

Yoğun Musküler Egzersiz ve Adrenalinin Serum Karnitin ve Doku Glikojenine Etkisi

EFFECTS OF INTENSIVE MUSCULAR EXERCISE AND EPINEPHRINE ON SERUM CARNITINE AND TISSUE GLYCOGEN LEVELS

Ömer COŞKUN*, Şükrü ÖTER**, Ahmet KORKMAZ**, Emin ÖZTAŞ***, Şaban SEZEN*

* Uz.Dr., GATA Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji AD,

** Uz.Dr., GATA GATA Fizyoloji AD,

*** Yrd.Doç.Dr., GATA Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji AD,

**** Uz.Dr., GATA Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji AD, ANKARA

Özet

Adrenalinin yoğun musküler egzersizdeki etkilerini ve karnitinle ilişkilerini belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada 40 yetişkin Sprague-Dawley türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar kontrol, egzersiz, adrenalin ve adrenalin+egzersiz olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Adrenalin, 10 gün boyunca, 0.02 mg/kg/gün dozunda, 3 ml serum fizyolojik (SF) içerisinde intraperitoneal yoldan verildi. Kontrol ve egzersiz gruplarına da yine 3 ml SF uygulandı. Egzersiz gruplarına enjeksiyonları takiben 30 dakika süreyle yüzme egzersizi yaptırıldı.

10 gün süren deney süreci sonrasında hayvanlar dekapitasyon yoluyla öldürülerek kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde serum serbest karnitini ve plazma laktatı ölçüldü. Ayrıca hayvanların musculus soleus'ları çıkarılarak iskelet kası glikojeni ölçüldü ve rutin histolojik takipten geçirilerek morfolojik olarak incelendi.

Plazma laktat düzeylerinin egzersiz ve egzersiz+adrenalin gruplarında belirgin şekilde yüksek çıkması uygulanan egzersizin yoğunluğunu gösterdi. Egzersiz grubunda serum karnitini ve iskelet kası glikojeni, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmış olarak bulundu. Bu bulgular egzersizde karnitin ve glikojen tüketiminin arttığını göstermekteydi. Adrenalin+egzersiz grubunda ise serum karnitin ve kas glikojen düzeyinin gerek egzersiz grubuna gerekse tüm gruplara göre azaldığı görüldü. Aynı şekilde, iskelet kası morfolojisi de adrenalin+egzersiz grubunda, egzersiz grubuna göre daha fazla bozuldu. Tek başına adrenalin uygulanan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmadı.

Sonuç olarak, egzersiz ile beraber adrenalin uygulamasının egzersizin oluşturduğu kas yapısındaki değişiklikleri ve karnitin ile glikojen azalmasını belirginleştirdiği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Adrenalin, Karnitin, İskelet kası, Egzersiz

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:17-24

Summary

In this study, it was aimed to determine the additive effects of epinephrine on intensive muscular exercise and its relation with serum carnitine and muscle glycogen contents. Forty adult Sprague-Dawley rats were divided into 4 equal groups; control, exercise, epinephrine and epinephrine+exercise. 0.02 mg/kg/day epinephrine was administered intraperitoneally in 3 cc saline for 10 days. 3 cc saline was injected also to control and exercise groups. Swimming exercise was performed for 30 minutes after injections.

On the 10th day the animals were sacrificed by decapitation. Blood samples were taken for serum free carnitine and plasma lactate measurement. Then their musculus soleus were extracted for tissue glycogen and morphologic determination.

The definitely increase of serum lactate level in exercise and epinephrine+exercise groups showed the intensity of the swimming exercise applied. In exercise group, serum carnitine and muscle glycogen level decreased significantly, compared with controls. These results indicate that carnitine and glycogen consumption increased with exercise. In epinephrine exercise group, carnitine and glycogen levels decreased significantly, when compared with all other groups. In addition, the skeletal muscle morphology impaired more in epinephrine+exercise group than only exercise group. Nearby this findings, the only epinephrine group didn't show any statistically significant alteration.

As result, it is possible to say that epinephrine have an additive effect on exercise caused muscular structure impairment and decrease of carnitine and glycogen levels.

Key Words: Epinephrine, L-carnitine, Skeletal muscle, Exercise

T Klin J Med Sci 2001, 21:17-24

Geliş Tarihi: 18.02.2000

Yazışma Adresi: Dr.Ömer COŞKUN
GATA Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji AD
ANKARA

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyona girmesini sağlayarak vücudun enerji metabolizmasına katkıda bulunur (1-5). Egzersizde karnitin düzeylerinde önemli değişiklikler olmaktadır (6). Yüksek yoğunluktaki egzersizde, iskelet kaslarındaki serbest karnitin düzeylerinin azaldığı, plazma laktat düzeyinin arttığı ve kas glikojeninin azaldığı bildirilmiştir (4,6,7). Yoğun egzersizlerde devamlı olarak artan laktat kas fonksiyonlarını bozmaktadır (8-13).

