

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้ศึกษาได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และรวบรวมมาเสนอ ดังต่อไปนี้

1. ประเภทของการออกกำลังกาย
2. Bruce Protocol
3. อนุมูลอิสระ (Free Radical)
4. สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant)
5. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ประเภทของการออกกำลังกาย (ชูศักดิ์, 2519)

การออกกำลังกายในทางสรีระวิทยา หมายถึง การให้กล้ามเนื้อหลายทำงานเพื่อให้ร่างกายมีการเคลื่อนไหว แบ่งเป็น 3 ระดับ ตามอัตราการเต้นของหัวใจ

1. การออกกำลังกายอย่างเบา อัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นทันทีทันใด แต่ไม่มากนัก ต่อมาจะลดลงเล็กน้อย และคงอยู่ด้วยอัตรานั้นตลอดระยะเวลาของการออกกำลังกาย เมื่อหยุดออกกำลังกายแล้ว อัตราการเต้นของหัวใจจะค่อยๆเข้าสู่ระดับปกติ โดยใช้เวลาเพียง 1-2 นาทีเท่านั้น

2. การออกกำลังกายปานกลาง อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น โดยรวดเร็ว ขึ้นกับความหนักเบาของการออกกำลังกาย ประมาณ 120-140 ครั้งต่อนาที อัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นนี้จะค่อนข้างคงที่ตลอดระยะเวลาที่ออกกำลังกาย เมื่อหยุดออกกำลังกาย อัตราการเต้นของหัวใจจะค่อยๆกลับเข้าสู่สภาพปกติ แต่ใช้เวลานานกว่าพวกแรก อาจให้เวลานานกว่า 10 นาที อัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นในการออกกำลังกายปานกลางนี้ เป็นสัดส่วนโดยตรงกับการใช้พลังงานของร่างกาย ฉะนั้นในทางปฏิบัติเมื่อต้องการทราบอัตราการใช้พลังงานของร่างกายในการออกกำลังกาย จะทราบได้โดยการวัดอัตราการเต้นของหัวใจแต่เพียงอย่างเดียว

3. การออกกำลังกายอย่างหนัก อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นสู่ระดับสูงในทันที แล้วหลังจากนั้นจะค่อยๆเพิ่มขึ้นอีกเรื่อยๆ ตลอดระยะเวลาของการออกกำลังกาย เมื่อหยุดออกกำลังกาย อัตราการเต้นของหัวใจจะค่อยๆลดลงเช่นกัน แต่ใช้ระยะพักฟื้นยาวนานกว่าสองพวกแรกมาก ในการออกกำลังกายชนิดนี้ร่างกายสามารถทำได้เพียงระยะสั้น เพราะเมื่อทำต่อไปแล้วจะทำไม่ไหว

เมื่อการออกกำลังกาย อัตราการหายใจจะเพิ่มขึ้น ซึ่งการหายใจจะมีบทบาท 2 อย่างในการออกกำลังกายคือ เป็นแหล่งจ่ายออกซิเจนให้แก่กล้ามเนื้อ และรักษาสมดุลระหว่างกรด ต่างในเลือดให้คงที่

Bruce protocol (ACSM, 2000)

เป็นการทำ Exercise Stress Test ที่นิยมใช้เพื่อทดสอบการทำงานของหัวใจ โดยการทดสอบที่หนัก ให้ผู้ทำสอบออกกำลังกายเต็มความสามารถ หรือ Maximal Test เป็นวิธีที่นิยมใช้สำหรับ Coronary Heart Disease และใช้ปริมาณ VO_{2max} จาก Maximal Performance ได้ดี โดยเริ่มจาก Load เบาๆ เพื่อมีการอบอุ่นร่างกาย และมี Cardiovascular Adaptation จากนั้นจึงเพิ่ม Work Load ประมาณ 3-4 MET (1 MET = $3.5 \text{ ml kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ Oxygen Uptake) ดังนั้นการทดสอบนี้จึงเสร็จค่อนข้างเร็ว อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดสอบอาจเป็นลู่วิ่ง (Treadmill) หรือจักรยานก็ได้

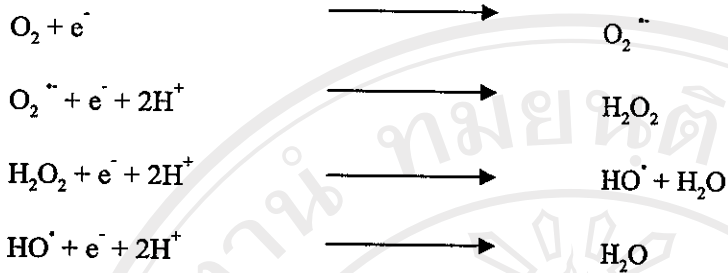
อนุมูลอิสระ (Free radical)

