Editörler
Mehmet Ali ÖZTÜRK
Süleyman GÖNÜLATEŞ

SPOR
Bilimlerine Genel Bakış



AKADEMİSYEN
KİTABEVİ

akademisyen.com
ONLINE SİPARİŞ

9 786257 679299

AKADEMİSYEN KİTABEVİ
Halk Sokak No: 5/A Sıhhıye-Yenişehir/ANKARA
Tel: 0312 431 16 33 - 0312 432 21 84

akademisyenyayinevi
akademisyenktp

Spor Bilimlerine Genel Bakış

EDİTÖRLER
Mehmet Ali ÖZTÜRK
Süleyman GÖNÜLATEŞ

© Copyright 2020

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da Bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-625-7679-29-9

Kitap Adı
Spor Bilimlerine Genel Bakış

Editörler
Mehmet Ali ÖZTÜRK
ORCID iD: 0000-0003-4863-9340
Süleyman GÖNÜLATEŞ
ORCID iD: 0000-0003-3330-7685

Yayın Koordinatörü
Yasin Dilmen

Sayfa ve Kapak Tasarımı
Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No
47518

Baskı ve Cilt
Vadi Matbaacılık

Bisac Code
SPO000000

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A
Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

BÖLÜM 4

EGZERSİZİN ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Sibel TETİK DÜNDAR[1]

Egzersiz ile birlikte oldukça sık kullanılan fizyolojik etkenler; reaktif oksijen türleri (ROS), oksidatif stres ve antioksidanlardır. Bu parametreler varlıklarını ve organizmadaki etki oranlarını birbirine bağlı olarak yönlendirirler. Organizmada, antioksidan sistemi ve reaktif oksijen türleri arasındaki mekanizmal dengenin bozulması durumunda oksidatif stres oluşmaktadır. Yapılan egzersizlere bağlı olarak değişim gösteren ROS üretimi ve uyarılan oksidatif stres mekanizmasının organizmada yarattığı akut hasarları önlemek amacıyla antioksidan alımlarının (egzersiz sonrası) artırıldığı kesin faydaları netleşmemekle birlikte denenmeye devam etmektedir.

Fiziksel aktivite, iskelet kasları faaliyetiyle organizmanın belli hareketsel döngüyü sağlaması, dolaşım ve solunumsal faaliyetlerin arttığı, yapılan aktivitenin şiddeti ve süresine bağlı olarak yoğunlaşan enerji harcaması, yapılan faaliyetin sonucunda oluşan kassal ve sinirsel yorgunluk olarak tanımlanabilir (Zorba ve Saygın, 2013; Çakmak-Yıldızhan ve Ağgön, 2020). Düzenli fiziksel aktivitenin, inaktiviteye bağlı oluşan hipokinetik hastalıkları ve bu hastalıklar sonucu oluşan erken ölümleri önlediği bilinmektedir (Özer ve Baltacı, 2008; Çakmak-Yıldızhan ve Yazıcı, 2019).

[1] Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu

Bu yaşamsal döngüde egzersiz etkisinin oluşturduğu tüm denge ve dengesizlikler organizmanın aslında kendi içinde birçok durumu deneme yanılma ya da düzenli faaliyetlerle tecrübe oluşturarak yaşamasını, aynı zamanda savunma sistemi geliştirmesini sağlamaktadır. Egzersizde antioksidan etkisi de bu tür oluşan endojen streslere karşı hem dışsal olarak hem de içsel olarak savunma mekanizması geliştirmeyi amaçlamaktadır. Bu amaç doğrultusunda organizmayı, egzersizin yarattığı oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerini normal denge düzeylerine ulaştırarak organizmada hasar oluşturmadan her yönüyle doğrudan fayda sağlayan bir egzersiz etkisine kavuşturmaktadır.

ROS oluşumunu engellemek, bu maddelerin meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine "antioksidan savunma sistemleri" ya da "antioksidanlar" adı verilmektedir. İnsan vücudunda antioksidan sistem, antioksidan enzimlerden ve enzim olmayan antioksidanlardan oluşur (Haida ve Hakiman, 2019). Enzim olmayan antioksidanlar hücre içi ve hücre dışı sıvılarda, zarlarda ve lipoproteinlerde bulunduğunda yağda çözünür ve suda çözünür olarak sınıflandırılırlar (Haida ve Hakiman, 2019; Frei, 1994).

Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir. Oksijen kaynaklı olanlar; reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar; reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak isimlendirilir. Oksidatif stres reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizliğin sonucudur (Kruk ve ark., 2019). Bu stres hücre bileşenlerinde hasara yol açabilir ve hem fiziksel egzersiz sırasında hem de hastalık koşullarında olduğu gibi fizyolojik koşullarda da zararlı etkiye sahip olabilir (Kruk ve ark., 2019; Pingitore ve ark., 2015).

Tablo 1. Antioksidanların Sınıflandırması (Aydemir ve ark., 2009; Sen ve Chakraborty, 2011; Karabulut ve Gülay, 2016)		
Endojen Antioksidanlar		
Enzimatik Antioksidanlar	**Nonenzimatik Antioksidanlar**	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutatyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutatyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α-lipoik asit
Glutatyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
Albümin	Seruloplazmin	
Eksojen Antioksidanlar		
Vitamin Eksojen Antioksidanlar	**İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar**	
α-Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)	
β-karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)	
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analoğu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Sitokinler (TNF ve IL-1)	
	Barbitüratlar	
	Demir şelatörleri	

Hem serbest radikal teorisi hem de oksidatif stres, yaşlanmayla ilişkili hipotezlerden biridir ve bu oksijensiz radikallerin metabolik süreçler kullanılarak normal oksijenden endojen olarak oluşturduğunu ve bu süreçte önemli bir rol oynadığını ileri sürer (D'Angelo ve Rosa, 2020). Yaşlanma süreci yaşamı tehdit eden durumlar, bağışıklığı azaltan tip 2 diyabet, kardiyovasküler ve solunum hastalıkları, kanser gibi yaygın hastalıklar için değişmeyen risk faktörlerinden biridir ve yaşlanma ilerledikçe lipid ve protein oksidasyonu ve ömür boyu biriken DNA'da onarılmamış hasar yaşlanma teorisi olarak kabul edilen hücresel yaşlanmaya neden olabilir (Galletti ve ark., 2007; D'Angelo ve ark., 2012; D'Angelo ve ark., 2013; Davalli ve ark., 2016; Ingrosso ve ark., 2000).

