

## Şiddeti Düzenli Olarak Artan İşe Karşı Yapılan Egzersizin Obezlerde Serum Malondialdehid ve Vitamin A, E, C Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi

Oğuz ÖZÇELİK<sup>1</sup>  
Fikret KARATAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Fırat Üniversitesi  
Fen-Edebiyat Fakültesi  
Kimya Bölümü  
Elazığ, TÜRKİYE

Aerobik egzersizin oksidatif strese neden oldukları bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu (LP) biyolojik membranlardaki poliansature yağ asitlerinin oksidasyonu olup artan oksidatif stresin göstergelerinden birisidir. LP membranlarda hücre hasarı oluşturur. Malondialdehid (MDA) LP'nun son ürünlerinden biridir. Bu çalışmanın ana amacı ise hem aerobik hemde anaerobik egzersiz protokolü içeren kısa süreli iş gücünü düzenli olarak arttıran egzersiz testi sırasında obezlerde antioksidan A-E-C vitaminleri ile MDA arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Toplam 37 obez (VKİ=39.06±0.9 kg/m<sup>2</sup>) şiddetli düzenli olarak artan yüke karşı yapılan egzersiz tesrine tabi tutuldular. Kan örnekleri bazalde ve maksimal egzersiz performansında alınarak MDA ve vitamin düzeyleri HPLC ile bakıldı.

Maksimal egzersiz kapasiteleri 90.2±5 W oldu. Egzersiz değerleri: vitamin A [0.76±0.09 µg/ml ve 0.67±0.1µg/ml (P>0.05)]; vitamin E [6.09±0.4 µg/ml ve 5.78±0.4µg/ml, P>0.05] ve vitamin C seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişme gözlenmedi: 13.57±0.7µg/ml ve 14.41±0.9 µg/ml (P>0.05). MDA seviyelerinde ise bazal değerlere göre anlamlı artış gözlendi : 2.28±0.1 nmol/ml ve 2.71±0.1 nmol/ml (p<0.05).

Kısa süreli akut aerobik ve anaerobik egzersiz MDA seviyelerinde anlamlı artış olur iken antioksidan vitaminlerde eksiklik kısa süre içinde görülmemektedir.

**Anahtar Kelimeler.** Obezite, oksidan sistem, antioksidan sistem, Vitamin A, E, C.

### Effects of Incremental Exercise Test on Serum Malondialdehyde and Vitamin A E C Levels in Obese Subjects

It is known that aerobic exercise causes oxidative stress. Lipid peroxidation (LP), which polyunsaturate fatty acid oxidation in biological membrane, is one of the criteria of increasing oxidative stress. LP causes membrane and cell defects. Malondialdehyde (MDA) is one of the last productions of LP. The purpose of this study was to aimed to examine the effects of short term incremental exercise test, which include aerobic and anaerobic exercises, on vitamins A,E,C and MDA levels on obese patients

Total of 37 obese (BMI: 39.06±0.9 kg/m<sup>2</sup>) performed an incremental exercise test. Blood samples were taken at rest and at the maximal exercise performance. HPLC was used to determine MDA and vitamin levels.

Maximal exercise capacity was 90.2±5. Vitamin A [0.76±0.09 µg/ml vs 0.67±0.1µg/ml (P>0.05)], Vitamin E [6.09±0.4 µg/ml vs 5.78±0.4µg/ml, P>0.05] and Vitamin C [13.57±0.7µg/ml vs 14.41±0.9 µg/ml (P>0.05) ] levels did not change significantly at maximal exercise compared to basal values. However, MDA level increased significantly: 2.28±0.1 nmol/ml vs 2.71±0.1 nmol/ml (p<0.05).

Consequently, short term incremental exercise causes increase in MDA levels without altering Vitamins A, E, C levels