อนุมูลอิสระที่เป็นอนุมูลจากกระบวนการเผาผลาญของออกซิเจนในเซลล์ จะถูกผลิตขึ้นมาตลอดเวลา ซึ่งถูกควบคุมโดยสารต้านอนุมูลอิสระหลายตัวในร่างกาย หรือถูกกระตุ้นด้วยตัวเซลล์เอง แหล่งของอนุมูลอิสระในร่างกายมีหลายแหล่ง เช่น กระบวนการขนถ่ายอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย (Electron Transport Chain), การเผาผลาญของอีโคซานอยด์ (Eicosanoid Metabolism), การทำงานของเอนไซม์แซนทีน (Xantine Oxidase), กระบวนการเผาผลาญของการหายใจ, กระบวนการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์ (Nitric Oxide Synthesis Function) และ กระบวนการออกซิเดชัน (Zimmerman et. al., 1995) อนุมูลอิสระเป็นโมเลกุลที่ประกอบไปด้วย อิเล็กตรอนที่ไม่มีคู่ (Unpaired Electrons) โมเลกุลของออกซิเจนเองเป็นอนุมูลคู่ (Diredical) ที่มีอิเล็กตรอนในชั้นนอกสุด 2 ตัว ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้นด้วยพลังงานเพียงเล็กน้อย ก็สามารถหลุดออกจากชั้นดังกล่าวได้อย่างง่ายดาย กลายเป็นอิเล็กตรอนที่ไม่มีคู่ (Unpaired Electrons) โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์หลายตัว โดยเฉพาะ Oxidase จากกระบวนการขนถ่ายอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย (Electron Transport Chain) ซึ่งอิเล็กตรอนจะถูกรีดักชันโดยออกซิเจน ตามปฏิกิริยาดังต่อไปนี้



ในท้ายที่สุด กระบวนการรีดักชันที่เกิดขึ้นจะทำให้ได้พลังงานที่เรียกว่า อะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (Adenosine Triphosphate - ATP) ซึ่งออกซิเจนจะรับอิเล็กตรอนแล้วเกิดพลังงานสูงสุด

กระบวนการรีดักชันของออกซิเจนที่ไม่สมบูรณ์จะทำให้เกิด Reactive Oxygen Species ในที่สุด เช่น HO^\cdot , $\text{O}_2^\cdot^-$ หรือ H_2O_2 ดังปฏิกิริยา



อนุมูลของออกซิเจน จะทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเซลล์ซึ่งจะแบ่งเป็น 4 ส่วนใหญ่ๆ คือ เกิดการทำลายคาร์โบไฮเดรต โปรตีน ไขมัน และกรดนิวคลีอิก โดยการไปเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโมเลกุลเหล่านี้และการทำงาน

อนุมูลอิสระของออกซิเจนจะทำให้การสลายโปรตีนเกิดได้ง่ายขึ้น โดยกรดอะมิโนในโปรตีนที่ถูกทำลาย ได้แก่ Tryptophan, Tyrosine, Histidine, Cysteine และ Methionine การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างพื้นฐานของกรดอะมิโนแต่ละตัว อาจมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในโครงสร้างที่ทุติยภูมิ ตติยภูมิ และจตุรภูมิ ตัวอย่างเช่น Superoxide Radical จะมีผลต่อโครงสร้างของกระดูกเซลล์ (Cytoskeleton) โดยกระบวนการออกซิเดชัน โปรตีนในไมโทคอนเดรีย และ โปรตีนในเม็ดเลือดแดง ดังนั้นไมโทคอนเดรียจึงไม่สามารถสร้างพลังงานสำหรับกิจกรรมประจำวันและ การขนส่งออกซิเจนไปสู่เซลล์จึงมีปัญหา

ภาวะ Oxidative Stress จะส่งผลกระทบต่อความเสียหายของกรดนิวคลีอิก (DNA) ซึ่งจะส่งผลไม่เพียงแต่กระบวนการสังเคราะห์ภายในเซลล์แต่จะมีผลกระทบต่อกระบวนการเจริญเติบโต การเปลี่ยนแปลง การแบ่งตัว และการซ่อมแซมของเซลล์

