



Egzersizle İndüklenen Oksidatif Strese E Vitamini Suplemanın Etkileri: Dost mu, Düşman mı?

Effects of Vitamin E Supplementation on Exercise-induced Oxidative Stress: Friend or Foe?

Aslı Devrim , Aylın Ayaz 

Öz / Abstract

Reaktif oksijen türleri (ROS) aerobik metabolizma reaksiyonları sonucu vücut hücreleri tarafından üretilmektedir. Oksidatif stres, ROS ile vücudun antioksidan sistemi arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Egzersiz, ROS ile antioksidan sistem arasındaki dengeyi bozan faktörlerden biridir. ROS üretim seviyesi, yapılan egzersizin şiddeti ve yoğunluğuna bağlıdır. Sporcularda egzersizle indüklenen oksidatif strese karşı koruyucu mekanizma geliştirmek için antioksidan suplemanların kullanımı oldukça yaygındır. Ancak, ağır egzersizler de dahil olmak üzere egzersiz sonrası antioksidan alımının artırılmasının gerekli olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Araştırmacılar, vücuttaki ROS üretiminin vücutta hücre sinyal iletim yolunun aktivasyonu gibi hücre metabolizması üzerinde yararlı etkilerinin olduğunu ve hormesis teoremine göre, endojen antioksidan savunmanın gelişimi için düşük seviyede ROS üretiminin gerekli olduğunu vurgulamaktadır. Yapılan çalışmalar, antrenman sonrasında antioksidan alımının (antioksidan bakımından zengin besinler veya antioksidan suplemanları ile) gerekli olup olmadığı ve vücut mekanizması için yeterli miktarda antioksidan alımını sağlayacak yolun hangisi olması gerektiği konusunda çelişkilidir.

Anahtar Kelimeler: E vitamini, egzersiz, oksidatif stres, hormesis teoremi

Reactive oxygen species are produced by body cells, and this is a consequence of aerobic metabolic reactions. Oxidative stress is defined as an imbalance between the body antioxidant defense and production of reactive oxygen species. Exercise is one of the factors that disrupts the balance between ROS and the antioxidant system. The ROS production level depends on the exercise strength and intensity. To improve the mechanism against exercise-induced oxidative stress, use of antioxidant supplements is quite common in athletes. But it is not clear whether an increased antioxidant consumption is needed during periods of training, including strenuous exercise. Researchers have demonstrated that ROS have a beneficial role in the cell metabolism, such as the activation of cell signal transduction pathway, and according to the hormesis theory, oxidative stress at low level is required to regulate endogenous oxidant defenses. Studies are conflicted about whether an increased antioxidant intake (with antioxidant-rich foods or antioxidant supplements) is necessary after exercise, and which way provides the most adequate amount of antioxidant intake for the human body mechanism.

Keywords: Vitamin E, exercise, oxidative stress, hormesis theory

Giriş

Hücreler yaşam döngüsü boyunca vücuttaki metabolik olaylar kapsamında devamlı olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikaller üretirler. Enzimatik (katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz vb.) veya nonenzimatik (A, C ve E vitamini, glutatyon, ubiquinon, flavonoid vb.) antioksidan öğeler aktive olarak serbest radikallerin nötralize olmalarını sağlarlar. ROS ve antioksidan sistem arasındaki dengeyi bozan etmenlerden biri de yapılan egzersizdir. Egzersiz, ROS birikimine ve buna bağlı olarak da oksidatif strese neden olmaktadır (1). Egzersize yanıt olarak oksidatif fosforilasyonun artışıyla birlikte serbest radikallerin de arttığı saptanmıştır. Egzersiz sırasında katekolaminlerin salınımı da serbest radikallerin oluşumunu hızlandıran bir faktördür (2).

Sporcularda egzersizle artan oksidatif strese karşı savunma mekanizması geliştirmek için antioksidan supleman kullanımı oldukça yaygındır. Bireyler ağır egzersizler de dahil olmak üzere egzersiz yaptıklarında, diyetlerinde antioksidan alımını arttırmalarına yönelik bir ihtiyaç olduğu netlik kazanmamıştır. ROS'un artmış üretimi, kas membran E vitamini (α - tokoferol) gibi doğal hücre antioksidan koruyucuları bastırarak engelleyebilmekte, bu da lipid peroksidasyonunun oluşmasına ve kas hasarının meydana gelmesini tetiklemektedir (3-5). E vitamini, peroksit radikallerine karşı koruyucu etki gösteren besin ögesidir. Valko ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada, yoğun egzersiz sonrasında α -tokoferol kullanımının arttığı belirtilmiştir. Bu derleme yazıda, ROS oluşum mekanizmaları, egzersizle oluşan oksidatif strese E vitamini etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Egzersiziz Fizyolojik Etkileri ve Egzersizle İndüklenen Serbest Reaktif Oksijen Türlerinin (Ros) Oluşum Mekanizmaları

Egzersizle İndüklenen Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile bu reaktif metabolitlerin detoksifikas-

ORCID IDs of the authors: A.D. 0000-0002-4267-9950, A.A. 0000-0002-3543-7881

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Aslı Devrim
E-mail: aslidevrim@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 03.03.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 28.07.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

yonu veya ROS ile oluşan hasarın antioksidan öğeler tarafından yeterli düzeyde onarılması arasındaki dengenin sağlanamaması sonucunda oluşmaktadır. Bu dengenin bozulması, protein, karbonhidrat, lipid ve nükleik asitleri içeren tüm hücre bileşenlerinde oksidatif hasara neden olmaktadır (6,7). Oksidatif strese karşı oluşan redoks dengesinde egzersizin, yaş, cinsiyet ve antrenman düzeyinin etkisi oldukça karmaşıktır. Yapılan egzersizin şiddeti ve süresi, oluşacak oksidatif stresi etkileyen önemli unsurlardır (7).