Egzersiz sırasında kasılan kasların oksijen ihtiyacının arttığı ve sırada tün organlara giden kan miktarlarında değişiklik olduğu bilinmektedir. Akut egzersiz sırasında kasta meydana gelen kas hasarları ve yaralanmaları sırasında serbest radikal üretimi artarak biyomolekülerde oksidatif hasara yol açar. Bu nedenle egzersiz sırasında oluşan serbest radikallerin hem olumlu hem de olumsuz fizyolojik etkileri olduğu bildirilmiştir (Malaguti ve ark., 2013; Mankowski ve ark., 2015).

Düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz yapmanın sağlık açısından faydalı olduğu kanıtlanmış olsa da (Vina ve ark., 2012) egzersiz sırasında tekrarlanan iskelet kası kasılmaları serbest radikaller oluşturup, uzun süreli ve şiddetli egzersiz durumunda özellikle antrenmansız kişilerde hücrelerde oksidatif hasara neden olabileceği bildirilmiştir. (Pingitore ve ark., 2015; Powers ve Jackson, 2008).

Yapılan bazı araştırmalarda antioksidan takviyelerinin organizmanın oksidatif stresi kontrol etmesine yardımcı olabileceği bildirilmiş, orta miktarlarda verbascoside takviyesi yapılan koşucularda nötrofil aktivasyonunun neden olduğu oksidatif ha-

sarı ve kas hasarının belirtilerinin azaldığı bildirilmiştir (Funes ve ark., 2011).

Beta-karoten, alfa-tokoferol asetat, askorbik asit, selenyum ve çinkonun bir kombinasyonu ile yapılan takviyenin, yüksek irtifada hipoksiye akut uyumdan sonra ventilasyon eşiğinin iyileştirdiği bildirilmiştir (Subudhi ve ark., 2006).

Fakhri ve arkadaşları (2019), Shahic Camran üniversite öğrencileri arasında aşırı kilolu 48 kız öğrenci ile bir araştırma yapmışlardır. Araştırmada öğrenciler 12 kişilik 4 gruba; antrenman, antrenman ve curcumin (safran) desteği, curcumin desteği alanlar ve kontrol grubu olarak ayrılmışlardır. Antrenman desteği ve curcumin desteği alan grup 6 hafta süresince her gün öğle yemeği öncesi 80 mg nano-curcumin kapsülü verilmiştir. 6 haftalık antrenman sonrası, antrenman ve curcumin desteği alan grupta bu parametrelerin, GPX (glutatyon peroksidaz), SOD (süperoksit dismutaz), CAT (katalaz), MDA (malondialdehit), GR (glutatyon redüktaz) düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir.

Hellsten ve arkadaşları (1996) yaptıkları bir çalışmada egzersizin antioksidanlar üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya 11 erkek denek katılmıştır. Antrenmanda 15 tekrar 10 saniyelik maksimum pedal çevirme ve 50 saniyelik dinlenme aralıkları, yük kişilerin vücut ağırlığının %7'sine denk ayarlanarak, 6 hafta boyunca haftada 3 kez ve 7. hafta haftada 7 gün boyunca antrenman yaptırılmıştır. 6 haftalık antrenman sonrası antioksidan enzim aktivitelerinde önemli bir artış olmadığı, ilave olarak yapılan 7. hafta sonunda GPX (glutatyon peroksidaz) %37 ve GR (glutatyon reduktaz) %56 artış belirlendiği bildirilmiştir.

Broome ve arkadaşları (2020) çift kör randomize yöntemi ile 19 orta yaşlı erkek denekle yaptıkları araştırmada, denekler çalışma öncesi 6 ay boyunca yaklaşık 158 km pedal basmışlar ve

testte VO_{2peak}'in %70'ile 45 dakika bisiklet sürerek çalışmayı tamamlamışlardır. Çalışma sonunda 28 gün boyunca MitoQ (mitoquinone) (20 mg/gün) ve bir plasebo takviyesinin ardından tekrar 8 km'lik bir test yapılmış ve çalışma sonunda MitoQ ve plasebo kullananlar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Nabih (2014) yaptığı çalışmada, 13 su topu oyuncusunda çeşitli şiddetlerdeki antrenman uygulamalarının bazı antioksidanlar üzerine etkisini araştırmıştır. Kan örnekleri maçtan önce, maçtan hemen sonra ve maçtan 60 dakika sonra alınmış ve GSH-Per (glutatyon peroksidaz), GSH-Red (glutatyon redüktaz), MDA (malondialdehit), AA (amino asit) bakılmıştır. Maç öncesi ve hemen sonrası yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Araştırmacı lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin antrenman şiddetiyle ilgili olabileceğini, bunun da oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu artırabileceğini, bu durumların antrenman şiddeti ve artan metabolizma hızına bağlı olduğunu, MDA konsantrasyonu ve aktivitesindeki artışın hücreleri etkileyen hasarların bir göstergesi olduğunu bildirmiştir (Nabih, 2014).

