

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YÜKSEK İRTİFADA ANTRENMAN YAPAN
SPORCULARDA ANTİOKSİDAN ENZİM DÜZEYLERİ VE
GENOTİP İLİŞKİSİ**

Rezzan KARACA
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANLAR
Yrd. Doç. Dr.Mustafa ATLI
Yrd. Doç. Dr.Ülkü ÖZBEY

VAN-2011

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından
2010-SBE-YL069 nolu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YÜKSEK İRTİFADA ANTRENMAN YAPAN
SPORCULARDA ANTİOKSİDAN ENZİM DÜZEYLERİ VE
GENOTİP İLİŞKİSİ**

Rezzan KARACA
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Başkanı
Yrd.Doç.Dr.Mustafa ATLI

Üye
Yrd.Doç.Dr.Muzaffer SELÇUK

Üye
Yrd.Doç.Dr.Gürol ZIRHLIOĞLU

TEZ KABUL TARİHİ
15 / 08 / 2011

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen danışmanlarım Yrd. Doç. Dr. Mustafa ATLI ve Yrd. Doç. Dr. Ülkü ÖZBEY'e, Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Yasin TÜLLÜCE ve Yrd. Doç. Dr. Halil ÖZKOL'a, istatistiksel analizlerde ve yazım aşamasında Yrd. Doç. Dr. Gürol ZIRHLIOĞLU'na, eşim Öğr. Gör. Suha KARACA'ya ve bu araştırmaya maddi destek sağlayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
Teşekkür	III
İçindekiler	IV
Simgeler ve Kısaltmalar	VII
Tablolar Listesi.....	IX
Şekiller Listesi	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sportif Çalışmalar	3
2.1.1. Sportif Çalışmalarda Metabolik Sistemler	4
2.1.2. Uzun Süreli Sportif Çalışmalarda Enerji Metabolizması	5
2.1.3. Sportif Çalışma Sonrası Enerji Metabolizması	6
2.1.4. Sportif Aktivitelerin Fizyolojik Etkileri	7
2.1.4.1. Sportif Çalışma ve Solunum Sistemi	7
2.1.4.2. Sportif Çalışma ve Dolaşım Sistemi	8
2.1.4.3. Sportif Çalışma ve Kas Sistemi	10
2.1.4.4. Sportif Çalışmalar ve İskelet Sistemi	11
2.1.4.5. Sportif Çalışmalar ve Biyokimyasal Değişiklikler	11
2.2. Yüksek İrtifa	13
2.3. Atmosfer ve Atmosfer Basıncı	14
2.3.1. Barometrik Basıncı	15
2.4. Hipoksia (Oksijen Eksikliği)	16
2.4.1. Hipoksik Hipoksi	17
2.4.2. Anemik Hipoksi	18
2.4.3. Histotoksik Hipoksi	18
2.4.4. Stagnant Hipoksi	18
2.5. Yüksek İrtifanın Organizma Üzerine Etkileri	18
2.5.1. Yüksek İrtifanın Solunum Sistemine Etkileri	18
2.5.2. Yüksek İrtifanın Dolaşım Sistemine Etkileri	19
2.5.3. Yüksek İrtifanın Metabolik Etkileri	22
2.6. Aklimatizasyon	22

2.7.	Yüksek İrtifa ve Performans	23
2.8.	Antrenman (Egzersiz)	26
2.8.1.	Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi	26
2.8.2.	Kazanılmış Bağışıklılık	28
2.9.	Oksidatif Stres	28
2.9.1.	Oksidatif Stresin Hücresel Temeli	29
2.9.2.	Sportif Aktiviteler ve Oksidatif Stres	30
2.10.	Serbest Radikaller	31
2.10.1.	Eksojen Faktörler	32
2.10.2.	Endojen Faktörler	33
2.10.3.	Serbest Radikal Türevleri	35
2.10.3.1.	Malondialdehit (MDA)	37
2.11.	Serbest Radikallerin Sportif Çalışmalarda Oluşum Mekanizmaları	38
2.12.	Antioksidan Savunma Sistemleri	40
2.12.1.	Süperoksit Dismutaz (SOD)	41
2.12.2.	Katalaz (CAT)	44
2.12.3.	Glutasyon Peroksidaz (GSH- Px)	45
2.13.	Antioksidan Etki Çeşitleri	49
2.14.	Enzim Aktivitesi	50
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1.	Denekler	53
3.2.	Sportif Yüklenme Protokolü	53
3.3.	Antrenman Protokolü	54
3.4.	Biyokimyasal Analizlerde Kullanılan Yöntem ve Metodlar	55
3.5.	Materyal	56
3.5.1.	Eritrosit SOD Aktivitesi Ölçümü	57
3.5.2.	Deneyin Yapılışı	58
3.5.3.	Eritrosit CAT Aktivitesinin Ölçümü	59
3.5.4.	Plazma MDA Ölçümü	60
3.5.5.	Genetik Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler	61
3.5.6.	Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	61
3.5.7.	Biyokimyasal Analizler	61
3.5.8.	İstatistiksel Analiz	68

4. BULGULAR	69
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	80
ÖZET	88
SUMMARY	89
KAYNAKLAR	90
ÖZGEÇMİŞ	107

SİMGELER VE KISALTMALAR

µL	: Mikrolitre
AİDS	: Edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu
ATP	: Adenozin tri fosfat
Br	: Brom
BV	: Kan volümü
CAT	: Catalaz
Cl	: Klor
CO₂	: Karbondioksit
Cu	: Bakır
dL	: Desilitre
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
ETS	: Elektron taşıma sistemi
fL	: Femtolitre
ft	: Feet
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Granülosit
GSH	: Redükte gultasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSH-Px1	: Ekstraselüler glutasyon peroksidaz
GSSG	: Okside glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
İDKB	: İstirahat diastolik kan basıncı
İKAS	: İstirahat kalp atım sayısı
İSKB	: İstirahat sistolik kan basıncı
LY	: Lenfosit
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MDA	: Malondialdehit
ml	: Mililitre

mm	: Milimetre
mmHg	: Milimetre cıva
MO	: Monosit
Na	: Sodyum
NAD+	: Okside nikotinamid adenindinükleotid
NK	: Doğal öldürücü hücre diye adlandırılan lenfosit hücresi
NO	: Nitrik oksit
NO₂	: Nitrik dioksit
O₂-	: Süperoksit
O₂²⁻	: Peroksit
OH•	: Hidroksil
PC	: Fosfokreatin
PCO₂	: Kısmi karbondioksit basıncı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT	: Trombosit yüzdesi
pH	: Hidrojen konsantrasyonunun eksi logaritması
PLT	: Trombosit
PO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
RBC	: Eritrosit - kırmızı kan hücresi
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
RFLP	: Restriction fragment uzunluk polimorfizmi
ROT	: Reaktif oksijen türü
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPSS	: İstatistik yazılımlı bilgisayar programı
TBA	: Tiobarbitürik asit
TBARS	: Tiobarbitürik asitle reaksiyona giren maddeler
TEP	: Tetra etoksipropan
ÜSYE	: Üst solunum yolları enfeksiyonu
VO₂	: Vital oksijen kapasitesi
VO₂max	: Egzersizde tüketilen maximal oksijen hacmi
WBC	: Lökosit - beyaz kan hücresi
Zn	: Çinko

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Çeşitli yüksekliklerde solunan havanın 37° de su buharı ile doyduktan sonraki oksijen basıncı ve barometrik basıncı	16
Tablo 2.	Artan irtifada meydana gelen çeşitli fizyolojik değişiklikler.....	19
Tablo 3.	Hipoksiadan sonra (irtifa veya düşük basınç odası) kırmızı kan hücreleri (RBC) veya kan volümündeki (BV) yüzdelik değişim.....	21
Tablo 4.	Düşük irtifada yaşayanlarda, yüksek irtifaya aklimatizasyon süresince oluşan fizyolojik değişimler ve aldığı süre.....	21
Tablo 5.	Ülkelere göre aklimatizasyon süreleri.....	25
Tablo 6.	Mn-SOD Geninin Toplam Nükleotid Dizisi. C: sitozin, A: adenin, G: guanin, T: timin. Tablo Genbank'tan alıntılanmıştır. (Gen bankası nükleotid sekansı erişim numarası: M36693).....	44
Tablo 7.	CAT Geninin Toplam Nükleotid Dizisi.C: sitozin,A: adenin, G: guanin, T: timin. Tablo Genbank'tan alıntılanmıştır (Gen bankası nükleotid sekansı erişim numarası: 001752).....	46
Tablo 8.	GSH-Px 1 Geninin Toplam Nükleotid Dizisi. C: sitozin, A: adenin,G: guanin, T: timin. Tablo Genbank'tan alıntılanmıştır (Gen bankası nükleotid sekansı erişim numarası: Y00483).....	48
Tablo 9.	On (10) Günlük Antrenman Programı.....	54
Tablo 10.	Eritrosit GSH-Px Tayini Deney Şeması.....	56
Tablo 11.	Hemoglobin Ölçümü Deney Şeması.....	57
Tablo 12.	Eritrosit SOD Tayini Deney Şeması.....	58
Tablo 13.	Eritrosit CAT Tayini Deney Şeması.....	59
Tablo 14.	Plazma MDA Tayini Deney Şeması.....	60
Tablo 15.	Kullanılan Primerlerde Elde Edilen Amplikon Boyları.....	64
Tablo 16.	Polimeraz Zincir Reaksiyon Protokolü.....	66
Tablo 17.	Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında, MDA düzeyi ve GSHPx, SOD, CAT enzim aktiviteleri...	69

Tablo 18.	Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında çoklu karşılaştırma tablosu.....	72
Tablo 19.	Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında, Grubunda Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT Gen Polimorfizmlerinin Genotip Dağılımı.....	78
Tablo 20.	Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında, Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT Gen Polimorfizmlerinin Allel Dağılımı.....	79

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Gruplara ait MDA düzeyleri grafiği.....	70
Şekil 2.	Gruplara ait GSH-Px düzeyleri grafiği.....	70
Şekil 3.	Gruplara ait CAT düzeyleri grafiği.....	71
Şekil 4.	Gruplara ait SOD düzeyleri grafiği.....	72
Şekil 5.	CAT enzimi için Sma I restriksiyon enzimleri ile sindirilen PCR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüleri.....	74
Şekil 6.	GSH-Px1 için Dde I restriksiyon enzimleri ile sindirilen PCR ürünlerinin % 2'lik agaroz jel görüntüleri.....	75
Şekil 7.	Mn SOD için MroN I (NgoMIV) restriksiyon enzimleri ile sindirilen PCR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüleri.....	76

1. GİRİŞ

Aerobik bir yaşama sahip olan insan metabolizması, metabolik işlemleri esnasında birçok reaktif oksijen metabolitleri ve radikalleri üretir. Bu zararlı moleküller insan vücudunda birçok hastalığa, doku hasarına, yaşlanmaya yol açar. Serbest radikallerin bu zararlı etkilerinden korunmak veya en aza indirmek için canlı mekanizmalar antioksidan savunma sistemlerini kullanmaktadır. Vücudumuzda sürekli olarak üretilen serbest radikaller ile buna karşı savunma mekanizmamız olan antioksidan savunma sistemi denge içindedir. Eğer herhangi bir nedenle bu reaktif oksijen türevlerinin üretimi artarsa ve antioksidan savunma sistemini aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Antioksidan savunma sistemi, bu gibi durumlarda kendisini geliştirerek duruma adapte olma eğilimindedir. Fakat antioksidan savunma sisteminin alışkın olmadığı akut artışlar esnasında doku hasarları ortaya çıkabilir. Vücudumuzda doğal olarak bulunan antioksidan savunma sistemi bazı durumlarda serbest radikal hasarını engellemeye yeterli olamamaktadır. Son yıllarda araştırmacılar antioksidan savunma sistemini geliştirebilecek yöntemler üzerine oldukça yoğun çalışmalar yapmaktadır. Yapılan birçok çalışma antioksidan savunma sistemini geliştirmek için birçok öneriyi ortaya koymuştur.

Elde edilen sonuçlara göre dışarıdan alınacak antioksidan içerikli besinlerin ve düzenli olarak yapılan sportif aktivitelerin olumlu etkileri dikkati çekmektedir. Düzenli sportif çalışmalarla beraber, özellikle antrenmanlı dokularda sportif yüklenmelere bağlı oksidatif strese karşı bir savunma tepkişinin geliştiği ve antioksidan savunma sisteminin yükseltildiği öne sürülür.

Bu nedenle bu çalışmada düzenli antrenman yapan sporcularla sedanterlerin akut sportif yüklenmelere karşı oksidatif stres değerlerinin nasıl etkilendiği incelenmeye çalışılmıştır. Ayrıca yüksek irtifada kamp yapan sporcularda antrenman yüklenmesinin; performans, antioksidan savunma sistemine ve genotip ilişkisi üzerine olan etkilerini inceleyerek spor bilimine ve spor performansı üzerine yapılan çalışmalar için katkı sunacağı ve temel oluşturacağı düşünülmektedir. Araştırma konusuna ilişkin oldukça sınırlı sayıda kaynak mevcuttur. Projenin gerçekleştirilmesi sırasında oluşturulacak

makaleler ve bunların SCI kapsamına giren dergilerde yayınlanması, bilimsel olarak projenin uluslararası düzeydeki önemli yararlarından olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sportif Çalışmalar

Enerji sportif çalışmalar için önemli etmenlerden biridir. İnsan organizması dolaylı enerji kaynağı olarak karbonhidrat, yağ ve proteinleri kullanır. Kasların kasılması enerjinin kullanılmasıyla gerçekleşir. Bu enerjinin nasıl ve ne kadar kullanıldığı temelde kişinin dinçliğine ve yapılan sportif yüklenmenin türüne, şiddetine, süresine göre değişiklik gösterir (Fox ve ark., 1999; Günay ve ark., 2006a).

Dinlenme şartlarında enerjinin 2/3'ü yağlardan, 1/3'i karbonhidratlardan sağlanırken sportif yüklenmeler esnasında bu oranlar değişmektedir. Sportif aktiviteler esnasında ağırlık olarak karbonhidratlar enerji kaynağı olarak kullanılırken uzun süreli aktivitelerde yağlar da devreye girmektedir. Enerji kaynağı olarak proteinlerin katkısı istirahat ve sportif çalışmalar esnasında yok denecek kadar azdır (Günay ve ark., 2006a). Düşük şiddetli sportif yüklenmelerde (% 25 VO₂max) gerekli olan enerjinin % 85'i adipoz dokunun dışındaki serbest yağ asitlerinden, geri kalan % 15'i ise; kas içindeki yağ asitlerinden ve plazma glikozundan eşit miktarda karşılanır. % 30-40 VO₂max ile yapılan yüklenmelerde, dolaşımdaki serbest yağ asitleri % 40 oranında enerji kaynağı olarak görev alırlarken aktivitenin ilerleyen saatlerinde (örn. 4 saat), karbonhidrat depolarının azalmasını takiben bu oran % 60'lara çıkar. VO₂max değeri % 50-75 arasında yapılan orta şiddetteki yüklenmelerde harcanan enerjinin yaklaşık olarak yarısı karbonhidratlardan, geri kalan yarısı da yağlardan elde edilir. Sportif aktivitenin şiddeti yükseldikçe enerji kaynağı olarak karbonhidratların ağırlığının artar, öyle ki % 80 VO₂max ve üzerinde yapılan yüklenmelerde gerekli olan enerjinin 3/4'ü glikoz 4/5'i ise kastaki glikojenolizis tarafından üretilir (Günay ve ark., 2006a). İstirahat halinde kaslar bütün organizmanın kullandığı toplam enerjinin ancak % 20'sini kullanır. Kısa süreli maksimal bir sportif yüklenme sırasında ise bu oran % 90'a kadar yükselebilir (Gönenç S, 1995).

Sportif yüklenme esnasında yüksek düzeyde enerjiye ihtiyaç duyulur. Yapılan Sportif çalışma türüne göre değişen bu ihtiyaç 120 kat gibi bir düzeye çıkabilir. Bu yüksek enerji gereksinimini karşılamak için vücutta bulunan karbonhidrat ve yağlar temel enerji kaynağını oluşturur (Günay ve ark., 2006b). İnsanın; enerji üretme yeteneğini koruduğu sürece, etkinliklerini sürdürülebilir. Enerji kaynaklarının sürekliliği

sona erdiği anda kastakiler de dahil olmak üzere hücrelerin işlevleri sona erer ve hücreler ölür. Enerji üretimi esas olarak karbonhidrat ve yağların metabolik tepkimeler sonucunda parçalanmasıyla oluşur (Fox ve ark., 1999). Bu besin maddelerinin içerisinde bulunan ve parçalanmaları sırasında açığa çıkan kimyasal enerji, direkt olarak iş için kullanılmaz. Bu enerji ATP adı verilen başka bir kimyasal bileşimi oluşturmak için kullanılır. ATP molekülünün parçalanması sonucunda ortaya çıkan enerji ile fizyolojik fonksiyonlar yerine getirilir (Sönmez-Tiryaki, 2002).

Sportif aktiviteler sonucu artmış olan metabolik hız kesin olarak diğer dokularla birlikte kalp ve iskelet kaslarında oksijen tüketimini arttırır. İskelet kaslarına oksijen alımı 100-200 kat oranında artar. Bunun sonucu olarak da mitokondrilerden sitozole geçen oksijen miktarında artış olur. Oksijen; karbonhidratlar, yağlar ve proteinler gibi besinlerde depolanmış enerjiyi aerobik organizmaların kullanmasına yol açan evrensel bir elektron alıcısıdır (Güzel-Atalay, 2001). Vücudun karşılaştığı normal streslerden hiçbirisi ağır sportif aktivite stresi kadar veya ona yakın olamaz. Ağır sportif çalışmaların bazıları daha uzun süre devam ettirildiklerinde kolayca öldürücü olabilirler. Bu nedenle, spor fizyolojisinde başlıca sorun, vücut mekanizmalarına hangi sınırlara kadar stresin uygulanabileceğidir (Guyton ve Hull, 2001). Yüksek şiddetteki sportif aktivitelerin, iskelet kası ve miyokardda serbest radikal üretimini arttırmaya neden olduğunu da birçok araştırma ortaya koymaktadır. Bunun sonucu olarak artan oksidatif stresin kısa sürede spor performansını etkileyeceğine dair bulgular yoktur (Cooper ve ark., 2002; Güzel-Atalay, 2001).

2.1.1. Sportif Çalışmalarda Metabolik Sistemler

Organizmada enerji üretimi ile ilgili maddelerden ATP yapımı ve ATP yıkımı sonrasında ATP'nin tekrar sentezlenmesi sürecinde birçok metabolik işlemler söz konusudur. Fiziksel aktivitenin sınırlarını belirleme yönünde metabolik süreçlerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Kas kasılması enerji gerektiren bir olaydır. Kas kimyasal enerjiyi mekanik işe çeviren bir mekanizmadır. İnsan organizmasındaki yaşamsal fonksiyonlar, özellikle sinir uyarılarının iletimi, kas kasılması gibi olaylar, kimyasal reaksiyonlarla enerji açığa çıkarılmasına bağlıdır. Fiziksel aktiviteler için özellikle 3 metabolik sistem önemlidir. Bunlar; fosfojen, laktik asit sistemi ve aerobik sistemdir. Bu sistemlerin amacı kasta var olan ATP'yi yeniden sentezlemektir (Günay

ve Cicioğlu, 2001). Bu üç enerji sisteminin mevcudiyeti genetik olarak belirlenir. Kişide bulunan kas liflerinin çeşidi 6 yaşından itibaren nispeten belirginleşir ve enerji üretim kapasiteleri çocuk yaşlardayken yerleşir (Armstrong ve Welsman, 1997). Bir mol-gram glikozun tam oksidasyonu ile 686.000 kalori enerji serbestlendiği ve bir gram ATP molekülü oluşumu için sadece 12.000 kalorilik enerji gerektiği için, bir ATP molekülü oluşurken glikoz bir defada su ve karbondioksit parçalansaydı gereksiz yere enerji israf edilmeyecekti. Bütün hücrelerin içerdiği bir seri farklı protein enzim; glikoz molekülünü her adımda çok az parçalar ve her basamakta enerji bir molekül ATP oluşturmak üzere küçük paketler halinde serbestlenir. Böylece hücrelerde kullanılan her glikoz molekülüne karşılık 38 ATP molekülü oluşur (Guyton ve ark.,2001). Kas kontraksiyonu için ana enerji kaynağı; adenosin trifosfat (ATP)'tır. Bu nedenle sportif aktivitelerin sürdürülebilmesi için sürekli ATP'ye ihtiyaç duyulur (Guyton ve Hall, 2001).

2.1.2. Uzun Süreli Sportif Çalışmalarda Enerji Metabolizması

10dk'yı aşan uzun süreli sportif aktivitelerde temel enerji kaynağı karbonhidratlar ve yağlardır. Bu tip sportif aktivitelerde anaerobik sistem sadece sportif aktivitenin başlangıcında devreye girer ve birkaç dakika içinde oksijen, sportif yüklenme için yeterli seviyelere ulaşır. Bu noktadan sonra enerji aerobik sistem ile sağlanır. Bu yüzden uzun süreli sportif aktivitelerin kalitesi ve düzeyi maksimum oksijen tüketimi ile yakından ilişkilidir. Kararlı dengenin altında yapılan bu tür sportif aktivitelerde laktik asit birikmez. Düşük şiddette uzun süre yapılan sportif aktivitelerde laktik asit miktarı istirahat düzeyini aşmaz ve enerji tamamen aerobik sistem ile sağlanır. Laktik asit birikmemesinin nedeni, sabit oksijen tüketimi evresine ulaşılmadan önce gerekli ATP enerjisinin tek başına fosfojen sistem tarafından karşılanıyor olmasıdır. Bu tür sportif aktivitelerde yorgunluk 6 saat veya daha uzun bir süreden önce görülmez. Uzun süreli sportif aktiviteleri devam ettirmede kısıtlayıcı faktör glukoz depolarının tükenmesi ve özellikle sıcak havalarda dehidrasyondur (Convertino, 1987; Fox ve ark., 1999; Günay ve ark., 2006c). VO_2max 'ın % 50'sinin altındaki şiddetlerde yapılan sportif aktiviteler esnasında kaslar için gerekli olan metabolik enerjinin hemen hemen tamamı periferdeki yakıtların oksidasyonu ile sağlanır. Bu yakıtların büyük bir kısmı adipoz dokudan taşınan serbest yağ asitlerinden ve az bir kısmı karaciğerden salgılanan glikozdan oluşur (Günay ve ark., 2006c). Eğer sportif çalışma süresi 3–5

saati bulursa yakıt kaynağı olarak proteinlerin rolü artar. Bu tip sportif çalışmalar esnasında proteinlerin katkısı çalışmanın sonlarına doğru % 5-15'i bulur (Aldemir, 1999).

2.1.3. Sportif Çalışma Sonrası Enerji Metabolizması

Metabolizma sportif aktivite sonrası bir süre yüksek düzeyde kalır. Bunun nedeni sportif aktiviteler esnasında tüketilen oksijenin ve enerji depolarının yerine koymak ve birikmiş olan laktik asidi uzaklaştırmak içindir. Şiddetli sportif aktivitelerde ATP ve PC depoları tükenir. İyi antrenmanlı bir sporcuda 10–15 sn. sürede ATP-PC depoları tükenir ve laktik asit sistemi bu fosfojenleri dakikada 2.5 mol ATP hızıyla, aerobik sistemde dakikada 1 mol ATP hızıyla yenileyebilir. Fakat fosfojenler tamamen boşalmadan tam güçle bir yenilenme söz konusu değildir. Bu yüzden yenilenme yarı zamanı 20–30 sn, tam yenilenme ise 3–5 dk'dır. Bunun için gerekli ATP enerjisi aerobik sistem aracılığıyla temin edilir. Aerobik sistemin oksidatif metabolizmasından elde edilen enerji, diğer bütün sistemlerin (ATP, fosFoxreatin, glikojen-laktik asit) tekrar sentezinde kullanılır (Aldemir, 1999; Fox ve ark., 1999; Guyton ve Hall, 2001; Günay ve ark., 2006a).

Antrenman sırasında tüketilen kas ve karaciğer depolarının toparlanması yapılan antrenmanın türüne bağlıdır ve tamamlanması karbonhidratların dışarıdan alınması ile birkaç günü bulabilir. Farklı sportif yüklenme türlerine göre dinlenim süresi de değişmektedir. Sportif aktiviteden sonra dinlenim haline dönmek için kullanılan ekstra oksijen; oksijen borçlanması olarak adlandırılır ve bu miktar yapılmış olan sportif aktivite türüne göre değişir (Fox ve ark., 1999; Laforgia ve ark., 2006). Kısa süreli yüksek şiddetli interval sportif çalışmalarda kas glikojeni tamamen 24 saatte yenilenir. Uzun süreli sportif çalışmalardan sonra ise eğer sporcu diyetinde karbonhidratları bol miktarda tüketirse glikojen yenilenmesi 2 günde gerçekleşebilmektedir (Günay ve ark., 2006b).

Sportif yüklenmeler sonrasında laktik asidin uzaklaştırılması için enerji gerekmektedir. Bu enerji daha çok aerobik yolla sağlanmaktadır. Maksimal bir sportif yüklenme sonrasında biriken laktik asidin yarısının uzaklaştırılması için 25 dakikalık dinlenme- toparlanma periyoduna ihtiyaç vardır. Ayrıca laktik asidin % 95'i 1 saat 15 dk'lık bir sürede uzaklaştırılır (Fox ve ark.,1999 ; Günay ve ark., 2006b).

2.1.4. Sportif Aktivitelerin Fizyolojik Etkileri

Sportif aktivitelere bağlı fizyolojik tepkiler; yüklenmenin şiddetine, süresine, frekansına ve bunlarla birlikte çevresel şartlara bağlıdır. Sportif yüklenme esnasında kasların oksijen ve enerji ihtiyacı, metabolitlerin ve karbondioksidin uzaklaştırılma ihtiyacıyla beraber artar. Bu artan taleplerle beraber, kimyasal, mekanik ve ısı uyaranları; metabolik, kardiyovasküler ve solunum fonksiyonlarda değişimlere neden olur. Sportif yüklenmeyle organizmada çok keskin değişiklikler meydana gelir. Kas kasılmaları, solunum, kalp atım hızı, terleme, enerji kullanımı, enzim aksiyonları v.b. değişiklikler homeostasisi etkiler (Burton, 2004; Günay ve ark., 2006b).

2.1.4.1. Sportif alışma ve Solunum Sistemi

Dinlenim halindeki bir kişi 5–7 lt bir soluk volümüne sahipken sportif yüklenmeler esnasında bu miktar 120 lt'ye, bazı ağır çalışmalarda ise 140 lt'ye kadar çıkabilir (Sevim, 2002). Özellikle dayanıklılık isteyen sportif aktivite türlerinde, örneğin maraton gibi uzun süreli koşularda, solunum yeteneği, sürat koşuları vb sportif aktivite tiplerine göre, maksimal performans için kritik bir değer taşır (Guyton ve Hall, 2001). Sportif alışmalar ile beraber dokuların oksijen gereksinimi artar ve bununla birlikte vcoda alınan oksijenin de artması gerekir. Bu artan oksijen ihtiyacının karşılanması ve hücrelerde oluşan karbondioksidin uzaklaştırılması için kardiyovasküler sistemle beraber solunum sisteminin aktivitesinin artması gerekir (Günay ve ark., 2006c).

Ventilasyon; sabit iş yükündeki sportif yüklenmenin ilk birkaç saniyesi sırasında hızlıca artar ve bunu sonraki 2–4 dakikadaki daha yavaş bir artış izler. Sportif alışma durduğunda ise ventilasyonda hızlı bir düşüş gözlenir (Aldemir, 1999). Genç, erişkin bir erkeğin dinlenme durumundaki normal oksijen tüketimi dakikada 250 ml iken maksimal koşullarda, antrenmansız sedanter erkek için 3600 ml, atletik antrenmanlı erkek için 4000 ml, erkek maraton koşucuları için 5100 ml'ye çıkabilmektedir. İyi antrenmanlı bir atlette maksimal şiddetteki sportif yüklenme sırasında hem oksijen tüketimi hem de akciğer ventilasyonu dinlenme durumuna göre 20 kat artar (Guyton ve Hall, 2001). Antrenmanla, önce bilinçli olarak derin nefes almaya sporcuyu alıştırma çalışmaları, aradan kısa bir süre geçince otomatikman derin nefes alma alışkanlığı doğurur. Bu alışkanlık ile kişinin hem vital kapasitesi hem de alınan oksijen miktarı artar. Ayrıca antrenmanlarla beraber alveoller etrafındaki kılcal

damarların çaplarında ve difüzyon kapasitelerinde artma meydana gelir (Guyton ve Hall, 2001; Sevim, 2002).

2.1.4.2. Sportif Çalışma ve Dolaşım Sistemi

Sportif yüklenmeyle birlikte organizmanın gereksinimleri artış gösterir. Aktif kasların O₂ kullanımı artar ve bununla birlikte çalışan kasların enerji ihtiyacını gidermek için besin maddelerine ihtiyaç duyulur. Metabolik aktivitelerin artmasıyla beraber daha fazla atık madde ortaya çıkar. Artan vücut ısısının dengelenmesi için terleme artar. Bununla beraber solunum sayısında da artış görülür. Bu iki yolla meydana gelen sıvı kaybı kan plazmasında düşüşe ve dolaşım sisteminin daha da zorlanmasına sebebiyet verir. Şiddetli sportif yüklenmelerde H⁺ iyonlarının kanda ve kasta artması sonucu kan pH'ında düşüş görülür. Bunun gibi değişiklikleri organizmanın tolare edebilmesi için kardiyovasküler sistemde adaptasyonlar oluşur (Fox ve ark., 1999; Günay ve ark., 2006c). Sportif çalışma yapan kaslarda artan oksijen ihtiyacının bir sonucu olarak, kalp; atım volümünü, atım sayısını artırır ve buna bağlı olarak kan basıncı, sol karıncığın kasılması ve duvar stresi artar. Bu sportif aktivitelerle beraber ortaya çıkan değişiklikler, miyokardın daha yüksek oksijen ihtiyacı ile sonuçlanır (Topol ve ark., 2002). Sportif aktivitelerin kalp ve damar sistemi üzerine oldukça fazla etki ettiği görülmektedir. Sportif yüklenmelerin kronik etkilerine bakıldığında, dinlenim halindeyken başlıca etkileri:

1. Kalp hipertrofisi
2. Kalp atım sayısının düşmesi
3. Atım volümünün artması
4. Kan hacminin ve hemoglobin sayısının artması

5. İskelet kaslarında kılcıllanmanın artması (Fox ve ark., 1999; Günay ve ark., 2001; Sevim, 2002).

Sportif yüklenmeler esnasında kan akımı maksimum yüklenmelerde 25 kata kadar artabilmektedir. Antrenmansız kişilerde sportif yüklenmeler esnasında kalp debisi 4 kata kadar çıkarken, antrenmanlı kişilerde 6 kata kadar çıkabilmektedir (Guyton ve Hall, 2001). Antrenmanlı kişiler, aynı yaştaki antrenmansız kişilere göre istirahat ve sportif aktiviteler sırasında daha yüksek kan atım volümüne sahiptirler. İstirahat halinde

sedanter erkeklerin kalp atım volümleri 70–90 ml/atım iken sportif aktiviteler esnasında en fazla 100–120 ml/atım’a çıkabilmektedir. Düzenli antrenman yapan erkeklerde ise dinlenme anında 100–120 ml/atım iken sportif aktivitelerde bu değer 150–170 ml/atım’a kadar çıkabilmektedir. Hatta yoğun dayanıklılık antrenmanları yapan erkeklerde bu değer 200 ml/atım’a kadar çıkabilir. Buna bağlı olarakda sportif aktivitelerde kalp atım debisi oldukça artar. VO_2max ’nin sporcularda yüksek olmasının nedeni atım hacmi ve kalp debisinin yüksek olmasıdır. Sporcularda kalp atım hacmi % 60 daha fazladır ve buna paralel olarak da VO_2max sedanterlere göre % 62 daha yüksektir (Günay ve ark., 2006c; Sönmez-Tiryaki, 2002). Akut sportif yüklenmenin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerine bakıldığında ilk olarak kalp atım hızındaki ve volümündeki artış göze çarpar. Bununla birlikte sistolik kan basıncında artışlar görülür. Sportif yüklenmeden sonra ise kan basıncı sportif çalışmadan önceki değerinin altına iner ve yaklaşık 12 saat kadar bu durumu sürdürür. İzometrik, serbest ağırlık ve direnç antrenmanlarında sistolik ve diyastolik kan basınçlarının zirve değerleri hipertansiyon değerlerine yaklaşır. Bu nedenle yüksek şiddetteki direnç (ağırlık) antrenmanları hipertansiyonu ve kalp rahatsızlıkları olan bireylerde risk oluşturmaktadır. Aynı zamanda sportif aktiviteler esnasında kalbin enerji ihtiyacının da artmasıyla miyokarda daha fazla kanın gönderilmesi gerekmektedir. Miyokarddaki kan akımının artması damarlarda oluşmuş olan kan pıhtısının yerinden ayrılmasına ve daha ince damarlara yönlendiğinde damar tıkanıklığına ve miyokard enfarktüsüne sebebiyet verebilir (McArdle ve ark., 2001). Düzenli yapılan, özellikle yoğun dayanıklılık antrenmanlarıyla zamanla sinüzial bradikardi meydana gelir. Dinlenim esnasında kalp atım sayısı 40 atım/dk’ya kadar inebilir. Bunun nedeni istirahat halinde sedanter ve sporcuların enerji gereksinimlerinin hemen hemen aynı olmasıdır. Fakat antrenmanlı bireylerde atım volümü; kalp odacıklarının büyümesi ve miyokardın güçlenmesi gibi nedenlerle, kronik olarak arttığından dinlenim esnasında sedanterlere oranla daha fazla miktarda kan pompalanır. Bu nedenle aynı miktardaki dakikalık kan ihtiyacı için daha az kalp atımı yeterli olur. Böylece antrenmanlar sonucunda bradikardi oluşur (Fox ve ark., 1999; Günay ve ark., 2006c; McArdle ve ark., 2001).

2.1.4.3. Sportif Çalışma ve Kas Sistemi

Araştırmalarda iskelet kaslarında dayanıklılık antrenmanları ile birlikte çok önemli değişikliklerin meydana geldiği tespit edilmiştir. Dayanıklılık antrenmanları, kastaki mitokondrial yoğunluğu, glikojen ve trigliserit depoları ve genel oksidatif kapasiteleri arttırmakta, krebs çemberi, oksidasyonu ve elektron taşıma sistemini geliştirmektedir. Dayanıklılık antrenmanlarıyla mitokondri artışı antrene edilen kas grubuna göre özelleşebilir. Örneğin; koşucuların alt ekstremitelerinde üst ekstremitelerine göre daha fazla mitokondrileri vardır. Artan metabolik enzimler kasın glikojeni veya yağ asitlerini adenozin 6 trifosfata dönüştürme kapasitesini artırır. Dayanıklılık antrenmanlarıyla enerji daha çok yağ asitlerinden sağlanır ve glikojen depoları yedekte tutulur, bu sayede daha az laktik asit üretilir ve dayanıklılık uzatılır (Günay ve ark., 2006c; Topol ve ark., 2002). Antrenmanlarla beraber kaslardaki önemli bir uyum da kanlanmanın artmasıdır. Organizma bunu kas lifleri etrafındaki kılcal damar sayısını arttırarak gerçekleştirir. Sedanter erkek ve kadınlarda her kas fibrili çevresinde ortalama 3 veya 4 kılcal damar bulunmasına karşılık sporcularda bu sayı 5 ile 7 arasında değişmektedir. Bu sayede sportif aktiviteler esnasında kas dokusuna daha fazla miktarda kan sağlanabilmektedir (Fox ve ark., 1999).