Hücrelerin sürekli olarak prooksidan bir çevreye maruz kalmaları redoks tepkimelerine duyarlı hedeflerini değiştirebildiği bilinmektedir. Egzersizle indüklenen oksidatif stresi değerlendirmede en yaygın kullanılan yaklaşım, oksidatif hasarla birlikte artan bir veya birkaç moleküler belirtecin ölçümüdür (8). Egzersizle indüklenen oksidatif stres düzeyi, hücre bileşenlerinin (lipit, protein ve/veya DNA) oksidatif hasarı ölçülerek değerlendirilmektedir. Morales-Alamo ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada, insanlarda egzersizle indüklenen oksidatif stresin düzeyi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, %65 VO₂ max şiddetinde 60 dk dayanıklılık egzersizi yapan bireylerde ekspire edilen pentan (lipit peroksidasyonu belirteci) seviyelerinin arttığı ve bu bireylere yapılan E vitamini takviyesi ile dinlenme veya egzersiz durumunda indüklenen pentan üretiminin azaldığı rapor edilmiştir (9). Yapılan çalışmalarda, farklı şiddette (VO₂ max; %55-75) ve sürede yapılan farklı spor dallarında (bisiklet, koşu, dayanıklılık, kuvvet sporları vb.) oksidatif stres belirteçlerinin kan ve iskelet kasında arttığı bildirilmiştir (10, 11).

Egzersiz sırasında birçok dokuda ROS üretimi gerçekleşebilmektedir. Ancak dokularda değerlendirme yapmada kesit almak mümkün olmadığı için, başlıca hangi organların ROS üretiminden sorumlu olduğunu ortaya koyan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (12). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, iskelet kasında egzersizle artan kasılmalar ile ROS üretiminin arttığı, egzersizle birlikte hücrelerdeki serbest radikal ve ROS oluşumundaki artışın ana kaynağının iskelet kası olduğu bildirilmiştir. Ancak kalp, akciğer ve kandaki dokuların da total vücut ROS üretimi artışından sorumlu olabilecekleri belirtilmiştir (12, 13).

Mitokondrinin kas hücrelerinde ROS üretiminin başlıca kaynağı olduğu, mitokondri tarafından tüketilen toplam oksijenin %2-5'inde süperoksit üretimiyle bir elektron azalma oluşacağı belirtilmiştir. Jackson ve ark. (14) yaptığı çalışmada bu görüşten farklı olarak, mitokondri tarafından tüketilen toplam oksijenin %2-5'den daha küçük bir bölümünün süperoksit dönüştürüleceği, %0-15'inin ise ROS üretiminde kullanıldığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda mitokondriyal süperoksit üretimindeki başlıca etkin basamakların elektron transport zincirinin (ETS) 1. ve 3. kompleksinde olduğu saptanmıştır (15, 16). Kontraktil aktivite sırasında kas liflerinde ROS üretim artışının, mitokondriyal solunumun artmasını takiben artan oksijen tüketimiyle direkt olarak ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu sonuç, aerobik kasılmalar sırasında iskelet kasındaki süperoksit üretiminin 50-100 kat artmasını açıklamaktadır (17).

Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, NADPH'tan moleküler oksijene elektron taşıyarak süperoksit üretiminden sorumludur. NADPH oksidaz, sarkoplazmik retikulum (SR), sarkolemma ve transvers tübüllerde olmak üzere kas liflerinin önemli hücresel bölümlerde bulunmaktadır (18). Kaslardaki NADPH oksidaz aracılığıyla oluşan ROS üretiminin olumlu birçok fizyolojik amacının olabileceği düşünülmektedir. NADPH oksidaz

enzimleri hem kalp hem iskelet kas lifleri SR'de bulunmakta, bu enzimler ryanodin reseptörlerini okside ederek SR'den kalsiyum salınımını sağlamaktadır. Hücre içindeki NADPH'ın kontraktil aktivite sırasında hücre membranında süperoksit üretiminin bir substratı olarak da görev alabileceği, bunun da hücre membranındaki elektron transferini arttırmasıyla sonuçlanabileceği belirtilmiştir. İskelet kaslarındaki bu etkilerinin olumlu veya olumsuz yönleri henüz net olarak saptanamamıştır (19).

Fosfolipaz A₂ (PLA₂), membran fosfolipidlerini parçalayarak lipoksjenaz gibi ROS üreten enzim sistemlerinin bir substratı olan arachidonic asidin salgılanmasını sağlayan enzimdir. Ayrıca PLA₂ aktivasyonu, NADPH oksidazları aktive ederek kas mitokondrisinde ve sitozolda süperoksit üretimini uyarmaktadır (20, 21).