Sporcular uzamış egzersizlerde kan şekeri düzeyini kontrol etmek amacıyla sıkı idman yaparak aerobik kapasitelerini artırırlar. Böylece kaslar yağ asitlerini kullanabilir ve glikojen depolar. Kas glikojen miktarı 60-90 dakika boyunca %75-80 maksimal kapasitede egzersiz için enerji sağlayabilir. Kas glikojeni bittiğinde, kan glukozunu normale yakın tutmak için pankreastan glukagon salgılanır ve böylece karaciğer glikojeni glukozla dönüşür (14). Karnitin, çalışan kaslarda lipid metabolizmasını artırır ve bunun sonucunda glikojen korunur, böylece ağır iş yüklerinde daha uzun süreli bir performans oluşur (15,16).

Adrenalin ise hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini arttırmak suretiyle, glikojen fosforilaz aktivitesini artırır, glikojen sentaz aktivitesini ise inhibisyona uğratmaktadır. Bu yolla glikojenoliz artmakta, glikojenez ise azalmaktadır (17). Artmış glikojenolizde, glikoliz de artmakta, dolayısıyla yoğun egzersiz gibi oksijenasyonun az olduğu durumlarda laktik asit de artmaktadır (18).

Sıçanlara adrenalin verilmesinin, malonil koenzim A üzerindeki etkisi çalışılmış, fakat hiçbir etkisinin olmadığı görülmüştür. Böylece adrenalinin, karnitin üzerinde, bu yoldan dolayı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (19). Adrenalin verilmesinin karnitin düzeylerine etkisi, bu araştırma haricinde (19), literatürde tespit edebildiğimiz kadarıyla çalışılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı adrenalinin yoğun muskuler egzersizdeki etkilerini ve karnitinle olan ve az bilinen ilişkilerini araştırmaktır.

Materyel ve Metod

DeneySEL Klinik Araştırma Merkezi'nden sağlanan Yetişkin Sprague-Dawley türü 90-120 günlük, ortalama 200 g ağırlığında, 40 sıçan, çalışma grubunu oluşturdu. Deney süresince, 10/14 saat,

Tablo 1. Çalışma gruplarını oluşturan ratların deney planı

GRUP	UYGULANAN DOZ (mg/kg/rat ağırlığı/gün)
Kontrol	3 ml SF
Egzersiz	3 ml SF
Adrenalin	0.02 mg adrenalin
Adr.+egz.	3 ml SF+0.02 mg adrenalin

aydınlık/karanlık ışık döngüsünde, 5'erli gruplar halinde kafeslerde barındırılan, normal oda sıcaklığı ve neminde tutulan hayvanlar, standart pellet yem ve musluk suyu ile beslendi. Biyokimyasal ölçümlerde, Merck ve Sigma marka, analitik saflıkta kimyasal maddeler kullanıldı.

Sıçanlar kontrol, egzersiz, adrenalin ve adrenalin+egzersiz olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Adrenalin ve adrenalin+egzersiz gruplarına, adrenalin 0.02 mg/kg/gün dozunda olmak üzere 10 gün boyunca, 3 ml serum fizyolojik (SF) içerisinde intraperitoneal yoldan uygulandı. Kontrol ve egzersiz gruplarına da yine 3'er ml SF uygulandı (Tablo 1). Literatürde hayvanlara verilen adrenalinin dozu 2 kategoride sınıflandırılmıştır. Bunlar 0.02 mg/kg/gün olan standart doz ve 0.2 mg/kg/gün olan yüksek doz uygulamalarıdır. Yüksek doz, ventriküler fibrilasyon gibi önemli kardiyolojik komplikasyonlarda kullanılmaktadır (20,21). Çalışmamızda da, yüksek dozun yerine standart doz adrenalinin intraperitoneal yolla enjeksiyonunu uyguladık. Ayrıca ratlara verdiğimiz ilaçları, Melton ve arkadaşlarının (22) çalışmasındaki gibi iyatrojenik dilüsyonel hiponatremiye yol açmaması için, distile su yerine %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde çözerek uyguladık.

İlaçların verilmesinin planlandığı on gün boyunca, egzersiz gruplarına her gün sabah saat 09 civarı enjeksiyonları yapıldıktan sonra, 1x1 metre genişliğinde ve içinde 20-22 °C sıcaklıkta su bulunan tankta 30 dakika yüzme egzersizi yaptırıldı. Egzersiz sırasında her bir seansta tankın içinde en fazla 5 sıçan bulundurulmuştur.

Deney süresinin bitiminde, onuncu günde egzersizden hemen sonra sıçanlar, hiçbir anestezik madde kullanılmadan dekapite edildiler. Tietz'in (23) bildirdiğine göre, kullanılan anestezik madde-

ler karnitin ölçümlerini interfere etmektedir. Bizim çalışmamızda da bu etkileşim olayı düşünülerek, ratlar hiçbir anestezi madde kullanılmadan sakrifiye edildiler. Karotis arterleri kesilerek kanları (5-7 ml), florid-okzalit içeren ve buz kalıpları içinde bekletilen santrifüj tüplerine ve antikoagülan içermeyen santrifüj tüplerine paylaştırılarak alındılar.