Kuvvet ve sürat antrenmanları ile glikolitik kapasite ATP ve PC miktarı artar, anaerobik enzimler ve kapasiteleri arttırılır. Bununla beraber düzenli ağırlık antrenmanları kontraktıl proteinlerin ve bağlantı dokularının sentezini arttırarak kas hücrelerinde hipertrofiye neden olur (Günay ve ark., 2006c; Topol ve ark., 2002). Fakat bu hipertrofi seçicidir. Dayanıklılık sporcularında tip 1 kas lifleri, tip 2 liflerine oranla kasta daha fazla yer kaplar. Yapılan çalışmalar aerobik aktivitelerin yavaş kasılan kas liflerinde, hızlı kasılan kas liflerine göre % 7–22 oranında daha fazla genişleme sağladığını göstermiştir. Sürat koşucularında, gülle ve disk gibi kuvvet sporu yapanlarda ise tip 2 lifleri daha fazla bir alana sahiptir (Sönmez-Tiryaki, 2002). Yüksek şiddette yapılan sportif aktivitelerden sonra kas hasarları meydana gelebilir. Kas hasarının sebepleri arasında yetersiz mitokondrial ATP üretimi, iskemi, hipoksi, iyon konsantrasyonunda değişimler ve atık ürünlerin birikimi sayılabilir. Metabolik yüklenme için gereksinim duyulan ATP'nin yeterince üretilmemesi sonucu kalsiyumun hücre içi konsantrasyonlarında artış ve ATP üretiminde daha da düşüş gerçekleşir. Kas hasarının diğer bir nedeni de eksantrik çalışmalarda metabolik yük çok düşük olmasına

rağmen lif basına düşen mekanik yükün yüksek olmasıdır. Buna göre, kas lifinde meydana gelen mekanik gerim hücre içi kalsiyumda artışa yol açar. Hücre içi kalsiyum calpain aktivasyonuna ve buna bağlı olarak protein degradasyonuna neden olur. Böylece miyofibriler yapıda ortaya çıkan yıkım, kasta normal gerilimin üretilmesini engeller (Aldemir,1999; Demirel, 2002).

2.1.4.4. Sportif Çalışmalar ve İskelet Sistemi

Büyüme çağında erkek ve kız çocukların kemik kütleleri gelişmektedir. Bazı çalışmalar bu dönemde yapılacak olan fiziksel aktivitelerin kemik mineral yoğunluğunu arttıracığı yönünde bulgulara varmıştır. Örneğin 10 yıldır basketbol oynayan bayanların sedanterlere oranla yüksek kemik gücü özelliklerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Falk, 2002). Özellikle ergenlik öncesi yapılan sportif aktivitelerin çocuğun kemik gelişimi üzerine etkisi oldukça önemlidir. Ergenlik öncesi, fiziksel aktivitelere katılmak veya spor yapmak, spor yapmayanlara göre kas ve kemik hipertrofisini daha fazla uyarmaktadır. Cimnastik gibi yüksek germe uygulamaları olan veya futbol ve hentbol gibi ağırlık yüklemeleri yapılan sporlar kemik yoğunluğunun artmasına sebep olmaktadır (Vicente-Rodriguez, 2006). Sportif aktivitelerin kemik üzerine etkisi en güzel asimetrik sporlarda gözlemlenebilir. Raket sporları gibi tek taraflı yüklenme getiren sporlarda kemik mineral yoğunluğunun baskın kolda daha fazla olduğu ve daha geniş bilek kemiği olduğu görülmektedir (Falk, 2002).

2.1.4.5. Sportif Çalışmalar ve Biyokimyasal Değişiklikler

Düzenli yapılan sportif aktivitelerle beraber vücutta ortaya çıkan biyokimyasal değişiklikler aerobik ve anaerobik değişiklikler olmak üzere ikiye ayrılır.

Aerobik değişiklikler; artmış miyogloblin içeriği, karbonhidratların ve yağların artmış oksidasyonu şeklindedir. Antrenmanlarla beraber iskelet kaslarındaki mitokondrilerin sayısı ve büyüklükleri artar. Bununla beraber krebs çemberi ve elektron taşıma sistemindeki enzimlerin konsantrasyonunda ve etkinlik düzeyinde artış görülür. Glikojeni okside etme yetisinin yanı sıra, glikojenin kaslarda depolanmasında da artış vardır. Bu durumu; antrenmana bağlı olarak glikojen sentez ve yıkım enzimlerinin artışıyla görebiliriz (Fox ve ark., 1999; Günay ve ark., 2006b; Sönmez-Tiryaki, 2002). Mitokondri sayısında ve büyüklüğünde oluşan artış, kasın aerobik kapasitesinde artışa neden olur. Aerobik antrenmanlar sonucunda mitokondrilerin verimliliğinin artması,

besinlerin oksidatif olarak parçalanmaları ve ATP üretmeleri mitokondrideki aerobik enzimlerin aktivitesine bağlı olduğundan aerobik kapasiteyi geliştirir (Sönmez-Tiryaki, 2002). Dayanıklılık antrenmanları sonucunda kasların yağ oksidasyon kapasitesinin artması, kas içi trigliserit kaynaklarının artması, yağ hücrelerinden serbest yağ asitlerinin ayrılışının artması ve yağ asitlerinin parçalanması, taşınması ve aktivitesinde rol alan enzimlerin aktivitesinin artması ile gerçekleşir.

Antrenmanlar sonucunda iskelet kaslarındaki anaerobik değişiklikler ise ATP ve PC'nin kaslardaki depolarının artması, ATP-PC sistemindeki enzimlerin aktivitelerinin artması ve glikolitik enzim aktivitelerinin artması şeklindedir (Fox ve ark., 1999). Spor yapmayanlara göre düzenli spor yapanlarda, dinlenim halinde dolaşımdaki katekolaminlerin sayısının daha az olduğu saptanmıştır. Bununla beraber dinlenim ve submaksimal çalışmalar esnasında düşük kalp atımının nedeni düzenli sportif aktivitelerle beraber dinlenim parasempatik uyarıların artarak sempatik uyarıların azaltılmasıdır (Ateşoğlu, 1995).

Beden eğitimi ve sporun, uluslar arası ve toplumsal hayatta oynadığı etkin rol ülkeleri önemli planlamalara ve bilimsel araştırmalara yöneltmiştir. Özellikle son yıllarda yapılan olimpiyat oyunları. Dünya ve Avrupa Şampiyonlarının analizlerinden anlaşılmaktadır ki, bugün şampiyonluklar, geçmişteki gibi kolayca ve tesadüfi olarak elde edilmemektedir. Şampiyonlukların kıl payı, santimetrelerle veya saniyenin yüzdeleri ile kazanılmaları veya kaybedilmeleri bilim adamlarının, spor hekimlerinin ve teorisyenlerin bu konuda sayısız araştırma yapmalarına neden olmuş ve olmaktadır (Doğar, 1995).

1000m. ve üzerindeki rakımlar yükseklik (yüksekti) olarak kabul edilmektedir. Dünya üzerinde birçok yerleşim bölgesi 1000m'nin üzerindedir ve buralarda milyonlarca insan yaşamakta ve egzersiz yapmaktadırlar. Böyle bir rakımda yaşayan insanlar bir problemle karşılaşmasalar da, deniz düzeyinde veya 1000m. rakımdan daha düşük rakımda yaşayan insanlar ve sporcular, böyle bir rakım yüksekliğinde yaşamak ve egzersiz yapmak zorunda kaldıklarında yüksekti ile oluşan bir takım problemlerle karşılaşmaktadırlar (Ergen, 1992; Ergen, 1993).

Değişik atmosfer koşullarında yapılan bedensel etkinliklerin performans üzerine olan etkileri birçok araştırmacının ilgisini çekmektedir. Yapılan çalışmalarda değişik

atmosfer koşullarının sportif performansa etkisi araştırılarak, hem performansta hem de vücutta meydana gelen fizyolojik değişiklikler ortaya konmaya çalışılmıştır (Zorba ve ark., 1995b). Özellikle yükseltide yapılan dayanıklılık yarışmalarında performans bozulabilmektedir. Bu nedenle antrenman bilimi açısından bu yükselti durumuna sporcuların uyum (aklimatizasyon) sağlaması zorunluluk olarak görünmektedir. Yükseltilere çıkıldıkça sporcu daha önce bu yükseltide bulunmamış ise oksijen azlığı, hava basıncı düşüklüğü, ışınlar ve farklı aerosoller gibi tanımadığı bir çok ekolojik etkenle karşı karşıya gelir (Arslan, 2002).

Yüksekliğin insan vücudunda meydana getirmiş olduğu değişimlerin birçok yönden araştırılması oldukça eski yıllara dayanmaktadır. Fizyolog Borelli 1671 yılında 3000m. civarı yüksekliklerde dağ hastalığının oluşmasından bahsetmiştir (Açıkada ve Ergen, 1990). 19. yüzyılda Paul Bert (1878) yüksek irtifada karşılaşılan problemlerin yukarıya çıkıldıkça düşen barometrik hava basmanın neden olduğu düşük PO₂'nin bir sonucu olduğunu rapor etmiştir (Astrand ve Rodahl, 1987). 1894 yılında da İtalyan fizyolog Angello Musso ve arkadaşları tarafından ilk incelemeler 4600m. yükseltideki Monte Roso'da gerçekleştirilmiştir (Noble, 1986).

Yükseltide oksijen parsiyel basıncının azalışını tespit etmek için gelişen fizyolojik değişimlerin, sporcularda performans ve dayanıklılığı artırıcı yönde etkilendiği bilinmektedir. Yüksekliğe uyum olarak bahsedilen fizyolojik mekanizmalar: hemoglobin artması, alyuvar çoğalması, hiperventüasyon, dokusal, hücresel vb. değişiklikler yükseklerde oksijen parsiyel basıncının düşüklüğünü kompanse etmeye ve dokunun oksijen ihtiyacını karşılamaya çalışırlar. Organizmada meydana gelen bu uyumlardan sportif performansta istifade edilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu alanda ilk çalışmalar 1968 Mexico Olimpiyatlarında ele alınmıştır. Daha sonra yüksek irtifada yaşayan atletlerin yüksekte yapılan dayanıklılık sporu yarışmalarında çok iyi performans göstermeleri araştırmacıların dikkatini bu konu üzerine çekmiştir (Akgün,1993a; Ergen, 1993; Zorba ve ark., 1995a).

2.2.Yüksek İrtifa

Yüksek irtifa, deniz seviyesi ve ona yakın yüksekliklerden farklı olarak, canlıların yaşama şansını kısıtlayan yüksek rakımlı mevkilerdir. Bir sınıflama yapacak olursak; 2400m.-3650m. ler arası yüksek, 3650m.-5500m. ler arası çok yüksek, 5500m. ve üzeri

aşırı yüksek irtifa olarak kabul edilir. Bu değerlendirmede belirleyici olan oksijenin havadaki dağılımından ziyade doğrudan hava basıncıdır. Örneğin 3650m. de solunan hava deniz seviyesindeki oranla % 40 daha az, 5500m. deki hava basıncı ise deniz seviyesindeki değerin yarısıdır. Yüksek irtifa temelde canlı vücudunun hayatsal faaliyetlerini yerine getirmekte sıkıntı çekeceği, düşük basınç altında kalan yüksekliklerdir (www.dünyalılar.org, 20.03.2011).

Yüksek irtifa şartları organizma fonksiyonlarında değişimlere neden olur. Solunan havadaki düşük oksijen konsantrasyonu, düşük ısı ve uzun süre ultraviole ışınlarla maruz kalmak bu değişikliklere sebep olur. Derin solunum hareketleri, kalp atım sayısının artması, dolaşan eritrositlerin sayısındaki ve hemoglobin konsantrasyonundaki artış, yüksek irtifa şartlarına aklimatizasyonun etkileridir. Bu etkileri nedeniyle hipoksik ortama çıkış profesyonel sporcular için, bir antrenman programı olarak kullanılmaktadır (Peterson ve ark, 2005).

2.3. Atmosfer ve Atmosfer Basıncı

Atmosfer yeryüzünde başlar ve yaklaşık 3200km. yüksekliğe kadar olan kısmı oluşturur. Hava 100km'lik bölümde daha yoğun olup, yukarıya da daha hafif gaz tabakaları bulunur. Atmosfer canlıların yaşaması için gerekli olan oksijen, karbondioksit ve azot kaynaklarının hemen hemen tümünü sağlar. Hayatın devamı için suyu meydana getirir. Endüstrinin ve canlı organizmaların artıklarını yok eder. Fotosentez için gerekli güneş ışınlarını geçirir, aynı zamanda öldürücü ultraviyole ışınlarından ve kozmik ışıklardan, uzaydan dünyamıza yağın meteorlardan dünyayı korur (Topsakal,1992).

Barometrik basınç, dünya yüzeyine baskı Etkisi yaratan atmosferik gazların ağırlığının toplamıdır. Bu kuvvet, yerçekimi tarafından moleküllerin dünyaya çekilmesi ile oluşur ve irtifaya çıkıldıkça yerçekiminin azalan etkisiyle atmosferik basınç da azalır (Yaman ve Coşkuntürk, 1992).

Hava, deniz kenarında 1 cm²'lik alana yaklaşık 1kg'lık bu kuvvetle basınç yapmaktadır. Bu basınç miktarına "1 atmosfer basıncı" denir (Anonim, 1976). Deniz düzeyinde barometrik basınç 760 mmHg: 5000m'de 523 mmHg olur. 15000m'de ise 87 mmHg'ya iner. Barometrik basınçtaki bu düşme, yüksek irtifa fizyolojisindeki tüm hipoksia problemlerinin temel nedenidir. Çünkü barometrik basıncın düşmesi ile

orantılı olarak oksijen parsiyel basıncı da total barometrik basıncın % 21'den biraz daha az olmak üzere azalır. Deniz düzeyinde 159 mmHg iken 15000m'de 18 mmHg olur (Guyton ve Hall, 1996).

2.3.1. Barometrik Basınç

Deniz seviyesinde Dalton yasasına göre, atmosfer basıncı 760 mmHg iken solunan havadaki PO_2 149 mmHg'dir. Solunan havadaki PO_2 alveollerde 100 mmHg'ye düşerek arteriyel kana geçmekte ve bu şekilde dokulara taşınmaktadır (Günay ve ark., 2006a). Yüksek irtifada ise azalan atmosfer basıncı, havadaki O_2 miktarı (% 20.9) aynı kaldığından dolayı atmosferik PO_2 ve alveolar PO_2 'nin azalmasına neden olur (Yaman ve Coşkuntürk, 1992). Örneğin, deniz düzeyinde 149 mmHg olan PO_2 , 3048m. yükseklikte 107 mmHg basıncına düşer. Alveolar PO_2 'nin de bu etkiye bağlı olarak 60 mmHg gibi bir düzeye inmesi de bu düşük alveol ve arteriyel kan PO_2 'nin de düşmesine dolayısıyla da, organizmada dokunun yeterince O_2 alamama durumu olarak tanımlanan hipoksiya neden olur ve bu da performansın azalmasıyla sonuçlanır (Kalyon, 1994). Yükseklik artışı ve alveolar PO_2 'nin düşmesi aerobik kapasiteyi ($max VO_2$) azaltır, 4300m'de aerobik kapasite de % 32 oranında bir azalma meydana gelir (Martin, 1994).

Yüksek irtifa da karbondioksit sürekli olarak pulmoner kandan alveollere atılır. Aynı zamanda solunum yüzeylerinden de inspirasyon havasına katılır. Böylece bu iki gaz alveollerdeki oksijeni seyrelterek konsantrasyonu düşürür.

37°C lik normal vücut sıcaklığında, su buharı basıncı 47 mmHg'dır. Dolayısıyla alveolar havadaki suyun parsiyel basıncı da 47 mmHg'dır. Yani su buharı basıncı, vücut ısısı normal kaldıkça, irtifaya bakmaksızın, alveollerde 47 mmHg olarak kalır (Guyton ve Hall, 1996).

Karbondioksite gelince, çok yüksek irtifaya çıkıldıkça, alveolar PCO_2 deniz düzeyindeki değeri olan 40 mmHg'dan daha aşağı düşer. İyi aklimatize olmuş bir kişi ventilasyonunu beş kat artırarak PCO_2 'yi 7mmHg'ya kadar indirir. Çünkü solunum artmıştır. Çeşitli yüksekliklerde solunan havadaki oksijen basıncı ve barometrik basınç değerleri Tablo 1'de belirtilmektedir.

Tablo 1. Çeşitli yüksekliklerde solunan havanın 37°C de su buharı ile doyduktan sonraki oksijen basıncı ve barometrik basıncı (Astrand ve Rodahl,1987).

Yükseklik (metre)	Yükseklik (fit)	Barometrik Basıncı (mmHg)	Solunan Havanın PO₂ si Trakea Havası (mmHg)
0	0	760	149
500	1640	716	140
1000	3280	674	131
1500	4920	634	123
2000	6560	596	115
2500	8200	560	107
3000	9840	526	100
3500	11840	493	93
4000	13120	462	87
4500	14650	433	81
5000	16400	405	75
5500	180 50	379	69
6000	19690	354	64
6500	21330	330	59
7000	22970	308	55
7500	24610	287	50
8000	26250	267	46
8500	27890	248	42
9000	28530	230	38
9500	31170	214	35
10000	32800	198	32
19215	63000	47	0

2.4. Hipoksia (Oksijen Eksikliği)

Doku düzeyinde O₂ eksikliği olarak tanımlanır. Dokuya gelen O₂ veya dokunun kullanabildiği O₂ ihtiyacını karşılayamaz ve doku hipoksik koşullar altında çalışmaya başlar. Yeterince O₂ alamayan veya kullanamayan organizmada hipoksik koşullara fizyolojik bir uyum meydana gelebilir (Butterfield ve Mazzeo, 1996).

Yüksek irtifada fizyolojik uyumlarla ilgili olarak asıl faktör hipoksidir. İrtifada hipoksiye maruz kalındıktan sonra birkaç saat içinde eritrositlerde oluşan fosfat bileşiklerinin miktarı artar. Bunların bazıları hemoglobinle birleşerek hemoglobinin O₂'ye ilgisini azaltır. Hemoglobinin O₂'ye ilgisinin azalması nedeniyle O₂'yi doku hücrelerine yüksek PO₂'de verebilir. 4500m. irtifada bu etki dokulara verilen O₂ miktarını % 10–20 dolayında yükseltir. Fakat daha yüksek irtifalarda O₂'ye olan ilginin azalması, akciğerlerde O₂'nin alınmasını da azaltacağından sonuçta taşınan O₂ miktarı da düşer. Bu da büyük bir tehlike oluşturur (Guyton ve Hall, 1996).

Hemoglobinin O₂'ye saturasyonunun % 98'den % 87'ye düşmesi organizmanın fonksiyonlarını 3048m. yüksekliğe kadar anlamlı düzeyde etkilemez. Ancak, saturasyonun % 87'nin altına inmesiyle hipoksia semptomları belirginleşmeye başlar. % 65 saturasyon ise kritik olarak addedilmektedir. Hipoksia'nın organizmaya etkileri, yükseklik düzeyi, yüksekliğe çıkış sürati, yükseklikte kalış süresi, ortam ısısı, fiziksel aktivite derecesi ve bireysel faktörlere bağlı olarak değişir (Akgün, 1993a).

Hipoksik ortamda daima kısa ve uzun süreli uyumlar gerçekleşmektedir. Bunlardan kısa süreli uyuma aklimatizasyon, uzun süreli uyuma ise adaptasyon denilmektedir. Kısa süreli uyuma hiperventilasyon, uzun süreli uyuma ise kanın O₂ taşıma kapasitesinin artışı en önemli mekanizmalardır. Yükseltiye uyum birkaç hafta içinde gerçekleşmekte olup, deniz düzeyine inildikten birkaç hafta sonra ise kazanılan bu değişiklikler kaybedilmektedir. İrtifada organizmanın uyum değişikliğinden sorumlu en önemli özellik, ortam havasında azalan oksijen kısmi basıncı (PO₂)'dir. Solunan havanın içindeki gazların oranı değişmemekle birlikte (% 21 oksijen) azalan bu kısmi basıncı (örneğin 5500m. civarında deniz seviyesindeki yarısına kadar düşer) kandaki O₂ taşınımını olumsuz yönde etkilemektedir. Hemoglobinin O₂ bağlama özelliği nedeniyle kişileri dinlenik durumdayken fazla etkilemeyen bu durum egzersizde dokuların (kasların) artan O₂ ihtiyacıyla birlikte daha da belirginleşir (Ergen, 1992).

2.4.1. Hipoksik Hipoksi

Atmosferdeki havada PO₂'nin azalması nedeniyle arter kanın daha az O₂ ile yüklenmesi. Alveol havasında O₂ basıncı çok azdır ve kan O₂ ile doymamıştır (Noyan, 1993).

2.4.2. Anemik Hipoksi

Kanın O₂ kapasitesinin azalımı ve eritrositlerde, hemoglobinde meydana gelen azalmalar ile kanda daha az O₂ taşınmasıdır (Günay, 1999).

2.4.3. Histotoksik Hipoksi

Dokuya salınan O₂ yeterli olmasına karşın toksin bir ajan nedeniyle dokunun O₂'den yararlanamamasıdır. Örneğin siyanid ile dokunun zehirlenmesinde olduğu gibi. Alkol ve narkotik ilaçlar da aynı şekilde dokunun mevcut oksijeni kullanmasını sınırlar (Günay, 1999; Akgün, 1993b).

2.4.4. Stagnant Hipoksi

Kanın O₂ taşıma kapasitesi normaldir fakat kanın dolaşımı yavaşlamış olup dokunun ihtiyacını karşılayamaz duruma gelmiştir (Akgün, 1993b).

2.5. Yüksek İrtifanın Organizma Üzerine Etkileri

Genelde düşük rakımdan yüksek rakıma çıkıldığında insan vücudunda baş dönmesi, uykusuzluk, baş ağrısı, nefes darlığı, hızlı kalp atımı gibi pek çok fizyolojik tepki oluşur. Bu gibi fizyolojik tepkilerin nedenleri olarak hava sıcaklığı ile birlikte barometrik basınç ve kısmi oksijen basıncının düşmesi gösterilebilir (Zorba ve ark., 1995a).

Kısmi oksijen basıncının düşmesi sonucu kanın oksijen ile doymuşluğu bozularak hipoksi durumu ortaya çıkar. İrtifa artışına bağlı olarak oluşan hipoks, hiperventilasyona, kalp atımının artmasına, alkali rezervlerinin azalmasına, plazma hacminin azalması sonucu hematokrit yükselmesine ve hemoglobin konsantrasyonunun artmasına sebep olur (Zorba ve ark., 1995a).

2.5.1. Yüksek İrtifanın Solunum Sistemine Etkileri

İnsan vücudunun, metabolizmasının işlemlerini devam ettirebilmek için dokularına sürekli olarak oksijen temin etmesi gerekmektedir. Bu oksijen kaynağı ise oksijen içeriğinin yüzdesi % 20–93 olarak belirlenmiş soluduğumuz havadır (Böke, 1969). Her ne kadar oksijen yüzdesi sabit kalsa da, yükseltiye çıktığımızda soluduğumuz havadaki oksijenin kısmi basıncı düşmektedir. Bu oksijen kan akışına akciğerlerden geçer ve dokulara götürmek üzere hemoglobin ile birleşir. Azalan kısmi

oksijen basıncı kanın oksijenlenmesine zarar verecektir. Kandaki yetersiz oksijen saturasyonu, vücuttaki bütün dokulara oksijen tedarik edilmesini indirgeyecektir. Bunu telafi etmek için vücudun denediği tek yol ventilasyon değerini (akciğerlere gelen ve giden toplam hava miktarı) nefes frekansını çoğaltarak, arttırmaktır. Ne yazık ki bu hiperventilasyon vücuttan daha fazla karbondioksit atılmasına ve dokulardaki asit-baz dengesinin bozulmasına neden olur. Vücuttan su kaybedilir ve yüksek ventilasyon değeri oranlı bir dehidratasyona önderlik eder (Harvey ve ark., 1994).

2.5.2.Yüksek İrtifanın Dolaşım Sistemine Etkileri

Yüksek irtifa şartları organizmanın fonksiyonlarında değişimlere sebep olur. Bu değişimlerin sebepleri; solunan havadaki düşük oksijen konsantrasyonu, düşük hava ısı ve ultraviyole radyasyona uzun süre maruz kalmadır. Derin solunum hareketleri, kalp atımının sayısındaki artış, dolaşan eritrositlerin sayısında ve hemoglobin konsantrasyonunun da artma, kan hücrelerinin sayısında ve bütün kan hacminde artma; yüksek irtifa şartlarına adaptasyonun sonuçlarıdır (Wozniak ve ark., 2001a).

Yüksek irtifaya çıkılır çıkılmaz kalp dakika volümü % 20–30 artış gösterir. Fakat bu artış, kanın hematokrit değerinin yükselmesiyle tekrar normale döner. Böylece dokulara taşınan oksijen miktarı normal kalır. Ancak çok yüksekliğe çıkıldığında ağır hipoksia gelişir (Harbili, 2000).

Kandaki yetersiz oksijenden dolayı, beyine daha az oksijen sağlanır ve beyin işlevleri etkilenir. Bu etkiler hafif sarhoşlukla kıyaslanabilir. Yani bilimsel bir çalışma yapmak çok zordur. Çünkü testler gösteriyor ki yükseklik artışı beyin işlevlerinde yavaşlamaya neden oluyor. Aşağıdaki tabloda artan yüksekliğin etkilediği bazı genel işlevler belirtilmiştir (Haryey, 1994).

Tablo 2. Artan irtifada meydana gelen çeşitli fizyolojik değişiklikler.

Yükseklik (ft)	Görme Duyarlılığı	Dikkat Yoğunluğu	Kısa Dönem Hafızası	Aritmetik Yetenek	Karar Verme Yeteneği
8.050	% 83	% 100	% 97	% 100	% 100
11.270	% 67	% 83	% 91	% 95	% 98
13.500	% 56	% 70	% 83	% 92	% 95
16.100	% 48	% 57	% 76	% 86	% 90

Görüldüğü gibi beyinde verimlilik yükseklikte % 100'den % 50'lere kadar düşer. Hemoglobin ve eritrosit oluşumu izler. Örneğin 2300m. yükseklikte 1 hafta kaldıktan sonra plazma volümünde % 8'lik bir azalma olurken kırmızı kan hücrelerinin konsantrasyonu (hematokrit) ve hemoglobin sırasıyla %4 ile % 10 nispetinde artar. 4300 metredeki bir hafta kalış ise plazma volümünün de % 16'dan % 25'e düşüş gösterirken hematokrit % 6, hemoglobin % 20 oranında artış göstermiştir (Martin, 1994). Poliklobili iki yoldan husule gelir (Akgün, 1993a).

- Relatif (nispi) Artma: Alyuvarların gerçek sayısında bir artma yoktur. Yüksekliğe sürekli çıkışlarda düzensiz, suyun damar dışına çıkması (Anonim, 1976) ve akciğerler yoluyla sıvı kaybı nedeniyle, kan plazmasında azalma hematokrit değerinde yükselme oluşur (Açıkada ve Ergen, 1990). Böylece kandaki alyuvar miktarı relatif olarak artmış gibi görülür. Bu mekanizma yüksekliğe çıkışların ilk 48 saati içinde kendisini gösterir (Akgün, 1993a).

- Alyuvar Yapımında Artma: Bu ikinci mekanizma ile alyuvarların gerçek miktarında bir artma olur (Akgün, 1993a). Böbrekler, eritrosit sentezini uyaran eritroproteini salgılar, böylece eritrosit sayısı ve kandaki hemoglobin konsantrasyonunun artması sağlanır (Haryey, 1994).

Berlund yüksek irtifada 3 haftalık antrenmanın hemoglobin konsantrasyonunu % 1 ile % 4 arasında arttırdığını belirtmiştir. Yüksek irtifada daha uzun kalınırsa daha belirgin bir artış gözlemlenebilir. Deniz seviyesinde yaşayan insanlar için hemoglobin konsantrasyonundaki tam artış, deniz seviyesinden 2500m. ve daha fazla olan yükseltilerde % 12'ye kadar ulaşabilir. Bu farkın oluşabilmesi için gerekli adaptasyon yaklaşık 12 haftadır (Berlund, 1992).

Böning yüksek irtifa üzerine yapılmış olan birkaç araştırmanın kan üzerine olan sonuçlarını şu şekilde özetlemiştir: Aerobik kapasite için toplam vücut hemoglobinindeki artışın önemi birçok defa görülmüş ve kan dopingi üzerine yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Yüksek irtifada yapılan dayanıklılık antrenmanların en büyük amacı toplam vücut hemoglobin miktarını arttırmak olmasına karşın sonuçlar tartışmaya açıktır. Eritropoiesis'in uyarılmasının sonucunda toplam kırmızı hücre miktarında artış rapor edilirken, diğer çalışmalarda bu parametreyle ilgili bir etki bulunamamıştır (Friedmann ve Jost, 1999).

Hipoksiadan sonra kırmızı kan hücreleri (RBC) veya kan volümündeki (BV) yüzdelik değişimlerle ilgili bulgular Tablo 3'te ,düşük irtifada yaşayanlarda, yüksek irtifaya aklimatizasyon süresince oluşan fizyolojik değişimler ve aldığı süreler Tablo 4'te ifade edilmiştir.

Tablo 3. Hipoksiadan sonra (irtifa veya düşük basınç odası) kırmızı kan hücreleri (RBC) veya kan volümündeki (BV) yüzdelik değişim (Böning, 1997) .

Yazar-Yıl	n (denek sayısı)	RBC	BV	Antrenman
Liesen.H.Hollmann.W.1971	3		+5	1950m.-2800m. Yüksek irtifa antrenmanı
Stray-Gundersen. J. Alexander.C. /1992	10	+8		2500m.Yüksek irtifa antrenmanı
Harper.K.M.Stry- Gundersen,J./ 1995	13	+12		2500m. Yüksek irtifa antrenmanı
Levine.B.D.Stray- Gundersen,J./ 1991	6	+12		2500m.Yüksek irtifa ve deniz seviyesi antrenmanı
Laitien.H.,Alopaues,K./1995	7	+8		2500m.Yüksek irtifa ve deniz seviyesi antrenmanı
Böning.D.,Trost.F./1979	11	+5	+5	2300m. Kayak kursu
Schmidt,W.,Ackardt,K./1988	6	+8	+8	Deniz seviyesi antrenmanı

Tablo 4. Düşük irtifada yaşayanlarda, yüksek irtifaya aklimatizasyon süresince oluşan fizyolojik değişimler ve aldığı süre (Bailey ve ark., 1997).

Fizyolojik Avantajlar	Yanıt Süresi	Fizyolojik Dezavantajlar	Yanıt Süresi
Serbest yağ asitleri mobilizasyonu artışı	Haftalar	Kardiak outputunda azalma	Günler
Hemoglobin artışı	Günler	Veintilasyon artışı	Hemen
Kapilarite artışı	Aylar-Yıllar	Kan dolaşımında azalma	Günler
Oksidatif enzim aktivitelerinin artışı	Haftalar	Oksidatif strese ve doku hasarında artma	Hemen
Mitokondrilerin sayısında artış	Haftalar	Artan dehidratasyon	Hemen
		Antrenman yoğunluğunda azalma	Hemen
		Akut dağ hastalığı	Günler
		Artan ultraviyole ışınlar nedeniyle güneş yanıkları	Hemen
		Hemolisiste artma	Haftalar

2.5.3. Yüksek İrtifanın Metabolik Etkileri

◆ Artmış miyoglobin içeriği: Başlıca fonksiyonu oksijenin hücre membranından mitokondrialara geçişine yardımındır. Oksijen mitakondrialarda kullanılır (Akgün, 1993a).

Antrenmandan sonra iskelet kasındaki miyoglobin içeriğinin belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir (Fox ve ark., 1988).

◆ Karbonhidratların (glikojen) artmış oksidasyonu: Dayanıklılık antrenmanı ile kasın aerobik kapasitesi artar. Oksijen varlığında glikojeni iskelet kasında yıkma kapasitesini arttırır. Buna bir kanıt maksimal oksijen tüketiminin ($\max VO_2$) artmasıdır (Akgün, 1993a).

◆ Yağların artmış oksidasyonu: Glikojende olduğu gibi yağların CO_2 - H_2O 'e parçalanmasıyla ATP üretilir. Dayanıklılık egzersizleri sırasında yağın iskelet kaslarına temel enerji kaynağı olarak işlev gördüğü hatırlanmalıdır. Örneğin belirli submaksimal yüklenmede antre bir birey daha fazla yağ ve daha az karbonhidrat okside eder. Submaksimal ama ağır egzersizlerde anlamı; glikojen tüketimi, daha az laktat birikimi ve daha az kas yorgunluğu anlamına gelir (Fox ve ark., 1988).

2.6. Aklimatizasyon

Aklimatizasyon yüksekliğe uyum sağlanmasıdır. Aklimatizasyon kısa süreli ve uzun süreli uyumlar şeklinde gerçekleşir (Günay, 1999). Kısa süreli aklimatizasyon yüksekliğe 1 yıldan daha az süre maruz kalma, belki de 3 ile 6 hafta gibi kısa periyotlarla karakterizedir. Uzun süreli aklimatizasyona, 1 yıldan daha uzun yıllar, belki de jenerasyonlar boyunca yükseklikte yaşamış grupların dahil edilebileceği bildirilmiştir (Yaman ve Coşkuntürk, 1992).

Şahıs günlerce haftalarca ya da yıllarca yüksek irtifada kalırsa giderek düşük PO_2 'ye aklimatize olur ve bu düşük oksijen vücutta daha az zararlı etkiye neden olur.

Hipoksinin Etkisinde olmadan şahıs daha çok çalışabilir ya da daha yükseklere çıkabilir (Boyer, 1984). Yetersiz oksijenin aklimatizasyon mekanizmasını uyardığı aşıkardır (Fox ve ark., 1993).

Yükseklikte ne kadar uzun süre kalınırsa performansta o kadar iyi olacaktır, fakat hiçbir zaman deniz seviyesindeki performans kadar iyi olmayacaktır (Fox ve ark.,

1988). İrtifada kalınan süre içinde performansta görülen artış aklimatizasyondur (Günay, 1999). Aklimatizasyon süresi yüksekliğe bağlıdır. Örneğin 2700m' de 7 ile 10 gün, 3600m' de 15 ile 21 gün ve 4500m' de 21 ile 25 gündür. Bunlar sadece yakın tahminlerdir. Esas önemli faktör bireysel farklılıklardır. Bazıları yükseklerde uzun süre kalmaz ve hatta etkilenip hasta bile olabilirler (Fox ve ark., 1988).

Eğer normalde yükseklikte yaşamayan biri, yüksek rakımda 8–10 gün kalırsa, bu ortama adaptasyon olarak, arterial oksijen konsantrasyonunda yüksekliğe ilk geldiği zamana oranla bir artış olur. Bu adaptasyona 2 faktör katkıda bulunur.

Birincisi, solunumda olan ekstra artış: Ani yükseklik nedeni ile azalmış olan alveolar ve arteriyel oksijen basıncını artırır.

İkincisi, kırmızı kan hücresi azalmadan, plazma miktarında meydana gelen azalma (hemokonsantrasyon) : Yüksekliğe maruz kalınan ilk hafta boyunca oluşur. Yani rakım, hematokriti artırır. Ortama uyum sonucu oluşan hemokonsantrasyon atım hacmini sınırlandırır. Yükseklikte VO_2 max'ın artmayışı, kas kütleindeki azalmadan, ya da yüksek hematokrit, kas mikro sirkülasyonunun akışını bozduğu için maksimum egzersiz esnasında kaslara yeterince oksijen gitmemesinden dolayı olduğuna bağlanır (Tiryaki, 1991).