GSH-Per ve GSH-Red konsantrasyonu ve aktivitesindeki artışın yüksek şiddetli antrenmanlardan kaynaklanan oksijen atomlarının serbest radikallerindeki artışla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bunun göstergesi olarak; Ferrer ve arkadaşlarının (2009), 24 yüzücüde VO_{2max}'ın %75-80 ile yaptığı 1 saatlik yüzme sonrası elde ettikleri veriler, Mignini ve arkadaşlarının (2008), bisiklet ergometresinde kardiyak frekansın %75'i ile 1 saatlik stres testi sonrası lipid peroksidasyonunun bir belirteci olarak test edilen MDA değişiklikleri, eritrosit katalaz ve plazma eritrosit artışı tespit etmeleri, Powers ve arkadaşları (1999), hücresel biyomoleküllerin önemli oksidatif hasar neden olduğu

veriler ispat niteliğinde gösterilebilir. Ayrıca, hücrelerde meydana gelen hasarların bir nedeni olarak kabul edilecek ve sonuçta performans düzeyi düşerken, sporcunun iyileşme süresinin arttığı bildirilmiştir (Ferrer ve ark., 2009; Sergent ve ark., 2003; Miyazaki ve ark., 2001).

Boyalı (2009) tarafından yapılan çalışmada, E vitamini uygulamasının akut taekwondo egzersizi sırasındaki antioksidan aktiviteyi artırarak, serbest radikal oluşumunu önlediği, yine E vitamini uygulamasının laktat düzeylerinde baskılanmaya yol açarak, yorgunluğu geciktirdiği belirlenmiştir. Bu bağlamda uygun dozda E vitamini uygulamasının sporcu sağlığı ve performansı yönünden faydalı olabileceğini bildirilmiştir.

Sonuç olarak, egzersiz + suplement ya da sadece egzersiz etkisiyle antioksidanlar üzerindeki değişimin araştırılması, özellikle endojen antoksidanlar olan; GPX (glutatyon peroksidaz), SOD (süperoksit dismutaz), CAT (katalaz), MDA (malondialdehit), GR (glutatyon redüktaz) oranlarında artışa neden olduğu, bununla birlikte GPX ve GR konsantrasyonlarındaki artışların (egzersiz yüksek şiddetlerde yapıldığında) serbest radikallerdeki artışla ilişkili olduğu, bu durumun zaman zaman performansa olumsuz yönde etkilerinin olduğu (hücrelerde oluşan biyomoleküler hasar nedeniyle), toparlanma ve egzersizle oluşan hasarların onarımında geçen sürenin uzamasına neden olduğu (çalışma sonuçlarınca) belirlenmiştir. Hem endojen hem de eksojen antioksidanların egzersizle ilişkisi konusunda yapılan çalışmalarda olumlu, olumsuz ve nötr sonuçlarla aslında süreğen olarak bu konunun araştırıldığı, bununla birlikte egzersiz üzerindeki etkilerinin de net olarak ortak niteliğe varmadığı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aydemir, B., Karadağ Sarı, E. (2009). Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. Kocatepe Veterinary Journal, 2(2):56-60.
2. Boyalı, E. (2009). E vitamini uygulamasının akut taekwondo egzersizinde lipit peroksidasyonu, antioksidan enzimler ve laktat düzeylerine etkileri. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
3. Broome, S., Braakhuis, A., Mitchell, C., Merry, T. (2020). Mitochondria-targeted antioxidant supplementation improves 8 km time trial performance in middleaged trained male cyclists, Journal of the International Society of Sports Nutrition, 1-21.
4. Çakmak Yıldızhan, Y., Ağgön, E. (2020). The effects of regular physical activities on subjective well-being levels in women of menopause period. Balneo Research Journal, 11(2):224-229.
5. Çakmak Yıldızhan, Y., Yazıcı, M. (2019). Fiziksel aktivite ve öznel iyi oluş. Spor Bilimleri Alanında Araştırma Makaleleri-1. Gece Akademi, Ankara. Bölüm:23, s:331-343.
6. D'Angelo, S., Lembo, S., Flora, F., De Bonis, M.L., Balato, A., Ayala, F., Balato, N., Galletti, P., Zappia, V. (2012). Abnormal isoaspartyl residues in erythrocyte membranes from psoriatic patients. Archives of Dermatological Research, 304(6):475-479.
7. D'Angelo, S., Rosa, R. (2020). Oxıdatıve stress and sport performance. Sport Science, 13(1):18-22.
8. D'Angelo, S., Trojsi, F., Salvatore, A., Daniele, L., Raimo, M., Galletti, P., Monsurrò, M.R. (2013). Accumulation of altered aspartyl residues in erythrocyte membraneproteins from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Neurochemistry International, 63(6):626-634.
9. Davalli, P., Mitic, T., Caporali, A., Lauriola, A., Arca, D., Arca, D. (2016). ROS, cell senescence, and novel molecular mechanisms in aging and age-related diseases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 1-18.
10. Fakhri, S. Shakeryan, S. Alizadeh, A. Shahryari, A. (2019). Effect of 6 weeks of high ıntensity ınterval training with nanocurcumin supplement on antioxidant defense and lipid peroxidation in overweight girls- clinical trial. Iranıan Journal of Dıabetes and Obesıty, 11(3).

