiler ve triatlon sporcularının %75 VO₂ peak seviyesi ve yukarıdaki egzersiz yoğunluklarında kan laktat düzeylerinin azaldığını bulurken (229) , Su-juan ve ark. (2007) quercetin yorucu yüzme egzersiz sonrasında laktat dehidrogenase artışını belirgin şekilde önleyebildiğini göstermiştir (237).

Araştırmamızda bu parametreyle ilgili elde ettiğimiz bulguları bire bir karşılaştırabileceğimiz bir çalışmaya rastlanamamıştır. Ancak kurkumin ve kas ilişkisiyle ilgili bilinenler bir arada değerlendirildiğinde, kurkuminin egzersiz ve yorgunluk ilişkisinde oldukça önemli bir antioksidan madde olduğu söylenebilir. Kurkumin uygulanan egzersiz grubunda (Grup 5) elde ettiğimiz azalmış laktat düzeyleri bu yönüyle oldukça orijinal bir sonuçtur. Kurkumin-egzersiz-kas yorgunluğu ilişkisini araştıran çalışmalara önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; yapmış olduğumuz çalışmadan elde ettiğimiz bulgular değerlendirildiğinde, tükenme egzersizinin Laktat düzeylerini arttırdığını, 28 gün (50 mg/kg/gün) kurkumin takviyesinin yorgunluğa karşı koruyucu etki göstererek Laktat seviyelerini düşürdüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, Dimetil sülfoksit (DMSO)'in Laktat düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde egzersiz ve kurkumin takviyesi ile ilgili yeterli çalışma bulunmadığından özellikle kurkuminin etki mekanizması da göz önüne alınarak daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiğinde düşünülmektedir.



VI. BÖLÜM: SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇ

Araştırma gruplarının serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 4'ün MDA değerleri ve grup 6'nın serum MDA değerleri ile diğer gruplar aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P<0.001$). En düşük serum MDA düzeyleri Kontrol Grubunda (Grup 1) olup, Kurkumin ve Egzersiz takviyeli grubun (Grup 5) diğer tüm gruplar ile arasında anlamlı bir farklılık vardır ($P<0.001$).

Araştırma gruplarının eritrosit SOD düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubu (Grup 5) en yüksek düzeye sahiptir ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık vardır ($P<0.001$). Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6) SOD değerleri ile Egzersiz Grubu (Grup 4) arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P> 0,143$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P<0.001$). Serum SOD düzeylerinde, Kontrol Grubu ile (Grup 1; $P> 0,744$), Kurkumin Grubu arasında (Grup 3; $P> 0,102$) anlamlı bir farklılık yoktur, diğer gruplar ile arasında (Grup 4,5,6) anlamlı bir vardır ($P<0.001$).

Çalışma gruplarının eritrosit CAT düzeylerinde, Kurkumin+Egzersiz grubu (Grup 5) en yüksek düzeye sahiptir ve diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık vardır ($P<0.001$). Kurkumin Grubunun (Grup 3) diğer tüm bu gruplar ile (Grup 1,2,4,5,6 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Çalışma gruplarının serum GSH düzeyleri incelendiğinde Kurkumin+Egzersiz grubunun (Grup 5) diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel anlamda farklılık vardır ($P<0.001$). Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6) ve Egzersiz Grubu'nun (Grup 4) GSH değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P> 0,821$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P<0.001$). Kurkumin Grubunun (Grup 3) serum GSH düzeyleri ile Kontrol Grubu (Grup 1) GSH düzeyleri, arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P> 0,101$). Ancak Kurkumin Grubunun (Grup 3) Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2), Egzersiz Grubu (Grup 4), Kurkumin+Egzersiz Grubu (Grup 5) ve Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubu (Grup 6) ile aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P<0.001$).

Serum MDA ile eritrosit CAT ve SOD aktivitesi ve serum GSH gibi antioksidan parameteler arasında görülen anlamlı negatif korelasyon ise MDA'daki artışla beraber organizmadaki temel savunma sistemi olan antioksidan sistemlerin devreye girdiği

organizmada oluşan lipid peroksidasyonuna karşılık antioksidan aktivitesinin kullanılmaya başlandığı ve buna bağlı olarak antioksidan enzim aktivitelerinin artışı ile sonuçlandığı şeklinde yorumlanabilir.