Yükseltide meydana gelen rahatsızlıklar, pulmoner ödem, bulantı, kusma, baş ağrısı, hızlı nabız atımı, iştahsızlık vb. hastalık belirtileri 3000m.de akciğerlerde kan birikmesi (pulmoner ödem) görülür (Fox ve ark., 1988).

2.7. Yüksek İrtifa Ve Performans

Geçmişte 5000fit'e kadar her 1000fit'te % 3'ten, % 3.5'a kadar ki maksimal O_2 tüketimi ile ilgili ölçümlerde, dayanıklılık kapasitesinde meydana gelen bir düşüş elde edilmiştir. Daha sonraları ise, bu bozulmanın kişinin deniz seviyesinden 5000fit'in altındaki bir irtifaya çıktığında başlayabileceği öne sürülmüştür. Aerobik bozulmanın başlangıcı ile ilgili bu fikir aldatıcı olabilir. Çalışma performansı ve maksimum VO_2 'nin oldukça yüksek irtifalarda örneğin 25.000fit dolaylarında % 60 ya da daha fazla düştüğü görülebilir. Fiziksel performansta meydana gelen bu türden düşüşler oldukça yüksek olmasına rağmen yine de bu değerlerin alışma devresinde ve oldukça sağlıklı dağcılarda ölçüldüğü de göz önüne alınması gereken bir konudur. Bir yerin havasına alışma, yükseklikle ilgili sürekli çalışma ve performansı artıran belirli fizyolojik

uygulamalara bağılıdır. Alışamayan bir kişi için 18,000fit (5488m.)'den fazla yükseklikte ekstra O₂ gereklidir. Burada unutulmaması gereken bir nokta da, bugün 15 milyondan daha fazla insan 10.000fit (3000m.)'den daha yüksek bir rakımda oturmasına rağmen, A.B.D.'deki atletik yarışmaların çoğunun bu rakım altındaki yerlerde yapılmakta olmasıdır. Bu da, 5000fit altındaki yükseklik etkileri çok büyük olmadığı için pratik olarak özellikle 5000 ile 10,000fit arasındaki yüksekliklerdeki atletik yarışmalarla özellikle ilgilenilmesi gerektiği anlamındadır (Keul ve ark.,1994).

Oyun sporlarında yükselti etkisi incelenecek olursa; basketbol gibi aerobik ve anaerobik özellikleri olan dallarda submaksimal anaerobik aktiviteler sırasında daha fazla laktat üretiminin olduğu bilinmektedir. Fakat yüksek kondisyon düzeyine sahip bireylerin yükseltiden etkilenmedikleri gözlenmektedir. O halde yüksek irtifa antrenmanları üst düzey sporculardan daha ziyade elit olmayan kondisyonu düşük sporculara ve sporcu olmayan insanlara uygulanması daha doğru olur. Ayrıca maksimal VO₂ bakımından yükseklik antrenmanları ile sporcularda bir artış elde edilmesine rağmen, yükseklik antrenmanlarının genel dayanıklılığı arttırdığı kabul edilmekte ve yararlı olabileceğine inanılmaktadır (Günay, 1999).

Yükseklik antrenmanı yüksek yerlerde yapılacak yarışlarda olumlu sonuç verirken, deniz seviyesindeki yarışmalar için yararlı olduğu kesin olarak söylenememektedir. Yararları tartışılmakla birlikte yükseklik antrenmanı, dayanıklılık sporlarında başarılı kabul edilen ülkeler tarafından kullanılmaktadır. Örneğin; iki olimpiyat oyunlarında altın madalya almış olan ünlü Finlandiyalı atlet Lasse Viren, Montreal Olimpiyat Oyunlarına uzunca bir süre Kenya'da yükseklik antrenmanı yaparak hazırlanmıştır. Diğer taraftan Demokratik Alman Cumhuriyeti, yükseklik antrenmanı konusunda araştırma yapabilmek için Bulgaristan'da ki Balkar Dağları üzerinde bir yükseltiye kamp merkezi kurmuştur.

Sporcu ve antrenörleri, yükseltide yapılan antrenman kadar, varsayılan bir takım olumlu etkilerin deniz seviyesine inildiği zaman performansı ne kadar süre için olumlu yönde etkileyeceği ve en iyi sonucu almak için ne zaman yarışma yapmak gerektiği konusu da ilgilendirmektedir. Yükseltide meydana gelen aklimatizasyonu takiben, deniz seviyesine döndüğünde ikinci bir aklimatizasyonun süresi konusunda otoriterlerin çok farklı görüşlere sahip oldukları görülmüştür Tablo 5.(Açıkada ve Ergen, 1990).

Tablo 5. Ülkelere göre aklimatizasyon süreleri

Ülke	Reaklimatizasyon süresi
İngiltere	Min 4-5 gün. Max10-14 gün
Doğu Almanya	10 gün
A.B.D.	10 gün
Romanya	2-3 gün
Fransa	5 gün
S.S.C.B.	14-21 gün

Deniz seviyesine dönüşte yüksekte kazanılan dayanıklılık ilk 2-5 gün arası yüksetir, kazanılan dayanıklılık 2-5 hafta devam eder (Günay ve ark., 1996b).

Yükseklik antrenmanından beklenen başarı durumları şunlardır:

Alyuvar ve hemoglobinin artmasıyla O₂ kapasitesinin arttırılması,

Miyoglobin depolarının arttırılması,

Mitokondria sayısının arttırılması (aerobik enzim aktivitesinin yükselmesi),

Dolaşımın ve kılcal damarların aktifleştirilmesi,

Genel başarıyı arttıran faktörlerin gelişimlerinin sağlanmasıdır (Sevim, 1997).

Yüksek irtifa antrenmanının bir zorluğu; sporcuların deniz seviyesindekiyle aynı yoğunlukta antrenmanlarını devam ettirememeleridir. Aynı zamanda, yüksek irtifada olduğu gibi oksijen temini kısıtlı olduğunda, egzersizin yüksek yoğunluklarında anaerobik metabolizma derecesi artar. Bu nedenle deniz seviyesi ve yüksek irtifadaki performansın niteliği farklı olacaktır, çünkü enerjilerini farklı orandaki enerji sistemlerinin katkısıyla sağlarlar (Wolski ve ark., 1996).

Eğer yüksek irtifadaki antrenmanlar deniz seviyesindeki yüklenme yoğunluğuna benzer şekilde yapılırsa, antrenmanların ve kasların uyarıcıları birleşerek; kas oksidatif enzimlerinin ve (antrenman tipine bağlı olarak) glikolitik enzimlerin üretimini artırır (Terrados, 1992). '

Yükselti antrenmanının daha çok aerobik branşlarda önem taşıdığı düşünülmektedir. Kesin olarak açıklanamamakla birlikte fizyolojik değişimlerin performansı arttırdığı özellikle pratik deneyimlerle gözlenmektedir. Fizyolojik etkilerin yanında çevresel değişime bağlı olarak psikolojik etkiler de göz önüne alınarak yükselti kampları yaygın biçimde kullanılmaktadır (Çilli, 1997).

2.8. Antrenman (Egzersiz)

Egzersiz; sporsal verimi artırmak için belirli zaman aralıkları ile uygulanan ve organizmada fonksiyonel-morfolojik değişimler (uyumlar) yaratan uyarılar zinciridir. Bu uyarılar vücuttaki pek çok iç organda ve kaslarda impluslar oluşturmakta, fonksiyonlara ve kasılmalara neden olmaktadır. Bu kasılmalar kimyasal enerjinin mekanik enerjiye dönüştürülmesiyle meydana geldiğinden, kasın kasılma hızındaki artışa paralel olarak kasta enerji tüketiminde ve oksijen kullanımında artış meydana getirmektedir.

Maksimal düzeyde bir kassal faaliyet sırasında kasılma için gerekli olan enerji ihtiyacı, istirahat şartlarının 10 ila 200 misli olabileceği için çalışan kasta kan akımı ve O₂ kullanımı da maksimal düzeye çıkmaktadır (Selçuk, 2003).

Düzenli fiziksel aktivite modern tıpta pek çok hastalıkta tedavi ve koruyucu amaçlı olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar akut fiziksel egzersiz oksidatif stresi arttırsa da, düzenli egzersiz programları oksidan savunmayı kuvvetlendirmektedir (Wozniak ve ark,2001b, Vina ve ark, 2000).

2.8.1. Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi

Egzersiz ve immünoloji alanındaki hızlı gelişmeler spor bilimi, immünoloji, fizyoloji ve davranış bilimlerinde görevli bilim adamlarının ilgilerini çekmiştir. Spora bağlı immün cevap konusundaki ilgi birçok sebepten dolayı oluşmuştur. Birincisi; çalıştırıcı ve kulüp hekimlerinin, antrenman ve müsabaka esnasında sporcularını sağlıklı tutma istemeleridir. İkinci olarak egzersiz ve bağışıklılık konusuna ilgi, toplumun sağlıklı gelişim amacıyla doğan ilgiden de kaynaklanır. Düzenli orta düzeyde yüklenmelerin kalp hastalığı, şişmanlık, insüline bağlı olmayan diyabet, yüksek tansiyon ve osteoporoz gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavisin de, ayrıca vücut ağırlığının kontrolü ve organizmanın strese karşı artırmada önemli rol oynadığı ispatlanmıştır. Araştırmacılar şimdi çalışmalarını yaşam tarzına bağlı etken taşıyan

hastalıklar (kanser) gibi üzerine yoğunlaştırmışlardır ve düzenli spor yapan kişilerin daha düşük kanser insidansların rastlandığına dair tahminler vardır.

Egzersiz, kanser ve AİDS gibi belirli hastalıklarda ek tedavi olarak reçete edilmeye başlanılmıştır. Kanser ve AİDS de bağışıklık sisteminin, hastalıkla doğrudan ilgisi olması nedeniyle bilim adamları hastalık gelişimi üzerine etkilerini öğrenebilmek için yüklenmeye başlı immün cevabı araştırmaktadırlar.

İmmün hücrelerinin tümü, NK hücreleri, nötrofiller, makrofajlar (asıl immün sistem) akut egzersizin etkilerinin fonksiyonları ve sayıları açısından çok daha duyarlı görünmektedir. Genel olarak ılımlı süre (<60) ve şiddet (<% 60 VO₂ max = 140 nabız ve aşağısı) immün sistemde, yüksek şiddetli egzersizden daha düşük stres ve bozulma ile birliktedir.

Uzun süreli düzenli egzersize cevapta; bu güne kadar bazı tutarlı araştırmalar ile rapor edilen NK (katil hücreler) aktivitesinin anlamlı bir şekilde yükselmesidir. T ve B hücreleri, makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarındaki değişiklikleri açıklayan raporlar farklı görüşleri içerir. Fakat ağır egzersiz esnasında nötrofil fonksiyonlarının bastırıldığına dair deliller vardır.

Ağır egzersizde;

- . Nötrofil fonksiyonları biraz azalır.
- Monosit fonksiyonları azalır.
- T lenfosit fonksiyonları azalır.
- B lenfosit fonksiyonları azalır.
- NK fonksiyonları azalır. ÜSYE artar. İmmün sistem baskılanır.

Kronik egzersizde;

- Nötrofil fonksiyonları biraz artar.
- Makrofaj fonksiyonları artar.
- NK fonksiyonları belirgin artar.
- Eszersiz esnasında T lenfositleri anar.
- Üsye azalır.

- Kanser insidansı azalır.
- Strese bağlı immün baskılanma azalır.
- Yaşlılığa bağlı immün baskılanma azalır. (<http://www.sporfizyo.com>., 2006).

Egzersiz ve bağışıklık sisteminin verdiği yanıtların etkili faktörleri:

- Yaş
- Cinsiyet
- Kilo
- Kişinin kondisyon durumu
- Eforun şiddeti
- Eforun süresi
- Efora kişinin konsantrasyonu
- Ortam ısısı; Hipotermi immün sistem hücrelerinde sayısal artışa neden olur ( nal, 1998).

2.8.2. Kazanılmış Bağışıklılık

Doğal bağışıklık, sistemin bir ajan tarafından aktive edilmesiyle ve  zg n bir reaksiyon oluşturması ve bunun hafızaya kaydedilmesiyle oluşur.

- 1- Hücresel bağışıklılıkta T lenfositleri,
- 2- H moral bağışıklılıkta B lenfositleri ve immünglobulinler yer alır (Guyton ve Hall, 1996).

2.9. Oksidatif Stres

Vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri, organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanımla “oksidan-antioksidan denge” olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmaya çalışır. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin özellikle oksidanlar lehine bozulması, membran lipidleri, proteinler ve DNA gibi hücrenin önemli yaşamsal yapılarında bütünlüğün bozulmasına ve canlıda patolojik olayların gelişmesine yol açar. Organizmaya ani ve aşırı miktarda oksijen girişinin artması; epinefrin ve diğer katekolaminlerin artışı, laktik asit, laktat dehidrogenaz,

kreatin fosFoxinaz gibi glitik enzim aktivitelerinin yükselmesi; sportif yüklenmeler, gebelik, yaşlılık gibi fizyolojik haller; kimyasal çevre kirliliğini yoğun olduğu ortamlarda uzun süre yaşam, yoğun stres, sigara ve alkol kullanımı, diyetle doymamış ve kolay peroksitlenebilen yağların fazla miktarda bulunması, antioksidan savunma sistemi yetmezlikleri veya savunma duvarının aşılması gibi durumlarda hassas olan oksidan antioksidan denge, oksidanlar lehinde bozulabilir. Bu olgu serbest radikallerin oluşumunun artışından yada antioksidan aktivitesinin yetersizliğinden ileri gelebilir (Dündar ve Aslan, 1999a).

2.9.1. Oksidatif Stresin Hücresel Temeli

Oksijen aerobik yaşam formlarının metabolizmalarının çalışması için gerekliken aynı zamanda organizmaya zehirleyici etkide de bulunabilmektedir. Memeliler yaşamları için gerekli ATP'yi, oksijeni suya kadar dönüştüren mitokondriyal elektron transport sistemini kullanarak sağlarlar. Hücreler tarafından kullanılan oksijenin yaklaşık % 98'lik bir kısmı mitokondri içine girer ve sitokrom oksidaz gibi terminal oksidazlara indirgenir (Armstrong, 1998). Reaktif oksijen türevleri insan vücudunda sürekli olarak üretilmektedir. Bunların bazılarının yararlı etkileri varken, vücudun antioksidan kapasitesi aşıldığında dokusal hasarlara neden olabilirler (Okezie, 1994). Oksidan moleküller homeostasisi bozmadıkları sürece organizmanın yabancı madde ve enfeksiyöz ajanlara karşı savunmasında önemli rol oynarlar. Eğer oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olurlarsa, organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asit ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açabilirler. Bütün antioksidan savunma sistemlerine rağmen vücutta bazen reaktif oksijen türleri (ROT) açığa çıkarak hasara sebep olabilirler. Serbest radikallerin özellikle DNA üzerinde yaptıkları hasarlar önemlidir. DNA'nın nükleik asitleri ile reaksiyona giren serbest radikaller DNA dizininde çatlaklar meydana getirmekte ve bu hücrelerin kanser hücrelerine dönüşmesine yol açmaktadırlar (Tamer ve ark., 2000; Tanakol, 1998).

Serbest radikaller ile membran peroksidasyonu hücresel düzeyde potansiyel olarak zararlı olabilir. Membran lipit peroksidasyonu özellikle hipoksik dokuların reoksijenasyonu sırasında hücresel fonksiyonlarda birçok değişikliklere neden olur. Bunlar membran geçirgenliğinde artma, sarkoplazmik redikulumda Ca^{++} transportunun

azalması, değişmiş mitokondrial işlev, metabolit oluşumunda artma, hücrel glutatyon metabolizmasının değişimi gibi farklılaşmalardır. Sportif yüklenmeler sırasında kanın yeniden dağılımı ile bazı dokular hipoksik kalabilir ve böylece reperfüzyonda peroksidasyona daha duyarlı olabilir. Sportif aktivite sonrası mitokondrial şişme, ödem oluşumu, proteinüri ve hemoliz gözlemlendiğinden belki de sportif aktivite ile uyarılan serbest radikal oluşumu ve bunu izleyen olaylar bazı hücrel işlevlerin değişmesine neden olabilir (Aldemir, 1999). Yüksek şiddetteki dinamik veya statik egzersizler adenosin trifosfat hücrel havuzunda azalmaya sebep olacak endotelial hipoksiyaya sebep olabilir. Bundan dolayı kalsiyum iyon pompasına bağımlı olan ATP fonksiyonu hasar görür. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması kalmodulin veya kalpain gibi kalsiyuma bağılı proteazları aktive eder. Proteazlar, enzimi oksidaz formuna dönüşmesini sağlayan, Ksantin dehidrojenazdan bir peptid grubu koparılması olayını gerçekleştirir. Oluşturulan oksidaz, oksijeni elektron alıcısı olarak kullanır ve böylece süperoksit radikali ve hidrojen peroksiti ürün olarak oluşturur (Lamprecht ve ark., 2004).

2.9.2. Sportif Aktiviteler ve Oksidatif Stres

Sportif aktiviteler esnasında kas hasarına, termal ısıya ve iskemi-reperfüzyona bağılı olarak doku hasarı oluşabilir. Spor bilimcileri sportif aktiviteler esnasındaki ROT üretimini mitokondrial elektron transfer zinciri, ksantin oksidaz sistemi, metal katalizörlü reaksiyonlar ve aktive olmuş nötrofiller gibi etkenlere bağlamaktadır (Peake ve Suzuki, 2004). Sportif aktivitelere bağılı oksidatif stres mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır. Mitokondrialar bazen serbest radikallerin temel kaynağı olarak gösterilse de, karşıt çalışmalar düşünüldüğünden çok daha az bir rol üstlendiğini savunmaktadır (Cooper ve ark., 2002). Fiziksel aktivite ve yüklenmeler sırasında artan kas kasılmaları enerji tüketimi ve metabolik aktiviteyi önemli ölçüde hızlandırmaktadır. Sportif aktivite sonucu artmış metabolik hız kesin olarak diğer dokularla birlikte kalp ve lokomotif kaslarda oksijen tüketimini artırır. İskelet kaslarına da oksijen alımı 100-200 kat oranında artmaktadır. Bu artan metabolik aktiviteye bağılı olarak kullanılan oksijen ve mitokondriyel elektron transport zincirinden elektron sızıntısı artmakta ve sonuçta süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri başta olmak üzere bir çok reaktif oksijen türü açığa çıkmaktadır (Aslan ve ark., 1996; Copeer ve ark., 2002; Güzel-Atalay, 2001). Özellikle yoğun sportif yüklenmelerde organizmada oksijen türevi

radikal oluşumu artmaktadır. Bu artışta; mitokondride elektron transport zincirinde elektron akışının hızlanması, ksantin oksidaz aktivitesinin artması, lokal inflamasyon, transferinden demirin serbestleşmesi, antioksidan tüketimi gibi faktörler rol oynamaktadır. Özellikle 50km. maraton gibi ekstrem dayanıklılık alıştırma çalışmalarında lipid peroksidasyonunun arttığı tespit edilmiştir. Bitkinliğe kadar yapılan yüklenmeler kas hasarına yol açmakta ve oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Bazı araştırmacılar sportif aktiviteye bağlı oksidatif stresin sadece yüklenme bitkinliğe kadar sürdürülürse veya laktik asit miktarı çok artarsa ortaya çıkacağını savunmaktadır (Mastaloudis ve ark., 2001; Uysal, 1998; Vina ve ark., 2000).

Sportif aktivite sırasında mitokondrial elektron transport zincirinde sitokrom b düzeyine elektron akışında artış olur. Bu sistemin eşlenememesi elektron kaçığına sebep olarak ubisemikinin oluşumu ile sonuçlanır. Bu molekül de oksijen ile eşleşerek süperoksit anyonu ve ilişkili reaktif oksijen türevlerini oluşturur. Sitozol de serbest radikal oluşumuna katılabilir. Örneğin ksantin oksidaz sitozolik bir enzimdir ve dehidrogenaz formunda ksantin veya hipoksantin ürik aside dönüştürülmesinde elektron alıcısı olarak NAD^+ 'yi kullanır. Moleküler oksijen elektron transport akseptörü olduğunda süperoksit ve hidrojen peroksit radikalleri üretilir (Aldemir, 1999). Sportif aktivite sırasında splanknik bölgelerden ve diğer organlardan kanın aktif iskelet kasına yeniden dağılımı geçici bir hipoksik durumun varlığını düşündürür. Sportif yüklenmenin sonlanmasıyla oksijenlenmiş kanın bu bölgelere geri dönüşü reoksijenasyon ile sonuçlanır ve iskemi-reperfüzyon fazında reaktif oksijen türevleri (ROT) oluşumuna sebep olur. Reoksijenasyon ile ROT'un oluşumu çeşitli hayvan deney modellerinde elektron-spin trapping deneyleri ile gösterilmiştir (Aldemir, 1999; Güzel-Atalay, 2001). Sportif yüklenme esnasında ROT üretim seviyesinin miktarı tam olarak bilinmemektedir. Fakat yapılan fiziksel yüklenme sonrasındaki ilk 1-2 dk içerisinde ROT üretiminde azalma olduğu gözlemlenmiştir (Güzel-Atalay, 2001).

2.10. Serbest Radikaller

Aerobik organizmalar sürekli olarak Reaktif oksijen türevleri olarak adlandırılan moleküler oksijenden türetilen reaktif molekülleri üretirler. Bu serbest radikaller dış orbitalinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Spin'den dolayı, bir elektron manyetik alana sahiptir.

Aynı orbitalinde birbirine zıt spine sahip bir çift elektronun ise manyetik alanı yoktur. Ancak paylaşılmamış elektrona sahip moleküller bir manyetik alan yaratabilirler. Serbest radikallerin varlığı, bu özelliklerinden yararlanılarak ‘‘elektron spin rezonans (ESR) ‘‘ adı verilen bir teknik ile ölçülür (Alptekin, 1994; Gilbert, 1999). Orbitalinde bir ya da daha fazla sayıda çiftlenmemiş elektron taşıyan halojen atomlar (Cl ve Br), hidrojen atomu, Na, K gibi alkali metal atomları ve oksijen redüksiyon ara ürünleri süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil ($OH\bullet$), gibi bağımsız, kısa ömürlü reaktif atomlar serbest radikal olarak tanımlanmaktadır. Öte yandan bazı atom kombinasyonları bir orbitalinde tek elektron bulunduran dağılımları nedeniyle radikaldir. Örneğin, önemli bir hava kirliliği etkeni olan nitrikdioksit (NO_2) endotel kaynaklı relaksan faktör olan nitrik oksit (NO) bu tip radikallerdir. Demir, bakır, mangan, molibden gibi geçiş metalleri dış yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen radikal karakter göstermezler. Serbest radikal kabul edilen atom ve moleküller, elektron konfigürasyonlarının yanı sıra, termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilirler (Dündar ve Aslan,1999b; Uysal, 1998).

Serbest radikal reaksiyonları, normal metabolik yolların işleyişlerinin doğal bir sonucudur. Oksidan moleküller, organizmada başlıca glikozun oksidasyonu olmak üzere tüm anabolik ve katabolik reaksiyonlar sırası ve sonrasında sürekli bir oluşum halindedir ve endojen antioksidanlar adı verilen moleküller tarafından sürekli etkisizleştirme süreci içerisinde. Serbest radikaller yaşam süresince hem endojen hem de eksojen kaynaklardan oluşurlar. Uzun yıllar yüksek enerji fizikçileri ve radyasyon biyologlarının ilgi alanı olarak algılanan serbest radikallerin normal metabolizmaya ait bir ürün olduğu çok daha sonra anlaşılmıştır (Dündar ve Aslan,1999b; Kökoğlu,1998; Mercan, 2004; Tamer ve ark., 2000). Organizmanın proksidan- antioksidan dengesi birçok faktöre bağlıdır. Bunlar eksojen ve endojen olarak iki ana bölümde incelenebilir (Uysal, 1998).

2.10.1.Eksojen Faktörler

1-Diyetsel

- *Çok doymamış yağ asitlerince zengin beslenme
- *Alkol
- *Fazla kalorili beslenme

- *Hayvansal proteinlerce zengin beslenme
- *Aşırı demir ve bakır alınması
- *Az meyve ve sebze yenilmesi
- *Yiyeceklerin uygun olmayan koşullarda saklanması ve hazırlanması
- *Yemek pişirme yöntemlerindeki hatalar

2-Çevresel

- * Sigara dumanı
- * Hava kirliliği (O₃, NO₂, SO₂, hidrokarbonlar)
- * Diğer kirleticiler (Asbest, pestisitler, vs)
- * Radyasyon

3- İlaçlar

- * Antikanser ilaçlar (Adriamisin , vs)
- * Glutasyon tüketen ilaçlar (Asetaminofen, kokain vs.)

2.10.2.Endojen Faktörler

- 1-Fiziksel aktiviteler /sedanter yaşam
- 2-Stres
- 3-Yaşlılık
- 4-Doku hasarı ve kronik hastalıklar(ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon vs.)
- 5-Diyetsel antioksidanların sağlanmasını etkileyen koşullar (iştahsızlık, kolestaz, malabsorbsiyon vs.) .

Oluşum hızları bu gibi nedenlerle artan serbest radikaller; çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapılı olup tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (Dündar ve Aslan,1999c; Uysal, 1998). Serbest radikaller hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır. Bu zararlar şöyle sıralanabilir:

- a) DNA'nın tahrip olması
- b) Nükleotit yapıli koenzimlerin yıkımı
- c) Tiollere bağıli enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiol/disülfid oranının değışmesi
- d) Protein ve lipitlerle kovalan bağılar yapması
- e) Enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasındaki değışiklikler
- f) Mükopolisakkaritlerin yıkımı
- g) Proteinlerin tahrip olması ve protein "turnover"ının artması
- h) Lipit peroksidasyonu, zar yapısı ve fonksiyonunun değışmesi
- i) Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sisteminin bozulması
- j) Seroid ve yağ pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi
- k) Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksidoredüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değışikliklerin oluşması (Uysal, 1998).

Serbest radikal reaksiyonları özellikle oksi-radikaller ve bunların biomoleküller ile oluşturduğu organik radikaller, oksidatif hasar gelişmesinde ve kanser oluşumunda önemlidir. Oksi radikaller nükleik asitler, protein ve amino asitler, lipit ve lipoproteinler, karbohidratlar ve bağı dokusu makromolekülleri üzerine etkilidirler. Bu etkilerini membran fonksiyonları, metabolizma ve gen ekspresyonu üzerine gösterirler (Dündar ve Aslan, 1999a). Serbest radikaller savunma sisteminin kapasitesini aştığında hücrelerin lipit, protein, DNA, karbohidrat, enzim ve tüm önemli bileşiklerine etki eder. En çok etkilenen bileşikler lipitlerdir. Hücre membranları okside edici radikaller tarafından kolayca etkilenen poliansature yağ asitlerinden zengindir. Lipit peroksidasyonu olarak bilinen poliansature yağ asitlerinin oksidatif yıkımı oldukça hasar vericidir. Çünkü kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen hasar geri dönüşümsüzdür (Candan, 2002). Serbest radikallerin ve lipit peroksitlerinin çeşitli hastalıkların oluşumunda önemli rol oynayan etkenlerdendir. Özellikle kanser oluşumundaki Etkisi nedeniyle son yıllarda araştırmalarda oldukça dikkat çekmektedir. Serbest radikallerin rol oynadığı hastalıklar; ateroskleroz, kanser, radyasyon hasarı, iskemi-reperfüzyon hasarı, inflamasyon,

romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıklar, diabetes mellitus, akciğer hastalıkları (amfizem, bronkopulmoner displazi), beyin bozuklukları (alzheimer , parkinson vb), böbrek bozuklukları (otoimmün nefroz, ağır metal nefrotoksisitesi), kardiyak miyopati, göz bozuklukları (maküler dejenerasyon, katarakt), cilt bozuklukları (yanıklar, kontakt dermatit), karaciğer bozuklukları, kan hastalıkları (malarya, orak hücre anemisi), kas hastalıkları (multipl skleroz, kas distrofisi), gastrointestinal hastalıklar (ülseratif kolit), beslenme yetersizlikleri (kwashiorkor) ve yaşlanmadır (Davison ve ark., 2001; Kökoğlu,1998).

Bu hastalıklara karşı alınacak önlemlerden birisi de serbest radikallere karşı antioksidan savunma sistemini geliştirmektir. Bu ve bunun gibi birçok etkisi nedeniyle, yapılan düzenli aktivitelerin; bu hastalıkların önemli bir çoğunluğunda koruyucu ve tedavi edici rol oynadığı bildirilmiştir (Armstrong ve Welsman, 1997; Durak ve ark., 2001; Hamilton ve ark., 2003; Henriksen ve Saengsirisuwan, 2003; Powers ve ark., 2002).

2.10.3. Serbest Radikal Türevleri

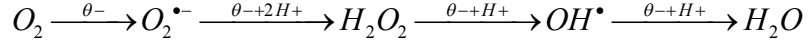
Aerobik metabolizması olan memelilerde serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir. Fakat organizmada oksijen türevi serbest radikaller dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır (Uysal, 1998). Son yıllarda özellikle serbest radikallerin özellikle oksijen radikallerinin karsinogenezisin çeşitli evrelerinde önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. Serbest radikaller solunum hücreleri ile moleküler oksijenden enzimatik ve enzimatik olmayan yolla, ksenobiyotiklerin metabolizması sırasında, fotokimyasal ve radyokimyasal olarak oluşur (İşcan ve Çoban, 1998).

Serbest radikaller 3 yolla oluşur;

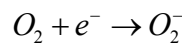
1. Normal bir molekülün kovalent bağının ortaklanmamış elektron kalacak şekilde homolitik parçalanması
2. Normal bir molekülün tek bir elektronu kaybetmesi
3. Normal bir moleküle tek bir elektron eklenmesi

Bilindiği gibi, oksijen canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan geçerek su haline dönüşmektedir. Bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Fakat bu süreçte oksijenin % 1-

3'ü tam olarak suya dönüşemez, süperoksit anyonu ve hidroksil radikali oluşur. 4 basamakta gerçekleşen bu işlem aşağıdaki şekildedir (Candan, 2002; Clarkson ve Thompson, 2000).

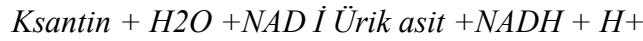


Hidroksil radikali oldukça reaktiftir ve hücre bileşenleri ile reaksiyona girer. Örneğin amino asitleri okside eder, DNA molekülünde kimyasal değişiklik ve kırılmalara neden olur (Tamer ve ark., 1998). Eğer iki radikal reaksiyona girerse, her iki radikal de ortadan kaldırılır. Eğer bir radikal, radikal olmayan bir yapıyla reaksiyona girerse, başka bir serbest radikali oluşturur. Serbest radikallerin bu özellikleri onların zincir reaksiyonu oluşturmalarına olanak sağlar. Doymamış yağ asitlerinin moleküler oksidasyonla peroksidasyonu, serbest radikal oluşumunu başlatabilir. Radikaller ayrıca hem oksidan hem de redüktan olarak rol oynayabilmektedirler (Uysal, 1998). Diğer bir serbest radikal üretimi metabolizması nitrik oksit (NO) yoludur. NO, süperoksit radikali ile birleşerek, peroksinitriti oluşturur, onun protonlanması ile OH gibi davranan ve kuvvetli bir oksidan madde olan peroksinitröz asit meydana gelir. Damar duvarında yapılan NO kana geçer ve okside ve redükte Hb ile bağlanır. Okside hemoglobinle birleşen NO nitrat iyonuna dönüşür ve mtHb oluşur. NO redükte Hb ile nitrozohemoglobin (HbNO) bileşimini de oluşturur ve bu da oksijenin fazla bulunduğu ortamlarda metHb ile nitrata dönüşür. NO sadece hem molekülü ile birleşmesine karşın, nitrit hemoglobinin globin bölümü ile de reaksiyona girebilmektedir (Erbaz, 1998). Serbest radikal kimyasındaki en önemli moleküllerden biri olan oksijenin elektron dağılımında, elektronlardan ikisi eşleşmemiştir. Bu yüzden oksijen bazen “diradikal” olarak düşünülür. Oksijenin bu diradikal yapısı diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlarken, genelde radikal olmayan türlerle nispeten daha yavaş reaksiyona girer. Biyolojik sistemlerde oksijenin bir elektron alarak redüklemesi sonucunda, süperoksit serbest radikal anyonu (O_2^-) meydana gelir. Her ne kadar serbest bir radikal ise de özellikle hasar oluşturu bir tür değildir. Bunun nedeni yarı ömrünün uzun olmasına karşın bulunduğu yerden uzaklaşma yeteneğinin az olmasıdır. Süperoksitin asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metalleri iyonlarının redükleyicisi olmasıdır.



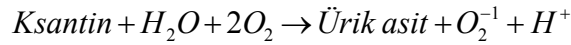
Süperoksit anyonu, hem oksitleyici hem de redükleyici özelliğe sahiptir (Gilbert, 1999; Uysal, 1998). Normal şartlar altında hücrelerdeki esas serbest radikal kaynağı elektron transport zincirinden elektron sızmasıdır. Mitakondri iç zarına yerleşmiş oksidatif fosforilasyon zinciri bileşenleri büyük oranda indirgendiği zaman mitokondrial süperoksit üretimi artar. Endoplazmik retikulum ve nükleer membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanır. Ksantin oksidaz da entodel hücresinde önemli bir serbest radikal kaynağıdır. Ksantin dehidrogenaz enziminin Tip D ve Tip O olmak üzere iki şekli söz konusudur. Ksantin dehidrogenaz Tip D NAD'nin redüksiyonu ile ksantinün ürik aside dönüşümünü sağlar.

Tip D



Ksantin oksidaz enzimi (Tip O) ise bu reaksiyonda oksijeni kullanarak süperoksit anyon radikalının oluşumuna neden olur.

Tip O



İşlemi sırasında yüksek enerjili bir fosfat bileşiği olan ATP metabolizması sonucu hipoksantin birikir. Bu nedenle ATP yıkımının artışı sırasında hücre içine kalsiyum girişi ile kalsiyum proteazının artışına bağlı olarak ksantin oksidaz Tip D'nin O'ya dönüşmesine neden olmaktadır (Demirel, 2002; Tamer ve ark., 2000).

2.10.3.1. Malondialdehit (MDA)

Malondialdehit poliensature yağ asitlerinin serbest radikallere bağlı peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan bir üründür. Oksijen radikalleri; hücre fonksiyonlarına zarar veren membran peroksidasyonuna ve malondialdehit oluşumuna neden olabilir. Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehit (MDA) dir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Memelilerde bu yağ asitleri en çok arasidonik asit ve docosaheksanoik asittir. Oleik asidin ve linoleik asidin oksidasyonlarından da çok az MDA oluşur. Bazı dokularda MDA enzimatik reaksiyonlar sonucu da oluşabilir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alış-verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi

olumsuz sonuçlara neden olur (Alptekin, 1994; Child ve ark., 1998; Jackson, 1987; Mercan, 2004; Tamer ve ark., 2000).