11. Ferrer, M.D., Tauler, P., Sureda, A., Tur, J.A., Pons, A. (2009). Antioxidant regulatory mechanisms in neutrophils and lymphocytes after intense exercise. J Sports Sci., 1;27(1):49-58.
12. Frei, B. (1994). Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. Am J Med., 97:5S-13S.
13. Funes, L., Carrera-Quintanar, L., Cerdán-Calero, M., Ferrer, M., Drobnic, F., Pons, A., Roche, E., Micol, V. (2011). Effect of supplementation on muscular damage markers, proinflammatory cytokines release and neutrophils oxidative stress in chronic exercise. Eur J Appl Physiol., 111:695-705.
14. Galletti, P., De Bonis, M.L., Sorrentino, A., Raimo, M., D'Angelo, S., Scala, I., Andria, G., D'Aniello, A., Ingrosso, D., Zappia V. (2007). Accumulation of altered aspartyl residues in erythrocyte proteins from patients with Down's syndrome. FEBS Journal, 274(20):5263-5277.
15. Haida, Z., Hakiman, M.A. (2019). Comprehensive review on the determination of enzymatic assay and nonenzymatic antioxidant activities. Food Sci Nutr., 7:1555-1563.
16. Hellsten, Y., Apple, F.S., Sjödın, B. (1996). Effect of sprint cycle training on activities of antioxidant enzymes in human skeletal muscle. J Appl Physiol., 81(4):1484-7.
17. Ingrosso, D., D'Angelo, S., di Carlo, E., Perna, A.F., Zappia, V., Galletti, P. (2000). Increased methyl esterification of altered aspartyl residues in erythrocyte membrane proteins in response to oxidative stress. European Journal of Biochemistry, 267:1-10.
18. Karabulut, H., Gülay, M.Ş. (2016). Antioksidanlar. MAE Vet Fak Derg., 1(1).
19. Kruk, J., Aboul-Enein, H.Y., Kladna, A., Bowser, J.E. (2019). Oxidative stress in biological systems and its relation with pathophysiological functions: the effect of physical activity on cellular redox homeostasis. Free Radic Res., 53:497-521.
20. Malaguti, M., Angeloni, C., Hrelia, S. (2013). Polyphenols in exercise performance and prevention of exercise-induced muscle damage. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 825928.
21. Mankowski, R.T., Anton, S.D., Buford, T.W., Leeuwenburgh, C. (2015). Dietary antioxidants as modifiers of physiologic adaptations to exercise. Med Sci Sports Exerc., 47(9):1857-1868.

22. Mignini, F., Tomassoni, D., Traini, E., Streccioni, V. (2008). Antioxidant endogenous defense in a human model of physical stress, Clin Exp Hypertens, 30(8):776-84.
23. Miyazaki, H., Oh-ishi, S., Ookawara, T., Kizaki, T., Toshinai, K., Ha, S., Haga, S., Ji, L.L., Ohno, H. (2001). Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise, Eur J Appl Physiol., 84(1-2):1-6.
24. Özer, D., Baltacı, G. (2008). İş yerinde fiziksel aktivite, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Yayın No:730, Ankara: Klasmat Matbaacılık.
25. Pingitore, A., Lima, G.P., Mastorci, F., Quinones, A., Iervasi, G., Vassalle, C. (2015). Exercise and oxidative stress: Potential efects of antioxidant dietary strategies in sports. Nutrition, 31:916-922.
26. Powers, S.K., Ji, L.L., Leeuwenburgh, C. (1999). Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. Med Sci Sports Exerc., 31(7):987-97.
27. Powers, S.K., Jackson, M.J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiol Rev., 88:1243-1276.
28. Sen, S., Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. American Chemical Society. Oxidative stress: diagnostics, prevention and therapy. Chapter 1: 1-37.
29. Sergent, O., Cillard, J., Gratas-Delamarche, A. (2003). Changes in blood lipid peroxidation markes and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise. Eur J Appl Physiol., 89(1):14-20.
30. Subudhi, A., Jacobs, K., Hagobian, T., Fattor, J., Muza, S., Fulco, C., Cymerman, A., Friedlander, A. (2006). Changes in ventilatory threshold at high altitude: effect of antioxidants. Med Sci Sports Ex., 38:1425-31.
31. Vina, J., Sanchis-Gomar, F., Martinez-Bello, V., Gomez-Cabrera, M.C. (2012). Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. Br J Pharmacol., 167:1-12.
32. Zorba, E., Saygın, Ö. (2013). Fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk. Ankara: Fırat Matbaacılık.

BÖLÜM 5

HİPOKSİK ORTAM MARUZİYETİNDE HIF-1 AKTİVİTESİ

Sibel TETİK DÜNDAR[1]

HİPOKSİK KOŞULLAR VE HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖRÜN (HIF) TANIMLAMASI

Hipoksi (Oksijen yokluğu), kardiyovasküler sistem yoluyla hücrelerin oksijen (O_2) ihtiyacının karşılanamadığı ve oksijen konsantrasyonunun %6'nın altına düştüğü durumlarda organ, doku ve hücrelerin fonksiyonlarının duraksadığı hatta bozulduğu durumlardır (Semenza, 2000).

Organ, doku ve hücrelerin hipoksik koşullarda yaşamlarını sürdürebilmek için hücreler, anjiogenezi (yeni damarların oluşumu), demir metabolizmasını, glikoz metabolizmasını, hücre proliferasyon ve sağ kalımını kontrol eden bir dizi genin transkripsiyonuna (gen okuması) ihtiyaç duyar. Bu hücreler tarafından hipoksik koşullarda sentezlenen ve bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) oluşumu gerçekleşir. HIF proteini türlerinden olan HIF-1, hücrelere O_2 veren veya hücrelerin O_2 yoksunluğundan kurtulmasına aracılık eden transkripsiyon faktördür (Wang ve ark., 1995).