**Key Words:** Obesity, oxidative system, antioxidant system, Vitamins A, E, C.

Geliş Tarihi : 01.12.2008  
Kabul Tarihi : 14.12.2008

Yazışma Adresi  
Correspondence

Oğuz ÖZÇELİK  
Fırat Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı,  
23119  
ELAZIĞ-TÜRKİYE

oozcelik@firat.edu.tr

### Giriş

Günlük aktivite veya fiziksel egzersiz sırasında vücudun ve özelliklede egzersiz kaslarının enerji ihtiyacı uygulanan iş gücüne bağlı olarak artış göstermektedir. Fiziksel aktivite sırasından artan kas metabolizması sonucunda birçok metabolik yan ürün üretiminde artış gözlenmektedir. Bu önemli yan ürünlerden serbest radikal olarak da bilinen reaktif oksijen türleri vücuttaki farklı biyolojik mekanizmalar sonucunda oluşmaktadır (1). Bu yan ürünler kovalent bağları üzerine etki ederek, nükleik asit ve lipitlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadırlar. Serbest radikaller membranların reseptörlerine kovalent bağlanması çoklu doymamış yağ asidi/protein oranını değiştirir ve lipid peroksidasyonunu başlatır. Malondialdehid (MDA), membran lipidlerinde oksidatif zedelenmeye bağlı olarak açığa çıkan en önemli lipid peroksidasyon ürünlerinden birisidir. Fiziksel aktivite sırasında artan oksidatif hasarın

başta gelen ana sorumlusu ise artan oksijen tüketimidir (2). Organizma veya dokular ihtiyaç duydukları enerji üretimini genellikle aerobik yol ile elde etmeye adapte olmuşlardır. Egzersiz tipi ve şiddetine bağlı olmakla birlikte, anaerobik enerji üretimi yüksek miktarda reaktif oksijen türlerinin üretimi ile sonuçlandığından, vücudun ihtiyacı olan enerjinin üretimi genellikle aerobik yolla sağlanma yoluna gidilmektedir (3-5).

Biyolojik sistemlerde oksidanların oluşumu ve yıkımı arasında dengelerin korunması hücre ve dokunun biyolojik bütünlüğünün sürdürülmesinde önemlidir. Serbest radikallerin zarar verici etkilerine karşı hücrelerde çeşitli antioksidanlar vardır. Serbest radikallerin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta A, E ve C vitaminleri gibi birçok antioksidan savunma sistemleri görev yapmaktadır (6). Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (7).

Egzersiz MDA ilişkisi antrenmanlı veya antrenmansız deneklerde aerobik veya anaerobik egzersiz tiplerinde araştırılmıştır. Vücut yağ dokusunun aşırı artışı ile karakterize olan obezite hastalığında artan metabolik strese bağlı MDA seviyelerinde artış gözlenmektedir. Bu çalışmadaki amacımız iş gücünün düzenli olarak arttığı sabit yük egzersiz testi sırasında obez deneklerin oksidatif sistemlerinin verdiği cevapları araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Denekler obezite kliniğine tedavi amacı ile başvuranlardan, fiziksel ve medikal muayeneden geçtikten sonra dışında problemi olmayan gönüllü katılmak isteyenler çalışmaya alındılar. Toplam 37 obez (32 bayan, 5 erkek) bu çalışmaya katıldılar. Denekler ayrıca fiziksel aktiviteyi ve çalışmayı etkileyecek ilaç alıp almadıkları değerlendirildi. Kardiyovasküler sistem, diabetes mellitus, tiroit anormalliği, hipertansiyon, metabolik ve endokrin problemi olan hastalar çalışmaya alınmadılar.

Çalışma protokolü lokal etik komite tarafından onaylandıktan ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra başlatıldı. Deneklerin vücut kompozisyonları sabah aç karına ayakta-ayağa bioelektrik impedans analiz yöntemi ile ölçülerek değerlendirildi (Tanita Body Fat Analyser, model TBF 300). Çalışmaya katılan deneklerin fiziksel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Çalışmaya katılan deneklerin ortalama ( $\pm$ SEM) yaş, boy vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve vücut yağ değerleri

Yaş (yıl)	Boy (cm)	Vücut ağırlığı (kg)	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Yağ (kg)
39.24 $\pm$ 1.5	159 $\pm$ 1	98,87 $\pm$ 2	39.06 $\pm$ 0.9	42.92 $\pm$ 1.6