2.11. Serbest Radikallerin Sportif Çalışmalarda Oluşum Mekanizmaları

Fiziksel aktivite, şiddet ve süresiyle bağımlı olarak, metabolik süreçleri ve oksijen tüketimini arttırarak daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olabilir. Serbest radikallerdeki artış, antioksidan savunma kapasitesini aşarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu tetikler. Lipid peroksidasyonu da fiziksel yorgunluğa yol açacak düzeydeki yüklenmelerde, çok iyi antrenmanlı atletlerde bile, kas dokusunda harabiyet oluşturur (Çolakoğlu ve ark.,1998). Serbest radikaller normal metabolizmanın yan ürünleri olarak ortaya çıkmakta ve sportif çalışma yapan kasın daha fazla oksijen tüketmesinin de mitokondrilerin oksijen radikal üretimini arttıracığı öne sürülmektedir. Sportif yüklenmelerde enerji tüketimi ve oksijen ihtiyacı vardır. Enerji tüketiminin temel ilkesi de oksidasyondur. Oksidasyon sırasında oksijen ve türevlerinin oldukça aktif şekilleri, özellikle de hidrojen peroksit ve serbest radikaller üretilir. Radikallerin membrandaki çok doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olduğu, membran permeabilitesinin bozulduğu ve hücre hasarı olduğu bilinmektedir.

Özellikle akut ve ağır sportif yüklenmelerin oksidatif hasarı tetikleyerek kas yaralanmalarına sebep olduğu ve radikallerin yorgunluğa sebep olduğu şeklinde çalışmalar devam etmektedir (Aslan ve ark., 1998; Cooper ve ark., 2002; Ji ve Leichtweis, 2006). Sportif yüklenmeler sırasında laktik asit birikmesi ile pH asidoza kayar. Hidrojen peroksit miktarının artması ile demir ferritin ve transferinden ayrılır ve reaktif oksijen partiküllerinin etkinlikleri kolaylaşır. Sağlıklı bir organizmada oksijen düzeyi ve antioksidanların zararsızlaştırma işlevi bir denge içindedir. Sportif yüklenmeler sırasında artan oksidanların Etkisi ile membran yapısındaki çok doymamış yağ asitleri zarar görmektedir (Akyüz ve ark., 1998). Sportif aktiviteler esnasında katekolamin hormonlarının salınımında artış vardır ve otooksidasyon serbest radikalleri üretir. Sportif yüklenmeyi takiben görülen kas hasarı nötrofil NADPH oksidazdan süperoksit salınımına neden olur. Bununla birlikte, sportif yüklenme esnasında ROT'nin en önemli kaynağı mitokondrial süperoksit üretimi olduğu ileri sürülmektedir (Aldemir, 1999; Cooper ve ark., 2002; Ji ve Leichtweis,2006). Sportif yüklenme sırasında metabolizmaya alınan oksijenin 15 kat arttırılması ve aktif kas hücrelerine kanın

yönlendirilmesiyle oksijen kullanımının bu aktif bölgelerde 10 kat ve üzerine çıkmasıyla beraber mitokondrial reaktif oksijen miktarının artması beklenen bir durumdur. Artan metabolik aktivite ile mitokondrial transfer sisteminde elektron sızıntısının artmasıyla, oksidatif strese, lipid peroksidasyonunda ve süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi serbest radikallerin üretiminde artış olur. Fakat, bununla beraber sportif yüklenmede serbest radikal üretimini arttıran alternatif bir mekanizma vardır ki, o da; iskemi-reperfüzyondur (Aldemir, 1999; Aslan ve ark., 1998; Cooper ve ark., 2002; Güzel-Atalay, 2001; Ji ve Leichtweis, 2006).

Sportif aktiviteye başlandığında kan akımı aktif iskelet kaslarına doğru yönlendirilir. Bu nedenlerle özellikle yoğun sportif aktiviteler bazı organlarda (böbrekler- splanknik bölge vb) hipoksiyaya neden olur. Bunun yanı sıra, yapılan sportif aktiviteler $VO_2\text{max}$ civarında yapılıyorsa, oksijen kaynakları gerekli enerji ihtiyacını karşılayamayacağından, kas lifleri de hipoksiyaya maruz kalacaktır. Bu iskemiye takiben reperfüzyon sonrasında süperoksit radikal üretiminde bir artma görülür. Bunun sonucunda ksantin oksidaz aktivitesinde artma görülür. Bunu takip eden mekanizmalar; sportif aktivitelerden sonraki birkaç saat içinde oksidatif stres oluşumuna neden olur ve bu sadece iskelet kaslarıyla sınırlı değildir. Yapılan bir çalışmada, insan ve hayvanlara ksantin oksidazı inhibe eden allopurinol verildiğinde oksidatif stresin azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışma dikkate alınırsa ksantin oksidazın sportif yüklenmelere bağlı serbest radikal üretiminde mitokondriden daha önemli olduğu düşünülebilir.

Sportif yüklenmeler esnasında diğer bir serbest radikal üretim mekanizması da hemoglobin ve miyoglobinden kaynaklanır. Hemoglobin ve miyoglobinin ootoksidasyonu sırasında serbest radikaller ortaya çıkar. Mitokondrial durumun aksine, hemoglobinlerden ROT üretimi, sportif yüklenmelere bağlı kapiller ve venöz kanda pO_2 'nin azalmasıyla artabilir (Cooper ve ark., 2002).

Bazı çalışmalar ROT üretiminde artışın; kaslardaki zirve acı azalmaya başladığında ve kas fonksiyonları baştaki değerlerine döndüğü zaman ortaya çıktığını belirterek, ROT üretimin kas hasarını başlatmaktan sorumlu olmadığını fakat toparlanmada aracı rol oynayabileceğini, ROT'nin dinlenim esnasında birçok fizyolojik işlemde önemli rol oynadığını bildirmişlerdir (Graeme ve ark., 2004; Vollaard ve ark., 2005).

2.12. Antioksidan Savunma Sistemleri

Oksijenli yaşamla birlikte aerobik organizmalar oksijen kaynaklı radikalleri oluşturmaya başlamışlardır. Bununla eş zamanlı olarak, serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Serbest radikallerin ve antioksidanların düzeyleri arasındaki hassas denge korunmadığı takdirde hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır (Yalçın, 1998). İnsan organizmasının sistemlerinde antioksidan kapasite ile oksijen tüketimi ve radikal üretim miktarı değerleri eşleşmektedir. Yüksek oksijen tüketimine sahip, karaciğer, beyin, böbrekler yüksek antioksidan enzim aktivitesine sahiptir. İskelet kasları da yüksek oksijen tüketimleri nedeniyle oldukça yüksek antioksidan kapasiteye sahiptir (Powers ve ark., 1999).

Antioksidanlar, hem direkt, hem de dolaylı olarak ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir. Vitamin C, E, A, beta-karoten, metallotionin, poliaminler, melatonin, NADPH, adenosin, koenzim Q-10, ürat, ubikinol, polifenoller, flavonoidler, fitoöstrojenler, sistein, homosistein, taurin, metionin, s-adenozil-L-metionin, resveratrol, nitroksidler, GSH, glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksid dismutaz, tioredoksin redüktaz, nitrikoksid sintaz, hem oksijenaz-L ve eozinofil peroksidaz bu gruba girer (Mercan, 2004). Yapılmış olan 170 epidemiyolojik çalışmadan 132'sinde antioksidan kaynakları olan meyve ve sebze tüketiminin kanseri önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir. Populasyonun % 20-30 kadarının az miktarda sebze veya meyve tükettiği ve bunların kansere yakalanma ihtimallerinin 2 kat fazla olduğu bilinmektedir (Tanakol, 1998).

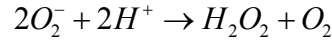
Antioksidanların ilk belirlenen etkileri zar yapısında bulunan lipidlerin peroksidasyona karşı korunması olmuştur. Bunun sonucu olarak, başlangıçta antioksidanlar lipid peroksidasyonunu engelleyen moleküller olarak tanımlanmışlardır. Günümüzde ise, antioksidanların tanımı lipidlerin yanı sıra proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlar gibi diğer hedef molekülleri koruyucu etkilerini de içerecek şekilde genişletilmiştir. Böylece, antioksidanlar hedef moleküllerdeki oksijen hasarını

engelleyen veya geciktiren maddeler olarak tanımlanmakta ve bu tanıma bağlı olarak antioksidanların etkileri farklı şekillerde olabilmektedir (Yalçın, 1998).

Yoğun veya çok uzun süreli kassal aktiviteler iskelet kas miyositlerindeki DNA, yağlar ve proteinlerde oksidatif hasara yol açabilir. Bu oksidatif strese karşı hücrelerde 2 temel antioksidan sistemi savunmaya geçer. Bunlar; süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, ve katalaz gibi enzimatik savunma sistemleri ve E vitamini, A vitamini, glutatyon gibi enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleridir (Finaud ve ark., 2006; Powers ve ark., 1999).

2.12.1.Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit radikale karşı devreye giren ilk savunma sistemidir. (SOD) enzimi aşağıdaki reaksiyonu katalizleyerek süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar, böylece hücre içindeki süperoksit radikali düzeylerini azaltır. Süperoksit radikali birçok yükseltgenme reaksiyonunda yan ürün olarak üretilir, ama olasılıkla büyük bir kısmı mitokondrideki elektron taşıma zincirinin bir hatası sonucunda ortaya çıkar. Fakat aerobik hücreler dismutasyon reaksiyonunu katalizleyerek $O_2^{\cdot -}$ ni temizleyen ve detoksifiye eden süperoksit dismutazları içerir (Montgomery ve ark., 2000; Powers ve ark., 1999).



SOD'nin insanlarda iki izoenzimi vardır. Bunlar, sitozolde bulunan dimerik yapıdaki bakır ve çinko içeren Cu, Zn-SOD ile mitokondrilerde bulunan tetramik yapıdaki Mn içeren MN-SOD'dir. Bu iki enzimden Cu, Zn-SOD siyanürle inhibe olurken, Mn-SOD siyanürden etkilenmez. SOD'nin fizyolojik görevi süperoksit radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Oksijen kullanımı yüksek olan dokularda SOD aktivitesi fazladır. Buna karşılık ekstraselüler sıvılarda SOD aktivitesi çok düşüktür. SOD izformlarının dağılımı dokudan dokuya değişiklik göstermektedir. İskelet kasında toplam SOD aktivitesinin % 15-35'i mitokondrilerde gerçekleşirken geri kalanı sitozolde gerçekleşir (Powers ve ark., 1999; Yalçın, 1998).

Oksidanlar (reaktif oksijen partiküller) tek elektron eksiklikleri nedeni ile başka moleküller ile kolayca elektron alış veriş yapabilenler (radikaller) ve elektron eksiklikleri olmadığı halde, başka moleküller ile radikallerden daha zayıf bir şekilde

bileşenler (non-radikaller) olmak üzere iki grupta toplanırlar. Moleküler oksijenin oksidatif fosforilasyon esnasında NADPH-oksidaz veya ksantin-oksidaz gibi enzimlerin katalizörlüğünde bir elektron indirgenmesi sonucunda süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) oluşur (Altıntaş, 2006). İki elektron alması ile de peroksit anyonu (O_2^{2-}) oluşur (Deby ve Pincemail, 1988). Süperoksit, organik çözücülerde kuvvetli bir baz ve nükleofildir. Sulu solüsyonlarda ise aşırı hidratedir. Sulu solüsyonlardaki süperoksitin orta derecede kimyasal aktivitesine rağmen, kimyasal ya da enzimatik yolla süperoksit üretiminin biyolojik sistemlerde önemli derecede hasar yaptığı gözlenmiştir (Lunec ve Blake, 1990). H_2O_2 , kaynama noktası $150^\circ C$ olan donuk mavi renkli, kovalent, visköz likittir. Su ile kolayca karışabilen ve antibakteriyel özellikleri bulunan H_2O_2 , aerobik hücrelerin çoğunda oluşmaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 1989a; Halliwell, 1991). Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden 2 elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit molekülünün, 2 hidrojen atomu ile birleşmesiyle H_2O_2 meydana gelir. H_2O_2 membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır. Ancak, biyolojik sistemlerde H_2O_2 'in asıl üretimi süperoksidin dismutasyonu ile olur. İki süperoksid molekülü iki proton alarak H_2O_2 ve moleküler oksijeni oluştururlar. Reaksiyon sonucu radikal olmayan ürünler oluştuğundan bu bir dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir. Bu dismutasyon ya spontandır veya süperoksit dismutaz (SOD) tarafından katalizlenir (Akkuş, 1995). SOD aktivitesi sonucu ortaya çıkan H_2O_2 , katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleriyle su ve oksijene çevrilir (Hochs ve Utley, 1968; Kavas, 1989).

Stabil bir molekül olan DNA'da lipidler, karbonhidratlar ve proteinler gibi spontan kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir (Burçak ve Andican, 2004). İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 10^3 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür (Halliwell ve Gutteridge, 1999). DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, çok düşük düzeylerde hasar, sağlıklı bireylerde de saptanmaktadır (Burçak ve Andican, 2004). DNA'da oksidatif hasara neden olan iyonize edici radyasyon, yüksek oksijen konsantrasyonu, otooksidasyona uğrayan kimyasallar (dopamin, adrenalin... gibi), ksantin oksidaz ve substratları ve TNF- α (Burçak ve Andican, 2004), DNA'yı etkilemekte ve hücrede mutasyon ve ölüme yol açmaktadır (Kavas, 1989). DNA hasarının önemli olabilmesi için yere spesifik, yüksek duyarlılık, zincir kırıklarına yol açacak şekilde olması veya replikasyon oluşmadan önce tamir sistemlerinin uzaklaşması

ve mutasyonlara yol açması gerekir (Cheeseman ve Slater 1993). Antioksidanlar serbest radikallerin oluşumunu önleyerek veya zincir kırarak görev yaparlar. Birinci kategoride metal şelatörler, SOD, CAT ve GSH-Px vardır. İkinci kategoride lipit solubl, zincir kıran ajanlar; alfa tokoferol, ubikinon, retinoik asit, beta karoten ile glutatyon, urat gibi suda eriyen maddeler vardır (Basaga, 1990; Halliwell ve Gutteridge, 1989b; Michiels ve ark., 1994).

SOD enzimi, iki molekül süperoksit radikalini ($O_2^{\cdot-}$) dismutasyona uğratarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijen oluşturur (Feeney ve Berman, 1976; Lavelle ve ark., 1973). Süperoksit dismutaz enziminin aerobik şartlarda yaşamı sağlamak için gerekli olduğu gösterilmiştir (Michiels ve ark., 1994). Aynı kinetik özelliğe sahip üç farklı SOD enzimi tarif edilmiştir. Biri prokaryotlarda bulunan aktif bölgesinde demir içeren, diğeri prokaryot ve ökaryot hücrelerin mitokondrisinde manganez içeren, üçüncüsü ise ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında Cu ve Zn içerendir (Harris, 1992; Michiels ve ark., 1994). Bir de klasik sitozolik Cu/Zn SOD'dan immunolojik olarak farklı olan ekstrasellüler Cu/Zn SOD tarif edilmiştir. Bu enzim serbest oksijen radikallerine karşı savunmada ilk basamak olabilir ve hücreler veya organizmalar oksidatif strese maruz kaldıklarında hızla indüklenebilir (Michiels ve ark., 1994). SOD tam anlamıyla detoksifiye edici bir enzim değildir. Çünkü ürünü olan H_2O_2 toksik bir ajandır. Ama $O_2^{\cdot-}$ 'in dismutasyonuna giden enzimatik yolun ilk basamağıdır. İkinci basamak katalaza dayanır ve bu enzim de H_2O_2 'in suya dönüşmesini sağlar (Asayama ve ark., 1991). İnsan Mn-SOD enzimi homotetramerik bir molekül olup her bir alt ünitesi 222 amino asitten oluşmaktadır. Mn-SOD geninin fiziksel yapısı 5 ekson ve 4 intron içermektedir. Genin nükleotid dizisi toplam 977 baz çiftinden oluşmaktadır (Tablo 6).

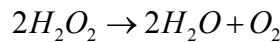
İnsan-fare hibritleriyle yapılan analizlerde bu enzimin geninin 6. kromozomda olduğu bulundu (Creagan ve ark., 1973). Daha sonra floresan insutu hibridizasyon ve somatik hücre hibrit haritalaması kullanılarak genin 6q25 sublokalizasyonuna sahip olduğu belirlenmiştir (Church ve ark., 1992).

Tablo 6. Mn-SOD Geninin Toplam Nükleotid Dizisi. C: sitozin, A: adenin, G: guanin, T: timin. Tablo Genbank'tan alıntılanmıştır. (Gen bankası nükleotid sekansı erişim numarası: M36693)

1 gcgggaggcg caggagcggc actcgtggct gtgggtggctt cggcagcggc ttcagcagat
61 cggcggcatc agcggtagca ccagcactag cagcatgttg agccgggcag tgtgcggcac
121 cagcaggcag ctggctccgg ctttggggta tctgggctcc aggcagaage acagcctccc
181 cgacctgcc tacgactacg gcgcctgga acctcacatc aacgcgcaga tcatgcagct
241 gcaccacagc aagcaccacg cggcctacgt gaacaacctg aacgtcacg aggagaagta
301 ccaggaggcg ttggccaagg gagatgttac agccagaca gctcttcagc ctgcactgaa
361 gttcaatggt ggtggcata tcaatcatag cattttctgg acaaacctca gccctaacgg
421 tggaggagaa cccaaagggg agttgctgga agccatcaaa cgtgactttg gttcctttga
481 caagtttaag gagaagctga cggctgcac ttttgggtgc caaggctcag gttgggggtg
541 gcttggttc aataaggaac ggggacactt acaaattgct gcttgccaa atcaggatcc
601 actgcaagga acaacaggcc ttattccact gctggggatt gatgtgtggg agcacgctta
661 ctaccttcag tataaaaatg tcaggcctga ttatctaaaa gctatttga atgtaatcaa
721 ctgggagaat gtaactgaaa gatacatggc ttgcaaaaag taaaccacga tcgttatgct
781 gagtatgta agctctttat gactgtttt gtagtggtat agagtactgc agaatacagt
841 aagctgctct attgtagcat ttcttgatgt tgettagtca cttatttcat aaacaactta
901 atgttctgaa taattttta ctaaacattt tgttattggg caagtgattg aaaatagtaa
961 atgctttgtg tgattg

2.12.2.Katalaz (CAT)

Katalaz enzimi hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalayan reaksiyonu katalizler. Hidrojen peroksit toksik bir maddedir, fakat peroksiti suya ve moleküler O₂'ye parçalayan bir enzim olan katalazın aktivitesiyle konsantrasyonu çok düşük tutulmaktadır.

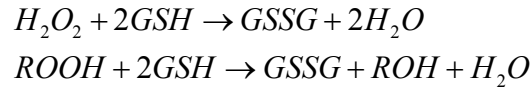


Enzim peroksizomlarda yerleşmiştir, yapısında dört tane hem grubu bulunur. Peroksidaz aktivitesi de vardır ve hidrojen peroksit gibi küçük moleküllere etki eder, lipid hidroperoksitlerine etki etmez (Montgomery ve ark., 2000; Yalçın, 1998). SOD ve GPx gibi, katalaz aktivitesinin en yüksek olarak görüldüğü kaslar yüksek oksidatif

kapasiteye sahip Tip I kasları ve en düşük aktiviteye sahip olduğu kaslar da yüksek oranda Tip II lifleri içeren kaslardır (Powers ve ark., 1999).

2.12.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH- Px)

Sitozolde yerleşik bir enzimdir, tetramer yapısındadır, dört selenyum atomu içerir. GSH-Px aşağıdaki reaksiyonları katalizleyerek, hidrojen peroksitin ve organik hidroperoksitlerin (ROOH) indirgenmesini sağlar.



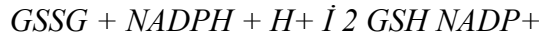
Birçok memeli hücre tipinde bulunan katalaz (CAT) çok farklı konsantrasyonlarda bulunur. Enzim böbrek ve karaciğerin peroksizomları (mikrocisimleri) gibi subsellüler organellerde veya diğer hücre çeşitlerinde bulunan mikroperoksizomlar gibi daha küçük organellerde yerleşirler. Karaciğer, böbrek gibi yüksek katalaz içeriği olan organlarda düşük H_2O_2 konsantrasyonu, düşük katalaz içeriği olan kalp, beyin gibi dokularda daha fazla H_2O_2 konsantrasyonu vardır. Enzim aktif bölgesinde katalitik aktivitesinden sorumlu bir hem grubu içerir (Altan ve ark., 1985). Katalaz yaklaşık 240,000 dalton molekül ağırlığına sahiptir. Belirlenen 4 subünite ve her birinde protoporfirin halkası ve merkezde Fe atomu bulunur. H_2O_2 iki adet H_2O ve O_2 'e dönüştürülür. SOD da olduğu gibi CAT'da hücre veya organizmaların oksidatif strese maruz kaldığı bazı durumlarda indüklenebilir (Metin ve ark., 2002). Tüm aerobik hücrelerde bulunan katalaz enzimi tetramerik hemoproteindir. Memelilerde en yüksek miktarda bulunduğu dokular karaciğer, böbrek ve eritrosit iken, en düşük miktarda konnektif dokularda bulunur. Enzimi kodlayan gen 11p13'de yerleşiktir ve fiziksel yapısı 13 ekzondan oluşmaktadır (Quan ve ark., 1986). 34 kb uzunluğundaki katalaz geninin nükleotid dizisi, toplam 2306 baz çiftinden oluşmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. CAT Geninin Toplam Nükleotid Dizisi. C: sitozin, A: adenin, G: guanin, T: timin. Tablo Genbank'tan alıntılanmıştır (Gen bankası nükleotid sekansı erişim numarası: 001752)

1 ggcaacaggc agatttgcct gctgagggtg gagaccacg agccgaggcc tctgcagtg
61 ttctgcacag caaaccgcac gctatggctg acagccggga tcccgccagc gaccagatgc
121 agcactggaa ggagcagcgg gccgcgcaga aagctgatgt cctgaccact ggagctggta
181 acccagtagg agacaaactt aatgttatta cagtagggcc ccgtggggccc cttctgttc
241 aggatgtggt ttctactgat gaaatggctc attttgaccg agagagaatt cctgagagag
301 ttgtcatgc taaaggagca ggggcctttg gctactttga ggtcacacat gacattacca
361 aatactccaa ggcaaaggta ttgagcata ttggaaagaa gactcccatc gcagttcgg
421 tctccactgt tcttgagaa tcgggttcag ctgacacagt tcgggaccct cgtgggtttg
481 cagtgaatt ttacacagaa gatggttaact gggatctcgt tggaaataac accccattt
541 tcttcacag ggatcccata ttgttccat cttttatcca cagccaaaag agaaatcctc
601 agacacatct gaaggatccg gacatggtct gggacttctg gacctacgt cctgagtctc
661 tgcacaggt ttctttcttg ttcatgac gggggattcc agatggacat cggcacatga
721 atggatatgg atcacatact tcaagctgg ttaatgcaa tggggaggca gttattgca
781 aattccatta taagactgac cagggcacaa aaacaccttc tgtgaagat gcggcgagac
841 tttccagga agatcctgac tatggcatcc gggatctttt taacgccatt gccacaggaa
901 agtaccctc ctggactttt tacatccagg tcatgacatt taatcaggca gaaactttc
961 catttaatcc attcagctc accaagggtt ggctcaciaa ggactaccct ctcacccag
1021 ttggtaaact ggtcttaaac cggaaatccag ttaattactt tctgagggtt gaacagatag
1081 ccttcgaccc aagcaacatg ccacctggca ttgaggccag tctgacaaa atgcttcagg
1141 gccgctttt tgctatcct gacactcacc gccatcgctt gggacccaat tatcttcata
1201 tacctgtgaa ctgtccctac cgtgctcgag tggccaacta ccagcgtgac ggcccgatgt
1261 gcatgcagga caatcagggt ggtgctccaa attactacc caacagctt ggtgctcgg
1321 aacaacagcc ttctgccctg gagcacagca tccaatatc tggagaagt cggagattca
1381 aactgccaa tgatgataac gttactcagg tgcgggcatt ctatgtgaac gtgctgaatg
1441 aggaacagag gaaacgtctg tgtgagaaca ttgccggcca cctgaaggat gcacaaattt
1501 tcatccagaa gaaagcggtc aagaacttca ctgagggtcca cctgactac gggagccaca
1561 tccaggctct tctggacaag tacaatgctg agaagcctaa gaatgctgatt cacacctttg
1621 tgcagtccgg atctcactt ggcgcaaggg agaaggcaaa tctgtgaggc cggggccctg
1681 cactgtgca gcgaagctta gcgttcaccc gtgtaaccg ctcactactg gatgaagatt
1741 ctctgtgct agatgtgcaa atgcaagcta gtggttcaa aatagagaat ccactttct
1801 atagcagatt gtgtaacaat tttaagtcta tttcccagg ggaaaatgaa ggttaggatt
1861 taacagtcat taaaaaaaa aatttgttt gacggatgat tggattatc atttaaatg
1921 attagaaggc aagtttctag ctgaaatat gattttattt gacaaaattt gttgaaatta
1981 tgtatgttta catatcacct catggcctat tatattaaaa tatggctata aatatataaa
2041 aagaaaagat aaagatgac tactcagaaa tttttattt tctaagggtc tcataggaaa
2101 agtacattta atacagcagt gtcatcagaa gataacttga gcaccgtcat ggcttaattg
2161 ttattcctga taataattga tcaattcat tttttcact ggagttacat taatgttaat
2221 tcagcactga ttcacaaca gatcaatttg taattgctta catttttaca ataaataatc
2281 tgtacgtaag aacaaaaaaaa aaaaa

GSH-Px'in iki substratı vardır. Substratlarından biri olan peroksitler alkolle indirgenirken, diğer substrat olan glutatyon (GSH) yükseltgenir. Oluşan yükseltgenmiş glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz enziminin katalizlediği bir başka reaksiyon ile tekrar indirgenmiş glutatyona dönüşür. Glutatyonun okside formu (GSSG) disülfüt

bağıyla bağlanmış iki glutatyon molekülü içerir. Bu tepkimeyi glutatyon peroksidaz katalizler (Nelson ve ark., 2005; Powers ve ark., 1999; Yalçın, 1998).



Yapısı ve fonksiyonları çok yakın zamanda aydınlatılabilmiş olan bir diğer GSH-Px, “fosfolipit-hidroperoksit glutatyon peroksidaz” enzimidir. Bu enzim de selenyum içerir, ancak monomerik yapıdadır. Zar yapısındaki fosfolipit hidroperoksitlerini alkollere indirgeyerek özellikle E vitamininin yetersiz olduğu durumlarda peroksidasyona karşı korunma sağlar.



Glutatyon peroksidaz Tip I liflerinde en yüksek aktivitelerini gösterirler ve hücre içindeki aktiviteleri % 45 sitozol, % 55 mitokondride gerçekleşir (Powers ve ark., 1999; Yalçın, 1998).

GSH-Px hidroksi peroksitlerin indirgenmesinden sorumlu, molekül ağırlığı yaklaşık 85,000 dalton olan, tetramerik ve 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. GSH-Px aşağıdaki reaksiyonları katalizler. GSH-Px’in fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında oluşan serbest radikal peroksidasyonundan fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. GSH-Px aktivitesi düşük olan makrofajlarda zimosanla başlatılan solunum patlamasını takiben, hidrojen peroksit salınımının arttığı gösterilmiştir. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesinde azalma, hidrojen peroksitin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (Gaetani ve ark., 1989; Pehrson, 1985). GSH-Px, karaciğerde yüksek aktivitede, kalp, akciğer ve beyinde orta aktivitede, kaslarda düşük aktivitede bulunmuştur (Halliwell, 1991; Halliwell ve Gutteridge, 1989b).

Moleküler ağırlığı 88 kilo dalton’dur (Özkan, 2000). Yükseltgenmiş glutatyonu indirgenmiş hale çeviren 2 subüniteden oluşmuş bir dimerdir. Her bir subünit 3 tane yapısal alan içerir: NADPH bağlayan alan, FAD bağlayan alan ve ara yüz alan olmak üzere. Glutatyon peroksidaz enziminin 4 tipi bulunmaktadır. Ekstraselüler glutatyon

peroksidaz olarak adlandırılan GSH-Px1, başlıca plazmada bulunmaktadır. Glutatyon peroksidaz 1 enzimi aktivitesini sitosolde gösterirken geri kalan aktivitesini ise mitokondride göstermektedir. En önemli antioksidan enzimlerden biridir. Enzimi kodlayan gen 3p13-q12 yerleşiktir ve fiziksel yapısı farede 5.2 kb uzunluğunda, 2 ekzon ve 1 introndan oluşurken (Chambers ve ark., 1986; Gilbert ve Liang, 1998). İnsanda ise 1733 nükleotitten oluşan 2 ekzonlu bir yapıya sahiptir (Ishida ve ark., 1987). Memelilerde selenosistein rezidüsü içermekte olan enzim 201 aminoasitten oluşmaktadır. Genin nükleotid dizisi toplam 1733 baz çiftinden oluşmaktadır (Tablo 8).

Tablo 8. GSH-Px 1 Geninin Toplam Nükleotid Dizisi. C: sitozin, A: adenin, G: guanin, T: timin. Tablo Genbank'tan alıntılanmıştır (Gen bankası nükleotid sekansı erişim numarası: Y00483)

```

1 aaactagatc cctctgctgt cccctgcact gccgtaaca tggcacagca gagcagggtt
61 gtttgtgcac gggcagctcc tgcagctgct gccgtcgccc accagcctcc tatgccaac
121 cccacatcct aactcaggaa cctctgagaa aaaacggagc cctcaggggg cccagccttg
181 gaagggtaac tggaccgctg ccgcctgggt gccctgggcca gaccagacat gccctgctgt
241 ccttcgggct taggaggagc acgcgtcccg ctgcgcgca ctctccagcc ttctctggc
301 tgaggagggg ccgagcctcc ggtaggggcg gggccggatg aggccggacc tcaggcccg
361 aaaactgcct gtgccacgtg acccgccgcc ggccagttaa aaggaggcgc ctgctggcct
421 ccccttacag tgcttgctg gggcgtccg ctggctctt ggacaattgc gccatgtgtg
481 ctgctgggct agcggcgggc gggcccgagt cgggttatgc ctctcggcg cggcgttg
541 ccggcgggga gcctgtgagc ctgggctccc tgcggggcaa ggtactactt atcgagaatg
601 tggcgccct ctgaggcacc acggtcggg actacacca gatgaacgag ctgcagcggc
661 gccctggacc ccggggcctg gtggtgctcg gcttcccggt caaccagttt gggcatcagg
721 tgcggcgggc ggagcgggac gggacggggg cggacgtgca gtagtggctg gggcgccgg
781 cgggtgtgtg gtgggtgctg cggctccatg cgcggagagt ctggctactc tctgtttcc
841 ttctgttg tcgtagctgc tgaattcct ctccgccctt gggattgcgc atggagggaa
901 aaatcccggt gactcataga aaatcctccc tgtttgtgt tagaacgttt ctctctct
961 ctgaccccg ggttctagct gcccttctct cctgtaggag aacgccaaga acgaagagat
1021 tctgaattcc ctcaagtacg tccggcctgg tgggtgggtt gagcccaact tcatgcttt
1081 cgagaagtgc gaggtgaacg gtgcgggggc gcaccctctc ttgccttcc tgcgggagc
1141 cctgccagct cccagcgacg acgccaccgc gcttatgacc gacccaagc tcatcacctg
1201 gtctccggtg tgcgcaacg atgttcctg gaactttgag aagtctctgg tgggccctga
1261 cgggtgtgcc ctacgcaggt acagccggcg ctccagacc attgacatcg agcctgacat
1321 cgaagccctg ctgtctcaag ggcccagctg tgcctagggc gccctccta ccccggtgc
1381 ttggcagttg cagtgtgct gtctcggggg ggttttcatc tatgagggtg ttctcttaa
1441 acctacgagg gaggaacacc ttgatcttac agaaaatacc acctcgagat ggggtgctgt
1501 cctgttgatc ccagtctctg ccagaccaag gctagtttcc ccactaataa agtgccgggt
1561 gtcagcagac tgtgttatg tctgtgtca ttgtcattg ggaattctt ttctttctt
1621 tttttttt ttttttgag acggagttt ttgctctatt gccaggctt gagtgcagt
1681 gcgcaatcta ggctcactgc aagctccgcc tcccggttc agcatttctg cta

```

2.13.Antioksidan Etki Çeşitleri

1. Reaktif oksijen türlerinin enzimsel reaksiyonlar aracılığıyla veya doğrudan temizlenmesi,
2. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunun baskılama yoluyla engellenmesi,
3. Metal iyonlarının bağlanması ve böylece radikal oluşum reaksiyonlarının engellenmesi,
4. Hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri veya temizlenmesi (Yalçın, 1998).

Normal şartlar altında canlılarda metabolizma esnasında, sürekli olarak farklı reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller oluşmaktadır. Bu serbest radikaller memelilerin iskelet kasında, kasın kontraktıl fonksiyonunda tahribat ve hücrel bileşiklerin modifikasyonu ile ilişkili olarak bir dizi rahatsızlığa neden olmakta (Hollender ve ark., 1999) ve hücrelerde hasarlara yol açmaktadırlar. Kas hücreleri bir savunma stratejisi olarak zararlı reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırmak için antioksidanları artırabilme yeteneğindedir. Kasların oksidatif kapasitesinin gelişmesi, aynı zamanda uzun süreli kasılma performansında da gelişmeye yol açar. Kasların oksidatif kapasitesinin artması mitokondri volümünü de artıracaktır. Mitokondriyal volümdeki artış şiddetli egzersizler sırasında laktat üretimini azaltacaktır. Artmış bir oksidatif kapasite, artan bir solunum sırasında oluşan reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırmak için gelişmiş bir antioksidan savunmayı tamamlamış olacaktır (Vincent ve ark., 2000).

Vücutta antioksidanlar oluşturularak, reaktif oksijen türlerinin (ROS) meydana getirdikleri hasarlar azaltılmakta veya önlenmektedir (Sen, 1995; Yu, 1994; Ji, 1995; Powers ve ark., 1999). Hücre membran lipidlerinin oksidasyonu sonucunda lipid peroksidasyonu oluşmaktadır. Lipit peroksidasyonun göstergesi ise malondialdehit (MDA) tir (Clarkson ve ark., 2000; Akkuş, 1995; Cheeseman ve ark., 1993; Sen, 1995). Artan lipit peroksidasyonu, hücrelerin enzim aktivitesinde, iyon kanalları ve membran bağ reseptör fonksiyonlarında bir azalmaya neden olabilir. Bunun fizyolojik açıdan önemi büyüktür. Çünkü kas hücrelerinde oluşabilecek bir hasar, yorgunluğun erken başlaması, güç geliştirme hızında azalma, maksimal kas kasılmasını da içine alan kontraksiyon yetersizliği ile ilişkilidir. Hücreleri bu hasardan korumanın biyolojik önemi vardır (Vincent ve ark., 2000). Dayanıklılık antrenmanları oksijen tüketimini artırmakta,

ancak egzersiz programlarını takiben lipid preoksidasyonu azalmaktadır. Miyazaki ve ark. dayanıklılık antrenmanlarını takiben lipid peroksidasyonunun azaldığını (Miyazaki ve ark., 2001), Vincent ve ark. ise yorucu bir egzersizi takiben oluşturdukları kontrol gurubuna göre antrenmanlı gupta lipid peroksidasyonunun % 30 daha az olduğunu tesbit ettiler (Vincent ve ark., 2000). Wozniak ve ark. antrenman yaptırdıkları gurupta antrenmanın onuncu gününü takiben TBARS konsantrasyonlarında önemli azalmalar saptadılar (Wozniak ve ark., 2001c). Bu durum egzersizlerin antioksidan düzeyi artırarak, koruyucu bir etkiye neden olması ile açıklanabilir. Nitekim Demirel ve ark.nın on hafta boyunca antrenman yaptırdıkları ratların myokardında lipid peroksidasyonunun kontrol gurubuna göre daha düşük olduğunu göstererek elde ettikleri bulgular egzersizlerin lipid peroksidasyonuna karşı bir koruma sağladığı hipotezini desteklemektedir (Demirel ve ark., 1998).