Antikoagülanlı tüplere alınan kanlar, plazma laktat düzeyleri çalışılincaya kadar geçen bir saatlik kısa zaman periyodunda, buz kalıpları içerisinde muhafaza edildiler. Florid-okzalitli antikoagülan içeren kanlar, +4°C'de düşük hızla santrifüj edilerek, plazmaları ayrıldı. Bu plazma örneklerinde, aynı gün içerisinde plazma laktat ölçümleri yapıldı (24). Antikoagülanlı alınan kanlar, serumlarının ayrılması için, 37 °C'de 30 dakika bekletildiler ve +4 °C'de düşük hızla santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve serumda serbest karnitin ölçümleri yapıldı (25,26).

Alınan soleus kası örneklerinden 0.5 cm'lik kısmı morfolojik inceleme için ayrıldı (27) ve geri kalan kısmında, Seccombe ve arkadaşları (25) tarafından geliştirilen ve Shihabi ve arkadaşları (26) tarafından modifiye edilen metotla karnitin düzeyi ölçüldü. Morfolojik inceleme için ayrılan kas örnekleri, %10'luk formalin ve Bouin fiksatörleriyle 24 saat fikse edildikten sonra %50, %70, 80, %96 ve %100'lük alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Ksilol serilerinden geçirilerek şeffaflandırma işlemi sağlandı. Üç ayrı erimiş parafin içinde bir gece tutulan dokuların parafin blokları yapıldı. Rotary mikrotom ile 5-6 mikron kalınlığındaki doku kesitleri alındı ve;

-Genel histolojik yapıyı gözleyebilmek amacıyla Hematoksilen-Eosin (HE)

-Karbonhidrat içeriğini saptayabilmek amacıyla Best Karmin histokimyasal boyama yöntemleri uygulandı.

Preparasyonlar Olympus BH-2 ışık mikroskobu ile incelenerek mikrofotografı çekildi. Tüm gruplardaki ratlarda, serum serbest karnitini, iskelet kası serbest karnitini, iskelet kası glikojeni ve plazma laktat ölçümleri yapıldı. Sonuçlar istatistiksel açıdan incelendi. İki'den fazla grup olduğu için sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde, ANOVA ve post-ANOVA-Scheffe testi (SPSS Windows 6.0 paket bilgisayar programı) kullanıldı.

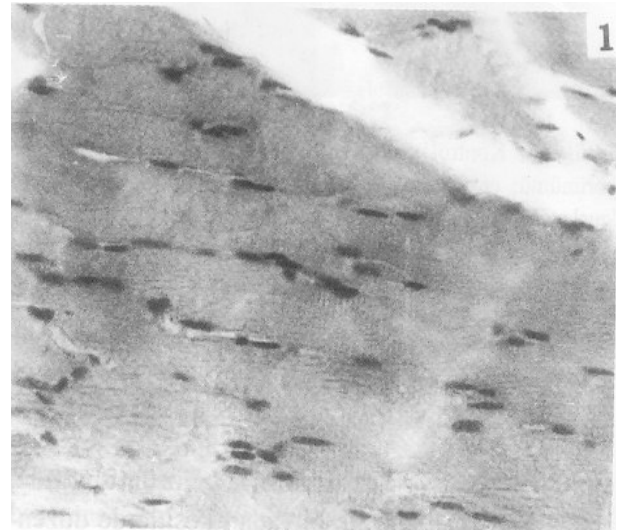
Morfolojik Bulgular

Çalışma gruplarından elde edilen kas dokusu enine kesitlerinde;

Kontrol grubunda: Hematoksilen-Eosin ile boyanan soleus kasının boyuna kesitinde enine çizgilenmeler gösteren uzunlamasına kas lifleri ve periferde yerleşmiş nükleusları tespit edildi (Şekil 1). Aynı kasın daha büyük büyütmedeki görüntüsünde, kas hücreleri ve periferde yerleşmiş yassı nükleusları belirlendi (Şekil 2). Soleus kasının Hematoksilen-Eosin ile boyanan enine kesitinde düzenli yerleşmiş kas lifleri ve periferde yerleşmiş nükleusları görüldü (Şekil 3A). Yine aynı grupta Best Karmin ile boyanan kasın enine kesitinde düzenli kas lifleri, periferde yerleşmiş nükleusları ve glikojen depoları gözlemlendi (Şekil 3B).

Adrenalin grubunda Hematoksilen-Eosin ile boyanan soleus kasının enine kesitinde düzenli yerleşmiş kas lifleri ve nükleusları gözlemlendi (Şekil 4). Yine aynı grupta enine kesilen kas liflerinin nükleuslarının periferde yerleşmiş olduğu saptandı (Şekil 5A). Daha büyük büyütmedeki kas dokusunda kas hücreleri ve periferde yerleşmiş yassı nükleusları daha ayrıntılı görüldü (Şekil 5B). Adrenalin grubu kas dokuları, kontrol grubundakilerle morfolojik açıdan benzerlik gösteriyordu.

Egzersiz grubunda enine kesitte düzensiz yerleşmiş kas lifleri ve periferinde yer alan yassı nükleusları gözlemlendi (Şekil 6). İmmersiyonla elde



Şekil 1. Kontrol grubunda soleus kası boyuna kesitinin görünümü.