เยื่อหุ้มเซลล์เป็นชั้นไขมันสองชั้นและจะมีโปรตีนแทรกอยู่ในชั้น โดยเฉพาะกรดไขมันไม่อิ่มตัว เป็นจุดที่ง่ายต่อการถูกออกซิเดชันโดยอนุมูลอิสระของออกซิเจน กระบวนการที่ไขมันถูกสลายออกมานั้น เรียกว่า "Lipid Peroxidation" พบในกระบวนการที่อนุมูลอิสระทำความเสียหายต่อเซลล์ มี 3 กระบวนการ (Halliwell et. al., 1989) คือ กระบวนการแรก เริ่มจากปฏิกิริยาของกรดไขมันไม่อิ่มตัวโมเลกุลซ้อนถูกสลายออกมา ทำให้เกิดการสร้างอนุมูลเปอร์ออกไซด์ของไขมัน (Fatty Peroxyl Radical) ที่จะไปกระตุ้นกระบวนการสลายตัวอัตโนมัติ และจะถูกกระตุ้นโดยอนุมูลอิสระตัวอื่นๆด้วย เช่น Peroxyhydroxyl Radical (HOO^\cdot), Peroxyl Radical (ROO^\cdot) โดยเฉพาะ Carbon Radical สามารถทำปฏิกิริยากับออกซิเจน ทำให้เกิด Peroxide Radical กลุ่มใหม่อีกกลุ่มหนึ่งที่สามารถกระตุ้นทำให้เกิดกระบวนการ Lipid Peroxidation เป็นลูกโซ่ต่อเนื่องกันไป กระบวนการ Lipid Peroxidation ที่เกิดบนเยื่อหุ้มเซลล์จะกระตุ้นเอนไซม์ Phospholipase C (PLC) ซึ่งจะสลาย

Phosphatidylinositol กลายเป็น Inositolphosphate (IP) และ Diacylglycerol (DAG) (Bottje et. al., 1998) จะ Lipid Hydroperoxide 6 ตัว เช่นเดียวกับ Cyclic Peroxide และผลิตภัณฑ์อื่นๆ

อนุมูลอิสระจากออกซิเจน (Reactive Oxygen Species -ROS)

Reactive Oxygen Species (ROS) เป็นรูปแบบของอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ แบ่งเป็นสองกลุ่ม (Gebicki, 1997) คือ

กลุ่มแรกเป็นกลุ่ม Species ที่มาจากตำแหน่งพิเศษ และอยู่ภายใต้สภาวะพิเศษ รวมถึง โมเลกุลและอนุมูลที่สร้างขึ้นจากการกระตุ้นของ เม็ดเลือดขาว คือ แมกโครเฟส (Macrophage) และ นิวโทรฟิล (Neutrophils) และโดยสารเคมี หรือสารทางกายภาพ จากสิ่งแวดล้อม ในกลุ่มนี้รวมถึง สาร เช่น Hypochlorite, Hydrogen Peroxide, Superoxide Radical (O_2^-), Ultra Violet (UV), การแผ่รังสีของไอออน (Ionizing Radiation), สารพิษ, Xenobiotics, สารก่อมะเร็ง, Mutagens และอื่นๆ

กลุ่มที่สอง จะพบกระจายอยู่มากกว่ากลุ่มแรก ซึ่งเป็นพื้นฐานของการผลิตออกซิเจน ในกระบวนการเผาผลาญปกติ (Halliwell, 1995; Sies, 1991)

โดย Superoxide Radical จะมีลักษณะพิเศษกว่าพวกอื่นๆ คือ ขณะที่ตัวอื่นสามารถฟอร์มตัวในที่พิเศษภายใต้สภาวะพิเศษ แต่การผลิตซูเปอร์ออกไซด์จะเป็นแบบใช้ออกซิเจน ซึ่งเป็นผลกระทบของการใช้ประโยชน์จากออกซิเจน นอกจากนี้ซูเปอร์ออกไซด์ยังสามารถรับอนุมูลอิสระตัวอื่นได้อีกด้วย

ไลปิดเปอร์ออกซิเดชัน (Lipid Peroxidation)

ไขมันเป็นแหล่งพลังงานให้กับเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายทุกส่วน ยกเว้นสมอง ทั้งจากอาหารโดยตรงหรือจากส่วนที่เก็บสะสมไว้ในร่างกาย ไขมัน 1 กรัม จะให้พลังงาน 9.3 กิโลแคลอรี ซึ่งมากกว่าอาหารพวกโปรตีนและแป้ง ซึ่งให้พลังงานเพียง 4 กิโลแคลอรีต่อกรัม สาเหตุหนึ่งเป็นเพราะส่วนใหญ่ของคาร์บอนในโมเลกุลของไขมัน อยู่ในภาวะออกซิไดซ์ (Oxidation State) ต่ำกว่าพวกแป้ง ผลของการออกซิไดซ์ไขมันจะได้คาร์บอนไดออกไซด์ น้ำ และ ATP จำนวนมาก (นันทยา, 2532)

ปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เกิดในไขมัน เรียกว่า Lipid Peroxidation เป็นกระบวนการซับซ้อนที่อาศัยกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัวโมเลกุลซ้อน (Polyunsaturated Fatty Acid – PUFAs) ในฟอสโฟลิพิดของเนื้อเยื่อเซลล์ ทำให้เกิดปฏิกิริยากับออกซิเจน นำไปสู่การ Lipid Peroxide (LOOH) (Cheeseman&Slater, 1993; Sjoden, et. al., 1990)

กระบวนการของ Lipid Peroxidation สามารถแบ่งเป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

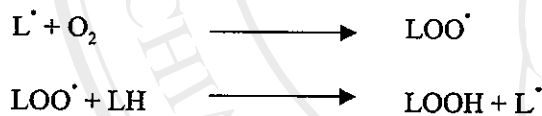
1. ขั้นเริ่มต้น (Initiation Step)

ไขมันจะจับกับออกซิเจนด้วยพันธะคู่โดยไฮโดรเจนอะตอม แต่อนุมูลอิสระ (R^\cdot) จะขจัดไฮโดรเจนอะตอมจากโมเลกุลของไขมัน (LH) ซึ่งทำให้เกิดอนุมูลของไขมัน (Lipid Radical - L^\cdot) (Yu, 1994) ดังนี้



2. ขั้นการถ่ายทอด (Propagation Step)

การถ่ายทอดของไลปิดเปอร์ออกซิเดชัน อาศัยการทำปฏิกิริยาของโมเลกุลออกซิเจน และอนุมูลอิสระของคาร์บอนตัวกลาง (Carbon-Centered Free Radicals - L^\cdot) แล้วรวมตัวเป็นอนุมูลอีกตัวหนึ่ง คือ Lipid Peroxy Radical (LOO^\cdot) โดยอนุมูลนี้จะเป็นตัวรับไฮโดรเจนอะตอม จากโมเลกุลไขมันอีกตัวหนึ่ง ได้ Lipid Hydroperoxide ($LOOH$) ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระเช่นกัน ดังปฏิกิริยาต่อไปนี้



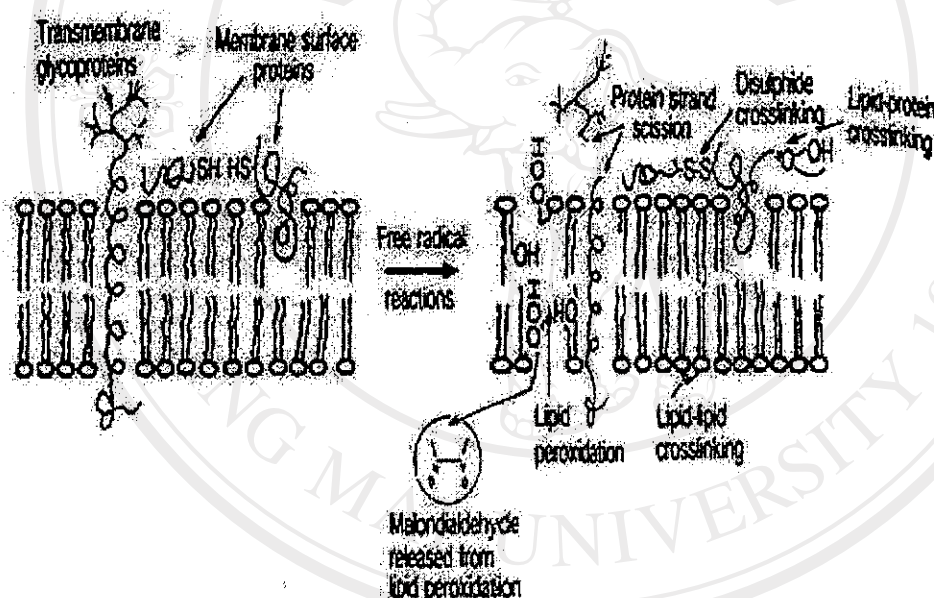
3. ขั้นสุดท้าย (Termination Step)

ปฏิกิริยาถูกชะสามารถสิ้นสุดโดยสารต้านอนุมูลอิสระ (AH) ซึ่งจะเข้าไปขัดขวางการทำงานของอนุมูลอิสระ ทำให้กระบวนการสร้างอนุมูลอิสระหยุดลง ดังปฏิกิริยาต่อไปนี้



ปฏิกิริยาออกซิเดชันของกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัวโมเลกุลซ้อน (PUFAs) เป็นสาเหตุให้เกิด Hydroperoxide ซึ่งสามารถแปลงสภาพเป็นไฮโดรคาร์บอน (เช่น Pentane) และสารประกอบอัลดีไฮด์ (Aldehydic Compound) สารอัลดีไฮด์โมเลกุลต่ำ, Malondialdehyde (MDA) (Halliwell & Gutteridge, 1989) กระบวนการเปอร์ออกซิเดชันของโมเลกุลไขมันทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโมเลกุลไขมันได้ (Mark et. al., 1996), มีการลดของของเหลวในเยื่อหุ้มเซลล์, เกิด

ความไม่คงที่ของตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์ และเยื่อหุ้มเซลล์ยอมให้สารผ่านได้มากขึ้นทำให้มีการสูญเสียส่วนของไซโทพลาซึมของเซลล์ออกไป สิ่งที่เป็นผลเป็นอันตรายมากที่สุด คือ การตอบสนองของอนุมูลอิสระ (ดังภาพที่ 1) ซึ่งสามารถที่จะสลายกระบวนการออกซิเดชันของกรดอะมิโน, พันธะระหว่างโปรตีน (Protein-Protein Cross Linking) และการตัดโปรตีน (Protein Strand Scission) และสามารถทำลายกรดไขมันไม่อิ่มตัวโมเลกุลซ้อนบนเยื่อหุ้มเซลล์ได้ (Halliwell & Gutteridge, 1989; Mark et. al., 1996; Alessio & Glodforb, 1988) Lipid Peroxides (LPO) สามารถเป็นตัวเริ่มต้นของกระบวนการ Lipid Peroxidation ในทางตรงข้ามยังทำให้เกิด Hydrogen Peroxide ซึ่งสามารถทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดง โดย Aldehydes ที่เกิดขึ้นทำให้เกิดความเสียหายต่อสารพันธุกรรม (DNA) จนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมและเกิดโรคมะเร็ง



ภาพที่ 1 แสดงกระบวนการเกิด Malondialdehyde จาก Lipid Peroxidation (Aruoma, 1994)

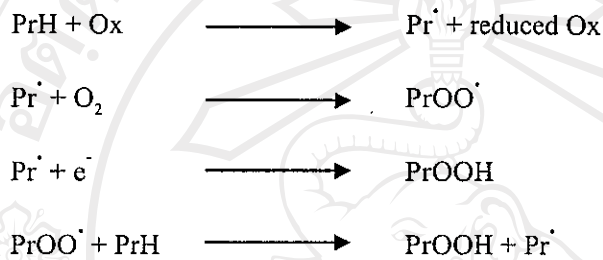
โปรตีนไฮโดรเปอร์ออกไซด์ (Protein Hydroperoxides)

คือ กลุ่ม Hydroperoxide ที่เกิดจากกระบวนการ ROS ของโปรตีน เป็นอนุมูลอิสระที่สามารถตอบสนองต่อการเกิดโปรตีนเปอร์ออกซิเดชันในรูปของ Hydroxyl Radical (HO^\bullet) โดยใช้ตัวจับอนุมูลอิสระ นอกจากนี้ Protein Hydroperoxide ยังทำให้ความเป็นกรด - ด่างคงที่ในช่วง 5-9 แต่เมื่อ Hydroxyl Radical (HO^\bullet) เปลี่ยนเป็นอนุมูลซูเปอร์ออกไซด์ (O_2^\bullet) โดยการรวม Formate ในสารละลายรังสี จะไม่มี Hydroperoxide (H_2O_2) เกิดขึ้น ซึ่งสามารถยืนยันได้ว่าซูเปอร์ออกไซด์ (O_2^\bullet) ไม่สามารถป้องกันการทำลายของโปรตีนได้ (Wolff and Dean, 1986; Davies, 1987) ใน

ขณะเดียวกันจากการศึกษาความเป็นกรด-ด่างแสดงให้เห็นว่า ยังมีอนุมูลซูเปอร์ออกไซด์ ($O_2^{\cdot -}$) มาก HO_2^{\cdot} จึงจะมีผลน้อยลงเท่านั้น (Davies et. al., 1987)

กลไกของโปรตีนเปอร์ออกซิเดชัน (Mechanism of Protein Peroxidation)

กลไกที่จะกล่าวถึงนี้มีจุดประสงค์เพื่อทำให้เกิด Protein Hydroperoxide จากอนุมูลของไฮดรอกซิล (HO^{\cdot}) ดังปฏิกิริยาต่อไปนี้