Ksantin oksidaz, ksantin üretimi ve süperoksit radikallerinin oluşumu için kullanılan hipoksantini okside eden enzimdir. Judge ve Dodd (22) tarafından yapılan çalışmada, kaslardaki ksantin oksidaz aktivasyonunun, egzersizle indüklenen ROS üretiminin artışında önemli rolü olduğu vurgulanmış, ancak rat kaslarında yüksek miktarda bulunan bu enzimin insan iskelet kasında düşük miktarlarda olduğu belirtilmiştir.

İskelet Kasında Ros Oluşumunun Sonuçları

Yapılan ağır egzersizlere bağlı olarak plazmada kreatin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz enzimleri gibi kas enzimlerinin düzeyleri arttığı için bu enzimler kas hasarını belirlemede indikatör olarak kullanılmaktadır. CK'nın kas liflerinden salınımını takiben dolaşımdan bir miktarının temizlendiği bilinmektedir. Bu nedenle CK bir parametre olarak yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Apple ve Rhodes (23), maratoncularda yarıştan 24-48 saat sonrasında CK seviyelerinin önemli miktarda yükseldiğini bildirmişlerdir.

Ekzantrik egzersizin süresinin uzamasıyla, mitokondriyal respirasyon artmakta, bu da suya dönüşecek oksijenin yetersiz indirgenmesine ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artmasına neden olmaktadır. Ekzantrik kasılmayla indüklenen kas hasarına yanıt olarak, nötrofiller ve makrofajlar bu bölgeye ulaşarak kas dokusuna girmekte ve sitokinleri aktive ederek daha fazla ROS üretimine neden olmaktadır (24). ROS'un artmış üretimi, kas membran E vitamini (α - tokoferol) gibi doğal hücre antioksidan koruyucuları bastırarak engelleyebilmekte, bu da lipit peroksidasyonunun oluşmasına ve kas hasarının meydana gelmesini tetiklemektedir. E vitamini, peroksit radikallerine karşı koruyucu olarak etki etmektedir (25).

Yapılan deneysel çalışmalarda, egzersiz sonrası lipit peroksidasyonunun arttığı saptanmıştır (25, 26). Vincent ve ark. (27) yaptığı çalışmada ise böyle bir değişikliğin olmadığı vurgulanmıştır. Sonuçlar arasında görülen bu farklılık, çalışmalarda uygulanan egzersizlerin kas hasarı oluşturma potansiyeli, şiddeti veya sürelerinin farklı olmasından kaynaklanabilmektedir. Lipit peroksidasyonunu değerlendirmede belirleyici bir marker olan malondialdehit- tiobarbütirik asit reaktif maddeleri (MDA-TBARS) ölçülmektedir. Ancak, MDA sadece lipit peroksidasyonunun spesifik bir ürünü olmadığı için MDA- TBARS'ın yorumlanması oldukça güçtür (28).

Düzenli yapılan orta şiddetteki egzersizin oksidatif stres ve sağlık için yararlı olduğu bilinirken, aerobik veya anaerobik egzersizlerin akut veya ağır periyotlarının ROS üretimini arttırdığı bildirilmiştir (24).

Hormesis, ortama karşı adaptasyon, artan strese karşı direnç geliştirme ve yaşam süresinin iyileştirilmesine neden olan antioksidan dengeyi sağlamaktadır. Benzer adaptif yanıtlar antioksidan enzimlerin ve antioksidan vitaminlerin detoks fonksiyonu, profesyonel sporcularda performans geliştirme, yaşlanma ve patolojik risklere ilişkin aşırı oksidatif stresin önlenmesinde de rol oynamaktadır. Yapılan egzersiz oksidatif stres artışına neden olurken, hormesis teoremine göre bazı egzersiz uyarılarının endojen antioksidan koruyucuların düzenlenmesini sağlamak için gerekli olduğu düşünülmektedir. Bu teoreme göre, egzersizle birlikte görülen ROS üretimindeki artışa vücut zaman içerisinde adapte olmaktadır (Şekil 1) (29).

Vücudun dinlenme durumunda iskelet kaslarında düşük miktarda ROS varlığının normal kuvvet üretiminde gerekli olduğu, ROS'un iskelet kaslarında mevcut olmadığı durumda azalmış kuvvet üretimine neden olacağı bilinmektedir (30).

Kas kuvveti üretiminde ROS'un olumlu etkisi, yapılan egzersiz şiddetinin artırılmasıyla birlikte ROS konsantrasyonu da arttığı için olumlu etkisi tersine dönmektedir. İskelet kasında hidrojen peroksit konsantrasyonunun 10-15 μM olduğu, kas dışında diğer hücrelerin de gen ekspresyonundaki strese adaptif değişimlerle yaklaşık 15 μM hidrojen peroksit olduğu bilinmektedir (31). Gong ve ark. (21), kas redoks dengesi ile izometrik kuvvet üretimi arasındaki ilişkiyi açıklayan bir teori geliştirmiştir. Bu teoriye göre, kas redoks düzeyi, ROS üretim hızı ile hücre antioksidan kapasitesi arasında denge ile fizyolojik olarak regüle edilmektedir.