Her denek iş gücü şiddetinin düzenli olarak artırıldığı (incremental) egzersiz testine katıldılar (8). Egzersiz

testinden önce deneklere en az 12 saatlik süre öncesinden olmak üzere kafein veya ilaç almamaları tembihlendi. Denekler sabah 8-10 arası elektromanyetik bisiklet ergometre (LODE, Groningen, The Netherlands) ile egzersiz testine katıldılar. Egzersiz test protokolü 4 dakikalık 20 W iş gücünde ısınma dönemi ile başlatıldı. Bunu takiben iş gücü bilgisayar kontrollü olarak dakikada 15 W olarak artırıldı. İş gücündeki artış deneklerin tolare edemeyecekleri maksimal seviyelere kadar devam ettirildi. Bu noktada ergometre pedal gücü tekrar 20 W a düşürülerek iyileşme dönemi ile test sonlandırıldı. Test sırasında pedal çevirme hızı ortalama (50-70 rpm) 60 rpm de sabit tutuldu. Kan örneklerinden bir tanesi egzersizden hemen önce diğeri ise maksimal egzersiz performansında alınarak tüp içinde serum malondialdehit (MDA), Vitamin A, Vitamin E ve Vitamin C değerlendirilmesi için saklandı. Kanlar santrifüj edildikten sonra ayrılan serumları -20°C analiz olana kadar (5-7 gün) bekletildi. Egzersiz sırasında 12 lik göğüs elektrotu ile deneklerin EKG takibi yapıldı. Spirometri ile solunum fonksiyonları takibi yapıldı.

*A ve E Vitaminlerinin Tayini:* 0.4 ml serum üzerine 1.5 ml etil alkol ilave edilerek vortekste karıştırıldı. Daha sonra karışım 200 devirde 3 dakika santrifüje edildi ve üzerine 0.2 ml n-hekzan ilave edilerek çalkalandı, böylece A ve E vitaminleri n-hekzan fazına ekstrakte edildi. Bu ekstraksiyon işleminin iki kez tekrarı ile elde edilen ve birleştirilen n-hekzan fazları azot gazı altında kuruyuncaya kadar buharlaştırıldı. Tüpteki kalıntı 0.2 ml metanolle çözülerek HPLC'de analize hazır hale getirildi. A ve E vitaminlerinin tayininde ODS-2 kolonu ve metanol:asetonitril:kloroform (47:42:11, v/v) karışımından oluşmuş mobil faz kullanıldı. Mobil fazın akış hızı 1 ml.dk-1 olarak ayarlandı. E vitamini 296 nm, A vitamini 326 nm'de tayin edildi (9, 10).

*C Vitamini ve MDA Tayini:* Serum örneğinden 0.3 ml alınarak üzerine 0.5M HClO<sub>4</sub>'den 0.3 ml ilave edilerek proteinler çöktürüldü. Sonra saf su ile toplam hacim 1.5 ml'ye tamamlanarak çözelti santrifüjlenip çökelek ve süzütünün ayrılması sağlandı (11). Daha sonra üstteki süzütünden 20 µL alınarak HPLC'de Mobil faz: 3.7 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH: 4, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ile) Akış hızı:1ml dk-1. Dalgaboyu: 245 nm'de C18 kolonu kullanılarak C vitamini tayin edildi (12). Aynı şekilde, mobil faz 30 mmol KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ve metanol karışımı (%65-%35, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ile pH=4) olan ve akış hızı 1.5 ml/dk'ya ayarlanarak 254 nm'de ise MDA miktarı belirlendi (13).

Sonuçlar ortalama $\pm$ SH olarak verildi. Değerlendirilmede *Wilcoxon Rank Test* kişilerde istirahat ve maksimal egzersiz değerlerini karşılaştırılmasında kullanıldı. İstatistiki analizde p<0.05 anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

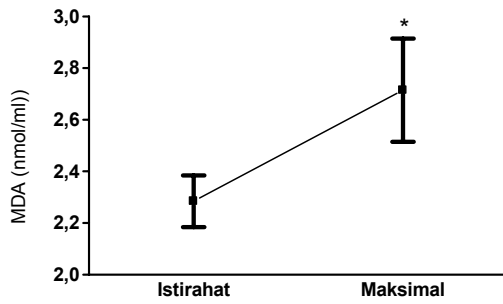
Deneklerin şiddeti düzenli olarak artan yüke karşı yapılan egzersiz testinde ulaştıkları maksimal egzersiz iş kapasiteleri 90.2 $\pm$ 5 Watt, ve kilogram başına iş üretim kapasiteleri ise 0.93 $\pm$ 0.04 Watt/kg olarak bulundu. Vitamin A ve Vitamin E değerleri maksimal egzersiz

performansında bazale göre azalma gösterebilir ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 2)

**Tablo 2.** Deneklerin şiddeti düzenli olarak artan yüke karşı yapılan egzersiz testinin başında (bazal) ve maksimal egzersiz performansındaki (Wmax) Vitamin A, Vitamin E ve Vitamin C seviyelerinin ortalama ( $\pm$ SEM) değerleri.