PrH เป็นโมเลกุลของโปรตีน กับไฮโดรเจนอะตอมในตอนต้นของปฏิกิริยา ร่วมกับ ตัวรับอิเล็กตรอน Ox เมื่อ Ox คือ อนุมูลของไฮดรอกซิล (HO^{\cdot}) โดยพลังงานที่ได้จากปฏิกิริยาจะทำให้ อะตอมของไฮโดรเจนทุกตัว (ยกเว้นอะตอมในวงที่ไม่คงที่) หลุดออกไป ส่วน Pr^{\cdot} คือ อนุมูลอิสระคาร์บอนตัวกลาง (Carbon-Centered Free Radical) ซึ่งมีอายุสั้นพอที่จะเกิดปฏิกิริยากับออกซิเจนก่อนที่จะได้รับสารเคมีตัวอื่น อิเล็กตรอนสามารถเปลี่ยนตำแหน่งได้อย่างอิสระในโปรตีน (Beratan et.al., 1992) และพร้อมที่ทำการปฏิกิริยากับอนุมูลโปรตีนเปอร์ออกซิเดชัน (Protein Peroxyl Radical) ซึ่งเป็นทางให้อนุมูลกรดอะมิโนทำปฏิกิริยากับออกซิเจนเป็น Hydrogen Peroxide (H_2O_2) หรือสลายตัวไป

สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) (Davies, 1995; Giuliani, 1997)

ภายในร่างกายมีต้านอนุมูลอิสระอยู่ 3 กลุ่ม ด้วยกันได้แก่

1. กลุ่มที่เป็นเอนไซม์ (Enzyme Antioxidant) เอนไซม์ที่อยู่ในพลาสมาในเลือดที่ทำหน้าที่นี้ ประกอบด้วย Superoxide Dismutase (SOD), Catalase, Glutathione Peroxidase (GSH-Px), Glutathione Reductase, Glutathione S-Trans-Ferase, Ascorbate Peroxidase หรือ Cytochrome C Peroxidase เป็นต้น

2. กลุ่มที่เป็นโปรตีน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

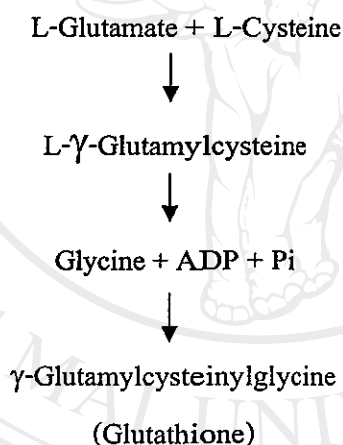
- 2.1 โปรตีนที่จับโลหะ หรือ ธาตุให้อยู่ในโครงสร้าง เป็นการลดออกซิเดชันจากโลหะในพลาสมา ได้แก่ Ceruloplasmin จะจับทองแดง เป็นต้น

2.2 โปรตีนที่มีกลุ่มซัลไฟด์เป็นองค์ประกอบ เช่น อัลบูมินในเลือด ส่วนใหญ่ได้มีการจับตัวกับสารอื่นๆ เพื่อทำให้มีความแข็งแรง ได้แก่ disulfide bridge ซึ่งเกิดจากกรดอะมิโนซิสเตอีน (Cysteine) ที่มีอยู่ในเปปไทด์แต่ละสาย เป็นต้น

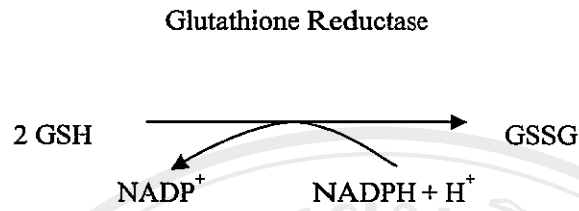
3. กลุ่มที่เป็นสารโมเลกุลขนาดเล็ก แบ่งออกเป็นชนิดที่ละลายน้ำ (Water Soluble Antioxidant) ได้แก่ วิตามินซี น้ำตาล กรดยูริก Glutathione และ ชนิดที่ละลายในไขมัน (Lipid Soluble) ได้แก่ วิตามินอี และ คาโรทีนอยด์ เป็นต้น ซึ่งร่างกายมีปริมาณเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

กลูตาไธโอน (Glutathione) (Meister & Anderson, 1983; Meister & Tate, 1976)

เป็นเปปไทด์ที่ไม่มีโปรตีน (Nonprotein Tripeptide) ที่มีหมู่ซัลเฟอร์ (Sulphur Group) เป็นองค์ประกอบ ค้นพบในปี ค.ศ. 1921 โดย Hopkins โครงสร้างประกอบด้วยกรดอะมิโน 3 ชนิด คือ ซีสเตอีน (Cysteine), กรดกลูตามิก (Glutamic acid) และ ไกลซีน (Glycine) ดังแผนผังต่อไปนี้