Kas yorgunluğu, maksimal kas kuvveti üretiminde egzersizle indüklenen azalma olarak ifade edilmektedir. Hücresel redoksun bozulması iskelet kası kuvvet üretimini önemli derecede azaltmaktadır. Kasılmayla indüklenen ROS üretimi uzun süreli ve şiddetli egzersizlerde kas yorgunluğunu arttırmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda, kas yorgunluğunda oksidantların rolü araştırılmış, dayanıklılık egzersizlerinde antioksidanların kas yorgunluğunu önlemede önemli rolü olduğu vurgulanmıştır (32, 33).

Kasılma ile indüklenen ROS üretiminin, egzersizde iskelet kasının adaptasyonunu arttırmada bir uyarıcı olduğu düşünülmektedir. Egzersiz yaptırılan ratlarda in vivo koşullarda ksantin oksidaz aktivitesinin inhibe edilmesiyle egzersize karşı kasın yararlı adaptasyon gelişmesinin engellendiği görülmüştür. ROS üretimi, peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör- γ koaktivatör 1 α (PGC-1 α)'nın kasılmayla indüklenen gen ekspresyonunda başlıca rat kas hücreleri için gereklidir (34). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, bireylere antioksidan suplemanların verilmesinin iskelet kasında antrenmanla oluşan adaptasyonları geciktirdiği saptanmıştır (33-36).

Egzersizde oksidatif stres derecesini belirlemede kullanılan uygun belirteçler

Antioksidan/ oksidan ağırlıkla oldukça karmaşık olması ve serbest radikallerin çok kısa yarı ömürlü olmaları nedeniyle oksidatif stresin in vivo ölçümü oldukça zordur. Genellikle konjuge dienler, hidroperoksitler, malondialdehitler, 4- hidroksinonal, pentan ve etan gibi hidrokarbonlar (nefeste) F2-izoprostan ve okside düşük dansiteli lipoproteinler gibi indirekt belirteçler ölçülerek değerlendirilmektedir. Total antioksidan kapasitesi (TAC), bileşen halinde veya bir bütün olarak biyolojik sıvılarda ve dokularda enzimatik (CAT, GPX, SOD vb.) ve enzimatik olmayan (E, A, C vitaminleri ve GSH) antioksidanlar tahmin edilebilmektedir (37).

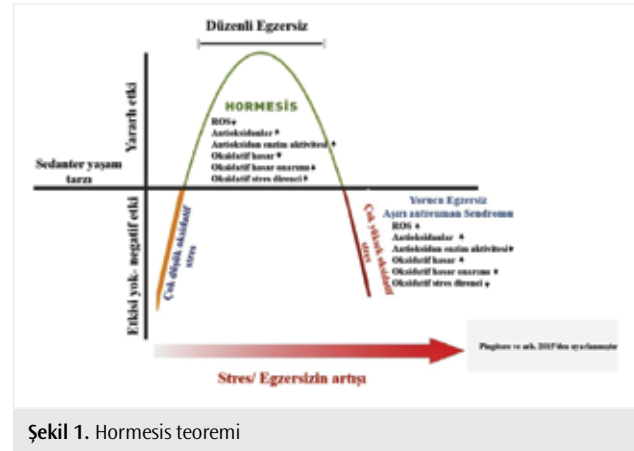
Sporcularda egzersizin etkisi, diyetle veya besin takviyesi ile antioksidan alımının biyoyararlanımını tahmin etmede hangi belirteçlerin kullanılması gerektiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalara rağmen, verilerin karşılaştırılması oldukça karmaşıktır (37, 38). Verilerin karşılaştırılmamasının sebepleri; yaş, cinsiyet, genetik profil, yaşam tarzı alışkanlıkları, farmakolojik tedavi uygulamaları ve eşlik eden hastalıklar gibi farklı fizyolojik ve patolojik bileşenler olarak gösterilmektedir. Spesifik belirteçlerin seçimi, egzersizden etkilenen fonksiyona, besin alımının etkilerine veya her ikisine de bağlıdır. Kullanılacak parametrelerin özelliği (lipoperoksitler veya protein ve DNA oksidasyon ürünleri gibi enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidanlar) elde edilecek sonuçları etkilemektedir (38).

Egzersizle İndüklenen Oksidatif Strese E Vitamininin Etkileri

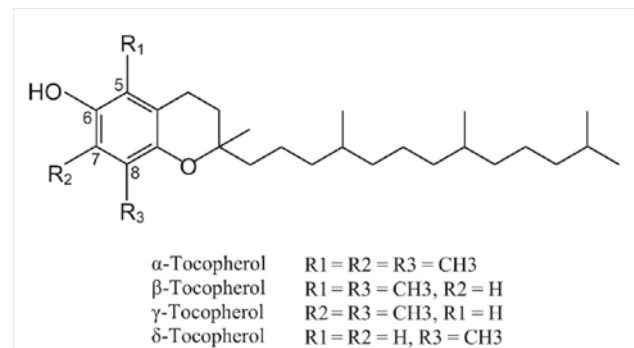
E Vitamini ve Özellikleri

E vitamini yağda çözünen, insan plazmasındaki en potansiyel vitamindir. İlk 1922 yılında keşfedilmesine rağmen metabolik fonksiyonları tam olarak açıklanmamıştır. Diyetle alınan E vitaminin antioksidan aktivite gösteren formları; α -, β -, γ -, δ -tokoferol ve α -, β -, γ -, δ -tokotrienol olmak üzere 8 tane formu bulunmakla beraber vücutta en yaygın olarak bulunan formu α -tokoferol'dür (Şekil 2). α -tokoferolün doğal olarak oluşan formu RRR- α -tokoferol, kimyasal olarak sentezlenen formu SRR- α -tokoferol olarak adlandırılmaktadır (39).