	Bazal	Wmax
Vitamin A ( $\mu$ g/dl)	0,76 $\pm$ 0.09	0,67 $\pm$ 0.1
Vitamin E ( $\mu$ g/ml)	6,09 $\pm$ 0.4	5,789 $\pm$ 0.4
Vitamin C ( $\mu$ g/ml)	13,57 $\pm$ 0.7	14,41 $\pm$ 0.9

MDA seviyesi bazalde 2,28 $\pm$ 0.1 nmol/ml ve maksimal egzersiz performansında 2,71 $\pm$ 0.1 nmol/ml olup istatistiksel olarak anlamlı bir ( $p < 0.05$ ) artış gösterdi (Şekil 1)



**Şekil 1.** Deneklerin şiddeti düzenli olarak artan yüke karşı yapılan egzersiz testinin başında ve maksimal egzersiz performansındaki ortalama ( $\pm$ SEM) MDA değerleri. (\*  $P < 0.05$ )

## Tartışma

Bu çalışmada aerobik ve anaerobik egzersiz tiplerini içeren iş gücünün düzenli olarak arttığı yüklem testi sırasında obez deneklerin MDA seviyelerinde anlamlı oranda artış gösterildi (14). İnsan (15, 16) ve hayvan (3, 17) kullanılarak yapılan çalışmalarda egzersiz sırasında artan metabolik stres sonucunda artan oksijen tüketiminin serbest radikal oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Buna ilave olarak çalışmalarda, asidozisin (18) ve katekolamin artışının da (19), kısa süreli anaerobik egzersizde serbest radikal artışından sorumlu etkenlerden olduğu ileri sürülmüştür.

Serbest radikal artışı uzun süreli aerobik egzersiz sonucunda oluşmak birlikte bu artış kaslarda zarar

vermeden antioksidan sistem tarafından etkisizleştirilir. İskelet kaslarındaki antioksidan enzim koruma seviyesi doku tarafından kullanılan oksijen miktarı ile ilişki olduğu ileri sürülmüştür (20, 21). Artan serbest radikal seviyesinin zararlı etkilerinin uygulanan egzersiz protokolü ile de yakından alakalı olduğu ileri sürülmüştür (22)

Serbest radikallerin aşırı üretilmesi oksidan-antioksidan dengesini bozmakta bu ise oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır. Artan kas aktivitesine bağlı olarak serbest radikal üretimi arttığı gibi artan oksidatif stresin iskelet kasının kasılma performansını etkilediği bildirilmektedir (23, 24). Serbest radikal üretim iskelet kaslarında yalnızca onların uyarılma ve kasılmalarını etkilememekte diğer fizyolojik olayları da etkilemektedir. Serbest radikal sitokrom oksidazın oksijen bağlanan kısmı ile yarışmalı olarak bağlanmak suretiyle mitokondriyal solunumu ve iskelet kasına insüline bağımsız glikoz alımını engellerler (25). Bu durum iskelet kaslarında aşırı yorulma durumunda ve sepsise bağlı kas disfonksiyonunda görülmektedir (26, 27).

Egzersiz sırasında kaslarda artan lipid peroksidasyonunun kas lifi tipine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (17, 28). Hızlı kasılma özelliği olan kas lifi tiplerini içeren vastus kasında yavaş kasılan yüksek oksidatif kapasiteye sahip soleus kasına göre lipid peroksidasyonunda artışın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (17). Yapılan çalışmalarda, iskelet kaslarında istirahat durumunda bile serbest radikal üretimi olmakta fakat vücut kan seviyesinde artış görülmesi ise ancak kas kasılması arttığında görülmektedir (3, 23). Obezlerde istirahat MDA seviyesi normal vücut kompozisyonuna sahip bireylere göre yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Obezlerin vücut kas tipleri normal bireylere göre daha fazla hızlı kasılan (Tip IIb) lifleri içerdiğinden veya artan vücut yağ dokusu normal bireylere göre oksidatif stresi ve serbest radikal oluşumunu daha çok artırmaktadır.