Glutathione มีหน้าที่สำคัญหลายประการด้วยกัน ได้แก่ เป็นปัจจัยร่วมและเป็นสารสำคัญในการคงตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดง โดยการรักษาสภาพของฮีโมโกลบิน (Bohinski, 1979) ซึ่งมีเหล็ก (Fe^{2+}) เป็นแกนกลางของโมเลกุล ในสถานะที่มี Oxidative Stress ทำให้เกิดไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) เพิ่มขึ้น Reduced Glutathione จะสลาย Hydrogen Peroxide ให้กลายเป็นน้ำ (H_2O) โดยมี Glutathione Peroxidase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาให้ GSH เปลี่ยนเป็น Oxidized Glutathione (GSSG) ซึ่งสามารถเปลี่ยนกลับไปเป็น Reduced Glutathione (GSH) โดยอาศัย NADPH ดังปฏิกิริยาต่อไปนี้



ผู้ขาดเอนไซม์ Glucose-6-Phosphate De-Hydrogenase ทำให้ไม่สามารถสร้าง NADPH ให้แก่เม็ดเลือดแดง เซลล์จะแตกง่ายและเกิดภาวะโลหิตจาง (Hemolytic Anemia) โดยเฉพาะเมื่อได้รับยาบางอย่าง เช่น ยาในกลุ่มซัลฟา ยาแก้ไข้ ยารักษาโรคมาลาเรีย หรือ ถั่วบางชนิด

Glutathione ยังมีหน้าที่สำคัญในการขนถ่ายกรดอะมิโนที่อยู่ในเซลล์ ด้วยวงจร γ -L-Glutamyl Cycle กระบวนการทำงานขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยด้วยกัน เช่น กลูตามेट Glutathione ในพลาสมา เพื่อนำกรดอะมิโนผ่านเข้าสู่เซลล์

การออกกำลังกายกับ Glutathione

การออกกำลังกายที่ใช้ใช้ออกซิเจน (Aerobic exercise) (Devlin, 1997) ได้แก่ การวิ่งระยะไกล ส่วนการออกกำลังกายแบบไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobic Exercise) ได้แก่ การยกน้ำหนัก หรือ การวิ่งระยะสั้น ซึ่งการออกกำลังกายแบบหลังมีผลให้อวัยวะต่างๆทำงานร่วมกันเพียงเล็กน้อยเท่านั้น การเปลี่ยนแปลงที่พบได้ชัดเจน คือ หลอดเลือดภายในกล้ามเนื้อถูกบีบจากการหดตัว แหล่งพลังงานของกล้ามเนื้อที่สำคัญได้แก่ ไกลโคเจน และ Phosphocreatine เป็นแหล่งสร้าง ATP เช่นเดียวกับการสลายไกลโคเจน หากเป็นการออกกำลังกายในระดับปานกลาง (Moderate Exercise) พลังงานที่ได้ส่วนใหญ่มาจากกระบวนการสลายไกลโคเจนในกล้ามเนื้อ ทำให้กล้ามเนื้อมีการสร้างกรดอะมิโนปัลลอยอะลานีน (Alanine) และมีการผลิตแอมโมเนียออกมาได้

การออกกำลังกาย มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการออกซิเดชันในสัตว์ทดลอง (Ohkuwa et. al., 1997; Ji, 1993; Rice & Russo, 1998) มีรายงานการศึกษาผลการออกกำลังกายในช่วงเวลาต่างๆ ตั้งแต่ช่วงเวลาดั้งเดิม (Viguie et. al., 1993; Dufaux et. al., 1997; Ortenblad et. al., 1997) จนกระทั่งช่วงเวลานาน (Hellsten et. al., 1996; Leeuwenburgh et. al., 1997; Marine et. al., 1993; Tidus et. al., 1996) ทั้งภายในเนื้อเยื่อของตับ (Leeuwenburgh, 1995) หรือในพลาสมา เลือดครบส่วน เม็ดเลือดแดง หรือในกล้ามเนื้อ (Atalay et. al., 1996) พบว่าในช่วง 15 นาทีหลังการออกกำลังกาย Reduced Glutathione ในพลาสมามีเพิ่มขึ้น และ Oxidized Glutathione (Kretzschmar & Muller, 1993) ลดลง (Viguie et. al., 1993) Glutathione ทั้งหมด (GSHt) ลดลง (Marine et. al.,

1993) ทำให้อัตราส่วนระหว่าง Reduced Glutathione (GSH) ต่อ Glutathione ทั้งหมด (GSHt) ลดลง (Ohkuwa et. al., 1997) แต่ผลจะไม่แตกต่างกันหากออกกำลังกายได้เป็นระยะเวลา 3 วัน