Yetişkin bireylerde günlük alınması gereken E vitamini düzeyi, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, egzersiz ve yaş gibi etkenlerden



Şekil 1. Hormesis teoremi



Şekil 2. E vitamininin izomerleri

etkilenmekle beraber yetişkinlerde tahmini ortalama günlük gereksinme (EAR- Estimated Average Requirement) 12 mg, önerilen günlük alımı ise (RDA-Recomended Dietary Allowances) 15 mg'dır. Bitkisel yağlar E vitaminin zengin kaynakları olarak bilinmektedir. Buğday tohumu yağı, ayçiçeği yağı, aspir yağı, zeytinyağı ve kanola yağı genellikle α -tokoferol, soya ve mısır yağı ise γ -tokoferol içermektedir (39, 40).

Egzersiz takiben oksidatif stresin artışıyla beraber antioksidan enzimlerin düzeyinin de arttığı gösterilmiştir. Bu antioksidan savunmadaki artış, prooksidan olayların artmasına karşı oluşan ihtiyaçları fizyolojik olarak orantılı şekilde karşılayamamakta, bu da E vitamini gibi diyetle alınan antioksidanlara olan ihtiyacı etkileyebilmektedir. Rokitzki ve ark. (41) tarafından, antrenmanlı bisikletçilere E vitamini suplemanı 5 ay süresince günlük 330 mg verilmiş, laktat eşliğinde bir değişim saptanmazken, serum CK miktarında önemli derecede azalma olduğu görülmüştür.

Bu çalışmalardan farklı olarak E vitaminin CK ve lipit peroksidasyonu üzerinde egzersizle indüklenen değişimler üzerinde etkili olmadığını savunan araştırmalar da vardır. Jakemann ve Maxwell (38), eksantrik egzersiz yapan bireylerde 7 gün boyunca yapılan E vitamini takviyesinin serum CK seviyeleri üzerine hiçbir etkisinin olmadığını saptamışlardır.

E vitamini suplemantasyonunun egzersiz sonrası oluşan sitokin yanıtını değerlendiren çalışmalar da oldukça çelişkilidir. Cannon ve ark. (42), Downhill koşusu öncesi 48 gün boyunca günde 800IU E vitamini suplemanı ve plasebo verdiği bireylerde, koşudan 24 saat sonra plasebo grubunda endotoksinle indüklenen IL-1 β salgısının arttığı, E vitamini suplemanı alan grupta ise artış belirlenmemiştir. Normalde egzersizle indüklenen bir sitokin olan IL-6 seviyeleri, E vitamini verilenlerde azalmıştır. TNF α seviyeleri, E vitamininden etkilenmeyerek iki grupta da artış göstermiştir. Singh ve ark. (43) tarafından yapılan çalışmada, %65-70 VO $_2$ max şiddetinde tükenene kadar devam edecek kadın koşuculara akut E vitamini suplemantasyonunun etkisine bakılmış, plazma IL-6 seviyelerinde artış saptanırken, E vitamini suplemanının etkili olmadığı bulunmuştur.

E vitamini eksikliği, egzersiz sonrası oluşan serbest radikallerle indüklenen doku hasarını artırabilmektedir. E vitamini serum seviyelerinin yeterli olması, egzersiz sırasında membran bütünlüğünü korumada oldukça önemlidir. Ancak E vitamini suplemantasyonu ile yapılan çalışmalarda, E vitaminin lipit peroksidasyonu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı savunan çalışmalarla birlikte (1, 6), egzersizden önce veya sonra oluşan lipit peroksidasyonunda küçük ama önemli etkilerinin olduğunu savunan çalışmalar da bulunmaktadır (10, 24). Meydani ve ark. (44), genç ve yaşlı sağlıklı, eksantrik egzersiz yapan bireylerde 48 gün süresince günde 800 IU E vitamini takviyesinin iskelet kası α -tokoferol seviyelerini arttırdığını ve eksantrik egzersiz sonucu kaslarda oluşan konjuge dien üretimini azaltarak oksidatif hasarı azalttığını saptamışlardır.

Kelly ve ark. (45), submaksimal egzersizlerde N-asetilsistein (NAC)'ın tiol donörünü azaltıp, glutatyon peroksidaz sentezini artırarak kas yorgunluğunu geciktirdiği, ancak maksimal veya maksimale yakın şiddetteki egzersizlerde kas yorgunluğunu geciktirmede etkili olmadığı gözlenmiştir.

Yorgunluğu geciktirmede antioksidan tedavinin etkisi, antioksidanın türüne bağlı olarak değişmektedir. C ve E vitamini suplemanı-

nın, dayanıklılık egzersizlerindeki yorgunluğu geciktirmede etkili olmadığı bildirilmiştir (46).