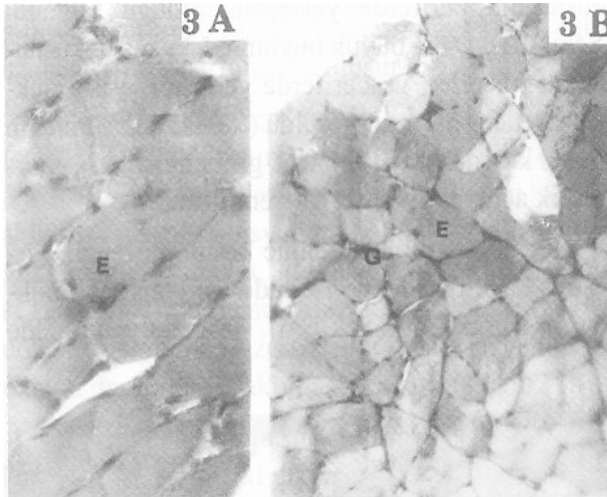
Boyası: Hematoksilen-Eosin
Orijinal büyütme: 40X



Şekil 2. Kontrol grubuna ait kasın immersiyon objektifi ile elde edilen görünümü. Uzunlamasına kas lifleri (E) ve perifer yerleşmiş yassı nükleusları (N) görülmektedir.

Boyası: Hematoksilen-Eosin

Orijinal büyütme: 100X



Şekil 3A. Kontrol grubu soleus kasına ait enine kesitinin görünümü; enine kas lifleri (E) ve perifer yerleşmiş nükleuslar. **3B:** Kontrol grubu soleus kasına enine kas lifleri (E), perifer yerleşmiş nükleuslar ve glikojen (G) görülmektedir.

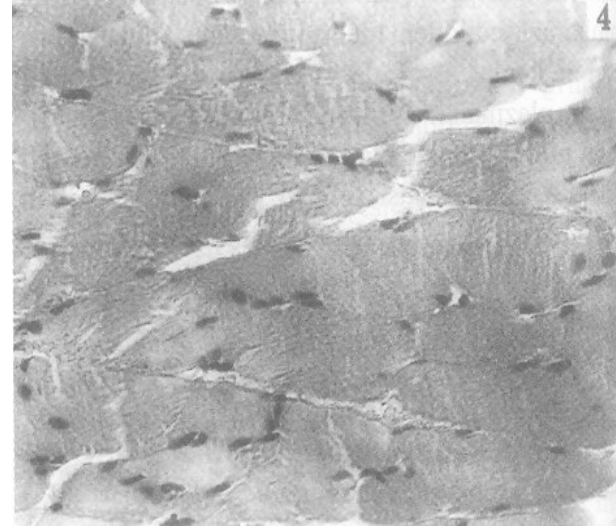
3A boyası: Hematoksilen-Eosin, 3B boyası: Best Karmin.

Orijinal büyütme: Her iki resim de 40X

edilen kas kesitlerinin görüntülerinde, Hematoksilen-Eosin ile boyanan kesitlerde düzenli yerleşmiş kas lifleri ve onların arasına girmiş fagosit elemanları gözlemlendi (Şekil 7A). Best Karmin ile boyanan soleus kasında düzenli yerleşmiş enine kas lifleri ve az miktarda glikojen

izlendi (Şekil 7B). Egzersiz grubu kas morfolojisinin, kontrol ve adrenalin gruplarına göre bozulmuş olduğu saptandı.

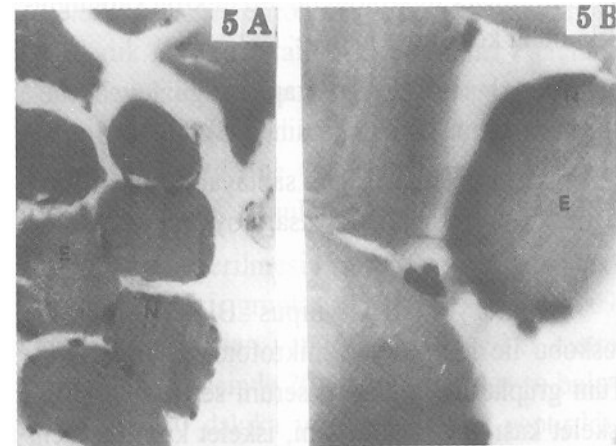
Adrenalin+egzersiz grubunda ise: Hematoksilen-Eosin ile boyanan soleus kasının enine kesitinde çok düzensiz yerleşmiş kas lifleri ve nükleusları gözlemlendi (Şekil 8). İmmersiyonla elde edilen kas kesitlerinin görüntülerinde ise;



Şekil 4. Adrenalin grubuna ait soleus kasının enine kesitinin genel görünümü; düzenli yerleşmiş kas lifleri ve periferlerine yerleşmiş nükleusları görülmektedir.