Primer antioksidan sistemleri genellikle intrasellüler olmakla birlikte bazı antioksidan korunma mekanizmaları ekstrasellülerdir. Demir taşıyıcı protein olan transferin, laktoferrin plazma ve diğer vücut sıvılarında demiri bağlayarak oksidatif hasarı önlemektedirler. Antioksidan savunma sistemleri, büyük ölçüde diyetle alınan vitamin ve minerallerle desteklenmektedir. Jamaika’da yapılan çalışmalar göstermiştir ki; kwashiorkor’lu çocuklardaki bozukluklar yalnızca protein alım eksikliğine bağlı olmayıp, aynı zamanda yetersiz antioksidan alımı, yetersiz transferin sentezi ve dolayısıyla plazmadaki serbest demirin oksidatif Etkisi ile ilgilidir (Tanakol, 1998).

2.14.Enzim Aktivitesi

Çeşitli hayvan ve insanların farklı dokularında, antioksidan enzimlerin düzeyi akut yüklenmelerden sonra ve antrenmanda değişiklik gösterir. Akut yüklenmeler kanda SOD, GSH-Px ve GR aktivitesini faaliyete geçirir (Baskın ve ark., 1997; Somani ve ark., 1995; Yağı, 1994). Bununla birlikte, antrenman; farelerde SOD, CAT ve GSH-Px aktivitesini arttırır (Somani ve ark., 1995). Bunun aksine, insanlarda CAT ve GSHPx aktivitesinde bir değişiklik gözlenmemiştir (Ji ve ark., 1993). Kalpte, antioksidan sistem düzeyi akut yüklenmeler ve antrenman tarafından etkilenir. Akut yüklenmelerden sonra, Mn-SOD, CAT, GSH-Px ve GR aktiviteleri artar (Somani ve ark., 1995). Antrenmandan sonra, enzim aktiviteleri çok fazla değişmez.

Karaciğerde antrenmanlardan sonra, Cu, Zn-SOD ve CAT aktivitesi artar. Karaciğerdeki GSH-Px aktivitesi hem akut yüklenmelerde hem de antrenmanlarla artar. Akciğerde ise antrenmana bağlı CAT ve GSH-Px aktivitesi artışında anlamlı bir değişiklik bildirilmemiştir. Akut yüklenmeler, kaslarda, SOD, CAT, GSH-Px ve GR aktivitelerini arttırır. Düzenli antrenman CAT ve GSH-Px aktivitesini etkilemez. Antrenmanlardan sonra SOD ve GR aktivitesi kesin değildir (Baskın ve ark., 1997).

Yüksek irtifa şartları organizma fonksiyonlarında değişimlere neden olur. Solunan havadaki düşük oksijen konsantrasyonu, düşük ısı ve uzun süre ultraviole ışınlarla maruz kalmak bu değişikliklere sebep olur. Derin solunum hareketleri, kalp atım sayısının artması, dolaşan eritrositlerin sayısındaki ve hemoglobin konsantrasyonundaki artış, yüksek irtifa şartlarına aklimatizasyonun etkileridir. Bu etkileri nedeniyle hipoksik ortama çıkış profesyonel sporcular için, bir antrenman programı olarak kullanılmaktadır (Covas ve ark., 2005).

Bu çalışmada, yüksek irtifada kamp yapan dağcılarda çeşitli metotlarla kan antioksidan enzim düzeyleri ve oksidatif hasarın göstergesi olarak plazma MDA düzeylerinin incelenerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması ve ayrıca antioksidan enzimlerin genotipik aktivitelerine moleküler düzeyde bakılması planlandı.

Amacımız, plazma MDA düzeyinin ve kan antioksidan enzim aktivitelerinin ölçülerek bunların yüksek irtifa antrenmanının oksidatif stres üzerine etkisini araştırmaktır. Ayrıca, antioksidan enzimlerin gen polimorfizmine ve yüksek irtifada kamp yapan dağcılarda sağlıklı kontrol gruplarında antioksidan enzimlerin genotipik aktivitelerine moleküler düzeyde bakılması planlanmıştır.

PCR sisteminin laboratuvarımıza yerleşmesiyle moleküler genetik analizlerle gen mutasyon tespiti ve polimorfizmle ilgili çeşitli çalışmalar ve farklı yöntemlerin denenmesinde önemli faydalar sağlanacaktır. Polimorfizmler insan genetik araştırmalarında anahtar bir fonksiyon üstlenmiştir.

Bir genin farklı kalıtım kalıplarının öngörülebilmesi veya genomun farklı segmentlerinin birbirinden ayırt edilebilmesi önemli bir konudur. Bu açıdan şu anda DNA polimorfizm çalışmalarında ve bulunan polimorfizm sayısında bir patlama yaşanmaktadır. Polimorfizm bu açıdan bir genetik marker gibi görev yapmaktadır. Böylece polimorfizmler şu alanlarda kullanıma girmiştir: ebeveynlik testi, suçluların

tanımlanması, organ transplantasyonları için doku tiplemesi, yetişkin bireylerin diyabet ve kanser gibi, toplumda sık görülen hastalıklara yatkınlıklarının düşük veya yüksek risk tarzında belirlenmesi, genetik hastalıklarının heterozigot taşıyıcılarının tespiti, bir kromozomun özel bir bölgesindeki bir genin bağlantı analizi ile haritalanması.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denekler

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bölümünde öğrenim gören 20–25 yaşları arasında olan düzenli egzersiz yapan 10 sporcu ve düzensiz spor yapan 10 sedanter ve spor yapmayan 10 sedanter kontrol olmak üzere toplam 30 denekten oluşan 3 grup katılmıştır. Sporcu gruptaki denekler en az 5 yıldır düzenli olarak spor yapmaktaydı. Sedanter grup ise son 2 yıldır düzenli olarak herhangi bir antrenman programına katılmayan kişilerden oluşturuldu. Herhangi bir klinik şikayeti ve bulgusu olmayan bu deneklere deney hakkında bilgi verilmiş; çalışma hakkında bilgi içeren ve Helsinki Bildirgesine göre hazırlanmış gönüllü olur formu imzalatılmıştır. Çalışmaya katılan sporcu grubunun yaş ortalaması 24.23 ± 4.50 yıl, sedanter grubun yaş ortalaması da 22.17 ± 1.77 yıl idi. Deneklerin hiç birisi düzenli olarak antioksidan kullanmamaktaydı.

3.2. Sportif Yüklenme Protokolü

Bu çalışmada sportif yüklenmelere bağlı oksidatif stresi belirlemek için yüksek irtifada sportif yüklenme öncesi ve sonrası MDA, GSH-Px, CAT ve SOD değerleri incelenmiştir. Dinlenme sezonundaki sporcular yaklaşık 1-2 ay aktif ve düzenli antrenmanlardan uzak kalmaktadır. Bu periyod sonrasında yeniden yoğun yüklenmelere başlayan sporcularda sportif yüklenmelerin oksidatif stresi ne kadar etkilediğini belirlemek için, dinlenme sezonu sonrasında yapılan sportif yüklenmelere karşı akut tepki incelenmiştir. MDA ve GSH-Px, CAT SOD değerleri oksidatif stresi ölçmek için kullanılmıştır. Özellikle aerobik sportif yüklenmeler esnasında mitokondrilerdeki elektron sızıntısının artmasıyla oksidatif stresin de sportif yüklenmeye bağlı olarak artacağı ileri sürülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda sportif yüklenme programı olarak aerobik içerikli bir yüklenme seçilmiştir. Bunun için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bölümünde öğrenim gören 20–25 yaşları arasında olan 20 deneğe 10 günlük yüksek irtifa (2800m. yükseklikte Nemrut Dağı) kampı yaptırıldı. Denekler; Nemrut Dağında 2800m. yükseklikte antrenmana tabi tutulan düzenli egzersiz yapan sporcu (10 kişi) ve düzensiz spor yapan 10 sedanter ve sedanter kontrol (10 kişi) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Sporculara 2800m.yükseklikte (Nemrut Dağı) kuvvet ve

dayanıklılığa yönelik günlük antrenman programları 60'ar dk'lık günde 2 defa 10 gün boyunca uygulandı. Sedanter kontrol grubuna egzersiz yaptırılmadı.

3.3. Antrenman Protokolü

Düzenli antrenmanların sporcularda sportif yüklenmelere bağlı oksidatif stresi azaltacağı yönünde birçok çalışma bulunmaktadır. Bununla beraber düzenli fiziksel aktivite uygulamaları bırakıldığında sportif yüklenmelere karşı antrenmanlarla geliştirilmiş antioksidan savunma sisteminde de geriye dönüş gerçekleşir. Geçiş dönemi sonrasında yapılan antrenmanlarla sporcuların fiziksel ve fizyolojik değerleri yeniden geliştirilir. Bu çalışmada; yüksek irtifada düzenli ve düzensiz egzersiz yapan sporcularda egzersiz öncesi ve sonrasında oksidatif stres durumları belirlenmeye çalışılmıştır. 10 gün boyunca kuvvet ve dayanıklılığa yönelik günlük antrenman programları yapıldı. Uzun süreli koşularda yüklenme şiddeti %30-50 aralığında orta şiddette uygulandı. Sedanter kontrol grubuna egzersiz yaptırılmadı. Sporcuların uyguladıkları antrenman programı aşağıda yer almaktadır (Tablo 9).

Tablo 9. On (10) Günlük Antrenman Programı.

GÜN	ANT. NO	KAPSAM	SAAT	SÜRE (saat)
1	1	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	08:00	1
	2	Tırmanış	16:00	1
2	3	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	08:00	1
	4	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	16:00	1
3	5	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	08:00	1
	6	Tırmanış	16:00	1
4	7	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	08:00	1
	8	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	16:00	1
5	9	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	08:00	1
	10	Tırmanış	16:00	1
6	11	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	08:00	1
	12	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	16:00	1
7	13	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	08:00	1
	14	Tırmanış	16:00	1
8	15	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	08:00	1
	16	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	16:00	1
9	17	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	08:00	1
	18	Tırmanış	16:00	1
10	19	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	08:00	1
	20	Genel kondisyon (Uzun süreli koşular)	16:00	1

Deneklerin kan örnekleri; egzersizden hemen önce ve hemen sonra, yüksek irtifaya çıkmadan önce (Van seviyesinde, 1727m.) ve yüksek irtifada 1., 5. ve 10. gününde antrenmandan 6 saat sonrasında (Nemrut Dağı, 2800m.) alındı.

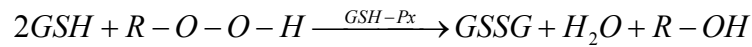
Çalışmamız kan antioksidan enzim düzeyleri (GSH-Px, SOD ve CAT), kan GSH ve plazma MDA düzeylerinin biyokimyasal olarak analizlerinin yapıldığı ve sonrasında GSH-Px1, Mn-SOD ve CAT enzimlerinin genotip aktivitelerinin moleküler düzeyde bakıldığı iki aşamadan oluşmaktadır. Çalışmamızda ki analizler Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında ve ilgili uzmanların değerlendirmeleriyle yapıldı. Biyokimyasal analizler yapılırken düzenli egzersiz yapan, sedanter ve sedanter kontrol gruplarını oluşturan bireylerin antekübital veninden kan örnekleri heparinli ve EDTA'lı deney tüplerine alınarak en kısa zamanda laboratuvara getirildi. EDTA'lı deney tüplerindeki tam kan -20°C'de saklandı. Heparinli tüplerdeki kanlar 2500 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrılmıştır. Plazması ayrılmış kanlar daha sonra serum fizyolojik ile 3 defa yıkandı ve çalışılmak üzere -20°C'de muhafaza edildi.

Ayrıca moleküler incelemeler için de bireylerin antekübital veninden daha önceden hazırlanmış EDTA'lı tüplere 2 ml kan alındı. Gruplardan alınan kan örnekleri +4 °C'de saklanarak tüm grubun tam kanından DNA örnekleri izole edildi.

3.4. Biyokimyasal Analizlerde Kullanılan Yöntem ve Metodlar

Eritrosit GSH-Px Aktivitesinin Ölçümü

Eritrosit GSH-Px aktivitesi ölçümü için Beutler metodu kullanılmıştır. GSH-Px, H₂O₂ vasıtasıyla redükte glutatyonun, okside glutatyona oksidasyonunu katalize eder (Beutler, 1975).



Burada R-O-O-H bir hidroperoksit olup, t-bütil hidroperoksit (t-BOOH) enzim analizi için en uygun substrattır. GSSG'nin oluşum oranı, glutatyon redüktaz (GR) reaksiyonu vasıtasıyla ölçüldü.

Ayırıcılar

Deneyin yapılışında aşağıda belirtilen ayırıcılar kullanıldı.

- 1- Tris tamponu (pH:8.0): 1M Tris-HCl, 5mM EDTA
- 2- Glutatyon (0.1 M)
- 3- Glutatyon redüktaz (10U/ml)

4- NADPH (2mM)

5- t-bütilhidroperoksit (7mM)

3.5. Materyal

Tam kan saf su ile 1/20 oranında sulandırılarak hemolizat elde edildi. Bu hemolizatta GSH-Px tayini yapıldı. Eritrosit GSH-Px aktivitesi ölçümü, aşağıdaki deney şemasına göre (Tablo 10) hazırlanarak yapıldı.

Tablo 10. Eritrosit GSH-Px Tayini Deney Şeması

	Örnek (µl)	Kan (µl)
Tris-EDTA	100	100
Glutasyon	20	20
Glutasyon redüktaz	100	100
NADPH	100	100
Hemolizat	10	10
Su	660	670
37°C’de 10 dk inkübasyon yapılır	-	-
7mM t-BOOH	10	-

Sistemin optik dansitesindeki azalmanın tespiti için, 340 nm’de 0 ve 2.5 dk’daki absorbanslar kaydedilir.

Sonuçların Hesaplanması

$$Eritrosit\ GSH - Px(U / g\ Hb) = \frac{\left(\frac{OD_2 - OD_1}{t} \right) \left(\frac{1}{(6.22) \cdot 10^{-3} (0.01)} \right)}{Hb(g / ml)}$$

Eritrosit GSH-Px aktivitesi ölçümünde, sonuçların hesaplanması sırasında kullanılan hemoglobin değeri aşağıda anlatıldığı şekilde ölçülmüştür. Ayrıca eritrosit CAT, SOD ve kan GSH düzeyi ölçümlerinde de hemoglobin değeri bu şekilde ölçülmüştür.

Hemoglobin Ölçümü, Siyanomethemoglobin yöntemi ile yapılır (Tietz, 1986). Bu yöntemin prensibi, Ferrisiyanür hemoglobindeki Fe^{2+} ’yi oksitleyerek Fe^{3+} ’e dönüştürüp methemoglobine dönüşmesini sağlar ve bunu takiben potasyum siyanid (KCN) ile stabil

bir pigment olan siyanmethemoglobin meydana gelir. Oluşan siyanmethemoglobinin sebep olduğu absorbans farkının 546 nm’de okunması ile Hb miktarı tespit edilmiş olur.

Hemoglobin Ölçümü Deney Şeması Değerleri Tablo 11’de görülmektedir.

Ayırıcılar

1- Drabkin Çözeltisi: 50 mg KCN, 200 mg K₃Fe (CN)₆ ve 1g. NaHCO₃ tartılarak bir miktar distile suda çözülür ve 1 litreye tamamlanır. Koyu renkli şişede 1 yıl dayanır.

2- Hb Standartı: 18g. liyofilize Hb standartı 100 ml distile suda çözülür. Bu standart 18 g/dl Hb içerir.

Tablo 11. Hemoglobin Ölçümü Deney Şeması

	Kör (ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Drabkin Çözeltisi	5.0	5.0	5.0
Hemoglobin Standartı	-	0.02	-
Hemolizat	-	-	0.02
Distile su	0.02	-	-

Tüpler iyice karıştırıldı. Oda ısısında 20 dakika bekletildi. 546 nm’de köre karşı diğer tüplerin absorbansları okundu.

Hesaplama: g / dl Hb = (örnek absorbans / standart absorbans) x standart konsantrasyonu

3.5.1. Eritrosit SOD Aktivitesi Ölçümü

Prensip

Bu metotta süperoksit dismutaz aktivite ölçümü ksantin-ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit radikalının nitroblue tetrazolium’u (NBT) indirgeyerek renk oluşması esasına dayanır. Bu şekilde üretilen süperoksit radikalının nitroblue tetrazoliumu indirgemesi 560 nm’de maksimum absorbans veren mavi renkli formazon oluşumu ile sonlanır.

Ortamda enzim olmadığı durumda bu indirgenme maksimal olup, koyu mavi bir renk oluşmaktadır. Ortamda SOD varlığında ise enzim süperoksit anyonunu H₂O₂’ye çevirmekte böylece NBT indirgenmesi azalmakta ve renk değişikliği meydana gelmemektedir. Renkli formazon oluşumu ortamın enzim konsantrasyonu ile ters orantılı olarak gerçekleşmektedir. Böylece oluşan formazonun 560 nm’de verdiği absorbanstan SOD aktivitesi hesap edilmektedir (Sun ve ark., 1988).

Ayıracılar

1- Assay reaktifi

a) **0.3 mmol/L xanthine**; 9.13 mg alınıp 200 ml distile suda çözüldü.

Çözme işlemi birkaç damla 1M NaOH ilavesi ve hafif ısıtılarak yapıldı.

b) **0.6 mmol/L Na₂EDTA**; 23 mg alınıp 100 ml distile suda çözüldü.

c) **150 µmol/L NBT**; 12.3 mg alınıp 100 ml distile suda çözüldü.

d) **400 mmol/L Na₂CO₃**; 2.54 gr alınıp 60 ml distile suda çözüldü.

e) **1 gr/L bovine serum albumine (BSA)**; 30 mg alınıp 30 ml distile suda çözüldü.

Hepsi karıştırılır (toplam 490 ml) koyu renkli şişede +4°C'de saklandı.

2- **2M (NH₄)₂SO₄**; 2.64g. Amonyum sülfat tartılır bir miktar distile suda çözüldü ve toplam hacim 10ml'ye tamamlandı.

3- **Ksantin Oksidaz (167 U/L)**: 10 U/0.5ml Ksantin oksidaz stok çözeltiden 8.3 µl alınıp +4°C'de soğutulmuş 991.7 µl 2M (NH₄)₂SO₄ ile karıştırıldı.

4- **Kloroform/etanol (3/5) karışımı**: Üç kısım kloroform ile 5 kısım etanol karıştırıldı.

5- **0.8 mmol/L CuCl₂ çözeltisi**: 13.6mg. CuCl₂ alınıp bir miktar distile suda çözülerek toplam hacim 100 ml'ye tamamlandı.

3.5.2. Deneyin yapılışı

1/5 oranında dilüe edilmiş eritrosit hemolizatu eşit hacimde kloroform/etanol ile karıştırıldı, vortekste iyice karıştırıldıktan sonra 4 °C'de 3000 rpm'de 45 dakika santrifüje edildi. En üstteki berrak kısım SOD aktivite tayininde kullanılmak üzere reaksiyona bırakıldı. Eritrosit SOD aktivitesi ölçümü, aşağıdaki deney şemasına göre (Tablo 12) hazırlanıp eritrosit SOD tayini yapıldı.

Tablo 12. Eritrosit SOD Tayini Deney Şeması

	Kör (ml)	Örnek (ml)
Assay reaktifi	2.85	2.85
Süpernatant	-	0.10
Distile su	0.10	-
Ksantin oksidaz	0.05	0.05

25°C'de 20 dakika süreyle inkübe edildi. Sürenin sonunda bütün tüplere 1 ml CuCl₂ çözeltisi ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Spektrofotometre 560 nm'de assay reaktifi ile sıfırlanarak kör ve örneklerin absorbanları kaydedildi.

Sonuçların Hesaplanması

$$\%Inhibisyon = \frac{Absorbans(Kör) - Absorbans(Ornek)}{Absorbans(Kör)} \times 100$$

1 Ünite SOD: NBT indirgenmesini % 50 inhibe eden enzim aktivitesidir.

$$U / ml SOD = \frac{\%Inhibisyon}{50} \times 10 (\text{sulandırma faktörü})$$

Gram hemoglobin başına SOD aktivitesi, spesifik aktiviteyi verir ve;

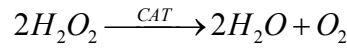
$$U / grHb = \frac{U / ml SOD}{f / ml Hb}$$

formülü ile bulunur.

3.5.3. Eritrosit CAT Aktivitesinin Ölçümü

Prensip

H₂O₂ maksimum absorbansı 240 nm’de verir. CAT aşağıdaki tepkimeye göre H₂O₂’in yıkımlayarak H₂O ve O₂’e dönüşümünü katalize eder.



H₂O₂’nin CAT tarafından yıkım hızı, H₂O₂’nin 240 nm dalga boyundaki absorbansında meydana gelen düşüş ile ölçülür (Aebi, 1983).

Ayırıcılar

50 mM Fosfat Tamponu (pH: 7.0): 50 mM Na₂HPO₄’tan 600 ml ile 50 mM KH₂PO₄’tan 400 ml karıştırıldı (pH kendiliğinden 7’ye gelir).

30 mM Hidrojen Peroksit (H₂O₂): 0.34 ml % 30’luk H₂O₂ fosfat tamponu ile 100 ml’ye tamamlandı.

Eritrosit CAT aktivitesi ölçümü, aşağıdaki deney şemasına göre (Tablo 13) hazırlanıp CAT tayini yapıldı.

Tablo 13. Eritrosit CAT Tayini Deney Şeması

	Kör (ml)	Örnek (ml)
Fosfat tamponu	1	-
H ₂ O	-	1
Örnek	2	2

Reaksiyonun başlaması ile absorbanstaki düşüş 30. saniyede kaydedilir.

Sonuçların Hesaplanması

$$k / sn = (k)(sn^{-1}) = \frac{\log \frac{A_1(2.31)}{A_2}}{30} x (\text{sulandırma faktörü})$$

$$k / grHb = \frac{k(sn^{-1})}{grHb}$$

3.5.4. Plazma MDA Ölçümü

Prensip

Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin oksidasyonunda tiobarbitürik asit (TBA) ile ölçülebilen MDA meydana gelir. Yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, TBA ile reaksiyona girerek pembe renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan bu pembe renk 532 nm’de ölçülür (Placer ve ark., 1996).

Ayıraçlar

- 1- **Tiobarbitürik asit (TBA) ayıracı:** 0.67 gr TBA 80 ml % 10’luk perklorik asitte çözülür ve 100 ml’ye distile su ile tamamlandı.
- 2- **% 10’luk triklorasetik asit solüsyonu**
- 3- **Tetra etoksipropan (TEP) standart solüsyonu:** TEP 10 ml absolut etanolde çözüldü ve 0.9’luk NaCl ile uygun miktara dilüe edildi.
- 4- **Colour reagent:** 3 kısım triklorasetik asit ayıracı ve 1 kısım TBA ayıracı konularak hazırlandı.

Örneklerin Çalışılması

Ayıraçlar tüplere Tablo 14’de sunulduğu miktarlarda konuldu.

Tablo 14. Plazma MDA Tayini Deney Şeması

	Kör (ml)	Örnek (ml)
Plazma	-	0.25
Serum fizyolojik	0.25	-
Colour reagent	2.25	2.25

İyice karıştırılıp 100°C’de 20 dk bekledikten sonra 3000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatanttan 2 ml alınır ve 532 nm’de köre karşı okundu.

Sonuçların Hesaplanması

$$MDA(nmol / ml) = \frac{\text{Örnek Absorbansı}}{\text{Std.absorbansı}} \times \text{std konsantrasyonu}$$

3.5.5. Genetik Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler

Mikrosantrifüj (Ole Dich Instrumentmakers APS, type 157.MP, Germany ve Eppendorf microcentrifuge yupe 5415C, Germany), Elektronik hassas terazi (Shimadzu Corporation Libror AEG-320, Japan), pH metre (Hana Instruments HI8521 pH meter, Italy), Hız ayarlı vorteks (Labinco 121, The Netherlands), 37 °C'ye ve 65 °C'ye ayarlanabilecek su banyosu (Kötterman labortechnik type 3643, Germany), Etüv (Nüve EN 400), Enjektörler, Pipetler, Elektroforez aparatı (1200V-500mA E815 Belgium), Electrophoresis box (Consort N.V.Parklaan 36 B-2300 Turnhout, Belgium), Eppendorf Mastercycler gradient (Netheler Mlnz GmbH, 22331 Hamburg, Germany), UV lambası ve ilgili okuma, kaydetme, fotoğraf alma ünitesi (TCP-20-M, Vilber Lourmat, Cedex, France), Steril 1.5 ml, 0.5 ml ve 0.2 ml'lik Eppendorf santrifüj tüpleri.

3.5.6. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler:

İzopropanol, % 70'lik etanol, borik asit, EDTA, bromphenol blue, Agaroz, Ethidium bromide, TRIS baz, Magnezyum asetat, SDS (Sodyum dodesil sülfat), Amonyum klorür, Potasyum bikarbonat TRIS-asetat, Deoksinükleotid trifosfat (dNTP) seti (dATP, dGTP, dCTP, DTTP), Distile su, 50 bp ve 100 bp'lik DNA boyut markerları.

3.5.7. Biyokimyasal Analizler

Numunelerin Alınması

Çalışmamız için gerekli olan kan, deneklerin V. Jugularisin'den antikoagülanlı tüplere ve antikoagülanlı vakumlu cam tüplere alındı. Antikoagülanlı tüplerdeki kanlar 3000 devirde +4°C' de 15dk. soğutmalı santrifüjde (Heraeus Sepatech Minifuge RF) santrifüj edilerek serumları çıkarıldı. Antikoagülanlı tüm kanlarda yapılacak analizler yapıldıktan sonra, plazmaları ayrıldı, sonra altta kalan hacme eşit oranda serum fizyolojik (% 0,9 NaCl) eklenerek +4°C' de 2000 devirde 8 dakika soğutmalı santrifüj ile santrifüj edildi. Üstteki sıvı kısım uzaklaştırılarak eritrositlerin yıkanması sağlandı. Bu işlem üç kere tekrarlanarak eritrosit paketleri hazırlandı. Numuneler biyokimyasal analizler yapılınca kadar derin dondurucuda – 80 ° C' de saklandı.

Tüm Kanda Yapılan Analizler

Antikoagülanlı tüplere alınan kan örneklerinde malondialdehit (MDA) tayini, MDA'nın thiobarbitürik asid ile 95-100°C' de reaksiyona girmesi esasına dayanan Sushil ve ark., metoduna göre yapıldı (Sushil ve ark., 1989).

Eritrosit Paketinde Yapılan Analizler

Hazırlanan hemolizatta SOD ve GSH-Px enzim aktiviteleri ticari kit (Randox Laboratory, Crumlin, Ireland) kullanılarak, CAT enzim aktivitesi, H₂O₂' in katalaz tarafından yıkım hızı, H₂O₂' in 240 nm dalga boyunda ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak Aebi yöntemi ile ölçüldü (Aebi, 1974).

Moleküler Analizler

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bölümünde öğrenim gören 20–25 yaşları arasında olan düzenli egzersiz yapan 10 sporcu ve düzenli spor yapmayan 10 sedanter ve 10 sedanter kontrol olmak üzere toplam 30 denekten oluşan 3 grup katılmıştır. Sporcu gruptaki denekler en az 5 yıldır düzenli olarak spor yapmaktaydı. Sedanter grup ise son 2 yıldır düzenli olarak herhangi bir antrenman programına katılmayan kişilerden oluşturuldu. Öncelikle tüm grubun tam kanından DNA örnekleri izole edildi.

Kandan DNA İzolasyonu

DNA saflaştırılması Promega firmasına ait Wizard Genomic DNA Purification Kitin (Kat no: A1125, Madison, WI, USA) genel kurallarına uymak koşuluyla bazı modifikasyonlar yapılarak manuel olarak yapıldı. Gerçekleştirilen deney aşamaları aşağıda sıralandığı gibidir:

1- EDTA'lı tüple alınan 2ml kan falkon tüpüne aktarıldı, üzerine 8 ml Red Cell Lisis solüsyonu konuldu. 5–6 defa alt üst edilerek ve 20 dakika oda ısısında bekletildi.(Bu aşamada eritrositler parçalanmaktadır.)

2- 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj yapıldı. Alttaki beyaz kısma (pellet) zarar vermeden mümkün olduğu ölçüde fazla süpernatant uzaklaştırıldı ve atıldı.

3- Dipte kalan lökosit pelleti iyice vortekslendi ve üzerine 2ml Cell Lizis solüsyonu eklenerek yeniden vortekslendi ve 37°C’de etüvde 1 gece ya da homojenize oluncaya kadar bekletildi.

4- Homojenize olduktan sonra üzerine 700 mikrolitre protein presipitasyon (protein çöktürme) solüsyonu eklendi. 10–20 saniye kadar iyice vortekslendi. 3000 rpm’de 20 dakika santrifüj edildi.

5- Süpernatant kısmı temiz bir falkon tüpteki 2 ml izopropil alkol üzerine aktarıldı. Sürekli alt üst edilerek ve ters çevrilerek karıştırıldı. Beyaz iplik görünümündeki DNA, görülebilen bir kitle oluncaya kadar bu çevirme işlemine devam edildi. Bazı numunelerde görülebilen kümeler oluşurken diğer bazılarında çok küçük miktarda iplikçik görüldü.

6- 13000-16000 rpm’de 1 dakika santrifüj yapıldı. Süpernatant kısmı atılarak dipte kalan DNA’nın üzerine % 70’lik etanol eklendi. Alt üst yapılarak DNA pelleti ve tüpün kenarları yıkandı. Yukarıdaki santrifüjleme işlemi tekrarlandı.

7- Etanol dikkatlice aspire edildi. Bu aşamada DNA çok gevşek olduğundan dikkatli olmak gerekir. Tüpler temiz kurutma kâğıtlarının üzerine ağızları alta gelecek şekilde yerleştirilerek oda sıcaklığında DNA kurumaya bırakıldı.

8- DNA örneği kuruduktan sonra üzerine 200 mikrolitre DNA rehidratasyon solüsyonu (veya distile su) eklendi. DNA’yı rehidre etmek için 65 °C’de 1 saat inkübe edildi (Alternatif olarak DNA bir gece boyunca oda ısısında veya +4°C’de rehidre edilebilir, aynı sonuç elde edilebilir).

Kullanılan Primer Dizileri

Katalaz, Mn-SOD ve GSH-Px1 restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) için primerler alındı. Çalışmada kullanılacak olan primer (oligonükleotid) IDT (Integrated DNA Technologies, Inc, Coralville, IA, USA) firmasına sentezlettiler. PCR deneylerinde kullanılacak olan oligonükleotidler, insan DNA’sı üzerindeki ilgili gen bölgesinin amplifikasyonunu gerçekleştirmek için kullanıldı. Satın alınan primerlerin nükleotid sekansı ve orijini aşağıda belirtilmiştir.

Mn-SOD RFLP:**F: 5'ACCAGCAGGCAGCTGGCGCCGG-3'****R: 5'-GCGTTGATGTGAGGTTCCAG-3'****GSHPx-1 RFLP:****F:5'GCCTGGTGGTGGGTTCGAGCC-3'****R:5'GACAGCAGCACTGCAACTGCC-3'****CAT RFLP:****Antisense: 5-'AGAGCCTCGCCCCGCCGGACCG- 3'****Sense: 5'-TAAGAGCTGAGAAAGCATAGCT- 3'**

Kullanılan belirleyicilerin PCR işlemi sonucunda elde edilen ürün boyları Genome Database'dan (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/cgibin/entrez/mapsearch>) elde edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Kullanılan Primerlerde Elde Edilen Amplikon Boyları.

Polimorfik Belirleyici	Boy (Baz Çifti: bç)
Mn-SOD polimorfizm	
(Valin için)	107
(Alanin için)	89-18
GSH-Px1 polimorfizm	
(65T→C varlığında)	359
(65T varlığında)	299-60
CAT polimorfizm	
(262 T alleli)	340
(262 C alleli)	185-155

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile DNA Amplifikasyonu

PCR, DNA üzerinde incelenmesi istenen bölgenin oligonükleotid primerler kullanılarak çoğaltılması esasına dayanır. Bu yöntem ısı ile DNA molekülünün çift zincirinin birbirinden ayrılması (denatürasyon), primerlerin ayrılmış olan DNA zincirine bağlanması (annealing) ve DNA polimeraz enzimi tarafından hedef bölgenin sentezlenmesi (extension) olarak üç aşamadan oluşur. Bu aşamaların 35–40 döngü halinde tekrarlanması sonucunda, incelenmek istenen DNA bölgesi çoğaltılmış olur. Çalışmada PCR için uygulanan protokol Tablo 16’da verilmiştir (Habig ve ark., 1974; Halliwell ve Gutteridge, 1989b).

Kullandığımız primerlerin DNA’ya bağlanabilmesi için PCR sırasında, her bir genin primeri için 58, 66 ve 68 °C düzeyde ısıtma işlemi uygulandı. PCR profilinin birinci aşaması çift sarmal DNA moleküllerini denatüre etmek için yalnızca bir döngü olmak üzere 5 dakika 94 °C’de gerçekleştirildi. PCR profilinin ikinci aşaması 94 °C’de 1 dakika denatürasyon (melting), 61 °C’de 2 dakika bağlanma ve 72 °C’de 2 dakika uzatma 35 döngü üzerinden gerçekleştirildi. Bu tür çalışmalar için yapılan PCR analizleri kalitatif amaçlı olarak yapıldığında ikinci segmentin döngü sayısı rutin olarak 35 olarak belirlendi. Bu sayıdaki döngüler ilgi duyulan genin transkriptlerini çoğaltmak için genellikle yeterlidir. Üçüncü aşama olan en son döngüdeki uzatma periyodu 72°C’de 7 dakika olacak şekilde gerçekleştirildi ve örnekler + 4 °C’ye kadar hızla soğutuldu.

PCR ile 100–2000 baz çifti arasındaki uzunluklar etkin bir şekilde amplifiye edilebilir. Amplifikasyonun döngü sayısı ve sarmallaşma derecesi, amplifiye olacak hedef DNA’ya kullanılan primerlere bağlıdır. Genellikle 50 ya da 100 µl’lik reaksiyon için yeterlidir. Doku ya da diğer materyallerden DNA elde ederken, DNA’nın diğer protein ya da doku artıklarından arındırılması gerekir. PCR işleminde yüksek kaliteli malzeme kullanılması ve deoksiribonükleotidlerin seçimi çok önemlidir. Denatürasyon ve bağlanma zamanı genellikle 30 saniye-1 dakika arasında tutulur. Sentez zamanı ise genellikle her bir kilo baz için 1 dakika civarındadır. PCR’ın en son döngüsünden sonra 12 dakikalık son ekstansiyon uygulanması ürünün miktarını artırır. Daha sonra bu PCR amplikonları agaroz jel elektroforezi ile analiz edilir. Genellikle total PCR ürününün % 40’ı agaroz jel elektroforezinde koşulur. Agaroz jelin yüzdesi DNA fragmentlerinin

beklenen hacimlerine göre belirlenir. PCR işleminin ardından hedef DNA bölgesinin amplifikasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediğini kontrol etmek için jelde koşturulur. PCR ürünü jelde koşturulurken boyutunu belirleyebilmek için DNA boyut belirleyicisi (marker) kullanılması gerekir. PCR ürününün ilgili bölgesinin kesimi restriksiyon endonükleaz enzimi ile gerçekleştirildi. Polimer zincir dağılımı Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Polimeraz Zincir Reaksiyon Protokolü.