[1] Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu

Hipoksik ortama maruz kalınması, oksijen yoksunluğu-azlığı durumunda adeta bir savunma mekanizması olarak karşımıza çıkan HIF-1 aktivitesini artırmakta ve bu aktivite iş yapan kasları ve kas liflerini de oldukça ilgilendirmektedir. Vücudumuzdaki kaslar farklı kasılma ve metabolik özelliklere sahip kas liflerinden oluşmaktadır. Bu yapıyı oluşturan Tip I lifler (yavaş oksidatif) kırmızı renginden sorumlu yüksek miyoglobin içeriği ve kılcal yoğunluğu olan mitokondri bakımından zengin hücrelerdir. Tip IIa ve IIx lifleri (hızlı glikolitik) genellikle daha yüksek glikolitik mekanizma ile daha büyük enine kesit alanına sahiptir, Tip IIa hızlı oksidatif bir yapıda iken Tip IIx hızlı glikolitik yapıda kasılma gerçekleştirirler (Rolfe ve Brown, 1997). Organizmada hücreler tarafından üretilen enerjinin %90'ından fazlası aerobik yoldan üretilmektedir ve O_2 miktarındaki azalma doğal olarak kasta homeostaz (hücre içi denge-dengeleşim) yapısını etkilemekte ve bozabilmektedir. Bu durumda, hipoksik ortama maruz kalan kaslar doğal olarak doğrudan olumsuz etkilenebilmektedir.

Hipoksi, daha az oksijenli ortam maruziyeti, yetersiz oksijen inspire edilmesi ya da fizyolojik olarak organizmanın olağan sistemini devam ettirebileceği oksijenli ortamın daha altında bir seviyede çalışmaya devam etmesi olarak tanımlanabilir. Hipoksik ortam, ortam havasında bulunan normal O_2 oranını düşürülerek (normobarik hipoksi) deneysel olarak yeniden üretilebilir. Dolayısıyla bu ortam, solunan O_2 fraksiyonunu (bölünmüş) (FIO_2) normal değer olan %20,9 oranının altına düşürmüş olur. Diğer bir yol, solunan hava oranı sabit kalırken (hipobarik hipoksi) O_2 mevcudiyetinde azalmaya yol açan barometrik basıncı azaltmaktır. Bu yollardan ve ilişkili yapılan çalışmalardan hareketle, kullanılan ortak irtifa seviyeleri, FIO_2, ortam ve esinlenen O_2 basıncı arasındaki ilişki Tablo 1' de belirtilmiştir.

Tablo 1. Solunan Havanın Yükseklik ve Ortam Basıncı Arasındaki İlişki (Favier ve ark., 2015)

Alınan Havanın O_2 (%)	Yükseklik (m)	Ortam pO_2 (mmHg)	Alınan pO_2 (mmHg)
20,9	0	159	149
15	2700	114	107
12	4400	91	86
10	5800	76	71
8	7400	61	57
6	9400	46	43
1	19500	8	7

Tablo 2. Normal İnsan Doku Tipinde Fizyolojik Oksijen Oranları (Carreau ve ark., 2011)

Organ	Normal pO_2 (mmHg)	% O_2
Gırtlak	150	19,7
Alveol	110	14,5
Arteriyel Kan	100	13,2
Pulmonar Arteriyel	40	5,3
Beyin	35	4,4
Bağırsak	58	7,6
Karaciğer	41	5,4
Böbrek	72	9,5
Kas	29	3,8
Kemik İliği	49	6,4

Tablo 3. Düşük Oksijenin Tanımlanması (Koh ve Powis, 2012)		
Durum	**pO_2 (mmHg)**	**% O_2**
Normal Ortam	150	%21
Fizyolojik Hipoksi	15-68	%2-9
Hafif Hipoksi	8-38	%1-5
Hipoksi	<8	<%1
Oksijen Yoksunluğu	<0,08	<%0,1

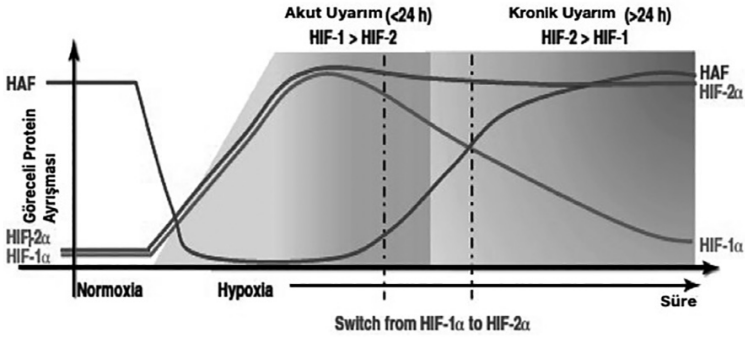
Kas hücrelerinin hipoksisini tarif edebilmenin en doğru yolu hücresel reaksiyonları kontrol edebilmektir. HIF-1 ilk olarak hipoksiye cevaben eritropoietinin (EPO) artmasına sebep olan transkripsiyonel kompleks olarak tanımlanmıştır. Semenza ve Wang (1992), EPO' nun Hipoksi Response Elementi (HRE) ile oksijene bağımlı şekilde etkileştiği bir çekirdek faktörünü keşfetmişlerdir. Bu DNA bağlayan kompleksi "Hypoxia-inducible factor 1" ya da 'HIF-1'olarak adlandırmışlardır (Semanza ve Wang 1992).

HIF-1'in hipoksiye miyoselüler adaptasyonlarda çok önemli rol oynadığı yaygın görüştür (Vogt ve ark., 2001). HIF-1; HIF-1alfa (α) ve HIF-1 beta (β) alt biriminden oluşan heterodimetrik bir transkripsiyon faktörüdür ve herhangi bir intramiyoselüler oksijen basıncı düşüşüyle başa çıkmak için gereken hücresel tepkileri tetiklemek için hücre içi oksijen sensörü görevi görmektedir (Almeln ve ark., 2005; Mason ve Johnson, 2007).

Normal koşullarda hipoksinin tersine HIF-1α birimi hidroksillenmez ve hemen bozulur. Hipokside HIF-1α sitozolde birikir ve HIF-1β alt birimi ile dimerilize olmak için çekirdeğe göç eder, bu şekilde oluşan heterodimer farklı genlerin düzenleyici alanına bağlanabilir ve bu da hipoksik strese uyumlu hücresel tepkiyi başlatır (Van Thienen ve ark., 2017).