Boyası: Hematoksilen-Eosin

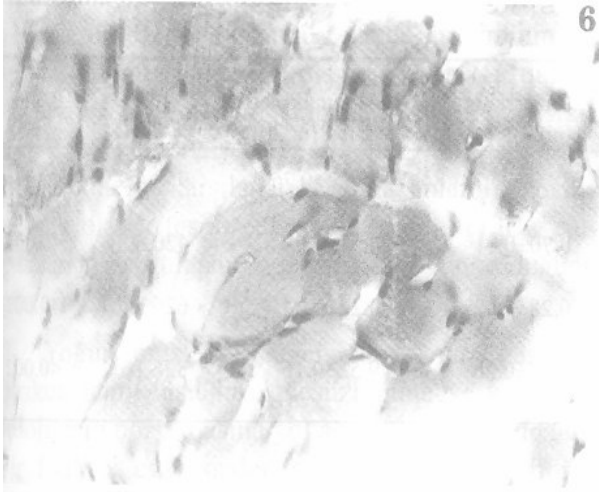
Orijinal büyütme: 20X



Şekil 5A. Adrenalin grubuna ait soleus kasının görünümü. Enine yerleşmiş kas lifleri (E) ve nükleus (N). **5B:** Yine aynı gruba ait soleus kasında enine kas lifleri (E) ve yassı nükleusları (N) görülmektedir.

Boyası 5A. Hematoksilen-Eosin, 5B: Hematoksilen-Eosin.

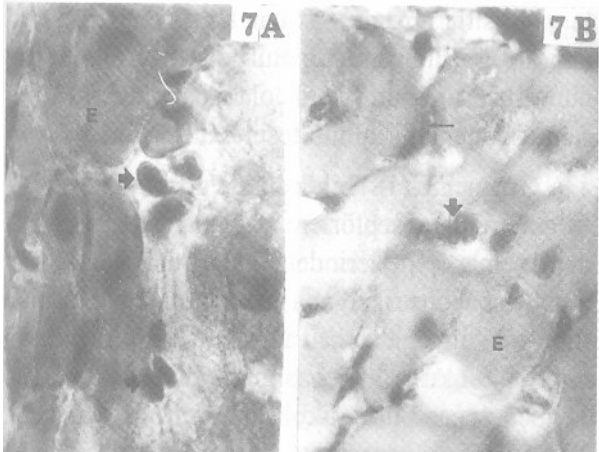
Orijinal büyütme: 5A; 40X, 5B; 100X



Şekil 6. Egzersiz grubuna ait soleus kası enine kesiti genel görünümü; düzensiz yerleşmiş kas lifleri ve periferinde yer alan yassı nükleusları görülmektedir.

Boyası: Hematoksilen-Eosin

Orijinal büyütme: 40X



Şekil 7A. Egzersiz grubuna ait soleus kasında; düzensiz yerleşmiş enine kas lifleri (E) ve kas lifleri çevresinde fagosit elemanları (ok) bulunmaktadır. **7B:** düzensiz yerleşmiş enine kas lifleri (E), kas lifleri çevresinde fagosit elemanları (kalın ok) ve az miktarda glikojen (ince ok) görülmektedir.

Boyası: 7A. Hematoksilen-Eosin, 7B; Best Karmin

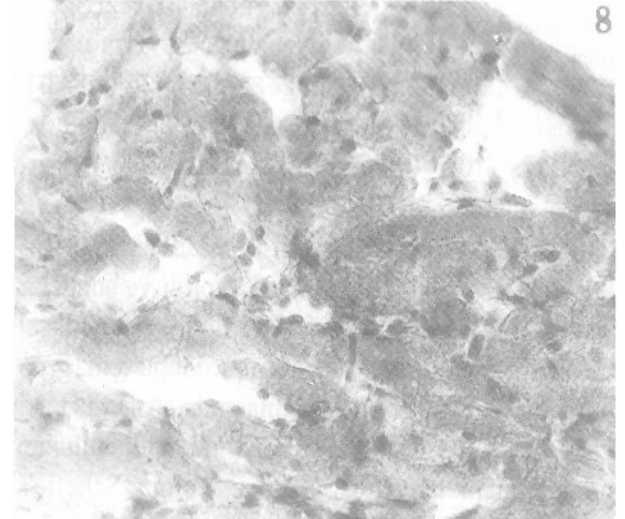
Orijinal büyütme: Her iki resim de 100X

Hematoksilen-Eosin ile boyamada enine kas liflerinin arasına girmiş çok sayıda fagosit elemanları gözlemlendi (Şekil 9A). Yine immersiyon objektifinde Best Karmin ile boyanmış preparatlarda düzensiz yerleşmiş enine kas lifleri ve periferde yerleşmiş nükleuslarının olduğu saptandı (Şekil

9B). Adrenalin+egzersiz grubu kas morfolojisinin genel olarak, egzersiz grubuna göre daha fazla bozulduğu gözlemlendi. Best Karmin ile boyamalarda ise glikojen açısından iki grup arasında bir fark gözlemlenmedi.

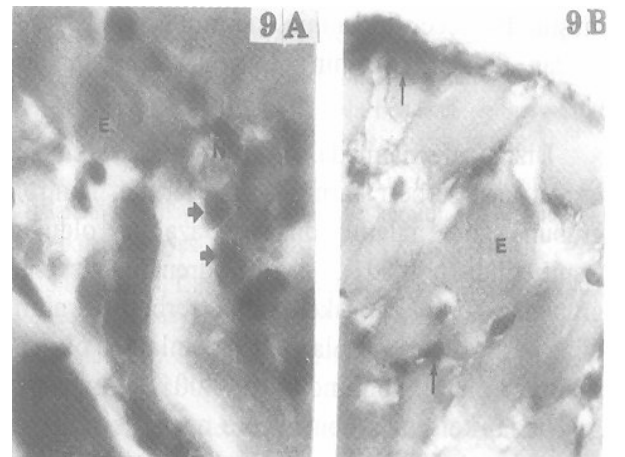
Biyokimyasal Bulgular

Tüm gruplardaki ratlarda, serum serbest karni-



Şekil 8. Adrenalin+egzersiz grubunda Hematoksilen-Eosin ile boyanan soleus kasının enine kesitinin genel görünümünde çok düzensiz yerleşmiş kas lifleri ve nükleusları görülmektedir.