Diyetle ve Supleman olarak E Vitaminin Alımının ROS Üzerine Etki Mekanizmaları

Geçmiş dönemlerde, antioksidan suplemantasyonunun iskelet kası ve kalpte ağır egzersizle indüklenen serbest radikal oluşumunun kümülatif etkisine karşı etkili olabileceği düşünülmüştür. Antioksidan öğelerin besinlerle alımı yerine supleman olarak alımı sonucunda fizyolojik olarak önerilen düzeyin üstüne çıkılması nedeniyle zararlı olabileceği ve oksidatif stres seviyelerini arttırabileceği bildirilmiştir. Ayrıca egzersiz sırasında ROS üretimi egzersizle indüklenen hormetik yanıtta proteinlerin ekspresyonu için gereklidir. Antioksidan E vitamini suplemantasyonunun, ROS'un olması istenen konsantrasyonunun oldukça alt seviyelerine düşmesini sağlayacağı için yan etkilere neden olabilmekte, antioksidan suplemantasyonunun uzun dönemde oluşturacağı sonuçlar net olarak bilinmemektedir (10, 44, 46).

Sporcularda dengeli bir diyetle antioksidan alımının oldukça yararlı olduğu düşünülmektedir. Günlük diyetlerinde alınması önerilen antioksidan miktarı, yaptıkları sporun tipine (aerobik/anaerobik) göre değişkenlik göstermektedir. Besinlerle antioksidan alımı, antrenman periyotlarında (yarış öncesi/sonrası, aşırı antrenman sendromu vb.) olumlu etki yaratabilmektedir. Sezon değişikliğine de bağlı olarak tüketilmesi gereken antioksidan miktarları değişebilmektedir. Kişiyi özel bir beslenme programının antrenman durumları ve diğer koşullar göz önüne alınarak yapılması en etkili müdahaledir (46).

Besin takviyesi olarak alınan antioksidanlar, sporcularda kas hasarını azaltma, egzersiz performansını geliştirme, ağır egzersizlerin patolojik sonuçlarını azaltmada yararlı noninvazif bir yardımcı olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yürütülen çalışmalar incelendiğinde tutarlı bir veri olmadığı, Gaeini ve ark. (46) tarafından yapılan çalışmada besin takviyesi olarak antioksidan alımının fizyolojik parametreler üzerine hiç etkisinin olmadığı, Pingitore ve ark. (29) tarafından yapılan çalışmada ise negatif etkisinin olabileceği bildirilmiştir. Yüksek dozda antioksidan alımı ile antioksidan kapasitenin prooksidan etki gösterebileceği ve ROS aracılığı ile düzenlenen fizyolojik yanıtlar üzerinde önemli negatif etki yaratabileceği bildirilmiştir (8, 29, 46).

Besinlerle alınan antioksidanların etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, antioksidan bakımından zengin doğal besinlerin tüketimi ve lifli besinler, meyveler, sebzelerden zengin, dengeli bir beslenme tarzı ile optimal antioksidan seviyesinin sağlanabileceği ve antioksidan etkinin optimize edilmesinde etkili olacağı bildirilmiştir. Akdeniz diyetinin uygun olabileceği düşünülmekle beraber bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır. (29, 47).

Yaşlanma ile birlikte mitokondriyal respiratuvar fonksiyonun azalması nedeniyle, özellikle yaşlı bireyler egzersize bağlı lipit peroksidasyona karşı duyarlı olabilmekte, bu durum da ROS üretiminde büyük artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda, yaşlı bireylerde artmış ROS üretimine yanıt olarak antioksidan seviyelerinin de arttığı belirtilmiştir (47). Bununla birlikte bireylerdeki artmış antioksidan yanıtın yavaş egzersiz sonucunda oluşan yüksek miktardaki oksidatif stresle mücadelede yetersiz kalacağı saptanmıştır. Yaşla birlikte fagositik hücre aktivitesi azalmakta,

bu da oksidatif olarak modifiye olan DNA ve doku metabolitlerinin birikmesine neden olmaktadır. Elde edilen bu bilgiler doğrultusunda, yoğun egzersiz yapan yaşlı bireylerde diyetle E vitamini gibi antioksidanların takviyesine gereksinim olduğu belirtilmiştir (47-49).