Bu çalışmada elde ettiğimiz diğer önemli bulgu ise egzersiz sonucunda artan MDA seviyesine karşılık antioksidan özelliği bulunan vitaminin A, E ve C değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemesidir (Tablo 2). Antioksidan vitaminlerin önemli kimyasal özellikleri, toksik oksijen serbest radikallerini inaktive etme yetenekleridir. Egzersiz sonunda vitamin seviyelerinde değişiklik görülmemesini kan alım süresi ile açıklayabiliriz. Yapılan çalışmalarda Vitamin E ve vitamin C seviyelerinde azalmanın egzersizi takiben 3 saatten itibaren başladığı gösterilmiştir (29). Vitamin C güçlü bir antioksidandır bu nedenle süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onların temizlenmesinde önemli rol oynar (7). Vitamin A ve Vitamin C'nin etkili bir singlet oksijen temizleyicisi olduğu da belirtilmektedir (30). Vitamin E, tokoferol yapısında olup, yağda eriyen güçlü bir antioksidan olup hücre membran fosfolipidlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Düşük oksijen kısmi basınçlarında  $\beta$ -karotenler, antioksidan özellik göstermektedirler. Yüksek oksijen

konsantrasyonlarında ise vitamin A, vitamin E'nin antioksidan etkilerini tamamlamaktadır. Egzersiz sırasında artan oksidatif stress lipit peroksidasyonuna ve oksidan antioksidan denge bozulmasına yol açar (31-33).

Düzenli olarak yapılan aerobik egzersiz sonucunda iskelet kaslarının oksidatif enerji üretim kapasitesini arttığı mitokondriyal yoğunluk ölçümü ile gösterilmiştir. (34, 35). Sekiz haftalık aerobik egzersizin pulmoner oksijen alınımlı kapasitesi ve iskelet kaslarının oksijen kullanım

kapasitesini artırdığı göstermiştir. Bu çalışmada anti oksidatif enzim aktivitesinde ve ya glutatyon durumunda değişiklik olmamıştır (36).