Orijinal büyütme: 20X



Şekil 9A. Adrenalin+egzersiz grubu Hematoksilen-Eosin ile boyanmış soleus kasında; nükleus (N), düzensiz yerleşmiş kas lifleri (E) ve arasına girmiş fagositler (ok) görülmektedir. **9B:** Yine aynı grupta Best Karmin ile boyanmış kas dokusunda düzensiz kas lifleri ve az miktarda glikojen (ince ok) görülmektedir.

Orijinal büyütme: Her iki resim de 100X

Tablo 2. Kontrol, adrenalin, egzersiz ve adrenalin+egzersiz gruplarında yapılan biyokimyasal ölçümlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Parametreler	Kontrol grubu (n: 20)	Adrenalin grubu (n:20)	Egzersiz grubu (n:20)	Adrenalin+egz. grubu (n: 20)	F	P
Serum serbest karnitini (µmol/l)	51.77±0.88	43.60±0.78	34.08±1.73	26.62±0.75	958.42	<0.001
İskelet kası serbest karnitini (µmol/g)	1.97±0.12	1.34±0.11	0.70±0.11	0.59±0.09	420.62	<0.001
İskelet kası glikojeni (g/100 g)	0.49±0.02	0.39±0.03	0.28±0.02	0.22±0.04	626.24	<0.001
Plazma laktatı (mmol/l)	2.09±0.04	3.45±0.08	8.57±0.26	9.52±0.16	826.16	<0.001

tini, iskelet kası serbest karnitini, iskelet kası glikojeni ve plazma laktat ölçümleri yapıldı ve sonuçlar istatistiksel açıdan incelendi (Tablo 2). İstatistiksel hesaplamalarda ikiden fazla grup olduğu için, grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Anova testi yapıldı. Anova testinde F değeri önemli bulunan grup ortalamaları "post Anova testinin Scheffe's prosedürüne tabi tutuldular.

Tartışma

Adrenalin verilmesinin karnitin düzeylerine etkisi, bir araştırma haricinde, tespit edebildiğimiz kadarıyla çalışılmamıştır. Ratlara adrenalin verilmesinin, malonil koenzim A üzerindeki etkisi çalışılmış, fakat hiçbir etkisinin olmadığı görülmüştür. Böylece adrenalinin, karnitin üzerindeki bu yoldan dolayı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (19).

Bizim çalışmamızda adrenalin grubu serum ve iskelet kası serbest karnitin düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Ayrıca adrenalin-egzersiz grubunda serum ve iskelet kası serbest karnitin düzeyleri, diğer gruplara göre anlamlı olarak azalmış olarak bulundu ($p<0.001$). Egzersiz grubunda, kontrol grubuna göre azalan serum ve iskelet kası karnitin düzeylerinin, adrenalin+egzersiz grubunda (AE) daha da belirgin olarak azaldığı tespit edildi. Bu bulgulara göre adrenalin uygulamasının serum ve iskelet kası karnitin düzeylerini azalttığı söylenebilir. Literatürde adrenalin-karnitin ilişkisini kendi bulgularımızla karşılaştırabileceğimiz bir yayına rastlayamadık.

Gullichsen'in (28) köpekler üzerinde yaptığı bir çalışmada, endotoksik şokta katekolaminlerin plazma konsantrasyonları artarken böbrek dokularında karnitin konsantrasyonları belirgin olarak azalmıştır. Bu çalışmada katekolaminlerin kandaki serbest yağ asidi düzeylerini arttırdıklarını, bu yolla yağ asitlerinin de dokular tarafından tutulumunun arttığı bildirilmiştir. Bu yolla beta-oksidasyonun arttığı ve buna bağlı olarak da karnitin konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmiştir.

Granner'in (18) bildirdiğine göre; adrenalin, alfa adrenerjik reseptörlere bağlanarak etki ettiğinden, damar çeperlerindeki bu reseptörlere bağlanarak vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Bu durumda dokuya giden kan akımının azalmasına bağlı olarak, doku oksijenasyonu da bozulacaktır. Sonuçta, anaerobik glikoliz ortamı oluşacağından, laktat üretimi artacaktır. Adrenalin, alfa reseptörlerinin her ikisine de bağlandığından, bir yandan glikojenolizi artırırken (alfa 1 etkisi), diğer yandan insülin salgılanmasını arttırmaktadır (alfa 2 etkisi). Artmış glikojenolizde, glikoliz de artmakta, dolayısıyla oksijenasyonun az olduğu durumlarda laktik asit de artmaktadır (18).