Sonuç ve Öneriler

Oksidatif stres, kanser, inflamasyon, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklarda, yaşlanma ve egzersiz gibi fizyolojik durumlarda tanımlanmıştır. Kontraktıl iskelet kaslarında, mitokondri, NADPH oksidaz, PLA2- bağımlı süreçler, ksantin oksidaz gibi ROS üretiminden sorumlu potansiyel mekanizmalar bulunmakta, bu mekanizmaların oksidasyon üzerine etkilerinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim duyulmaktadır (18-22). E vitamini tokoferol ve tokotrienollerini içeren, lipit radikallerini temizleyen ve oksidatif zincir reaksiyonlarını sonlandırma yeteneğine sahip yağda çözünen bir moleküldür. Sporcularda besin takviyesi olarak antioksidan alımının faydalarına ilişkin net veri olmamasına rağmen son yıllarda tüketiminde artış görülmüştür. Oksidan ve antioksidanlar arasındaki hassas denge günlük diyetle antioksidan alımıyla (ekstrinsik faktör) sağlanabilmektedir. Akdeniz diyetiyle beslenen sporcuların, orta yüksek yoğunlukta egzersizde veya yüksek şiddette dayanıklılık egzersizi yapan bireylerde, yaşam kalitesini arttırdığı, insülin duyarlılığı, kan basıncını azalttığı, endotelial disfonksiyonu düzelttiği şeklinde olumlu etkilerinin olduğu vurgulanmıştır (8, 29). Egzersiz yapan bireylerde hormetik dengenin sağlanmasında ROS'un önemli etkisinin olması nedeniyle diyetle yaklaşımında E vitamini alımının değerlendirilmesinde öneriler geliştirmek için uzun vadeli yapılacak randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - A.D., A.A.; Design - A.D., A.A.; Supervision - A.A.; Literature Search - A.D., A.A.; Writing - A.D.; Critical Reviews - A.D., A.A.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.D., A.A.; Tasarım - A.D., A.A.; Denetleme - A.A.; Literatür taraması - A.D., A.A. Yazıyı Yazan - A.D.; Eleştirel İnceleme - A.D., A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Guzel NA, Hazar S, Erbas D. Effects of different resistance exercise protocols on nitric oxide, lipid peroxidation and creatine kinase activity in sedentary males. *J Sports Sci Med* 2007; 6, 417-422.
- Jackson MJ. Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise. Amsterdam: Elsevier, 2000: 34-36.
- Peternejl TT, Coombes JS. Antioxidant Supplementation during Exercise Training. *Sports Med* 2011; 41, 1043-69. [CrossRef]
- Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222, 283-292. [CrossRef]
- Brisswalter J, Louis J. Vitamin supplementation benefits in master athletes. *Sports Med* 2014; 44: 311-8. [CrossRef]
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84. [CrossRef]
- Falone S, Mirabilio A, Pennelli A, Cacchio M, Di Baldassarre A, Gallina S, et al. Differential impact of acute bout of exercise on redox- and oxidative damage-related profiles between untrained subjects and amateur runners. *Physiol Res* 2010; 59, 953-61.
- Greilberger JF, Greilberger M, Djukic R. Biomarkers Part I: Biomarkers to Estimate Bioefficacy of Dietary/Supplemental Antioxidants in Sport. (M Lamprecht, Ed.). *Antioxidants in Sport Nutrition*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2015: 54-72.
- Morales-Alamo D, Calbet JAL. Free radicals and sprint exercise in humans. *Free Radic Res* 2014; 48: 30-42. [CrossRef]
- Stepanyan V, Crowe M, Haleagrahara N, Bowden B. Effects of vitamin E supplementation on exercise-induced oxidative stress: a meta-analysis. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39, 1029-37. [CrossRef]
- Gaeini AA, Rahnama N, Hamedinia MR. Effects of vitamin E supplementation on oxidative stress at rest and after exercise to exhaustion in athletic students. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46: 458-61.
- Ortenblad N, Madsen K, Djurhuus MS. Antioxidant status and lipid peroxidation after short-term maximal exercise in trained and untrained humans. *Am J Physiol* 1997; 272: 1258-63. [CrossRef]
- Laura M, Massimo F, Monica B, Laura M, Ilaria T, Andrea M ve diğ. Dietary Flavonoids: Molecular Mechanisms of Action as Anti-Inflammatory Agents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2011; 5: 200-220 [CrossRef]
- Jackson MJ, Pye D, Palomero J. The production of reactive oxygen and nitrogen species by skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 102: 1664-70. [CrossRef]
- St-Pierre J, Buckingham JA, Roebuck SJ, Brand MD. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem* 2002; 277, 44784-90. [CrossRef]
- Muller FL, Liu Y, Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem* 2004; 279: 49064-73. [CrossRef]
- Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189: 41-54. [CrossRef]
- Jackson MJ. Free radicals generated by contracting muscle: By-products of metabolism or key regulators of muscle function? *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 132-41. [CrossRef]
- Javeshghani D, Magder SA, Barreiro E, Quinn MT, Hussain SN. Molecular characterization of a superoxide-generating NAD(P)H oxidase in the ventilatory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 412-8. [CrossRef]
- Nethery D, Callahan LA, Stofan D, Matterna R, DiMarco A, Supinski G. PLA(2) dependence of diaphragm mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89: 72-80. [CrossRef]
- Gong MC, Arbogast S, Guo Z, Mathenia J, Su W, Reid MB. Calcium-independent phospholipase A2 modulates cytosolic oxidant activity and contractile function in murine skeletal muscle cells. *J Appl Physiol* (1985) 2006; 100: 399-405. [CrossRef]
- Judge AR, Dodd SL. Xanthine oxidase and activated neutrophils cause oxidative damage to skeletal muscle after contractile claudication. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 252-6. [CrossRef]
- Apple FS, Rhodes M. Enzymatic estimation of skeletal muscle damage by analysis of changes in serum creatine kinase. *J Appl Physiol* (1985) 1988; 65, 2598-600.
- Sacheck JM, Blumberg JB. Role of vitamin E and oxidative stress in exercise. *Nutrition* 2001; 17: 809-14. [CrossRef]
- Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 911-22. [CrossRef]
- Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med* 1990; 9: 515-40. [CrossRef]