Tüm hücre tiplerinde ifade edilen, heterodimerik yapıya sahip HIF-1, α alt ünitesi ile Aril Hidrokarbon Reseptör Nükleer Taşıyıcısı (ARNT) β alt ünitesinden oluşan bir komplekstir. HIF-1α alt ünitesinin stabilizasyonu, hücre içi lokalizasyonu ve transkripsiyonu oksijen seviyesinden etkilenirken; β (ARNT) alt birimi yapısal olarak ifade edilir ve oksijen seviyelerinden etkilenmemektedir (Schmid ve ark., 2004).

Tanımlanmış 3 tip HIF proteini bulunmaktadır. Bunlar; HIF-1, HIF-2 ve HIF-3 olarak bilinmektedir. Her 3 protein de dimerik yapıya sahip ökaryotik (hücre çekirdeği bulunan) transkripsiyon faktörleridir. Proteinlerin α alt üniteleri birbirinden farklılık gösterirken (HIF-1α, HIF-2α ve HIF-3α); β alt üniteleri birbirinin aynı (ARNT) yapıdadır. Dokularda hipoksiye karşı ilk 24 saatten daha kısa bir süre içinde gelişen hızlı cevabı HIF-1α koordine etmektedir (Koh ve Powis, 2012).



Şekil 1. Kronik Hipoksi Sırasında HIF-1'den HIF-2'ye Bağımlı Transkripsiyona geçiş (Koh ve Powis, 2012).

Bir hücre içindeki birincil oksijen yanıt faktörleri HIF ailesinin (HIF-1, HIF-2 ve HIF-3) transkripsiyon faktörleri olduğu görülmektedir (Şekil 1). Bu üyelerden sadece ikisi (HIF-1 ve

HIF-2) önemli bir şekilde karakterize edilmiş ve bu ikisinden biri HIF-1, hipoksi altında HIF-2 proteininin indüksiyonu, dokulardaki belirli hücre tipleri ile sınırlı olduğundan dolayı HIF-1'in daha yaygın bir birim olduğu bildirilmiştir (Stroka ve ark., 2001; Wiesener ve ark., 2003).

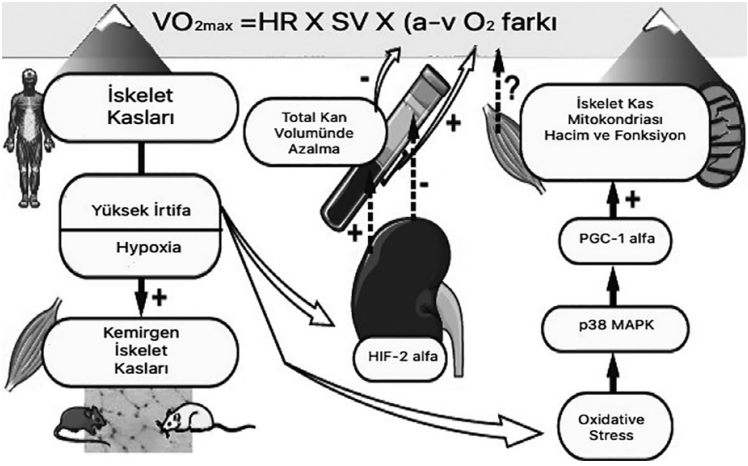
HIF-1A VE ERİTROPOETİN (EPO) / ERİTROPOEZ (EPO) İLİŞKİSİ

Bazı çalışmalar hipoksik koşullar altında HIF-1'in bağlama aktivitesinin çeşitli EPO üretmeyen hücre serilerinde de bulunduğunu göstermiştir. Bu durum HIF-1'in hipoksiye cevap olarak gen ekspresyonu aktivitesinde genel bir role sahip olduğunu göstermiştir (Wang ve Semanza, 1993). Hipoksi sonrası bu sinyal yolağı ile aktive olan HIF-1 vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ile anjiogenezi, siklin G2 ile büyümeyi, GLUT ekspresyonuna etki ederek glukoz metabolizmasını ve EPO üzerinden de eritropoezi artırdığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Paez ve Sellers, 2003).

Yükseklik antrenmanının organizma üzerindeki artırması beklenen birincil mekanizmanın hızlandırılmış eritropoez (Epo), hemoglobin (Hb) ağırlığını ve yoğunluğunu artırarak VO_{2maks}'ı artırması olarak düşünülmüştür (Hawley ve ark., 2018).

Epo geni ekspresyonu transkripsiyon faktörü HIF-1 tarafından kontrol edilen birçok hipoksi ile düzenlenen genlerden birisidir. HIF-1 ve HIF-2 hücre proliferasyonu ve hayatta kalma dahil olmak üzere çeşitli süreçlerde yer alan çoklu genlerin transkripsiyonel düzenlemesini kontrol eden ana transkripsiyon faktörleridir (Wang ve ark., 1995).

Epo vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), glikolitik enzimleri kodlayan genler, transferrin ve transferrin reseptör genleri HIF-1 tarafından düzenlenen genlerden sadece birkaçıdır (Ang ve ark., 2002; Semenza, 2001).



Şekil 2. Yüksek İrtifada Antrenmana Uyum ve Hipoksiye Adaptasyon (Hawley ve ark., 2018).

Böbrekler, Epo üretiminin ana bölgesidir ve HIF-1, böbrekteki EPO transkripsiyonunun ana düzenleyicisidir (Hirota ve Semenza, 2006). Beyin ve karaciğer (dolaşımdaki Epo'nun yaklaşık %20'sini oluşturan) gibi diğer dokularda EPO gen transkripsiyonu HIF-2' ye bağlıdır (Chavez ve ark., 2006; Rankin ve ark., 2007; Gruber ve ark., 2007).