Bizim çalışmamızda da, adrenalin preparatını verdiğimiz ratların egzersiz sonrası (AE grubu) plazma laktat düzeylerinin, egzersiz grubu ile karşılaştırıldığında arttığı tespit edildi. Ayrıca adrenalin grubunda da (A), kontrol grubuna göre plazma laktat düzeyinin arttığı bulundu. Egzersiz yoğunluğunu tayin edebilmek için uygulanan yöntemlerden biri de laktat eşliğini ölçmektir. Laktat eşliğini belirleyerek egzersiz kalitesi hakkında bir

tanımlama yapılmış olur (6). Yoğun muskuler egzersizlerde, aktif kaslardaki laktat üretiminin ve birikiminin artışına bağlı olarak, kan laktat düzeyi de artar (8,10). Bizim çalışmamızda da egzersiz gruplarında (E, AE) plazma laktat düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). Bu bulgularımız uygulanan egzersizin yoğun olduğunu göstermiştir.

Yoğun musküler egzersizden sonra kaslarda biriken laktik asit kas güçsüzlüğüne ve kas morfolojisinin bozulmasına yol açmaktadır. Yoğun ağır bir fiziksel egzersizden sonra iskelet kası fibrillerinde nekroz ortaya çıkar ve fibrillerin çevresinde lizozomal enzim aktivitesi artar. Bu olay en çok yoğun egzersizden 2-7 günden sonra göze çarpar (29). Salminen ve arkadaşları (13), üç gün yoğun musküler egzersiz yaptırdıkları sıçan iskelet kasını, toluidin mavisi metoduyla boyayarak nekrotik kas fibrillerini ve onun çevresindeki fagositleri göstermişlerdir. Bir başka çalışmada on gün boyunca, günde on beş dakika yüzme egzersizi uygulanan sıçanlarda kas fibrillerinin içine penetre olan fagositik hücrelerden ve kas fibrillerindeki yarıklardan bahsedilmektedir (1).

Bizim çalışmamızda on gün, günde otuz dakika yüzme egzersizi yaptırmamıza rağmen fibriller üzerinde yarıklara rastlayamadık. Ancak egzersiz gruplarında (E, AE) kas fibrilleri arasında fagosit elemanları ve bazı kas fibrilleri çevresinde makrofaja benzer hücreler olduğunu gözlemledik. Bu hücrelerin makrofaj olduğunu söyleyebilmek için immünohistokimyasal bazı boyamalara ve özel makrofaj proteinlerine ihtiyaç vardır (21). AE grubunda iskelet kası morfolojisinin, E grubuna göre daha fazla bozulduğu gözlemlendi. Bu durum adrenalinin, kaslarda egzersizle birlikte artan laktik asiti daha da arttırmasına ve azalan karnitin düzeyini daha da düşürmesine bağlı olabilir. Bu mekanizmanın anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

İskelet kası dokusunun çeşitli nedenlerle oluşan geniş harabiyetleri, çoğalan civar bağ dokusu tarafından kapatılır. İskelet kası geniş kayıplarını rejenerasyon gücüne sahip değildir. Ancak, kas liflerinin geniş olmayan zedelenmeleri halinde, hasta bölgede bir yandan makrofajlar oluşarak dejenere lif kısımlarını ortadan kaldırırken bir yandan

da liflerin nükleus ve sarkoplazma içeren sağlam kalmış uçları yara bölgesine doğru genişlemeye başlar, eski lifin retikulum liflerinden yapıları kılıfı içinde yavaş yavaş uzanarak dejenere olmuş lif kısmının rejenerasyonunu sağlayabilirler (30).

Decombaz ve arkadaşları (31), insanlarda yüksek yoğunlukta bisiklet egzersizinin kas glikojenini azalttığını tespit etmişlerdir. Kas glikojeni ancak uzun ve şiddetli egzersizlerden sonra anlamlı olarak azalmaktadır (8,32). Glikojen bu özelliğiyle karnitine çok benzemektedir. Bizim çalışmamızda 10 günlük yoğun egzersizden sonra, egzersiz grubunda (E) iskelet kası glikojeninin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p<0.001$) (Tablo 1) azaldığı saptandı. Bu bulgularımız, literatür ile uyum içerisindedir (8,9,32). Adrenalin+egzersiz grubunda (AE) ise; egzersiz (E) grubuna ve diğer gruplara göre, iskelet kası glikojeninde hem biyokimyasal hem de Best Karmin ile boyanan preparatlarda morfolojik yönden belirgin bir azalma olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak; egzersiz ile beraber adrenalın uygulanmasının egzersizin oluşturduğu plazma laktat düzeyinin artması, iskelet kası glikojeninin azalması, serum ve iskelet kası karnitin düzeylerinin azalması gibi olumsuz değişiklikleri belirginleştirdiği söylenebilir. Ancak adrenalın-karnitin ilişkisinin anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Laschi R. L-carnitine and ischemia a morphological atlas of the heart and muscle 1st ed. Fondazione Sigma-Tau, Pomezia 1987; 33-7.
2. Kutlubay R, Coşkun Ö, Güven M, Alper M. Valproate uygulanan ratlarda hepatotoksisite ve karnitin uygulanmasının etkileri. Erciyes Tıp Dergisi 1997; 19: 2: 74-7.
3. Siliprandi N, Ciman M. Carnitine: Transport and function. Adv Clin Enzymol 1986; 4: 93-102.
4. Rebouche CJ. Carnitine metabolism and function in humans. Ann Rev Nutr 1986; 6: 41-6.
5. Bahl JJ and Bressler R. The Pharmacology of carnitine. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1987; 27: 257-77.
6. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE, Ruff L, Brass EP. Carnitine and acylcarnitine metabolism during exercise in humans. J Clin Invest 1989; 84: 1167-73.
7. Coşkun Ö, Kutlubay R, Yakan B. Yoğun musküler egzersiz sonrasında sıçan karaciğerinde görülen morfolojik ve serum biyokimyasal değişiklikleri ve karnitinin etkisi. T Klin Tıp Bilimleri 1999; 19: 209-14.