Araştırma gruplarının kan Laktat düzeyleri incelendiğinde Egzersiz grubu ile (Grup 4) Dimetil sülfoksit (DMSO)+Egzersiz Grubundadır (Grup 6) arasında (Grup 4 ve 6) anlamlı bir farklılık yoktur ($P > 0,319$), diğer gruplar ile aralarında (Grup 1,2,3,5) istatistiksel anlamda farklılık vardır ($P < 0.001$). Dimetil sülfoksit (DMSO) Kontrol Grubu (Grup 2), Kontrol Grubu (Grup 1) ve Kurkumin Grubu (Grup 3) aralarında anlamlı bir farklılık yoktur ($P > 0,05$), ancak diğer gruplar ile aralarında anlamlı farklılık vardır (Grup 4,5,6; $P < 0.001$). Kurkumin+Egzersiz Grubunun (Grup 5) diğer tüm gruplar ile (Grup 1, 2, 3, 4, 6) aralarında anlamlı bir farklılık vardır ($P < 0.001$).

6.2. ÖNERİLER

Bu çalışmada akut tükenme egzersizine bağlı olarak oksidatif stresin oluştuğu, 28 gün ve günde 50 mg/kg/gün kurkumin ekstresi verilmesinin serum antioksidan değerlerinde anlamlı değişimler oluşturduğu belirlendi. Egzersiz stresinin tetiklendiği durumlarda baskılanan antioksidan savunma sisteminin dışardan antioksidan uygulaması ile dengelenebileceği ve bunun doğal sonucu olarak oksidatif stresin azaldığı çalışmalar sonucunda ortaya koyulmuştur.

Yapılan çalışma sonuçlarında genel olarak;

1. Akut tükenme egzersiz sonrası oksidatif stres geliştiği, serum MDA düzeylerinde artma olduğu, artan serum MDA düzeylerinin 28 gün ve günde 50 mg/kg/gün kurkumin takviyesiyle düşürülebildiği
2. Akut tükenme egzersiz sonrası SOD, CAT ve GSH gibi antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı artış olduğu ve 28 gün ve günde 50 mg/kg/gün kurkumin takviyesiyle hem egzersiz, hem de kontrol grubuna kıyasla daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olunabileceği
3. 28 gün ve günde 50 mg/kg/gün kurkumin uygulamasının kan laktat düzeylerinde baskılanmaya yol açarak yorgunluğu geciktirdiği tespit edilmiştir.

Sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde, 28 gün ve günde 50 mg/kg/gün kurkumin uygulamasının tükenme egzersizinde antioksidan aktiviteyi artırarak serbest radikal oluşumunu önlediğini göstermektedir. Ayrıca 28 gün ve günde 50 mg/kg/gün kurkumin uygulamasının laktat düzeylerinde baskılanmaya yol açarak yorgunluğu geciktirdiği tespit edilmiştir. Bu bağlamda 50 mg/kg/gün kurkumin uygulamasının sporcu sağlığı ve performansı yönünden faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır.



EKLER

EK-1 : ETİK KURUL ONAYI



Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret A.Ş.
I.O.S.B 21. Cd. 520. Sk. No:2/2 Yenimahalle ANKARA
Tel & Fax: 0 (312) 394 70 94
www.kobay.com.tr

KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURULU BAŞVURU ONAYI		
BAŞVURU BİLGİLERİ	Protokol Numarası	128
	Protokol Adı	Tükenme Egzersizi Yapıtılan Ratlara Uygulanan Kurkumin(CUR) Takviyesinin Anticiksidan Parametreler ve Laktat Düzeylerine Etkisi
	Başvuru Tarihi	21/01/2015
	Sorumlu Araştırmacı Adı-Unvanı	Yrd.Doç.Dr.Alparslan ÜNVEREN
	Sorumlu Araştırmacı Çalıştığı Kurum	Dumlupınar Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor YO
	Yardımcı Araştırmacılar	Yasin ŞENEL, Taner Yılmaz
KARAR BİLGİLERİ	Onay Numarası	128
	Onay Tarihi	22.01.2015
	Onaylanan Hayvan Türü ve Sayısı	Wistar Albino Erkek Rat -- 32 Adet
	Onay Bilgileri	Proje amaç, gerekliliği, yararları ve önemi hakkında incelenmiş ve soruların cevaplandırılması da Etik kurulca bulunmadığına karar verilmiştir.
KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURUL ÜYELERİ	Etik Kurul Başkanı Veteriner Hekim A. Begüm BUĞDAYCI AÇIKKOL	
	Etik Kurul Üyesi Doç.Dr M.Orhan ULUDAĞ	
	Etik Kurul Üyesi Veteriner Sağlık Teknikeri Özge AVŞAR	
	Etik Kurul Üyesi Dr Buğra Adil BUYRUKÇU	
	Etik Kurul Üyesi Doç. Dr Cihangir ÇAKICI	
	Etik Kurul Üyesi Dilara GÜNTAV	
	Etik Kurul Üyesi Fatih ALTINSOY	