Demirin (Fe) bulunurluğu ile HIF-2α ekspresyonu arasında bir düzenleyici olduğu, Fe kaynağının kısıtlı olduğu durumda HIF-2α' nın azaldığı, Fe' nin fazla olduğu durumda ise karaciğerde HIF-2α' nın arttığı, böylece karaciğerde sentezlenen EPO üretiminin artmasına ve dolayısıyla Epo artışının da yükseldiği bildirilmiştir (Sanchez ve ark., 2007; Agarwal ve Prchal, 2008).

HIF sadece EPO' nun değil, aynı zamanda EPO reseptörünün ve makrofaj Fe depolama sisteminden Fe emilimini ve geri dönüşümünü destekleyen proteinlerin ekspresyonunu da indüklemektedir (Peyssonnaux ve ark., 2008). HIF, normal oksijen koşulları altında HIF' in degradasyonunu (ayrışma) destek-

leyen ancak inhibe olan bir prolil hidroksilaz ailesi (HIF-PH') tarafından düzenlenir (Chen ve ark., 2017).

Hipoksi, VEGF ve diğer anjiyojenik faktörlerin salgılanmasını uyararak neovaskülarizasyona (yeni kılcal damar oluşumu) yol açar ve hipoksinin neden olduğu VEGF' nin transkripsiyon hipoksi indüklenebilir faktörleri HIF-1α ve HIF-2α aracılığı ile indüklemesine yol açar. Bununla birlikte HIF' den bağımsız bir VEGF regülasyonu (düzenleme) ve PGC-1α aracılığıyla oluşan anjiyogenez / neovaskülarizasyon vardır (Arany ve ark., 2008).

Bu yapı egzersizle sağlam bir şekilde indüklenir (Baar ve ark., 2002) ve egzersize normal yanıtlar aracılık eder. Bu nedenle herhangi bir hipoksiye bağlı ve kasılma kaynaklı etkilerin yüksek rakım antrenmanlarından sonra iskelet kası sinyal ağları üzerindeki katkısını izole etmek zordur (Hawley ve ark., 2018).

Hipoksik koşullarda HIF-1'in aktivasyonunun, artmış mitokondriyal otofajiye, mitokondriyal biyogenez ve solunumda azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2008). Bununla birlikte genetik varyantların hipoksiye (maksimum oksijen alımının ve protein metabolizmasının düzenlenmesi) bazı spesifik kas tepkilerini açıklamada önemli olduğu bildirilmiştir (Masschelein ve ark., 2014; Masschelein ve ark., 2015).

Hipoksik ortama uyum sağlamak isteyen organizma daha fazla EPO, diğer bir deyişle kan hücreleri yapımını uyaran hormon salgılar ve bu hormon kandaki alyuvar sayısını artırır. EPO geninin akışından sorumlu olan spesifik DNA elemanlarının, EPO gen transkripsiyonunun hipoksik indüksiyonundan da sorumlu olduğu bildirilmiştir (Galson ve ark., 1993).

Hipoksik ortamlarda, HIF-1α' nın aktivasyonu ile artmaya başlayan EPO yüksek rakımda 1-2 gün sonra önemli derecede artmaya başladığı bildirilmiştir (Abbrecht ve Littell, 1972; Gunga ve ark., 1994). EPO geninin kronik uyum sırasında, kırmızı

kan hücre sayılarında ve Hb konsantrasyonlarında uzun süreçte artışlarla sonuçlandığı bildirilmiştir (Naffakh ve Danos, 1996).

HIF-1 alt yapısını oluşturan HIF-1α ve HIF-1β hipoksik ortamda oksijen eksikliğinin giderilmesinde ana sensörlerdir. Yüksek rakım antrenmanları sonucunda geliştirilmek istenen aerobik kapasite, aslında kan değerlerinde oluşan değişimlere bağlıdır. Hipoksik ortama bağlı olarak, HIF-1α yapısının EPO genini aktive etmesi sonucu kan değerlerinde istenen değişim oluşmaktadır. Bu durumda hipoksik etkiyle oluşan artan solunum sayısı ve oksijen bağlama-taşımada sorumlu parametrelerin artması ile uzun süreli hipoksik uyum oluşmuş ve performans düzeyini artırıcı yansımaları gerçekleşmiş olur.

KAYNAKLAR

1. Abbrecht, P.H., Littell, J.K. (1972). Plasma erythropoietin in men and mice during acclimatization to different altitudes. J Appl Physiol, 32:54-8.
2. Agarwal, N., Prchal, J.T. (2008). Erythropoietic agents and the elderly. Semin hematol., 45(4):267-275.
3. Ameln, H., Gustafsson, T., Sundberg, C. J., Okamoto, K., Jansson, E., Poellinger, L., (2005). Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle. FASEB J., 19:1009-1011.
4. Ang, S.O., Chen, H., Hirota, K., Gordeuk, V.R., Jelinek, J., Guan, Y. (2002). Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. Nature genetics, 32(4):614-621.
5. Arany, Z., Foo, S.Y., Ma, Y., Ruas, J.L., Bommi-Reddy, A., Girnun, G., Cooper, M., Laznik, D., Chinsomboon, J., Rangwala, S.M. (2008). HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1alpha. Nature, 451:1008-1012.
6. Baar, K., Wende, A.R., Jones, T.E., Marison, M., Nolte, L.A., Chen, M., Kelly, D.P., Holloszy, J.O. (2002). Adaptations of skeletal muscle