8. Üstdal KM, Karakaş ES, Karaküçük Eİ. The effects of sodium bicarbonate ingestion on plasma lactate levels and exercise performance. *Tr J of Medical Sciences* 1994; 20: 105-8.
9. Hagg Sa, Taylor SI, Ruderman NB. Glucose metabolism in perfused skeletal muscle pyruvate dehydrogenase activity in starvation, diabetes and exercise. *Biochem J* 1976, 158: 203-10.
10. Hogan MC, Gladden CB, Kurdak SS, Poole DC. Increased (lactate) in working dog muscle reduces tension development independent of Ph. *Med Sci Sports Exerc* 1995, 27/3: 371-7.
11. Sahlin K. Muscle carnitine metabolism during incremental dynamic exercise in humans. *Acta Physiol Scand* 1992, 138: 259-62.
12. Hoppel C. The physiological role of carnitine. In: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G. *L-carnitine and its role in medicine: from function to therapy*. Academic Press, London, 1992: 5-19.
13. Salminen A, Vihko V. Autophagic response to strenuous exercise in mouse skeletal muscle fibers. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 1984, 45: 97-106.
14. Stamford R. *Spor ve Tip* 1995; 12: 32-3.
15. Vukovich MD, Costill DL, Fink WJ. Carnitine supplementation: Effect on muscle carnitine and glycogen content during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26/9: 1122-29.
16. Hultman E, Cederblad G and Harper P. Carnitine administration as a tool of modify energy metabolism during exercise. *Eur J Appl Physiol* 1991; 62: 450.
17. Mathews CK, Van Holde KE. *Biochemistry*, 1st ed. The benjamin/Cummings Publishing Company, Redwood City 1990; 260-297, 779-812.
18. Granner DK. Hormones of the adrenal medulla. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, eds. *Harper's Biochemistry*. Appleton and Lange, Connecticut 1991; 511-5.
19. Winder WW, Braiden RW, Cartmill DC, Hutber CA, Jones JP. Effect of adrenomedullation on decline in muscle malonyl-CoA during exercise. *J Appl Physiol* 1993; 74 (5): 2548-51.
20. Hoekstra JW, Griffith R, Kelley R. Effect of standard-dose versus high-dose epinephrine on myocardial high-energy phosphates during ventricular fibrillation and closed-chest CPR. *Ann Emerg Med* 1993; 22(9): 1385-91.
21. Von Planta I, Wagner O, Von Planta M, Ritz R. Determinants of survival after rodent cardiac arrest: Implications for therapy with adrenergic agents. *Int J Cardiol* 1993; 38(3): 235-45.
22. Melton JE, Patlak CS, Pettigrew KD, Cserr HF. Volume regulatory loss of Na, Cl, and K from brain during acute hyponatremia. *Am J Physiol* 1987; 252: 661-9.
23. Tietz NW. *Clinical guide to laboratory tests* (3rd ed). WB Saunders Company, Pennsylvania 1995, 2-382,760.
24. Anon Sigma Diagnostics Lactate procedure no. 735.
25. Secombe DW, Dodek P, Frochlich J, Hahn P, Skala JP, Campell DJ. Automated method for L-carnitine determination. *Clin Chem* 1976; 22(10): 1589-92.
26. Shihabi ZK, Oles KS, Mc Cormick CP, Penry JK. Serum and tissue carnitine assay based on dialysis. *Clin Chem* 1992; 38(8): 1414-17.
27. Degirolami U, Smith TW. *Pathology of skeletal muscle diseases*. American Association of Pathologists 1982; 107(2): 235-76.
28. Gullichsen E. Renal perfusion and metabolism in experimental endotoxin shock. *Acta Chir Scand Suppl* 1991; 560: 7-31.
29. Spagnoli LG, Palmieri G, Mauriella A. Morphometric evidence of the trophic effect of L-carnitine on human skeletal muscle. *Nephron* 1990; 55: 16-23.
30. Erkoçak A. *Genel Histoloji*. Ankara, Ankara Üniversitesi Basım Evi 1978: 275-6.
31. Decombaz J, Deriaz O, Acheson K, Gmuender B, Jeguer E. Effect of L-carnitine on submaximal exercise metabolism after depletion of muscle glycogen. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25(6): 733-740.
32. Mayes PA. Metabolism of glycogen and gluconeogenesis and control of the blood glucose. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*. Connecticut, Appleton and Lange 1991; 22-6.