Stok	Kullanılan miktar	Son konsantrasyon
10XPCR buffer	5µl	1X
25mM MgSO ₄	5 µl	2.5 mM
25mM dNTP	4 µl	2.5 mM
Primer “ Sense” 20 ng/ 1µl	1 µl	20 pmol
Primer “ Antisense” 20 ng/ 1µl	1 µl	20 pmol
Taq DNA polimeraz 5U/µl	0.2 µl	0.5 U
Genomik DNA	5 µl	100 ng
dH ₂ O	3.8 µl	

PCR Cihazındaki İşlemler

Bağlanma derecesi 58 °C olan bir primer için örnek PCR

1. 94 °C 5 dakika
2. 94 °C 45 sn
3. 61 °C 45 sn
4. 72 °C 45 sn
5. 2,3 ve 4. basamaklar 35 kez tekrarlanır.
6. 72 °C 10 dakika
7. +4 °C

Restriksiyon Enzimleri ve Modifikasyon Enzimleri

Mangan süperoksit dismutaz enziminin kesimi için kullanılan MroN I (NgoMIV) restriksiyon enzimi (New England Biolabs, UK Ltd) (Total 5,000 U, 10,000 U/ml), GSH-Px1 için Desulfovibrio desulfiricans bakterisinden elde edilen Dde I restriksiyon endonükleaz enzimi (New England Biolabs, UK Ltd) (Total 5,000 U, 10,000 U/ml), CAT enzimi için Sma I restriksiyon endonükleaz enzimi (New England Biolabs, UK Ltd) (Total 5,000 U, 10,000 U/ml) firmasından temin edildi. Bu enzimlerin kesme sekansları aşağıda gösterildiği gibidir:

Mn-SOD için MroN I:

5'...G[▼]CCGGC ...3'

3'...CGGCC[▲]G ...5'

GSH-Px1 için Dde I:

5'...C[▼]TNAG ...3'

3'...GANT[▲]C...5'

CAT için Sma I:

5'...CCC[▼]GGG ...3'

3'...GGG[▲]CCC ...5'

Restriksiyon endonükleazlarla ilgili bu verilere internetteki <http://www.neb.uk.com> adresinden ulaşmak mümkündür. Taq DNA polimeraz enzimi Promega firmasından satın alındı (Madison WI, USA) (Total 500 U, 5 U/μl). Deneylerde 25 μl master miks solüsyonunun içinde kullanılacak olan 10X buffer (50 mM KCL, 10 mM Tris HCl (pH 9), % 0.1 triton X-100) ve 25 mM MgCl₂ çözeltileri enzimin ticari kutusunun içinde mevcuttur.

Restriksiyon Enzimi ile DNA'nın Sindirim Analizi

Bu çalışmada üç polimorfik bölgenin incelenmesi planlandı. Bu bölgeler; Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT RFLP'dir. Bu gen bölgeleri sırasıyla MroN I, Dde I ve Sma I restriksiyon enzimleri ile sindirildi. Bu işlemler için gerekli olan temel kurallar iki ayrı araştırmadan elde edildi (Halliwell ve Gutteridge, 1990; Halliwell ve ark., 1987). Sindirim için gerekli olan stok tamponlar (10X) enzimlerle birlikte hazırlandı. Sindirim

tamponunun içeriği şu şekilde idi: 50 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl (pH 7.4), 0.1 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 µg/ml Bovine Serum Albumin (BSA) ve % 50 gliserol. Genel kural olarak her µg DNA için 1 ünite enzim kullanıldı.

Tamponların ve enzimlerin hacimleri en son hacmin % 10'unun altında tutulmaya çalışıldı. Örneğin final hacim olarak 10 µl olan sindirim karışımının içinde maksimum 0.5 µl ve 2 µl tampon vardır. İnkübasyon sıcaklığı restriksiyon enziminin satın alındığı firmanın önerisine göre ayarlandı. MroN I, Sma I ve DdeI I için 37 °C olarak belirlendi. İnkübasyon zamanı MroN I ve Sma I restriksiyon enzimleri için 16 saat, Dde I için 4 saat olarak belirlendi. Hâlihazırdaki bilinen sekans verileri ile belirlenen ve beklenen bantların hacimleri, bu çalışmada elde edilen bantların genişliği ile karşılaştırıldı. Beklenen fragmentler MroN I için 107 bç, 89 bç ve 18 bç, Dde I için; 359 bç, 299 bç ve 60 bç, Sma I; 340 bç, 185 bç ve 155 bç'dir.

MroN I; 107 bç, 89 bç ve 18 bç'lik, Dde I; 359 bç, 299 bç ve 60 bç, Sma I; 340 bç, 185 bç ve 155 bç'lik restriksiyon enzim kesimlerinin jelde gözlemlenmesi deneklerin heterozigot olduğunu, yalnız 89 bç ve 18 bç'lik; 299 bç ve 60 bç; 185 bç ve 155 bç'lik iki ürünün gözlemlenmesi ise deneklerin mutant olduğunu göstermektedir. Normal denekte görülen 107 bç, 359 bç ve 340 bç'lik restriksiyon enzim ürünü gerçek gen ürünüdür.

3.5.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde, verilerin normal dağılıma uyum gösterip göstermediğini belirleyebilmek amacıyla Kolmogrov-Smirnow testi ve verilerin homojenliğini belirlemek için Leven's Bartlet testi uygulandı. Bu analizler sonucunda verilerin normal dağılıma uygun olmadığı belirlendi. Veriler normal dağılıma uyum göstermediğinden dolayı ikili karşılaştırmalarda parametrik olmayan test yöntemlerinden Mann Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis H testi uygulandı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edildiğinde ise farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirleyebilmek amacıyla ikili karşılaştırma için Mann Whitney U testi kullanıldı. *p* değerinin <0.01, <0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Bütün istatistiksel testler, "SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 15.0, Inc, Chicago, IC, USA)" istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Oksidan (Mda) ve Antioksidan (Gsh-Px, Cat Ve Sod) Düzeyleri

Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında, MDA düzeyi ve GSH-Px, SOD, CAT enzim aktiviteleri;

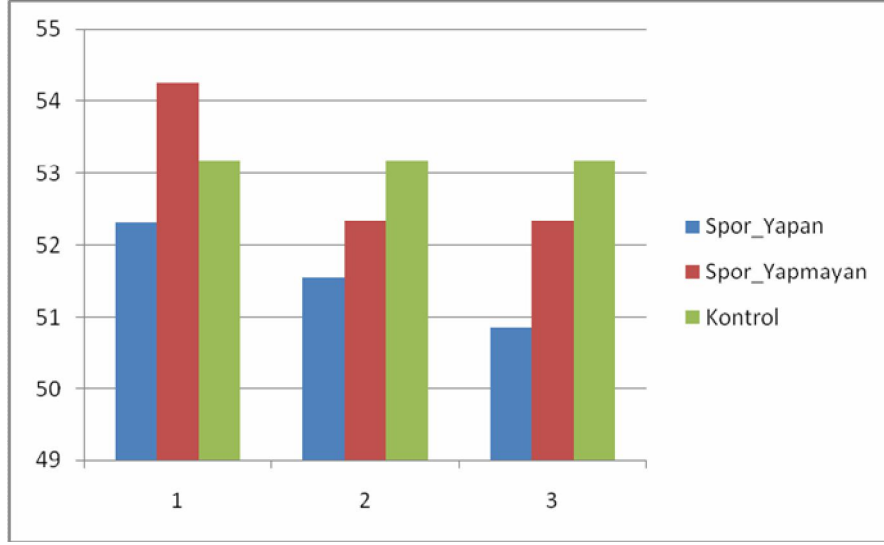
Çalışmaya alınan yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında MDA düzeyi, GSH-Px, CAT ve SOD enzim aktiviteleri Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında, MDA düzeyi ve GSHPx, SOD, CAT enzim aktiviteleri.

	Tırmanış öncesi ve dağda (S±SE)	Tırmanış öncesi ve sonrası	Dağda ve sonrası	P
MDA (nmol/ml)	1.331±3.518	1.673±2.849	0.341±2.142	$P < 0.05$
GSH-Px (U/gHb)	0.554±3.698	1.481±3.751	0.926±1.666	$P < 0.05$
CAT (k/gHb)	0.009±0.030	0.010±0.027	0.000±0.020	$P < 0.05$
SOD (U/gHb)	6.661±26.122	5.193±30.822	1.467±31.807	$P > 0.05$

Tüm Kan MDA Düzeyi

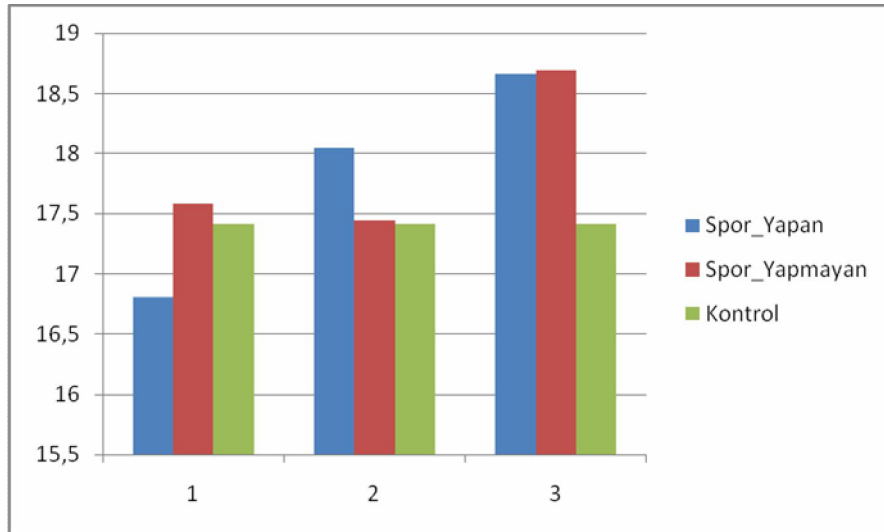
Çalışma sonucunda toplanan plazma örneklerinde yapılan incelemeler sonucunda, bireylerin tırmanış öncesindeki ölçümleri ile tırmanış sonrası ölçümleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olabileceği sonucu elde edildi ($p < 0.05$). MDA değişkeni için tırmanış öncesi, dağda ve tırmanış sonrası yapılan ölçümlerde düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı sonucu elde edildi ($p > 0.05$). Düzenli spor yapan, spor yapmayan ve sedanter gruba ait tırmanış öncesi, antrenman ve tırmanış sonrası MDA değerlerine ait grafik Şekil 1’de gösterildiği gibidir.



Şekil 1. Gruplara ait MDA düzeyleri grafiği.

Kan GSH-Px Aktivitesi

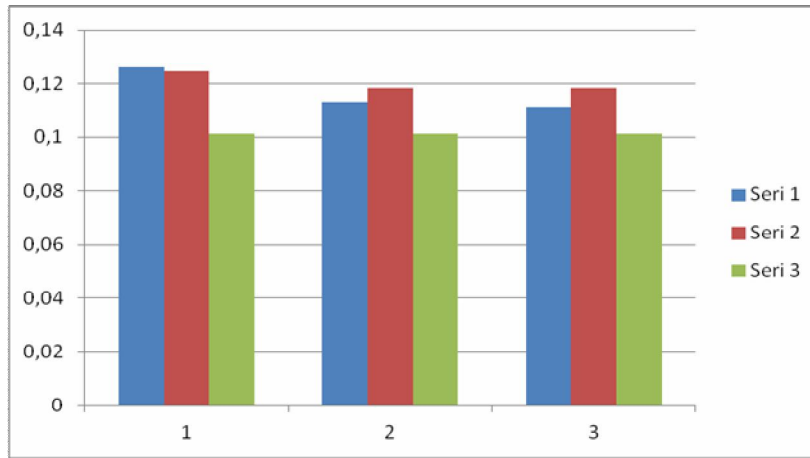
Eritrosit paketinde yapılan analizlerde bireylerin dağdaki ölçümleri ile tırmanış sonrası ölçümleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). GSH-Px değişkeni için tırmanış öncesi, dağda ve tırmanış sonrası üç farklı zamanda yapılan ölçümlerinde düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı sonucu elde edildi ($p > 0.05$). Düzenli spor yapan, spor yapmayan ve sedanter gruba ait tırmanış öncesi, antrenman ve tırmanış sonrası GSH-Px değerlerine ait grafik Şekil 2’de gösterildiği gibidir.



Şekil 2. Gruplara ait GSH-Px düzeyleri grafiği.

Kan CAT Aktivitesi

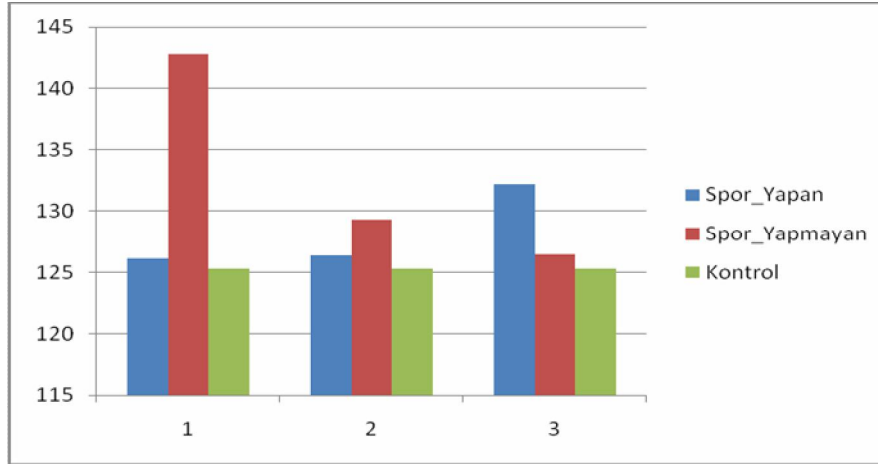
Eritrosit paketinde yapılan analizlerde bireylerin dağdaki ölçümleri ile tırmanış sonrası ölçümleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). CAT değişkeni için tırmanış öncesi, dağda ve tırmanış sonrası üç farklı zamanda yapılan ölçümlerinde düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Düzenli spor yapan, spor yapmayan ve sedanter gruba ait tırmanış öncesi, antrenman ve tırmanış sonrası CAT değerlerine ait grafik Şekil 3’de gösterildiği gibidir.



Şekil 3. Gruplara ait CAT düzeyleri grafiği.

Kan SOD Aktivitesi

Eritrosit paketinde yapılan analizlerde bireylerin dağdaki ölçümleri ile tırmanış sonrası ölçümleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). SOD değişkeni için tırmanış öncesi, dağda ve tırmanış sonrası üç farklı zamanda yapılan ölçümlerinde düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Düzenli spor yapan, spor yapmayan ve sedanter gruba ait tırmanış öncesi, antrenman ve tırmanış sonrası SOD değerlerine ait grafik Şekil 4’de gösterildiği gibidir.



Şekil 4. Gruplara ait SOD düzeyleri grafiği.

Elde edilen verilere göre yapılan çoklu karşılaştırma sonuçları tablo 18’de belirtilmiştir.

Tablo 18. Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında çoklu karşılaştırma tablosu.

Spor şekli	Spor şekli	Ortalama Farklılık	Standart Hata	P
Düzenli spor yapan	Düzensiz	,0016300	,0080825	,842
	Kontrol	,0253000(*)	,0080825	,004
Düzensiz spor yapan	Düzenli	-,0016300	,0080825	,842
	Kontrol	,0236700(*)	,0080825	,007
Kontrol	Düzenli	-,0253000(*)	,0080825	,004
	Düzensiz	-,0236700(*)	,0080825	,007

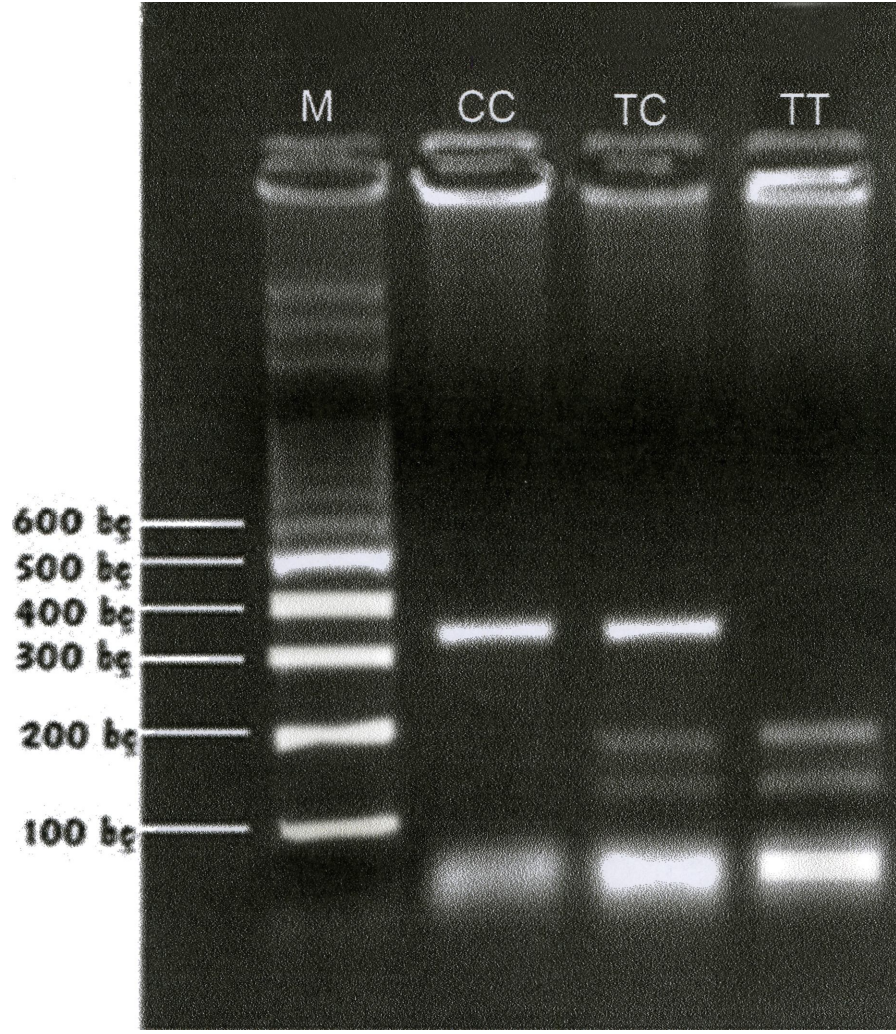
Tablo 18’de gruplar arasında yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre düzenli spor yapan bireyler ile kontrol grubu arasında düzensiz spor yapanlar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olabileceği belirlenmiştir ($p < 0.01$).

Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında, Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT RFLP’lerinin Genotip ve Allel İnsidansları

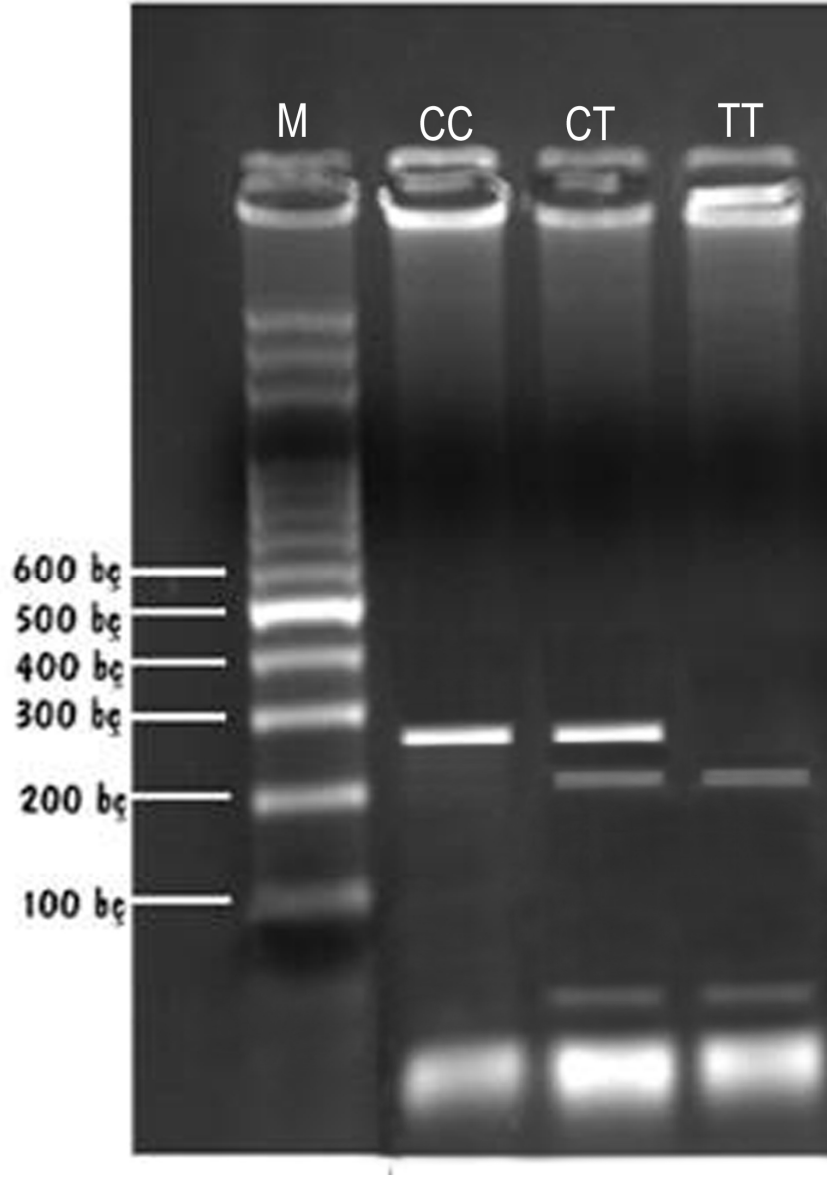
Bu çalışmada üç polimorfik bölgenin incelenmesi planlanmıştır. Bu bölgeler; Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT RFLP'dir. Bu gen bölgeleri sırasıyla MroN I, Dde I ve Sma I restriksiyon enzimleri ile sindirildi.

Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT RFLP'leri şu fragmentlere göre analiz edildi: Mn-SOD için MroN I; 107 b, 89 b ve 18 bç'lik, GSH-Px1 için Dde I; 359 b, 299 b ve 60 b, CAT için Sma I; 340 b, 185 b ve 155 bç'lik restriksiyon enzim kesimlerinin jelde gözlemlenmesi bireyin heterozigot olduğunu, yalnız 89 b ve 18 bç'lik; 259 b ve 60 b; 185 b ve 155 bç'lik iki ürünün gözlemlenmesi ise bireyin mutant olduğunu göstermektedir. Normal bireylerde görülen 107 b, 359 bç ve 340 bç'lik restriksiyon enzim ürünü gerçek gen ürünüdür.

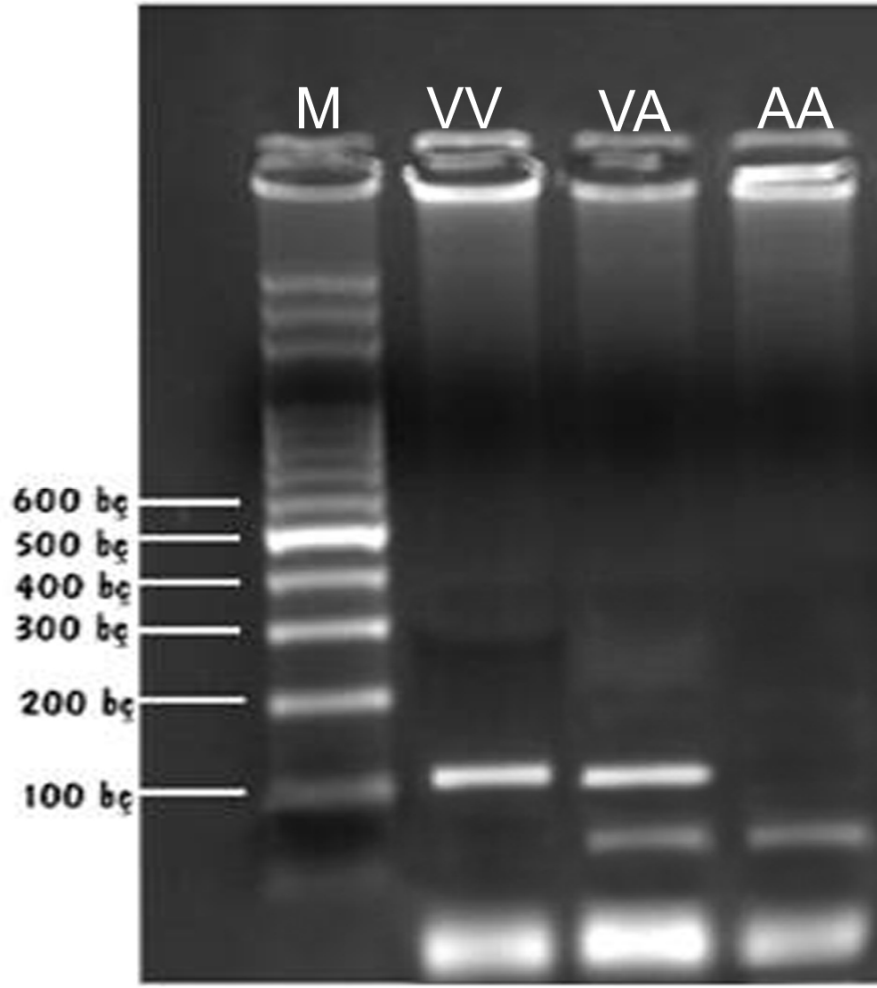
Bireyler restriksiyon kalıplarına göre; CAT için TT, CC homozigotları ve TC heterozigotları üç farklı genotip oluşmaktadır (şekil 5). GSH-Px1 için CC, TT homozigotları ve CT heterozigotları üç farklı genotip oluşmaktadır (şekil 6). Mn-SOD için VV, AA homozigotları ve VA heterozigotları üç farklı genotip oluşmaktadır (şekil 7).



Şekil 5. CAT enzimi için Sma I restriksiyon enzimleri ile sindirilen PCR ürünlerinin % 2'lik agaroz jel görüntüleri. Lane1: 100 bç'lik DNA boyut marker, Lane2: TT alleli Sma I restriksiyon bölgesini tanımaz. PCR ürünü 340 bç'dir. Homozigot allel, Lane 3: TC alleli 262 T varlığında SmaI restriksiyon bölgesini keser. 185 ve 155 bç uzunluğunda iki fragment oluşur. Heterozigot allel, Lane 4: CC alleli 262 C varlığında SmaI restriksiyon bölgesini keser. PCR ürünü 155 bç'di. Homozigot birey.



Şekil 6. GSH-Px1 için Dde I restriksiyon enzimleri ile sindirilen PCR ürünlerinin % 2'lik agaroz jel görüntüleri. Lane1: 100 bç'lik DNA boyut marker, Lane2: CC alleli Dde I restriksiyon bölgesini tanımaz. PCR ürünü 359 bç'dir. Homozigot allel, Lane 3: TC alleli 65 T varlığında Dde I restriksiyon bölgesini keser. 299 ve 60 bç uzunluğunda iki fragment oluşur. Heterozigot allel, Lane 4: TT alleli 65 T varlığında Dde I restriksiyon bölgesini keser. PCR ürünü 60 bç'di. Homozigot birey.



Şekil 7. Mn SOD için MroN I (NgoMIV) restriksiyon enzimleri ile sindirilen PCR ürünlerinin % 2'lik agaroz jel görüntüleri. Lane1: 100 bç'lik DNA boyut marker, Lane2: VV alleli NgoMIV restriksiyon bölgesini tanımaz. PCR ürünü 107 bç'dir. Homozigot allel, Lane 3: VA alleli NgoMIV restriksiyon bölgesini keser. 107 ve 89 bç uzunluğunda iki fragment oluşur. Heterozigot allel, Lane 4: AA alleli NgoMIV restriksiyon bölgesini keser. PCR ürünü 18 bç'di. Homozigot birey.

Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında, Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT RFLP'lerinin genotip sıklıkları Tablo 19'da gösterilmiştir.

Buna göre düzenli spor yapanlarda; Mn-SOD VV genotipi tespit edilememiş, Mn-SOD VA genotipi 9 bireyde (% 90) ve Mn-SOD AA genotipi 1 bireyde (% 10) tespit edilmiştir. Düzensiz spor yapanlarda; Mn-SOD VV genotipi tespit edilememiş, Mn-SOD VA genotipi 10 bireyde (% 100) tespit edilmiş ve Mn-SOD AA genotipi tespit edilememiştir. Kontrol grubu genotipler açısından incelendiğinde; Mn-SOD VV

genotipi 3 bireyde (% 30), Mn-SOD VA genotipi 7 bireyde (% 70) ve Mn-SOD AA genotipi tespit edilememiştir.

Düzenli spor yapan grupta; GSH-Px1 CC genotipi 6 bireyde (% 60), GSH-Px1 TC genotipi 4 bireyde (% 40) tespit edilmiş ve GSH-Px1 TT genotipi tespit edilememiştir. Düzensiz spor yapanlarda; GSH-Px1 CC genotipi 4 bireyde (% 40), GSH-Px1 TC genotipi 6 bireyde (% 60) tespit edilmiş ve GSH-Px1 TT genotipi tespit edilememiştir. Kontrol grubu genotipler açısından incelendiğinde; GSH-Px1 CC genotipi 9 bireyde (% 90), GSH-Px1 TC genotipi 1 bireyde (% 10) tespit edilmiş ve GSH-Px1 TT genotipi tespit edilememiştir.

Düzenli spor yapan grupta; CAT TT genotipi 2 bireyde (% 20), CAT TC genotipi 8 bireyde (% 80) tespit edilmiş ve CAT CC genotipi tespit edilememiştir. Düzensiz spor yapanlarda; CAT TT genotipi 7 bireyde (% 70), CAT TC genotipi 3 bireyde (% 30) tespit edilmiş ve CAT CC genotipi tespit edilememiştir. Kontrol grubu genotipler açısından incelendiğinde; CAT TT genotipi 1 bireyde (% 10), CAT TC genotipi 9 bireyde (% 90) tespit edilmiş ve CAT CC genotipi tespit edilememiştir.

Mn-SOD, CAT ve GSH-Px1 için her bir genotip düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak, Mn-SOD ve GSH-Px1 genotiplerinin spor yapma şekline göre değişim göstermediği ($p > 0.05$) ancak CAT genotiplerinin spor yapma şekline göre anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edildi ($p < 0.05$).

Tablo 19. Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında, Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT Gen Polimorfizmlerinin Genotip Dağılımı.

GENOTİPLER								
	VV		VA		AA		Toplam	<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	n	
Mn-SOD								
Düzenli	0	0	9	90.0	0	1	10	0.074
Düzensiz	0	0	10	100.0	0	0	10	
Kontrol	3	30.0	7	70.0	0	0.0	10	
	CC		TC		TT		Toplam	<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	n	
GSH-Px1								
Düzenli	6	60.0	4	40.0	0	0.0	10	0.065
Düzensiz	4	40.0	6	60.0	0	0.0	10	
Kontrol	9	90.0	1	10.0	0	0.0	10	
	TT		TC		CC		Toplam	<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	n	
CAT								
Düzenli	2	20.0	8	80.0	0	0.0	10	0.01
Düzensiz	7	70.0	3	30.0	0	0.0	10	
Kontrol	1	10.0	9	90.0	0	0.0	10	

Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT RFLP'lerinin allel insidansları Tablo 20'de gösterilmiştir. Mn-SOD ve GSH-Px1 polimorfizmlerinde allel sıklıkları incelendiğinde; gruplar arasında allel sıklıkları açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ve ama CAT

polimorfizmlerinde allel sıklıkları incelendiğinde C ve T alleleleri açısından anlamlı farklılığın olduğu gözlemlendi ($p<0.01$).

Tablo 20. Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında, Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT Gen Polimorfizmlerinin Allel Dağılımı.

		Allel insidansı		
		Val	Ala	<i>p</i>
Allel Mn-SOD	Grup			
Spor şekli	Düzenli	0.45	0.55	>0.05
	Düzensiz	0.5	0.5	
	Kontrol	0.65	0.35	
Allel GSHPx-1		C	T	
Spor şekli	Düzenli	0.8	0.3	>0.05
	Düzensiz	0.7	0.3	
	Kontrol	0.95	0.05	
Allel CAT		C	T	
Spor şekli	Düzenli	0.6	0.4	<0.05
	Düzensiz	0.85	0.3	
	Kontrol	0.55	0.45	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Beden egzersizleri ve onun günümüzdeki uzantısı olan spor, insanoğlunun varoluş sürecinden beri çeşitli amaçlara yönelik olarak yapılmaktadır. Egzersizin günümüzde bilinen faydalı etkilerinin yanı sıra oksidatif strese de neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle egzersiz fizyolojisi ile ilgili araştırmalarda başlıca amaç; sağlık için yapılan egzersizlerin yanı sıra, performans sporu esnasında insan vücudunda meydana gelen değişiklikleri ve organizmanın egzersize uyumunu daha iyi anlayabilmektir. Bu amaçla serbest radikaller ve antioksidanlar üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (Hollender ve ark., 1999; Jenkins, 2000; Powers ve ark., 1999; O'Neill ve ark., 1996; Shindoh ve ark., 1990).

Sedanterlerde ki lipid peroksidasyonu (MDA) seviyeleri Tablo 8'de de görüldüğü gibi egzersiz programına bağımlı olarak yavaş yavaş istatistiksel bakımdan önemli oranda düşmektedir ($p < 0.05$). Bu düşüş her iki grupta da hem gruplar içinde hem de gruplar arasında, aynı zamanda 75 günlük egzersiz periyodunda da görülmektedir. Buna ilave olarak kuzey disiplini yapan antrene bireylerdeki MDA seviyeleri programın her aşamasında sedanterlerdeki MDA seviyelerinden önemli oranda düşük çıkmıştır ($p < 0.05$). Literatürlerde de (Powers ve ark., 1999; Cheeseman ve ark., 1993; Miyazaki ve ark., 2001; Wozniak ve ark., 2001; Vincent ve ark., 2000; Demirel ve ark., 1998) bildirildiği gibi egzersizle MDA yanıtı arasında bir bağlantı vardır. Pekçok araştırmacı (Child ve ark., 1998; Ji, 1999; Vincent ve ark., 2000; Oh-ishi ve ark., 1997; Demirel ve ark., 1998) egzersiz sırasında metabolik hızın egzersizin tipi ve şiddetine göre değişik boyutlarda arttığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda toplanan plazma örneklerinde yapılan incelemeler sonucunda, bireylerin tırmanış öncesindeki ölçümleri ile tırmanış sonrası ölçümleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olabileceği sonucu elde edildi ($p < 0.05$). Yüksek irtifada oksijen seviyesi düştüğünden MDA seviyesinin artması beklenir. Dolayısıyla çalışmada elde edilen bulgular diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

MDA değişkeni için tırmanış öncesi, dağda ve tırmanış sonrası yapılan ölçümlerde düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı sonucu elde edildi ($p > 0.05$).

Çalışmamızda antrenmanlı deneklerin sedanterlere göre gelişmiş bir savunma sistemine sahip oldukları ve aynı dönemde yaptıkları egzersizlerde daha az lipid peroksidasyonuna maruz kaldıkları görülmektedir. Bu durum antremana adaptasyonun bir sonucu olarak kabul edilebilir.

Memelilerde metabolizma enerji gereksinimini karşılayabilmek için ilgili enzimlerin konsantrasyonunu artırmaktadır. Elektron taşıma sisteminde (ETS) artan enzimler sonucunda oksidatif kapasite yükselir. Kas hücreleri bir savunma stratejisi olarak zararlı reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırabilecek glutatyon peroksidaz (GP_x) gibi antioksidan enzimleri arttırabilme kapasitesindedir (Hollender ve ark.,1999; Alessio ve ark.,1988). Ayrıca nonenzimatik antioksidan olan glutatyonunda antrenmanların sonucunda arttığı bildirilmektedir (Hollender ve ark., 1999; Leeuwenburgh ve ark., 1997). Egzersiz sırasında üretilen reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı ilk savunma hattını SOD, GP_x ve GR sağlamaktadır. Bu nedenle egzersizin direkt olarak bu enzimleri etkileyebileceği düşünülmektedir (Powers ve ark., 1999; Sen, 1995; Yu, 1994; Ji, 1995).