to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. FASEB J., 16:1879-1886.
7. Carreau, A., Hafny-Rahbi, B.E., Matejuk, A., Grillon, C., Kieda, C. (2011). Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia. J Cell Mol Med., 15(6):1239-53.
8. Chavez, J.C., Baranova, O., Lin, J., Pichiule, P. (2006). The transcriptional activator hypoxia inducible factor 2 (HIF-2/EPAS-1) regulates the oxygen-dependent expression of erythropoietin in cortical astrocytes. J Neurosci, 26(37):9471-9481.
9. Chen, N., Qian, J., Chen, J., Yu, X., Mei, C., Hao, C., Jiang, G., Lin, H., Zhang, X., Zuo, L., He, Q., Fu, P., Li, X., Ni, D., Hemmerich, S., Liu, C., Szczech, L., Besarab, A., Neff, T.B., Yu, K.H.P., Valone, F.H. (2017). Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China. Nephrol Dial Transplant, 32:1373-1386.
10. Favier, F.B., Britto, F. A., Freyssenet, D. G., Bigard, X. A., Benoit, H. (2015). HIF-1-driven skeletal muscle adaptations to chronic hypoxia: molecular insights into muscle physiology. Cell Mol Life Sci., 72:4681-4696.
11. Galson, D.L., Tan, C.C., Ratcliffe, P., Bunn, H.F. (1993). Comparison of the human and mouse erythropoietin genes shows extensive homology in the flanking regions. Blood, 82:3321-6.
12. Gruber, M., Hu, C.J., Johnson, R.S., Brown, E.J., Keith, B., Simon, M.C. (2007). Acute postnatal ablation of Hif-2alpha results in anemia. Proc Natl Acad Sci USA, 104(7):2301-2306.
13. Gunga, H.C., Kirsch, K., Rocker, L., Schobersberger, W. (1994). Time course of erythropoietin, triiodothyronine, thyroxine, and thyroid-stimulating hormone at 2,315m. J Appl Physiol., 76:1068-72.
14. Hawley, J.A., Lundby, C, Cotter, J.D., Burke, L.M. (2018). Maximizing cellular adaptation to endurance exercise in skeletal muscle. Cell Metabolism, 27(5):962-976.
15. Hirota, K., Semenza, G.L. (2006). Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. Crit Rev Oncol Hematol, 59(1):15-26.
16. Koh, M.Y., Powis, G. (2012). Passing the button: the HIF swich. Trends in Biochemical Sciences, 37(9):364-72.

17. Mason, S., Johnson, R. S. (2007). The role of HIF-1 in hypoxic response in the skeletal muscle. Adv Exp Med Biol., 618:229-244.
18. Masschelein, E., Puype, J., Broos, S., Van Thienen, R., Deldicque, L., Lambrechts, D., (2015). A genetic predisposition score associates with reduced aerobic capacity in response to acute normobaric hypoxia in lowlanders. High Alt Med Biol., 16:34-42.
19. Masschelein, E., Van Thienen, R., D'Hulst, G., Hespel, P., Thomis, M., Deldicque, L. (2014). Acute environmental hypoxia induces LC3 lipidation in a genotype-dependent manner. FASEB J., 28:1022-1034.
20. Paez, J.G., Sellers, W.R. (2003). PI3K/PTEN/AKT pathway. Cancer Treat Res., 115:145-67.
21. Peyssonnaux, C., Nizet, V., Johnson, R.S. (2008). Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. Cell Cycle, 7:28-32.
22. Rankin, E.B., Biju, M.P., Liu, Q., Unger, T.L., Rha, J., Johnson, R.S., (2007). Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. J Clin Invest., 117(4):1068-1077.
23. Rolfe, D.F., Brown, G.C. (1997). Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. Physiol Rev., 77:731-758.
24. Sanchez, M., Galy, B., Muckenthaler, M.U., Hentze, M.W. (2007). Iron-regulatory proteins limit hypoxia-inducible factor-2alpha expression in iron deficiency. Nat Struct Mol Biol., Formun Altı14(5):420-6.
25. Schmid, T., Zhou, J., Brüne, B. (2004). HIF-1 and p53: communication of transcription factors under hypoxia. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 8(4):423-31.
26. Semenza, G.L. (2000). HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. J Appl Physiology, 88:1474-80.
27. Semenza, G. (2001). HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. Curr Opin Cell Biol., 13:167-171.
28. Semenza, G.L., Wang, G.L. (1992). A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. Mol Cell Biol., 12:5447-5454.
29. Stroka, D.M., Burkhardt, T., Desbaillets, I., Wenger, R.H., Neil, D.A., Bauer, C., Gassmann, M., Candinas, D. (2001). HIF-1 is ex-

pressed in normoxic tissue and displays an organspecific regulation under systemic hypoxia. Faseb J., 15:2445-2453.
30. Van Thienen, R., Masschelein, E., D'Hulst, G., Thomis, M., Hespel, P. (2017). Twin Resemblance in Muscle HIF-1α Responses to Hypoxia and Exercise. Front Physiol, 7:676.
31. Vogt, M., Puntschart, A., Geiser, J., Zuleger, C., Billeter, R., and Hoppeler, H. (2001). Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions. J Appl Physiol., 91:173-182.
32. Wang, G.L., Jiang, B.H., Rue, E.A., Semenza, G.L. (1995). Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix- PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 92 (12):5510-5514.
33. Wang, G.L., Semenza, G.L. (1993). Characterization of hypoxiainducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. J Biol Chem., 268(29):21513-8.
34. Wiesener, M.S., Jurgensen, J.S., Rosenberger, C., Scholze, C.K., Horstrup, J.H., Warnecke, C., Mandriota, S., Bechmann, I., Frei, U.A., Pugh, C.W., Ratcliffe, P.J., Bachmann, S., Maxwell, P.H., Eckardt, K.U. (2003). Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2alpha in distinct cell populations of different organs. Faseb J., 17:271-273.
35. Zhang, H., Bosch-Marce, M., Shimoda, L.A., Tan, Y.S., Baek, J.H., Wesley, J.B., (2008). Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. J Biol Chem 283:10892-10903.