Sonuç olarak; kısa süreli, iş gücünün düzenli arttığı egzersiz testi obezlerde oksidatif stresi artırarak serbest radikal oluşumunu hızlandırmakta buna karşılık savunma sistemleri içersinde yer alan Vitamin A, E ve C seviyeleri anlamlı olarak azalmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M, Belcastro AN. Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 1987; 56: 313–316.
2. Groussard C, Rannou-Bekono F, Machefer G, et al. Changes in blood lipid peroxidation markers and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol* 2003; 89: 14-20.
3. Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 107: 1198-1205.
4. Sjodin AM, Forslund AH, Westerterp KR, et al. The influence of physical activity on BMR. *Med Sci Sports Exerc*, 1996; 28: 85-91.
5. Leeuwenburgh C, Hansen PA, Holloszy JO, and Heinecke JW. Hydroxyl radical generation during exercise increases mitochondrial protein oxidation and levels of urinary dihydroxytyrosine. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 186-192.
6. Diplock AT. Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53(1 Suppl): 189S-193S.
7. Granado F, Olmedilla B, Gil-Martínez E, et al. Carotenoids, retinol and tocopherols in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and their immediate relatives. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 189-195.
8. Whipp BJ, Davis JA, Torres F, Wasserman K. A test to determine parameters of aerobic function during exercise. *J Appl Physiol* 1981; 50: 217-221.
9. Catignani, GL. Simultaneous Determination of Retinol and  $\alpha$ -Tocopherol in Serum or Plasma by Liquid Chromatography. *Clin. Chem* 1983; 29:14: 708-712.
10. Miller KW, Lorr NA, Yang CS. Simultaneous Determination of Plasma Retinol  $\alpha$ -Tocopherol, lycopene,  $\alpha$ -Carotene, and  $\beta$ -Carotene by High Performance Liquid Chromatography. *Analytical Biochem* 1984; 138: 340-345.
11. Cerhata D, Bauerova A, Ginter E. Determination of Ascorbic Acid in Blood Serum Using High-Performance Liquid Chromatography and its Correlation with Spectrophotometric" *Caska-Slov-Farm.* 1994; 43: 166-168.
12. Tavazzi B, Lazzarino G, Di-Pierro D, Giardina B. Malondialdehyde Production and Ascorbate Decrease are Associated to The Perfusion of The Isolated Postischemic Rat Heart. *Free-Radic-Biol-Med* 1992; 13: 75-78.
13. Karatas F, Karatepe M, Baysar A. Determination of free malondialdehyde in human serum by high performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 2002; 311: 76-79.
14. Vincent HK, Morgan JW, Vincent KR. Obesity exacerbates oxidative stress levels after acute exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 772-779.
15. Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. Effect of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol* 1978; 45: 927-932.
16. Gohil K, Viguie C, Stanley WC, Brooks GA, Packer L. Blood glutathione oxidation during human exercise *J Appl Physiol* 1988; 6: 115-119.
17. Alessio HM, Goldfarb AH, Cutler RG. MDA content increases in fast- and slow-twitch skeletal muscle with intensity of exercise in a rat. *Am J Physiol* 1988; 255:C874-877.
18. Siesjo BK, Bendek G, Koide T, Westerberg E, Wieloch T. Influence of acidosis on lipid peroxidation in brain tissues in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5:253–258.
19. Cohen F, Heikkila R. The generation of hydrogen peroxide, superoxide and hydroxyl radical by 6-hydroxydopamine dialuric acid and related cytotoxic agents. *J Biol Chem* 1974; 249:2447–2450.
20. Jenkins, R. R., R. Friedland, and H. Howald. The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in human skeletal muscle. *Int J Sports Med* 1984; 5: 11-14.
21. Laughlin, M. H., T. Simpson, W. L. Sexton, O. R, et al. Skeletal muscle oxidative capacity, antioxidant enzymes, and exercise training. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2337-2343.
22. Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M, Belcastro AN. Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 1987; 56: 313–316.
23. Reid MB, Haack KE, Franchek KM, et al. Reactive oxygen in skeletal muscle. I. Intracellular oxidant kinetics and fatigue in vitro. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1797-1804.
24. Barclay JK, Hansel M. Free radicals may contribute to oxidative skeletal muscle fatigue. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 279-284.
25. Cleeter MW, Cooper JM, Darley Usmar VM, et al. Reversible inhibition of cytochrome C oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. Implications for neurodegenerative diseases. *FEBS Lett* 1994; 345: 50-54.
26. Supinski G, Nethery D, DiMarco A. Effect of free radical scavengers on endotoxin-induced respiratory muscle dysfunction. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1318-1324.

27. Shindoh C, DiMarco A, Nethery D, et al. Effect of PEG-superoxide dismutase on the diaphragmatic response to endotoxin. *Am Rev Respir Dis* 1996; 145: 1350-1354.
28. Holloszy JO, Oscai LB, Don IJ, et al. Mitochondrial citric acid cycle and related enzymes: adaptive response to exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1970; 40:1368-1373.
29. Schneider, M; Niess, AM; Rozario, F, et al: Vitamin E supplementation does not increase the vitamin C radical concentration at rest and after exhaustive exercise in healthy male subjects *Eur J Nutr* 2003; 42: 195-200.
30. Kılınc. K. Oksijen Radikalleri, Üretilmeleri, Fonksiyonları. Toksik Etkileri. *Biyokimya Dergisi*, 1985; 10: 60-89.
31. Kanter MM, Nolte LA, Holloszy JO. Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and post-exercise. *J Appl Physiol* 1993; 74: 965-969.
32. Viguie CA, Frei B, Shigenaga MK, et al. Antioxidant status and indexes of oxidative stress during consecutive days of exercise. *J Appl Physiol* 1993; 75: 566-572.
33. Witt EH, Reznick AZ, Viguie CA, Starke-Reed P, Packer L. Exercise, oxidative damage and effects of antioxidant manipulation. *J. Nutr.* 1992; 122: 766-773.
34. Turner DL, Hoppeler H, Claassen H., et al. Effects of endurance training on oxidative capacity and structural composition of human arm and leg muscles. *Acta Physiol Scand* 1997; 161: 459-464.
35. Tonkonogi, M, Walsh, B, Svensson M and Sahlin, K. Mitochondrial function and antioxidative defence in human muscle: effects of endurance training and oxidative stress *J Physiol*, 2000; 528:379-388.
36. Tiidus, P M, Pushkarenko, J. and Houston, ME. Lack of antioxidant adaptation to short-term aerobic training in human muscle. *Am J Physiol*, 1996; 271: R832-836.