Araştırma sonucunda elde ettiğimiz glutatyon peroksidaz (GP_x) seviyeleri Tablo 17’de verilmektedir. Tablo 17’de görüldüğü gibi GP_x düzeyleri, eritrosit paketinde yapılan analizlerde bireylerin dağdaki ölçümleri ile tırmanış sonrası ölçümleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). GSH-Px değişkeni için tırmanış öncesi, dağda ve tırmanış sonrası üç farklı zamanda yapılan ölçümlerinde düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı sonucu elde edildi ($p > 0.05$).

GSH-Px değişkeni için tırmanış öncesi, dağda ve tırmanış sonrası üç farklı zamanda bu yükselişler sedanterlerde aerobik egzersizin 1. günkü değeri ile 5. ve 10. cu günkü değerleri arasında anlamlı ($p < 0.05$), diğer düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol grupları arasında ise değerlerde istatistiki bakımdan anlamsız çıkmıştır. Fakat matematiksel manada bu değerlerde de bir fark söz konusudur. Her ne kadar da gruplar içindeki farklar istatistiki bakımdan anlamsız çıksa da, Tablo 17’de de görüldüğü gibi gruplar arasında (Sedanterler ile düzenli spor yapan) istatistiki bakımdan anlamlı çıkmıştır ($p < 0.05$). Egzersizin GP_x aktivitesini artırdığını bildiren literatürlerin yanında azaldığını belirten literatürde (Smolka ve ark., 2000) rastlanmaktadır. Çalışma

literatürlerle (Child ve ark., 1998; Ji, 1999; Miyazaki ve ark., 2001; Leeuwenburgh ve ark., 1994; Ohno ve ark., 1988; Smolka ve ark., 2000; Ji ve ark., 1992) uyum içerisinde. Bu da devamlı yapılan egzersizin antioksidan savunma sistemini ne kadar güçlendirdiğinin açık bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Powers ve ark. , dayanıklılık egzersizlerinin, iskelet kası GPx' aktivitesinde artışa neden olduğunu belirtmektedirler (Powers ve ark., 1999). Bu artışın çoğu mitokondriyal GSH-Px'da olmaktadır. Bu adaptasyon hidroperoksitlerin mitokondri ve sitozol'de ortadan kaldırılmasında yarar sağlamaktadır. SOD'a benzer olarak antrenmanın neden olduğu GPx artışının büyüklüğü egzersizin şiddeti ve süresinden etkilenmektedir. Düşük ve orta şiddetteki egzersizlerle karşılaşıldığında yüksek şiddetteki egzersizler GPx aktivitesinde daha büyük bir artışa neden olmaktadır. Aynı şekilde uzun süreli egzersizler GPx aktivitesini kısa süreli egzersizden daha iyi düzenlemektedir. Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara Tablo 17'ye bakılacak olursa sürekli olarak düzenli spor yapanlardaki değerler ile sedanterlerden elde edilen değerler arasında ki mukayese literatürleri (Clarkson ve ark., 2000; Powers ve ark., 1999; Sen, 1995; Clarkson, 1995; Jenkins, 1993) destekler niteliktedir. Buradan da egzersizin sürekli olarak yapılması ve sağlıklı yaşamın bir parçası olarak süreklilik arz ettirmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Eritrosit paketinde yapılan analizlerde bireylerin dağdaki ölçümleri ile tırmanış sonrası ölçümleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). CAT değişkeni için tırmanış öncesi, dağda ve tırmanış sonrası üç farklı zamanda yapılan ölçümlerinde düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0.05$).

Yapılan çalışmada, düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarının MNSOD, GPX1 ve CAT değişkenleri bakımından farklılıkların incelenmesi amacıyla sürdürülen analizler sonucunda MNSOD ve GSH-Px1 değerlerinin spor yapma şekline göre değişim göstermediği ($p > 0.05$) ancak CAT değişkeninin spor yapma şekline göre farklılık gösterdiği ($p < 0.05$) belirlenmiştir.

Liu, Kanter ve Ji normal şartlar altında vücut, serbest radikal üretimindeki artış ile başa çıkabilecek yeterli enzimatik ve nonenzimatik antioksidan rezerve sahip olduğunu bildirmişlerdir. (Liu, 1999; Kanter, 1995; Ji, 1995). Bu antioksidanların en önemlilerinden bir tanesi de süperoksit dismutaz (SOD) dır. SOD, süperoksit radikale

($O_2^{\cdot-}$) karşı başlıca hücrel savunmayı yapmaktadır (Powers ve ark., 1999; Yu, 1994; Ji, 1995;). Süperoksit dismutaz enzimi süperoksit radikalının ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eder (Akkuş, 1995; Covas ve ark., 2002; Vincent ve ark., 2000; Powers ve ark., 1999; Macdonald ve ark., 2003). Hücrel bölümlerdeki süperoksit düzeylerini kontrol etmede önemli bir rol oynar. Süperoksit dismutaz enzimi süperoksit radikalının kontraksiyon yetersizliği ile ilişkilidir. Hücreleri bu hasardan korumanın biyolojik önemi vardır (Vincent ve ark., 2000). Dayanıklılık antrenmanları oksijen tüketimini artırmakta, ancak egzersiz programlarını takiben lipid peroksidasyonu azalmaktadır. Miyazaki ve ark., dayanıklılık antrenmanlarını takiben lipid peroksidasyonunun azaldığını (Miyazaki ve ark.,2001), Vincent ve ark., ise yorucu bir egzersizi takiben oluşturdukları kontrol grubuna göre antrenmanlı grupta lipid peroksidasyonunun % 30 daha az olduğunu tesbit ettiler (Vincent ve ark., 2000). Wozniak ve ark., antrenman yaptırdıkları grupta antrenmanın onuncu gününü takiben TBARS konsantrasyonlarında önemli azalmalar saptadılar(Wozniak ve ark., 2001b). Bu durum egzersizlerin antioksidan düzeyi artırarak, koruyucu bir etkiye neden olması ile açıklanabilir. Nitekim Demirel ve ark.nın on hafta boyunca antrenman yaptırdıkları ratların myokardında lipid peroksidasyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstererek elde ettikleri bulgular egzersizlerin lipid peroksidasyonuna karşı bir koruma sağladığı hipotezini desteklemektedir (Demirel ve ark.,1998).

Ji , Powers ve ark., nın bildirdiği gibi çoğu memelinin antioksidan savunma sistemleri, kronik olarak maruz kaldıkları oksidantlara karşı adapte olabilme yeteneğine sahiptirler. Fiziksel egzersizler sırasında oluşabilecek oksidatif hasarın boyutu sadece serbest radikal üretimi ile değil aynı zamanda antioksidanların savunma kapasitesi tarafından da belirlenmektedir. Düzenli fiziksel egzersizlerin pek çok faydalı etkileri vardır (Ji,1999; Powers ve ark., 1999).

Düzenli egzersizlere bağlı olarak gelişen antioksidan sistemin güçlenmesi (enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlarda ki artış), daha az serbest radikal üretimi ve yorgunluk oranının azaltabilir olması literatürü destekler niteliktedir (Subudhi ve ark., 2001; Sen, 1995; Yu, 1994; Clarkson, 1995; Vincent ve ark., 2000). Ancak dayanıklılık egzersizlerinin SOD aktivitesinde bir artışa neden olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (Alessio ve ark., 1998; Laughlin ve ark., 1990). Fakat total SOD aktivitesinde antrenmanların indüklediği bir artışı bildiren çalışmaların sayısı daha çoktur (Hollander

ve ark., 1999; Vincent ve ark., 2000; Powers ve ark., 1994; Oh-ishi ve ark., 1997; Leeuwenburgh ve ark., 1994; Pereira ve ark., 1994).

Çalışmamızda, eritrosit paketinde yapılan analizlerde bireylerin dağdaki ölçümleri ile tırmanış sonrası ölçümleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$) (Tablo 18). SOD değişkeni için tırmanış öncesi, dağda ve tırmanış sonrası üç farklı zamanda yapılan ölçümlerinde düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Tablo 19'da gruplar arasında yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre düzenli spor yapan bireyler ile kontrol grubu arasında düzensiz spor yapanlar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olabileceği belirlenmiştir ($p < 0.01$). GSH-Px ve CAT enzim seviyesindeki artışlar her ne kadar yükseliş gösterse de, MDA seviyesinde meydana gelen artışı normale çekecek düzeyde değildir. Vücüttaki serbest radikalleri temizlemede ilk basamakta görev alan SOD enzim düzeyinde herhangi bir değişikliğin olmaması MDA seviyesindeki artışa bağlanabilir. Literatürlerdeki bu farklılığın nedeni yapılan çalışmalarda kullanılan grubun özellikleri, ölçüm yöntemlerindeki değişiklikler, kullanılan egzersiz programlarında içine alan bir dizi farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Ji yaptığı bir çalışmada, egzersizin akut bir safhasında kalp, karaciğer, akciğerler ve iskelet kaslarını da kapsayan birçok biyolojik dokuda süperoksit dismutaz aktivitesinin arttığını göstermiştir (Ji, 1995). Kas antioksidan enzim aktivitesinde egzersizin başlattığı artışı bildiren çalışmalarda genellikle şiddetli antrenman programları kullanılmaktadırlar. Buna göre şiddeti iyi ayarlanmış antrenman programları antioksidan enzim aktivitesinin yükselmesini zorunlu hale getirebilir (Powers ve ark., 1999). Powers ve ark., iskelet kaslarındaki SOD aktivitesi ile antrenman uyarısının büyüklüğü arasındaki ilişkiyi analiz ettiler (Powers ve ark., 1994). Günlük olarak farklı sürelerde (30, 60, 90 dakika) ve farklı şiddetlerde (% 55, % 65, % 75 MaxVO₂) egzersiz yaptırdıkları ratlarda yüksek şiddetteki antrenmanların düşük şiddetteki antrenmanlara göre SOD enzim aktivitesini daha üst seviyede düzenlediğini belirlediler. Farklı çalışmalarda, durum şiddetini ve süresini giderek artırılan egzersiz programlarında SOD aktivitesinde artışa sebep olmaktadır. Ayrıca literatürlerde (Clarkson ve ark., 2000; Powers ve ark., 1999; Sen, 1995; Yu, 1994; Leeuwenburgh ve ark., 1997; Leeuwenburgh ve ark., 1994) de belirtildiği gibi total SOD düzeyinde ki artış, araştırma

sonuçlarımızla paralellik göstermemektedir. Çalışmamızda SOD enzim aktivitesinde herhangi bir değişikliğin olmaması, maddi kısıtlılıklardan dolayı sürenin kısa tutulması, olumsuz hava şartlarından dolayı ise egzersiz programının durum şiddeti ve süresinin kısa tutulmasına bağlanabilir.

Biz bu çalışmada, 20–25 yaşları arasında olan düzenli egzersiz yapan 10 sporcu ve düzenli spor yapmayan 10 sedanter ve 10 sedanter kontrol olmak üzere toplam 30 denekten oluşan 3 grupta, antioksidan enzimler (GSH-Px, CAT ve SOD) ve plazma MDA düzeylerini kendi aralarında ve aynı yaş aralığı ve cinsten sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık. Yapmış olduğumuz ölçümlerde bu literatürlerden farklı olarak SOD düzeyinde düzenli egzersiz yapan, yapmayan ve sedanter kontrol grubu arasında dağa tırmanış öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak fark saptamadık ($p > 0.05$). Bu durum dağda yüksek irtifada kalış süresi ve irtifa yüksekliği, antrenman şiddeti ile ilişkisi olabilir. Ancak dayanıklılık egzersizlerinin SOD aktivitesinde bir artışa neden olmadığını belirten çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızla paraleldir (Alessio ve ark., 1998; Laughlin ve ark., 1990).

Biz, düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarının tırmanış öncesi, dağda ve tırmanış sonrası yapılan biyokimyasal analizler sonucunda antioksidan enzim düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit ettik. Bundan dolayı yüksek irtifanın bu enzimlerin gen aktivisinde bir değişikliğe neden olup olmadığını ortaya koymak için bu enzimlerin polimorfik durumlar açısından incelenmesini uygun bulduk. Yüksek irtifanın ve egzersizin oksidatif stresin rolü olduğuna dair yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu açıdan antioksidan enzimlerden olan CAT, GSH-Px3 ve Mn-SOD ile beraber polimorfizm açısından değerlendirilmesi bu gruplarda yüksek irtifanın bu antioksidan enzimlerin gen aktivisinde de değişikliğe sebep olup olmadığının aydınlatılması açısından önemlidir.

Antioksidan enzim-gen polimorfizmi ile ilgili çeşitli hastalıklarda yapılmış çalışmalar mevcuttur. Şizofreni hastalığı ile ilgili olarak yapılan çalışmada Mn-SOD genindeki ala-9val polimorfizminin etyopatogeneizde rol oynadığı bildirilmişken (Gore ve ark., 1998), GSH-Px1 geni pro197leu polimorfizmi ile şizofreni hastalığı arasında ilişki bulunamamıştır (Ji ve ark., 1992). Yine GSH-Px1 geni ile polimorfizmi ile akciğer ve meme kanserinde risk artışı olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (Jain ve ark.,

1989; Beutler ve ark., 1963). Ayrıca Rus populasyonunda Tip I diabetes mellituslu hastalarda Mn-SOD geni polimorfizmi ile diyabetik nefropati arasındaki ilişki bulunmuştur (Slater, 1984). Ancak düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarının tırmanış öncesi, dağda ve tırmanış sonrası antioksidan enzim genlerine ait polimorfizmler henüz çalışılmamıştır.

Çalışmamızda buna göre düzenli spor yapanlarda; Mn-SOD VV genotipi tespit edilememiş, Mn-SOD VA genotipi 9 bireyde (% 90) ve Mn-SOD AA genotipi 1 bireyde (% 10) tespit edilmiştir. Düzensiz spor yapanlarda; Mn-SOD VV genotipi tespit edilememiş, Mn-SOD VA genotipi 10 bireyde (% 100) tespit edilmiş ve Mn-SOD AA genotipi tespit edilememiştir. Kontrol grubu genotipler açısından incelendiğinde; Mn-SOD VV genotipi 3 bireyde (% 30), Mn-SOD VA genotipi 7 bireyde (% 70) olarak tespit edilmiştir ve Mn-SOD AA genotipi tespit edilememiştir.

Düzenli spor yapan grupta; GSH-Px1 CC genotipi 6 bireyde (% 60), GSH-Px1 TC genotipi 4 bireyde (% 40) tespit edilmiştir ve GSH-Px1 TT genotipi tespit edilememiştir. Düzensiz spor yapanlarda; GSH-Px1 CC genotipi 4 bireyde (% 40), GSH-Px1 TC genotipi 6 bireyde (% 60) tespit edilmiş ve GSH-Px1 TT genotipi tespit edilememiştir.

Kontrol grubu genotipler açısından incelendiğinde; GSH-Px1 CC genotipi 9 bireyde (% 90), GSH-Px1 TC genotipi 1 bireyde (% 10) olarak tespit edilmiş ve GSH-Px1 TT genotipi tespit edilememiştir.

Düzenli spor yapan grupta; CAT TT genotipi 2 bireyde (% 20), CAT TC genotipi 8 bireyde (% 80) tespit edilmiş ve CAT CC genotipi tespit edilememiştir.

Düzensiz spor yapanlarda; CAT TT genotipi 7 bireyde (% 70), CAT TC genotipi 3 bireyde (% 30) tespit edilmiş ve CAT CC genotipi tespit edilememiştir.

Kontrol grubu genotipler açısından incelendiğinde; CAT TT genotipi 1 bireyde (% 10), CAT TC genotipi 9 bireyde (% 90) tespit edilmiş ve CAT CC genotipi tespit edilememiştir.

Mn-SOD, CAT ve GSH-Px1 için her bir genotip düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak, Mn-SOD ve GSH-Px1 genotiplerinin spor yapma şekline göre değişim göstermediği ($p > 0.05$)

ancak CAT genotiplerinin spor yapma şekline göre anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edildi ($p < 0.05$).

Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT RFLP'lerinin allel insidansları Tablo 20'de gösterilmiştir. Mn-SOD, GSH-Px1 ve CAT polimorfizmlerinde allel sıklıkları incelendiğinde; gruplar arasında allel sıklıkları açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ($p < 0.001$). Ancak Mn-SOD alanin allel frekansı kontrol grubunda 0.35, düzensiz spor yapanlarda 0.5 ve düzenli spor yapanlarda ise 0,55 olarak bulundu. Valin allel sıklığı açısından gruplar arasında rakamsal olarak farklılık saptansa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Yüksek irtifada düzenli spor yapan, düzensiz spor yapan ve kontrol gruplarında moleküler düzeyde yapmış olduğumuz çalışmada Mn-SOD, CAT ve GSH-Px1 polimorfizminin, yüksek irtifanın bu antioksidan enzimlerin gen aktivisindedeki rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İstatistiksel veriler açısından çalışmamızın genetik incelemeler bölümünde en önemli kısıtlayıcı faktör kısıtlı maddi imkanlardan dolayı denek sayısını az tuttuğumuz çalışmamızda; denek ve kontrol grubunun daha fazla sayıda olduğu geniş örneklemli yeni araştırmalar yapılması konuya daha fazla ışık tutacaktır. Biyokimyasal analizlerimiz sonucunda, egzersizlerin antioksidan düzeyi artırarak, koruyucu bir etkiye neden olduğu düşüncesini aklımıza getirmektedir.

Araştırma konusuna ilişkin biyokimyasal analizler açısından sınırlı sayıda literatür kaynağı mevcut olmasına rağmen, genetik incelemeye yönelik herhangi bir kaynak bulunmamaktadır. Bu nedenle konunun daha geniş sayıda bilimsel çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir. Yüksek irtifada egzersizin oksidatif stres ve antioksidan enzimlerle ilişkisi ve moleküler genetik boyutunun aydınlatılmasında bu çalışma bilimsel düzeyde anlamlı katkı sağlayacaktır.

ÖZET

Karaca R, Yüksek irtifada antrenman yapan sporcularda antioksidan enzim düzeyleri ve genotip ilişkisi, Y.Y.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2011. Düzenli fiziksel aktivite modern tıpta pek çok hastalıkta tedavi ve koruyucu amaçlı olarak kullanılmaktadır. Akut fiziksel egzersiz oksidatif stresi arttırırsa da, düzenli egzersiz programları oksidan savunmayı kuvvetlendirmektedir. Bu çalışmanın amacı yüksek irtifa antrenmanının oksidatif stres üzerine etkisini araştırmaktır. Ayrıca Mangan Süperoksit Dismutaz (Mn-SOD), Glutasyon Peroksidaz-1 (GSH-Px1) ve Katalaz (CAT) enzimlerinin gen polimorfizmine bakılarak bu polimorfizmin insidansını araştırmaktır. Çalışmaya katılan yaşları 20–25 yıl olan 30 erkek deneğe 10 günlük yüksek irtifa (2800m.) kampı yaptırıldı. Denekler; düzenli egzersiz yapan sporcu (10 kişi), sedanter (10 kişi) ve sedanter kontrol (10 kişi) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Sporcu ve sedanter grup yüksek irtifada aerobik antrenman programı uygularken, sedanter kontrol grubuna egzersiz yaptırılmadı. Deneklerin kan örnekleri; egzersizden hemen önce ve hemen sonra, yüksek irtifaya çıkmadan, yüksek irtifada 1., 5. ve 10. gün ve yüksek irtifadan dönüşte alındı. Düzenli egzersiz yapan sporcu, sedanter ve kontrol grubunda, plazma MDA ve SOD düzeyinde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Oysaki, yüksek irtifaya çıkmadan, yüksek irtifada 1., 5. ve 10. gün ve yüksek irtifadan dönüşte, CAT ve GSH-Px aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptandı ($p < 0.05$). Çalışmamızın moleküler kısmında ise; bu gruplar arasında yüksek irtifaya çıkmadan, yüksek irtifada 1., 5. ve 10. gün ve yüksek irtifadan dönüşte Mn-SOD ve GSH-Px1 genotipleri için istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Ama CAT genotipinde anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). İki gen için de allel frekansı açısından bu gruplar arasında farklılık yoktu, ama CAT allelinde anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.01$). Sonuç olarak, yüksek irtifanın oksidatif stres ve antioksidan enzimlerin gen aktivitesinde rol oynayabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Yüksek İrtifa, Oksidatif Stres, Serbest Radikaller, Antioksidan, Egzersiz, Polimorfizm.

SUMMARY

Karaca R, Relationship between blood antioxidant enzyme levels and genotype in sportman training at high-altitude., Yuzuncu Yıl University Health Issues Institute, Physical Education and Sports Dicipline Master's Degree Thesis, Van, 2011. In modern medicine, regular physical exercise is an important tool in the prevention and treatment of diseases. Although acute exhaustive exercise increases oxidative stress, exercise training has been shown to up regulate antioxidant protection. The aim of this research is investigate the effects of high altitude training on oxidative stress. The incidence of this polymorphism is being researched by looking at the gene polymorphism of the enzymes of Manganese Superoxide Dismutase (Mn-SOD), Glutathione Peroxidase-1 (GSH-Px1) and Catalase (CAT). 30 male subject aged 20-25 yr old joined a high altitude camp on 2750 m for 10 days. Subjects were divided into 3 groups such as sportsmen (n=10), sedentary (n=10) and sedentary control (n=10). Although the sportsmen and sedentary group doing aerobic exercise at high altitude, sedentary control group wasn't do any physical exercise. Blood samples were obtained pre-exercise and immediately post-exercise, before ascending altitude, at 1st, 5th, 10th day at high altitude and post altitude. MDA and SOD levels the sportsmen and sedentary group doing aerobic exercise at high altitude, sedentary control groups were not detected statistical difference ($p > 0.05$). Whereas, we were found statistical difference in CAT and GSH-Px activity at high altitude and before ascending altitude, at 1st, 5th, 10th day at high altitude and post altitude ($p < 0.05$). In the molecular part of our study, we haven't found any statistical difference between these groups at high altitude and before ascending altitude, at 1st, 5th, 10th day at high altitude and post altitude for Mn-SOD and GSH-Px1 genotype ($p > 0.05$), but found a remarkable difference for CAT genotype. For all of the two genes, there were no difference between these groups in terms of allele frequency but found a remarkable difference for CAT allele ($p < 0.01$). Consequently, oxidative stress and gene activity of antioxidant enzymes might be play an important role of high altitude.

Keywords: High Altitude, Oxidative Stress, Free Radicals, Antioxidant, Exercise, Polymorphism.

KAYNAKLAR

- Abramowicz DA. (1990). Aerobic and anaerobic biodegradation of PCBs: A review. *Crit Rev Biotechnology*. 10: 241–251.
- Acsinte A, Aleksandru E. (2007). Physical condition in high performance team handball, EHF Web Periodical [serial online] [cited 2007 Temmuz 10]: [10 screens]; Available from: URL: [http://home.eurohandball.com/ehfifiles/publikation/wp-Acsinte-Physical % 20 condition % 20in % 20 high.Pdf](http://home.eurohandball.com/ehfifiles/publikation/wp-Acsinte-Physical%20condition%20in%20high.Pdf).
- Acsinte A. (2004). Biochemical and physiological changes in handball players during a specific high intensity training programme, EHF periodical; 1: 58–62.
- Açıkada C, Ergen E. (1990). Bilim Ve Spor. Büro-Tek Ofset Matbaacılık. Ankara.
- Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer HU. (1983). Ed. Methods in enzymatic analysis. New York: Academic Press 276–286.
- Ahlborg UG, Becking GC, Birnbaum LS, Brouwer A, Derks HJ, Feeley M. Feeley M, Golor G, Hanberg A, Larsen JC, Liem AK, Safe SH, Schlatter C, Waern F, Younes M, Yrjänheikki E. (1994). Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere*. 28: 1049–1067.
- Akdağ R. (1990) . Orta derecede yüksek bir rakımda (1869m erzurum) 7-14 yaşındaki sağlıklı çocuklarda rutin hematolojik referans değerler. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Erzurum.
- Akgün N. (1993a) . Egzersiz fizyolojisi. 4. Baskı. 1. Cilt. Ege Üniversitesi Basımevi. İzmir.
- Akgün N. (1993b). Egzersiz fizyolojisi. 4. Baskı. 2. Cilt. Ege Üniversitesi Basımevi İzmir.
- Akgün N, Çolakoğlu. H. (1984). Elit türk atletlerinin fiziksel ve fizyolojik profili. *Spor Hekimliği Dergisi*. 19(3). S. 76.
- Akkuş İ. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, 1. Baskı, Mimoza Yayınları. Konya.
- Akyüz F, İnal M, Turgut A. (1998). Yüzücülerde aerobik ve anaerobik metabolizmanın serbest radikaller üzerine etkisi. *Klinik Gelişim*; 11: 409–11.
- Aldemir H. (1999). Egzersiz ve egzersiz kronobiyojisinin hematolojik, metabolik, hemodinamik ve kardiyovasküler parametreler ile oksidatif stres oluşumu üzerine etkisi. Doktora. Ankara: Gazi Üniversitesi.
- Alptekin N. (1994). Lipit peroksidlerinin ölçümünde kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması. Doktora. İstanbul: İstanbul Üniversitesi.
- Altan N, Altan M, Mikolay L, Schwartz CFW. (1985). Insulin-like and insulin enhancing effects of the sulfonylurea glyburide on rat adipose glycogen synthase. *Diabetes*. 34: 281–286.
- Altıntaş S. (2006). Kahramanmaraş'ta bazı iş kollarında çalışan boya işçilerinde plazma ve eritrosit membranı sialik asit, glutatyon, plazma nitric oksit ve lipid peroksidasyonu

düzeylerinin değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi. Kahramanmaraş.

Ando M, Saito H, Wakisaka I. (1986). Gas chromatographic and mass spectrometric analysis of polychlorinated biphenyls in human placenta and cord blood. *Environ Res.* 41: 14–22.

Anonim, <http://www.doğa.hacettepe.edu.tr> (12/03/2007): Derleyen. Serkan Emre Sefa. "Yüksek İrtifanın Etkileri".

Anonim, <http://www.sporfizyo.com> (10/05/2006): Dr. Hilmi Karatosun. "Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi".

Armstrong D. (1998). Editor. Free radical and antioxidant protocols. new jersey: Humana Pres.

Armstrong N, Welsman J. (1997). Children in sports and exercise: Bioenergetics And Anaerobic Exercise. *Br J Phys Educ*;28(1):3–6.

Arslan C. (2002).Spor ve çevre etkileşimi. *Spor Ve Tıp*. Yıl: 10. Sayı: 1–2. Syf: 5-13. Ocak-Nisan.

Asayama K., Yokota S., Kato K (1991). Peroxisomal oxidases in various tissues of diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract.* 11(2): 89–94.

Aslan R, Şekeroğlu MR, Tarakçıoğlu M, Bayıroğlu F, Meral İ. (1998). Effect of acute and regular exercise on antioxidative enzymes, tissue damage markers and membran lipid peroxidation of erythrocytes in sedentary students. *J Med Sci*; 28: 411–4.

Aslan R, Şekeroğlu MR. (1996). Egzersize bağlı lipid peroksidasyonu ve antioksidan statü çalışmalarında sonuçlara etkili faktörler. *Spor Hekimliği Dergisi* 31:145–52.

Astrand P.O, Rodahl K. (1987). Text book of work physiology. 3. Edition Mc. Grow Hill Book Company. Singapore.

Ateşoğlu U. (1995). Elit bayan hentbolcülerin fiziksel ve fizyolojik profillerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans. Ankara: Gazi Üniversitesi.

ATSDR (1995). Draft toxicological profile for polychlorinated biphenyls. Research Triangle Institute. 363.

Bailey D, Davies B. (1997). Physiological implications of altimde training for endurance performance at sea level: a revive. *British Journal Of Sports Medicine.* 31(3). Pp: 183–190.

Basaga HS. (1990). Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol.* 68: 989–998.

Baskin S, Salem H. (1997). Oxidants, antioxidants & free radicals. Washington: Taylor & Francis;

Benderitter M, Hadj- Saad F, Lhuissier M, Maupoil V, Guillard JC, Rochette L. (1996). Effects of exhaustive exercise and vitamin b6 deficiency on free radical oxidative process in male trained rats. *Free Radic Biol Med* 21(4): 541–9

Berlund B. (1992). Hisli altimde training. Aspects of haematological adaptation. *Spors Medicine.* 14(5). Pp: 289–303. November.

Beutler E. (1975). Red cell metabolism. In: A Mannual of biochemical methods. New

York: Grune Strottan. 67–69.

Bilge M. (2001). Hentbolcülerde anaerobik güç ve kapasite ile vücut kompozisyonu arasındaki ilişkinin incelenmesi. Ankara: Ankara Üniversitesi.

Bilim Ve Yaşam Ansiklopedisi. (1976). Biyoloji - Tıp. 1. Cilt. Gelişim Basımevi Yayını A.Ş.. İstanbul.

Boutellier U, Deriaz O. (1990). Aerobic performance at altitude: Effect of acclimatization and hematocrit with reference to training. International Journal Of Sports Medicine. 11(1). Pp: 21 -26. February.

Boyer S.J, Blume F.D. (1984). Weight loss and changes in body composition at high altitude. J. Appl. Physiol. 57(5): 1580–1585.

Böke T. (1969). Sporda kondisyon. 1. Baskı. Cömertis Tipo-Ofset Matbaacılık. İstanbul.

Böning D. (1997). Altitude and hypoxia training. International Journal Of Sports Medicine. Vol: 18. Pp: 565–570.

Brown M.E, Mayhew Y.L, Boleach L.W. (1986). Effect of plyometric training on vertical jump performance in high school basketball players. The Journal Of Sports Medicine And Physical Fitness. Vol: 26. Pp. 1–3.

Brown JF, Bedard DL, Brennan MJ, Carnahan JC, Feng H, Wanger RE. (1987). Polychlorinated biphenyl dechlorination in aquatic sediment. Sci. 236: 709–711.

Brown JF. (1994). Determination of PCB metabolic, excretion and accumulation rates for use as indicators of biological response and relative risk. Environ Sci Technol. 28: 2294–2305.

Brunner MJ, Sullivan TM, Singer AW. (1996). An assessment of the chronic toxicity and oncogenicity of Arocolor 1016, Arocolor 1242, Arocolor 1254 and Arocolor 1260 administered in diet to rats. Battelle Study No: SC92192. Columbus, OH, USA.

Burçak G, Andican G. (2004). Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. Cerrahpaşa J Med. 35: 159–169.

Burton DA. (2004). Physiological effects of exercise. Bja-CEPD Reviews 4(6):185–8.

Butterfield G.E, Mazzeo R.S. (1996). Exercise responses at high altitude. Medicine And Science In Exercise And Sports. Vol: 28 (5). Abstract 1.

Caaenas E. (2001). Handbook of antioxidants. 2 nd edition. New York: Marcel Dekker Incorporated.

Candan S. (2002). Nikel ve oksidatif stres. Uzmanlık. Ankara: Gazi Üniversitesi.

Carpenter DO, Arcaro KF, Bush B, Niemi WD, Pang S and Vakharia DD (1998). Human health and chemical mixtures: an overview. Environ Health Perspect. 106: 1263–1270.

Carpenter DO.(1998). Polychlorinated biphenyls and human health. Int J Occup Med Environ Health. 11: 291–303.

- Cases N, Sureda A, Maestre I, Tauler P, Aguilo A, Cordova A, et al. (2006). Response of antioxidant defenses to oxidative stress induced by prolonged exercise: antioxidant enzyme gene expression in lymphocytes. *Eur J Appl Physiol* 98: 263–9.
- Cerretelli P. (1976). Limiting factors to oxygen transport on mount everest. *J. Appl. Physiol.* 40 (5) :658–667.
- Chambers I, Frampton J, Goldfarb P, Affara N, McBain W, Harrison PR (1986). The structure of the mouse glutathione peroxidase gene: the selenocysteine in the active site is encoded by the ‘termination’ codon, TGA. *Embo J.* 5(6):1221–7
- Cheeseman KH, Slater TF (1993). An introduction free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 49(3): 481–93.
- Chen CJ, Yu ML, Rogan WJ, Gladen BC, Hsu CC (1994). A 6-year follow-up of behavior and activity disorders in the Taiwan Yu-cheng children. *Am J Public Health.* 84: 415–421.
- Child RB, Wilkinson DM, Fallowfield JL, Donnelly AE (1998). Elevated serum antioxidant capacity and plasma malondialdehyde concentrations in response to a simulated half-marathon run, *Med. Sci. Sports Exercise*, 30, 1603–1607.
- Church SL, Grant JW, Meese EU, Trent JM (1992). Sublocalization of the gene encoding manganese superoxide dismutase (MnSOD/SOD2) to 6q25 by fluorescence in situ hybridization and somatic cell hybrid mapping. *Genomics.* Nov; 14: 823–825.
- Clarkson PM, Thompson HS. (2000). Antioxidants: what role do they play in physical activity and health. *Am J Clin Nutr* 72(2): 637s-46s.
- Cogliano VJ (1998). Assessing the cancer risk from environmental PCBs. *Environ Health Perspect.* 106: 317–323.
- Convertino VA. (1987). Fluid shifts and hydration state: effects of long term exercise. *Can J Appl Sport Sci*; 12: 136 s–9.
- Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, Wilson MT. (2002). Exercise, Free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans*; 30(2):280–5.
- Coudert J. (1995). Anaerobic performance at altitude. *International Journal Of Sports And Medicine.* Suppl: 1.Pp: 82–85. October.
- Creagan R, Tischfield J, Ricciuti F, Ruddle FH (1973). Chromosome assignments of genes in man using mouse-human somatic cell hybrids: mitochondrial superoxide dismutase (indophenol oxidase-B, tetrameric) to chromosome 6. *Humangenetik.* Dec 10; 20: 203–219.
- Czerwinski J. (2000). Psychological aspects in the game of handball and a coach’s role in the work with a team. *EHF Periodical*; 2:45–7.
- Çakır H. (2006). Farklı şiddette uygulanan direnç antrenmanlarının oksidatif stres ve biyokimyasal parametrelere etkisinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans. Denizli: Pamukkale Üniversitesi.
- Çelik AK. (2001). Akut egzersizin futbolcularda antioksidan sistem parametrelerine etkisi. Doktora. İzmir: Ege Üniversitesi.
- Çilli M. (1997). Yükseltinin dolaşım ve solunum parametrelerine etkileri. *Atletizm*

Bilim Ve Teknoloji Dergisi. Sayı: 27. Syf: 35. 37. 43. Türk Spor Vakfı Yayını, Ankara. Mart.

Çolakoğlu S, Kırkalı G, Çolakoğlu M, Örmən M, Akan P. (1998). Egzersizde E vitamini desteginin oksidan stres ve dayanıklılık üzerine etkileri. Klinik Gelişim 11:412–22.

Davison GW, George L, Jackson SK, Young IS, Davies B, Bailey DM, et al. (2001). Exercise, free radicals and lipid peroxidation in type 1 diabetes mellitus. Free Radic Biol Med 33(11): 1543–51.

Deby C, Pincemail J (1988). Oxygen toxicity, free radicals and defense mechanism. In Fünfgeld EW. Rökan (Ginkgo Biloba). Recent result in pharmacology and clinic. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 56–57.

Delamarche P, Gratas A, Beillot J, Dassonville J, Rochcongar P, Lessard Y. (1987). Extent of lactic anaerobic metabolism in handballers. Int J Sports Med 8(1): 55–9.

Demirel H. (2002). Egzersizde olusan kas hasarı, 7. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi. 27–29 Ekim; Antalya.

Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. (1978). Effects of exercise, vitamin e and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. J Appl Physiol 45: 927–32.

Dixon CB, Robertson RJ, Goss FL, Timmer JM, Nagle E, Evans RW. (2003). Effect of resistance training status on free radical production and muscle damage following acute exercise. Med Sci Sports Exerc 35(5): S157.

Doğar A.Y. (1995). Yüksek irtifada yaşayan elit orta uzun mesafe kosucuların yüksek irtifa ve deniz seviyesindeki fiziksel performansları ile çeşitli kan parametrelerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Beden Eğitimi Ve Spor Auabilim Dalı. Ankara.

Durak EP, Harris J, Cerialle SM. (2001). The effects of exercise on quality of life improvements in cancer survivors: the results of a national survey, Journal Of Exercise Physiology [serial online] November [Cited 2007 March 14] 4(4): [8 screens] . Available From: URL: <http://faculty.css.edu/tboone2/asep/durak.doc>

Duthie GC, Robertson JD, Maughan RJ, Morrice PC. (1990). Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running. Arch Biochem Biophys 282: 78–83.

Dündar Y, Aslan R. (1999a). Bir antioksidan olarak vitamin E. Genel Tıp Dergisi 3(9): 109–16.

Dündar Y, Aslan R. (1999b). Hücre moleküler statüsünün anlaşılmaması ve fizyolojik önem açısından radikaller - antioksidanlar, Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi 2(2): 134–42.

Dündar Y, Aslan R. (1999c). Oksidan-antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü. Hayvancılık Araştırma Dergisi 9(1–2): 32–9.

EPA (1996). PCBs: Cancer dose-response assessment and application to environmental mixtures. EPA/600/P–96/001F. Washington DC, USA

Erbaş D. (1998). Nitrik oksit: Fizyolojik önemi ve çeşitli hastalıklardaki rolü. Klinik Gelişim 1: 376–80.

- Ergen E. (1992). Spor hekimliği ders notları. Türk Tabipleri Birliği Merkez Konseyi Spor Hekimliği Kolu Yayın No: 1. S: 46-4s. Mava Matbaacılık Yayıncılık Limitet Şirketi, Ankara.
- Ergen E. (1993). Spor fizyolojisi. No: 584. Açık Öğretim Fakültesi Yayın. Eskişehir.
- Erişir M, Benzer F, Kandemir FM (2009). Changes in the rate of lipid peroxidation in plasma and selected blood antioxidants before and during pregnancy in ewes. *Acta Vet BRNO*. 78: 237–242.
- Erkoç R, (1974). İnsan anatomi ve fizyolojisi. Gençlik Ve Spor Bakanlığı Yayını, Ankara.
- Esbjörnsson M, Sundberg CJ, Norman B, Jansson E. (1999). Metabolic response in type and type in muscle fibers during a 30s cycle sprint in men and women. *J Appl Physiol* 87(4): 1326–32.
- Falk B. (2002). Exercise and bone strength during the growing years. 7. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi. 27–29 Ekim; Antalya.
- Faulkner J. (1967). Training for maximum performance at altitude. In *The Effect Of Altitude On Athletic Performance*. Ed. Coddard. R.. Chicago. Athletic Institute,
- Feeney L, Berman ER (1976). Oxygen toxicity: Membrane damage by free radicals. *Invest Ophthalmol*. 15(10): 789–792.
- Filaire E, Duché P, Lac G, Robert A. (1996). Saliva cortisol, physical exercise and training: influences of swimming and handball on cortisol concentrations in women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 74(3): 274–8.
- Finaud J, Lac G, Filaire E. (2006). Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med* 36(4): 327–58.
- Fish KM, Principe JM (1994). Biotransformations of Aroclor 1242 in Hudson River test tube microcosms. *Appl Environ Microbiol*. 60: 4289–4296.
- Fox B. Foss M.L. (1988). The phystological. Basış Of Physical Education And Athctional, W.B. Saunders Company Fourt Edition. America.
- Fox E.L, Bowers R.W, Foss M.L. (1988). The physiological. Basis Of Physical Education And Athletics. Fourt Edition. Saunders Co. New York.
- Fox E.L, Bowers R.W, Foss M.L.(1993). The physiological. Basis For Exercise And Sports. Fifth Edition. Brown And Bench Mark Publishers. Wisconsin, Dubuque.
- Fox E.L, Bowers R.W, Foss ML. (1999). Beden eğitimi ve sporun fizyolojik etkileri. 4. Baskıdan Çeviri (Yaman H. Çeviri Editörü). Ankara: Bağırhan Yayınevi.
- Friedmann B, Jost J. (1999). Effect of iron supplementation on total body hemoglobin during endurance training at moderate altitude. *International Journal Sports Medicine*. Vol: 20. Pp: 78–85.
- Fulco C.S, Rock P.B, Cymeran A. (1998). Maximal and submaximal exercise performance at altitude. *aviation. Space And Environment Al Medicine*. 69 (8). 793–801. August.

- Gaetani GF, Galiano S, Canepa L, Ferraris AM, Kirkman HN (1989). Catalase and glutathione peroxidase are equally active in detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Blood*. 73(1): 334–339.
- Gilbert DL. (1999). Reactive oxygen species in biological systems. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers.
- Gilbert ME, Liang D (1998). Alterations in synaptic transmission and plasticity in hippocampus by a complex PCB mixture, Aroclor 1254. *Neurotoxicol Teratol*. 20: 383–389.
- Ginsburg GS, Toole MO, Rimm E, Douglas PS, Rifai N. (2001). Gender differences in exercise-induced changes in sex hormone levels and lipid peroxidation in athletes participating in the Hawaii iron man triathlon. *Clin Chim Acta*; 305 (1–2):131–9.
- Gladen BC, Rogan WJ, Harday P, Thullen J, Tully M (1988). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorobiphenyl dichlorethene transplacentally and through human milk. *J Pediat*. 113: 991 – 995.
- Gohil K, Virguie CC, Stanley WC, Brooks GA, Packer L. (1988). Blood glutathione oxidation during human exercise. *J Appl Physiol* 64: 115–19.
- Gönenç S. (1995). Çocuklarda 4 haftalık yüzme egzersizinin antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonuna etkisi. *Uzmanlık*. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi.
- Graeme LC, Ashton T, Cable T, Doran D, Maclaren DPM. (2004). eccentric exercise, isokinetic muscle torque and delayed onset muscle soreness: the role of reactive oxygen species, *Eur J Appl Physiol* 91: 615–21.
- Green H, Ross G, Peacock J, Owen R, Yarnold J, Houlston R (2002) Variation in the manganese superoxide dismutase gene (SOD2) is not a major cause of radiotherapy complications in breast cancer patients. *Radiother Oncol*. May; 63: 213–216.
- Groten JP, Cassee FR, van Bladeren PJ, de Rosa CT, Ferrón VJ. (1999). Mixtures. In: Marquardt H, Schäfer SG, McClellan ROF, Welsch F. (Eds), *Toxicol.*, Academic Press. San Diego. 711–728.
- Groussard C, Rannou-Bekono F, Machefer G, Chevanne M, Vincent S, Sergent O, et al. (2003). Changes in blood lipid peroxidation markers and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol* 89: 14–20.
- Guyton AC, Hall J.E. (1996). Çevirenler. Çavuşoğlu.H.: Tıbbi fizyoloji. 9. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.. İstanbul.
- Guyton AC, Hall JE. (2001). Tıbbi fizyoloji. 10. Baskıdan Çeviri (Çavuşoğlu, H. Çeviri Editörü). Ankara: Nobel Yayınevi.
- Günay M. (1999). Egzersiz fizyolojisi. Bağırhan. Yayınevi. 2. Baskı. Ankara.
- Günay M, Yüce A. (1996). Futbol antrenmanının bilimsel temelleri. Seren Ofset Matbaacılık. Ankara.
- Günay M, Cicioğlu İ. (2001). Spor fizyolojisi. 1. Baskı. Ankara: Gazi Kitabevi.
- Günay M, Cicioğlu İ, Kara E. (2006a). Egzersiz metabolik ve ısı adaptasyonu. Ankara: Gazi Kitabevi.

- Günay M, Kara E, Cicioğlu İ. (2006b). Egzersiz ve antrenmana endokrinolojik uyumlar. Ankara: Gazi Kitabevi.
- Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ. (2006c). Spor fizyolojisi ve performans ölçümü. Ankara: Gazi Kitabevi.
- Güneş Z. (1998). Spor ve beslenme. Ankara: Bağırhan Yayınevi.
- Güzel-Atalay N. (2001). Sıçanlarda akut ve kronik egzersizde askorbik asit yüklemesinin lipid peroksidasyona ve antioksidan sisteme etkisi. Doktora. Ankara: Gazi Üniversitesi.
- Habig HW, Pabst JM, Jakoby WB (1974). Glutathione S-transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem.* 249 (22): 7130–7139.
- Halliwell B (1991). Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *A J Med.* 91, 14–21.
- Halliwell B, Borish ET, Pryor WA (1987). Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Med.* 107: 526–45.
- Halliwell B and Gutteridge JMC (1989a). Free radicals in biology and medicine. 2nd ed, Clarendon Press, Oxford.
- Halliwell B and Gutteridge JMC (1989b). Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in Enzymol.* 186: 1–17.
- Halliwell B and Gutteridge JMC (1990). Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.* 186: 1–85.
- Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE (1992). Free radicals, antioxidant, and human disease: where are we now. *J Lab Clin Med.* 119: 598–620.
- Hamilton KL, Staib JL, Phillips T, Hess A, Lennon SL, Powers S. (2003). Exercise, antioxidants, and hsp72: protection against myocardial ischemia /reperfusion, *Free Radic Biol Med* 34(7): 800–9.
- Harbili E. (2000). Yüksek irtifanın çocukların gelişim ve performanslarına etkisi. *Atletizm Bilim Teknoloji Dergisi.* Sayı: 40. Syf: 12–21. Türk Spor Vakfı Yayını. Ankara. Nisan.
- Haris M, Zacharewski T, Safe S (1993). Comparative potencies of Aroclor 1232, 1242, 1248, 1254, and 1260 in male Wistar rats-assessment of the toxic equivalency factor (TEF) approach for polychlorinated biphenyls (PCBs). *Fund Appl Toxicol* 20:456–463.
- Harkness MR, McDermott JB, Abramowicz DA, Salvo JJ, Flanagan WP, Stephens ML, Mondello FJ, May RJ, Lobos JH, Carroll KM (1993). In situ stimulation of aerobic PCB biodegradation in Hudson River sediments. *Sci.* 259: 503–507.
- Harris ED (1992). Regulation of antioxidant enzymes. *The Faseb J.* 6: 2675-83.
- Hartmann A, Niess AM. (1998). Oxidative DNA damage in exercise. *Pathophysiology* 5:112.
- Haryey A, Hard E, Natalie R. (1994). The short term physiologic effect of high altitude. Philadelphia. America.

- Henriksen EJ, Saengsirisuwan V. (2003). Exercise training and antioxidants: relief from oxidative stress and insulin resistance. *Exerc Sport Sci Rev* 31(2): 79–84.
- Hochs P and Utley H (1968). Hydrogen peroxide detoxication by glutathione peroxidase and catalase in rat liver homogenates. *Mol Pharmacol.* 4: 574.
- Hollander J, Fiebig R, Gore M, Bejma J, Ookawara T, Ohno H, and Ji L L (1999). Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle; Fiber-Spesific adaptation to endurance training, *Am. J.Physiol.*, 277, 856-862.
- Hori M, Kondo H, Ariyoshi N, Yamada H, Hiratsuka A, Watabe T and Oguri K (1997). Changes in the hepatic glutathione peroxidase redox system produced by coplanar polychlorinated biphenyls in Ah-responsive and –less responsive strains of mice: Mechanism and implications for toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 3: 267–275.
- Ishida K, Morino T, Takagi K, Sukenaga Y (1987). Nucleotide sequence of a human gene for glutathione peroxidase. *Nucleic Acids Res.* 15(23):10051.
- İşcan M, Çoban T. (1998). Normal ve neoplastik meme dokusunda antioksidan enzimler. *Klinik Gelişim* 1: 392–5.
- Jackson BM. (1987). Muscle damage during exercise: possible role of free radicals and protective effect of vitamin E. *Proc Nutr Soc* 46: 77–80.
- Jenkins RR (2000). Exercise and oxidative stress methodology: a critique, *American Journal of Clinical Nutrition*, 72, 670–674.
- Ji LL, Katz A, Fu R, Griffiths M, Spencer M. (1993). Blood glutathione status during exercise: effect of carbohydrate supplementation. *J Appl Physiol* 74: 788–92.
- Ji LL, Leeuwenburgh C, Leichtweis S, Gore M, Fiebig R, Hollander J, Et Al. (1998). Oxidative stress and aging: role of exercise and its influences an antioxidant systems. *Ann N Y Acad Sci* 854:102–17.
- Ji LL, Leichtweis S. (2006). Exercise and oxidative stress: Source of free radicals and their impact on antioxidant systems. *Age* 20(2): 91–106.
- Joo M, Maehata E, Tetsuo A, Akiko I, Murai F, Noboru M. (2004). The relationship between exercise-induced oxidative stress and the menstrual cycle. *Eur J Appl Physiol* 93(1–2): 82–6.
- Kalyon T.A. (1994). Spor hekimliği. 2. Baskı. Gata Basımevi. Ankara.
- Kanbir O. (2000). Sporda sağlık bilinci ve ilkyardım. Ekin Kitapevi. Bursa.
- Kanter MM, Nolte LA, Holoszy JO. (1993). Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and post exercise. *J Appl Physiol* 74: 965–69.
- Karbek K. (1990). Biyoloji Ant. Yayınları. Ankara
- Katayamak K, Sato Y. (2000). Cardiovascular response ro hypoxia after endurance training altitude and sea level and after detraining. *Journal Of Applied Physiology.* Vol; 88. Issue: 4. Pp: 1221–1227. April.
- Kavas GÖ. (1989). Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri.* 9 (1): 1–8.
- Kaya İ. (2000). Yüksek irtifada yapılan antrenmanların kastamonu beden eğitimi ve

spor yüksekokulu öğrencilerinin bazı fiziksel özellikleri ve çeşitli kan parametreleri üzerine kronik etkilerinin araştırılması. T.C. Gazi Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Beden Eğitimi Ve Spor Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Ankara.

Kayser B. (1994). Nutrition And Energetics Of Exercise At Altitude. Theory and possible practical implications. Sport Medicine. 17 (5). Pp; 309–323. May.

Keul J, Cerny F. (1974). Influence of altitude traing on muscle metabolism and performance in man, Brit. Journal Sports Medicine.

Kim JS, Sokol RC, Liu X, Bethoney CM, Rhee GY (1996). Population dynamics of dechlorinators and factors affecting the level and products of PCB dechlorination in sediments. Proc Pasific Basin Conference on Hazardous Waste. Kuala Lumpur, Malaysia. 196–210.

Koç H, Özcan K, Pulur A, Ayaz A. (2006). Elit bayan hentbolcular ile voleybolcuların bazı fiziksel ve fizyolojik parametrelerinin karşılaştırılması. 9. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi. 3–5 Kasım; Muğla.

Koechlin CA, Couillard A, Cristol JP, Chanez P, Hayot M, Gallais DL, Et Al. (2004). does systemic inflammation trigger local exerciseinduced oxidative stress in COPD Eur Respir J 23:538–44

Kökoğlu E. (1998). Serbest radikal reaksiyonlarının kanserdeki rolü. Klinik Gelişim 11: 358–64.

Knez WL, Coombes JS, Jenkins DG. (2006). Ultra-endurance exercise and oxidative damage: implications for cardiovascular health. Sports Med 36(5): 429–41.

Laforgia J, Withers RT, Gore CJ. (2006). Effects of exercise intensity and duration on the excess post-exercise oxygen consumption. J Sports Sci 24(12): 1247–64.

Lamprecht M, Greilberger J, Oettl K. (2004). Analytical aspects of oxidatively modified substances in sports and exercise. Nutrition 20(7–8): 728–30.

Lanting CI, Fidler V, Huisman M, Boersma ER (1998). Determinants of polychlorinated biphenyl levels in plasma from 42-month-old children. Arch Environ Contam Toxicol. 35: 135–139.

Lavelle F, Michelson AM, Dimitrijevic L (1973). Biological protection by superoxide dismutase. Biochem Biophys Res Commun. 16; 55(2): 350–7.

Leaf DA, Kleinman MT, Hamilton M, Barstow TJ. (1997). The effect of exercise intensity on lipid peroxidation, Med Sci Sports Exerc 29(8): 1036–9.

Letzelter H. (1983). Ziele. Methoden and inhalte des krafttrainings. verlog in grid czwolina. Hamburg, P: 45–63.

Lilienthal H, Fastabend A, Hany J, Kaya H, Harer A, Dunemann L, Winneke G (2000). Reduced levels of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in rat dams and offspring after exposure to a reconstituted PCB mixture. Toxicol Sci. 57: 292 – 301.

Liu SS (1999). Cooperation of a “reactive oxygen cycle” with the Q cycle and the proton cycle in the respiratory chain-superoxide generation and cycling mechanisms in mitochondria, J. Bioenerg. Biomembr., 31, 367-376.

- Lonky E, Reihman J, Darvill T (1996). Mather J. Daly H. Neonatal behavior assessment scale performance in humans influenced by maternal consumption of environmental contaminated Lake Ontario fish. *J Great Lakes Res.* 22: 198 – 212.
- Lunec J, Blake D (1990). Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes. In: Cohen R.D, Lewis B, Alberti KGMM. *The metabolic and molecular basis of acquired disease.* Balliere Tindall, London. 189–212.
- Martin D.E.(1994).The challenge of using altitude to improve performance new studies athletics. Monaco.
- Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. (2001). Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radic Biol Med* 31(7): 911–22.
- Mastaloudis A, Morow JD, Hopkin DW, Devaraj S, Traber MG. (2004). Antioxidant supplementation prevents exercise- induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. *Free Radic Biol Med* 36(10): 1329–41.
- Masuda Y, Kagawa R, Tokudome S, Kuratsune M (1979). Transfer of polychlorinated biphenyls to the fetuses and offspring of mice. *Food Cosmet Toxicol.* 16: 623–627.
- Matteucci E, Biasci E, Giampietro O. (2001). Advanced oxidation protein products in plasma: stability during storage and correlation with other clinical characteristics. *Acta Diabetol* 38:187–9.
- Mayes BA, McConnell EE, Neal BH, Brunner MJ, Hamilton SB, Sullivan TM, Peters AC, Ryan MJ, Toft JD, Singer AW, Brown JF Jr, Menton RG, Moore JA (1998). Comparative carcinogenicity in Sprague-Dawley rats of the polychlorinated biphenyl mixtures Aroclors 1016, 1242, 1254, and 1260. *Toxicol Sci.* 41: 62–76.
- Mazzeo R, Butterfield GE. (1998). Catecholamine response during 12 days of high altitude exposure (4300m) in women. *Journal Of Applied Physiology* Volum: 84. Issue: 4. Pp: 1151–1157. April.
- McArdle W.D. (1991). *Exercise physiology.* 3. Rd Edition. Lea And Febiger. America.
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL. (2001). *Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance.* 5. Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- McBride JM, Kraemer WJ. (1999). Free Radicals, exercise and antioxidants. *J Strength Cond Res* 13(2): 175–83.
- Meram İ, Köylüoğlu O, Tarakçıoğlu M. (2001). E vitamini ve klinik önemi. *İbni Sina Tıp Dergisi* 6: 66–71.
- Mercan U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi* 15(1-2): 91-6.
- Metin G, Atukeren P, Alturfan AA, Gülyazar T, Kaya M, Gümüştaş MK. (2003). Lipid peroxidation, erythrocyte superoxide-dismutase activity and trace metal in young male footballers. *Yonsei Med J* 44(6): 979–86.
- Metin S, Gökmen SS, Ayhan MS, Aygıt AC, Gülen Ş (2002). Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş ratlarda doku arginaz aktivitesi ve ornitin düzeyindeki değişiklikler. *Türk Biyokimya Dergisi.* 27(4) : 129–134.

- Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J (1994). Importance of Sa-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 17(3): 235–48.
- Miyazaki H, Oh-İshi S, Ookawara T, Kizaki T, Ha S, Haga S, Ji LL. (2001). Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol* 84: 1–6.
- Montgomery R, Dryer R, Conway T, Spector A. (2000). *Biyokimya- olgu sunumlu yaklasım*. 6. Baskıdan Çeviri (Atlan N. Çeviri Editörü). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Nelson DL, Cox MM. (2005). *Biyokimyanın ilkeleri*. 3. Baskıdan Çeviri (Kılıç N. Çeviri Editörü). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Niess AM, Dickhuth HH, Northoff H, Fehrenbach E. (1999). Free radicals and oxidative stress in exercise-immunological aspects. *Exerc Immunol Rev* 5: 22–56
- Noble B.J. (1986). *Physiology of exercise and sport* saunders college publishing. Philadelphia.
- Noyan A. (1993). *Yaşamda ve hekimlik de fizyoloji*. 8. Baskı. Meteksan Anonim Şirketi. Ankara.
- Oakley GG, Devanaboyina U, Robertson LW, Gupta RC (1996). Oxidative DNA damage induced by activation of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. *Chem Res Toxicol*. 9: 1285–1292.
- Okezie IA. (1994). Free radicals and antioxidant strategies in sports. *J Nutr Biochem* 5(8): 370–81.
- Önder O. (1993). Çabuk kuvvete yönelik istasyon çalışmalarının 18-19 yaş grubu erkek öğrencilerin bazı kondisyonel özellikleri üzerine etkisi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Gazi Beden Eğitimi Ve Spor Anabilim Dalı. Ankara.
- Özcan O. (1992). Yükseklikte yapılan antrenmanın bazı kan parametreleri üzerine etkileri. T.C, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü. Yüksek İrtifa Ve Spor Bilimleri. Yüksek Lisans Tezi. Kayseri.
- Özkan A, Gündüz G, Çıplak B, Fışkın K (2000). Kimyasal mücadele uygulanmış *dociostaurus maroccanus* epidemik popülasyonundan alınan örneklerde antioksidan enzim aktiviteleri. *Türk J Biol Tübitak*. 24: 141–149.
- Peake J, Suzuki K. (2004). Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise-induced oxidative stress. *Exerc Immunol Rev* 10:129–41.
- Pehrson B (1985). Selenium-dependent and non-selenium-dependent glutathione peroxidase activity in tissues from young bulls. *Zentralbl Veterinarmed A*.32(7):488-91.
- Patterson, R., Geri, G.A., Dyre, B.P., Akhtar, S.C., Covas, C.M., & Pierce, B.J. (2005). Altitude control in simulated flight using 3D objects and terrain texture. *Journal of the Society for Information Display*, 13, 1039-1044
- Pialoux V, Mounier R, Ponsot E, Rock E, Mazur A, Dufour S, Et Al. (2006). Effects of exercise and training in hypoxia on antioxidant/pro-oxidant balance. *Eur J Clin Nutr* 60:1345–54

- Placer ZA, Cushman L, Johnson BC. (1966). Estimation of products of lipid peroxidation (malonyldialdehyde) in biological fluids. *Anal. Biochem.* 16: 359–364.
- Powers S.K, Howley E.T. (1994). Exercise physiolog theory application to fitness and performance. Second Ed.. Brown Benchmark Pulb.Dubque.
- Powers SK, Ji LL, Leeuwenburgh C. (1999). Exercise traininginduced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity. *Med Sci Sports Exerc* 31(7): 987–97.
- Powers SK, Lennon SL, Quindry J, Mehta JL. (2002). Exercise and cardio protection. *Curr Opin Cardiol* 17(5): 495–502.
- Quan F, Korneluk RG, Tropak MB, Gravel RA (1986) Isolation and characterization of the human catalase gene. *Nucleic Acids Res.* Jul 11; 14: 5321–5335.
- Quindry JC, Stone WL, King J, Broeder CE. (2003). The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress, *Med Sci Sports Exerc* 35(7): 1139–45.
- Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Hansen RD, Frederiksen K, Tjønneland A, Overvad K, Vogel U (2007) GPX1 Pro198Leu polymorphism, interactions with smoking and alcohol consumption, and risk for lung cancer. *Cancer Lett.* Mar 18; 247: 293–300.
- Ramel A, Wagner KH, (2004). Elmadfa I. Plasma antioxidants and lipid oxidation after submaximal resistance exercise in men. *Eur J Nutr* 43: 2–6.
- Rannou F, Prioux J, Zouhal H, Gratas-Delamarche A, Delamarche P. (2001). Physiological profile of handball players. *J Sports Med Phys Fitness* 41(3):349–53.
- Ravn-Haren G, Olsen A, Tjønneland A, Dragsted LO, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Vogel U (2006) Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis.* Apr; 27: 820–825.
- Rhee GY, Bush B, Bethoney CM, DeNucci A, Oh HM, Sokol RC (1993a). Reductive dechlorination of Arocolor 1242 in anaerobic sediments: pattern, rate and concentration dependence. *Environ Toxicol Chem.* 12: 1025–1032.
- Rhee GY, Sokol RC, Bethoney CM, Bush B (1993b). A long-term study of anaerobic dechlorination of PCB congeners by sediment microorganisms: Pathway and mass balance. *Environ Toxicol Chem.* 12: 1829–1834.
- Rogan WJ, Gladen BC (1992). Neurotoxicology of PCBs and related compounds. *Neurol Toxicol.* 13: 27–36.
- Roberts A.C.. Butterfield G.E.. Cymerman A. (1996). Acclimatization to 4300m altitude decreases reliance on fat as a substrate. *Journal Of Applied Physiology.* Yol: 81 (4). Pp: 1762–1771. October.
- Robertson JD, Maughan RJ, Duthie GG, Morrice PC. (1991). Increased blood antioxidant systems of runners in response to training load. *Clin Sci* 80(6): 611–8.
- Safe S (1994). Polychlorinated bipheyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol.* 24:87 – 149.
- Savaş S. (2000). Comparision of the effect of interval training at sea level and high altitude on some physical. XI. Balkan Congress Of Sports Medicine. VII Turkish Sports Medicine Congress. Syf: 35. Antalya. 26–30 April.

- Saxton JM, Donnelly AE, Roper HP. (1994). Indices of free radical mediated damage following maximum voluntary eccentric and concentric muscular work. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 68(3): 189–93.
- Schramm H, Robertson LW and Oesch F (1985). Differential regulation of hepatic glutathione transferase and glutathione peroxidase activities in the rat. *Biochem Pharmacol*. 34: 3735–3739.
- Selçuk M. (2003). Sedanterler ile kuzey disiplini yapan antrene bireylerde programlı aerobik ve anaerobik egzersizlerin bazı antioksidan profiller üzerine etkilerinin araştırılması. Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Ana Bilim Dalı Yayınlanmamış Doktora Tezi, VAN.
- Selmeci L, Szekely M, Soos P, Seres L, Klinga N, Geiger A, Et Al. (2006). Human blood plasma advanced oxidation protein products (AOPP) correlates with fibrinogen levels. *Free Radic Res* 40(9):952–8
- Sevim Y. (1997). Antrenman bilgisi. Tubitay Ltd.. Ankara.
- Sevim Y. (2002). Antrenman bilgisi. Ankara: Nobel Yayınevi.
- Seyran A, Erişir M (2008). Poli klorlu bifeniller ve sağlık üzerine etkileri. *FÜ Sağ Bil Derg*. 22(1): 33–40.
- Shiu WY, Mackay D (1986). A critical review of aqueous solubilities, vapor pressures, Henry's Law constants, and octanol water partition coefficients of polychlorinated biphenyls. *J Phys Chem Ref Data*. 15: 91–929
- Somani SM, Arroyo CM. (1995). Endurance Training generates ascorbate free radicals in rat heart. *Int J Physiol Pharmacol* 39: 323–29.
- Somani SM, Frank S, Rybak LP. (1995). Responses of antioxidant system to acute and trained exercise in rat heart subcellular fractions. *Pharmacol Biochem Behav* 51:627-34.
- Sönmez-Tiryaki G. (2002). Egzersiz ve spor fizyolojisi. Bolu: Ata Ofset Matbaacılık.
- Smith AG, Gangolli SD (2002). Organochlorine chemicals in seafood: occurrence and health concerns. *Food Chem Toxicol*. 40: 767–779.
- Stegeman JJ, Hahn ME (1994). Biochemistry and molecular biology of monooxygenase: current perspective on forms, functions and regulation of cytochrome P450 in aquatic species. In: Malins DC, Ostrander GK. (Eds). *Aquatic toxicology; Mol, Biochem and Cell Perspect*. Lewis Publishers, CRC press. Boca Raton. 87–206.
- Subudhi AW, Davis S L, Kipp RW and Askew EW (2001). Antioksidant status and oxidative stress in elite alpin ski racers, *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metabolism*, 11,32–41.
- Sun Yi, Oberley WL, and Li Y. A (1988). Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin. Chem*. 34: 497–500.
- Sürmen-Gür E, Öztürk E, Gür H, Pündük Z, Tuncel P. (1999). Effect of vitamin E supplementation on post-exercise plasma lipid peroxidation and blood antioxidant status in smokers: with special reference to haemoconcentration effect. *Eur J Appl Physiol* 79:472–8.

- Takagi Y, Aburada S, Hashimoto K, Kitaura T (1986). Transfer and distribution of accumulated (14C) polychlorinated biphenyls from maternal to fetal and suckling rats. *Arch Environ Contam Toxicol*. 15: 709-715.
- Takanami Y, Iwane H, Kawai Y, Shimomitsu T. (2000). Vitamin E supplementation and endurance exercise: are there benefits. *Sports Med* 29(2): 73–83
- Tamer L, Polat G, Eskandari G, Ercan B, Atik U. (2000). Serbest radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1: 52–8.
- Tanakol R. (1998). Antioksidan vitaminler. *Klinik Gelişim* 11: 347–57.
- Terrados N. (1992). Altitude training and muscular metabolism. *International Journal Of Sports Medicine*. 13(1). Pg: 206–209. October.
- Theelen RMC, Liem AKD, Slob W, van Wijnen JH (1993). Intake of 2, 3, 7, 8, chlorine substituted dioxins, furans and planar PCBs from food in The Netherlands: median and distribution. *Chemosphere*. 27: 1625–1635.
- Thompson D, Mcnaughton L. (2001). Antioxidant vitamins and muscle soreness in humans. *Physical Therapy In Sport* 2(3): 141–8.
- Tietz NW. (1986). Textbook of clinical chemistry. WB. Saunders Company, Philadelphia. 1532- 1534.
- Timmer JM, Goss FL, Robertson RJ, Dixon CB, Nagle E, Evans RW. (2003). Effect of vitamin C on free radicals and delayed onset muscle soreness following resistive exercise, *Med Sci Sport Exe* 35(5):196
- Tiryaki G, (1991). Yüksek rakımda egzersiz ile ilgili son yaklaşımlar. I. Yüksek İrtifa Ve Spor Bilimleri Kongresi. Syf: 71 -87, 30 Ekim - 2 Kasım.
- Topol EJ, Califf RM, Isner JM, (2002). Editors. Textbook of cardiovascular medicine. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Topsakal S. (1992). Fen ve tabiat bilgisi. Uludağ Yayınları. Bursa.
- Tsai KT, Hsu TG, Hsu KM, Cheng H, Liu TY, Hsu CF, Kong CW. (2001). Oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes induced by massive aerobic exercise. *Free Rad Biol Med*, 31(11):1465–72.
- Uysal M. (1998). Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmadaki prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 11:336–41.
- Ünal M. (1998). Aerobik ve anaerob akut/kronik egzersizlerin immün parametreler üzerine etkileri. İstanbul Üniversitesi. Sağlık Bilimler Enstitüsü. Fizyolojik Anabilim Dalı. Doktora Tezi. Sayfa: 71–74. İstanbul.
- Vannını V, Dianzanı U. (1992). Çevirenler: Vural. F. Ve Diğerleri: Anatomi atlası. Birol Basın Yayın Dağıtım Ve Tic. Ltd. Şti.. İstanbul.
- Vicente-Rodriguez G, Dorado C, Perez-Gomez J, Gonzalez-Henriquez JJ, Calbet J.A. (2004). Enhanced Bone Mass And Physical Fitness In Young Female Handball Players, *Bone*, 35(5):1208–1215,

- Vicente-Rodriguez G. (2006). How does exercise affect bone development during growth. *Sports Med* 36(7): 561- 9.
- Viitala P, Newhouse IJ. (2004). Vitamin E supplementation, exercise and lipid peroxidation in human participants. *Eur J Appl Physiol* 93(1-2):108-15
- Vina J, Gomez-Cabrera MC, Lloret A, Marquea R, Minana JB, Et Al. (2000). Free radicals in exhaustive physical exercise: Mechanism Of Production, And Protection By Antioxidants. *Life* 50:271-7.
- Vollaard NBJ, Shearman JP, Cooper CE. (2005). Exerciseinduced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance, *Sports Med* 35(12): 1045-62.
- Watson TA, Macdonald-Wicks LK, Garg ML. (2005). Oxidative stress and antioxidants in athletes undertaking regular exercise training. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 15(2):131-46
- Westerlind KC. (2003). Physical activity and cancer prevention mechanisms, *Med Sci Sport Exe* 35(11): 1834-40
- Wetzstein CJ, Shern-Brewer RA, Santanam N, Gren NR, White-Welkey JE, Parthasarathy S. (1998). Does acute exercise affect the susceptibility of low density lipoprotein to oxidation. *Free Radic Biol Med* 24(4): 679-82.
- Williams MH, Branch JD. (1998). Creatine supplementation and exercise performance. *J Am Coll Nutr* 17(3): 216-34.
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Et Al. (1996). Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 49(5): 1304-13.
- Wolski L.A, Mckenzie D.C, Wenger H.A. (1996). Altitude training for improvements in sea level performance. Is there scientific evidance of benefit. *Sports Medicine*. Volume: 22 (4). Pg: 251-263. October.
- World Helth Organisation (1993). International programme on chemical safety: environmental health criteria 140: polychlorinated biphenyls and terphenyls. Geneva, Switzerland: WHO.
- Wozniak A, Drewa G, Cheszy G. (2001a). Effect of altitude training on the peroxidation and antioxidant enzymes in sportsmen. *Medicine And Science İn Sports And Exercise*. Vol: 33 (7). Pg: 1109-1113.
- Wozniak A, Drewa G, Cheszy G, Rakowski A, Rozwodowska M and Olszewska D (2001b). Effect of altitude traning on the peroxidation and antioxidant enzymes in Sportsmen, *Med. Sci. Sport Exerc.*, 33, 1104-1113.
- Yağı K. (1994). Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. In: Armstrong D, Editor. *Free Radicals İn Diagnostic Medicine*. New York: Plenum Pres. P. 1-15.
- Yalçın AS. (1998). Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 11: 342-46.
- Yaman M.ve Coşkuntürk. O. (1992). Sportif performansın sınırları. Ankara.
- Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M. (1979). Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol* 135(3): 372-6.

Zorba E, Doğru G, Taşkiran Y. (1995a). ODTÜ beden eğitimi ve spor bölümü öğrencilerinin yükseltiden sonra bazı fizyolojik parametrelerdeki değişikliklerin incelenmesi. Spor Hekimliği Dergisi. Sayı: 30. Syf: 1–12.

Zorba E, Doğru G, Ziyağil M.A. (1995b).Yükseltiden önce ve sonra bazı fizyolojik parametrelerdeki değişiklikler. Spor Ve Tıp. Yıl: 3. Sayı: 2. S–12. Ankara.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Merzifon'da doğdu. Üniversite öncesi eğitimini Antalya ve Ankara'da, üniversite eğitimini Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümünde tamamladı. Devlet ve Özel Okullarda öğretmenlik yaptı. 2008 yılında Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans eğitime başladı. Halen özel bir spor merkezinin işletmeciliğini yapmaktadır. Evli ve bir çocuk annesidir.