27. Vincent HK, Powers SK, Demirel HA, Coombes JS, Naito H. Exercise training protects against contraction-induced lipid peroxidation in the diaphragm. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 79: 268-73. [\[CrossRef\]](#)
28. Pattwell D, Ashton T, McArdle A, Griffiths RD, Jackson MJ. Ischaemia and reperfusion of skeletal muscle leads to appearance of a stable lipid free radical in the circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284, 2400-2404. [\[CrossRef\]](#)
29. Pingitore A, Lima GP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition* 2015; 31, 916-22. [\[CrossRef\]](#)
30. Supinski GS, Callahan LA. Free radical-mediated skeletal muscle dysfunction in inflammatory conditions. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 102: 2056-63. [\[CrossRef\]](#)
31. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev* 2008; 88: 1243-76. [\[CrossRef\]](#)
32. Coombes JS, Rowell B, Dodd SL, Demirel HA, Naito H, Shanely RA, Powers SK. Effects of vitamin E deficiency on fatigue and contractile properties. *Eur J Appl Physiol* 2002; 87; 272-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001; 81, 1725-89. [\[CrossRef\]](#)
34. Silveira LR, Pilegaard H, Kusuhara K, Curi R, Hellsten Y. The contraction induced increase in gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma coactivator 1alpha (PGC-1alpha), mitochondrial uncoupling protein 3 (UCP3) and hexokinase II (HKII) in primary rat skeletal muscle cells is dependent on reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763: 969-76. [\[CrossRef\]](#)
35. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Romagnoli M, Arduini A, Borrás C, Pallardo F, et al. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *Am J Clin Nutr* 2006; 87, 142-9. [\[CrossRef\]](#)
36. Avery NG, Kaiser JL, Sharman MJ, Scheett TP, Barnes DM, Gomez AL, et al. Effects of Vitamin E Supplementation on 11 Recovery From Repeated Bout of Resistance Exercise. *J Strength Cond Res* 2003; 17, 801-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Vassalle CPA, De Giuseppe R, Vigna L, Bamonti F. Biomarkers to estimate bioefficacy of dietary/supplemental antioxidants in sports. (LM, Ed.). *Antioxidants in sport nutrition*. Boca Raton: FL: Taylor & Francis Group, 2015: 48-72.
38. Jakeman P, Maxwell S. Effect of antioxidant vitamin supplementation on muscle function after eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993; 67, 426-30. [\[CrossRef\]](#)
39. Morrissey PA, Kiely M. Vitamin E: Physiology and Health Effects. In: Caballero B, editor. *Encyclopedia of Human Nutrition* 3rd edition Waltham: Academic Press 2013; 124-46. [\[CrossRef\]](#)
40. Galli F, Azzi A, Birringer M, Cook-Mills JM, Eggersdorfer M, Frank J, et al. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. *Free Radic Biol Med* 2017; 102, 16-36. [\[CrossRef\]](#)
41. Rokitzki L, Logemann E, Huber G, Keck E, Keul J. Alpha-Tocopherol supplementation in racing cyclists during extreme endurance training. *Int J Sport Nutr* 1994; 4, 253-64. [\[CrossRef\]](#)
42. Cannon JG, Meydani SN, Fielding RA, Fiatarone MA, Meydani M, Farhangmehr M, et al. Acute phase response in exercise. II. Associations between vitamin E, cytokines, and muscle proteolysis. *Am J Physiol* 1991; 260, 1235-1240. [\[CrossRef\]](#)
43. Singh A, Papanicolaou DA, Lawrence LL, Howell EA, Chrousos GP, Deuster, PA. Neuroendocrine responses to running in women after zinc and vitamin E supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31, 536-42. [\[CrossRef\]](#)
44. Meydani M, Evans WJ, Handelman G, Biddle L, Fielding RA, Meydani SN, et al. Proxpective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. *Am J Physiol* 1993; 264, 992-8.
45. Kelly MK, Wicker RJ, Barstow TJ, Harms CA. Effects of N-acetylcysteine on respiratory muscle fatigue during heavy exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 165, 67-72. [\[CrossRef\]](#)
46. Gaeini AA, Rahnema N, Hamedinia MR. Effects of vitamin E supplementation on oxidative stress at rest and after exercise to exhaustion in athletic students. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46, 458-61.
47. Dato S, Crocco P, D'Aquila P, De Rango F, Bellizzi D, Rose G, et al. Exploring the Role of Genetic Variability and Lifestyle in Oxidative Stress Response for Healthy Aging and Longevity. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 16443-72. [\[CrossRef\]](#)
48. Morales-Alamo D, Calbet JA. Free radicals and sprint exercise in humans. *Free Radic Res* 2014; 48, 30-42. [\[CrossRef\]](#)
49. Jessup JV, Horne C, Yarandi H, Quindry J. The effects of endurance exercise and vitamin E on oxidative stress in the elderly. *Biol Res Nurs* 2003; 5: 47-55. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Devrim A, Ayaz A. Effects of Vitamin E Supplementation on Exercise-induced Oxidative Stress: Friend or Foe? Istanbul Med J 2018; 19: 89-94.