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Cazzola และคณะ (2003) ได้ทำการศึกษาผลของการออกกำลังกายที่ถูกระบุว่าเป็นสาเหตุให้มีการเพิ่มการใช้ออกซิเจนจากทั่วร่างกาย ซึ่งทำให้ระดับของสารต้านอนุมูลอิสระลดลงและส่งเสริมให้ Lipoprotein Peroxidation เพิ่มขึ้น ทำให้มีการทำลายต่อเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ซึ่งเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงของเหลวในเยื่อหุ้มเซลล์ ด้วยการวัดด้วยภาวะ Oxidative Stress ของเหลวในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง และ ภาวะต้านอนุมูลอิสระ ในนักกีฬาฟุตบอลอาชีพ 20 คน และกลุ่มควบคุมที่ออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอ 20 คน โดยวัด Plasma Lipoperoxides และการเปลี่ยนแปลงของ Cu-Stimulated Plasma Peroxidation ร่วมกับสารต้านอนุมูลอิสระที่ละลายน้ำได้ (อัลบูมิน, กรดยูริก และ วิตามินซี), ที่ละลายในไขมันได้ (วิตามินอี และ เบต้าแคโรทีน) และที่เป็นเอนไซม์ในน้ำเลือด (Superoxide Dismutase และ Glutathione Peroxidase) ส่วนของแข็งในเยื่อหุ้มเซลล์ของเม็ดเลือดแดง วัดจาก Fluorescence Anisotropy ผลการทดลองพบว่านักกีฬามีระดับของสารต้านอนุมูลอิสระในเลือดมากกว่ากลุ่มควบคุม นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับ Lipoperoxide , ช่วงระยะแฝงของ Plasma Peroxidation และ ของเหลวในเยื่อหุ้มเซลล์ของเม็ดเลือดแดง ของนักกีฬายังมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอีกด้วย จึงสรุปได้ว่า นักกีฬาที่มีการฝึกฝนอย่างสม่ำเสมอ และมากเพียงพอ จะแสดงให้เห็นถึงการพัฒนาภาวะต้านอนุมูลอิสระร่วมกับมีของเหลวในเยื่อหุ้มเซลล์มากขึ้น ซึ่งส่งผลถึงการเพิ่มทั้งแรงต้านทานส่วนปลายต่อ Insulin และ การเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิกในการทำงานซึ่งกันและกันภายในเนื้อเยื่อ

Brites และคณะ (1999) ได้ศึกษาข้อมูลของ Lipoprotein และภาวะ Oxidative Stress ในเลือดของกลุ่มนักกีฬาฟุตบอล 30 คน ที่เข้าร่วมโปรแกรมการฝึก 20 ชั่วโมง และมีการแข่งขัน 6 นัดต่อสัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอ 12 คน ผลการทดสอบที่ได้พบว่า การออกกำลังกายแบบใช้ออกซิเจน (Aerobic Exercise) อย่างสม่ำเสมอ จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของระดับ Lipoprotein-Cholesterol (HDL-C) และ HDL₃-C ในนักกีฬา ($P < 0.05$) Total Plasma Antioxidant Capacity ในนักกีฬาสูงกว่ากลุ่มควบคุม 25% ($P < 0.005$) และพบว่าระดับสารต้านอนุมูลอิสระที่สามารถละลายน้ำได้ (กรด Ascorbic และ กรด Uric) มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกีฬาฟุตบอล ($P < 0.005$) นอกจากนี้ความเข้มข้นของ α -Tocopherol ในน้ำเลือดยังมีค่าสูงขึ้นด้วยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($P < 0.005$) และยังมีการเพิ่มขึ้นของการทำงานของ Plasma Superoxide Dismutase จากการออกกำลังกายด้วย ($P < 0.01$) การ

เพิ่มขึ้นของการทำงานของเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระในเลือด และผู้ย่อยสลายอนุมูลอิสระ ที่มีมวลโมเลกุลต่ำ อาจช่วยลดการเกิด Oxidative Stress ซึ่งมาจากการทำกิจกรรมทางกายภาพได้ ระดับ HDL ในน้ำเลือดที่สูงนั้นอาจช่วยปกป้องโดยการยับยั้งการทำงานของ LDL Oxidation และการใช้สารต้านอนุมูลอิสระที่ละลายได้ในไขมัน สรุปได้ว่านักกีฬาฟุตบอลภายใต้การฝึกที่สม่ำเสมอจะแสดงการเพิ่มขึ้นของภาวะต้านอนุมูลอิสระเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ออกกำลังกาย

Kemal และคณะ (2001) ได้ศึกษาถึง Oxidative Stress ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อเม็ดเลือดแดง ที่พบได้ระหว่างและหลังการออกกำลังกาย เมื่อเปรียบเทียบผลกระทบของการเกิด Oxidative Stress หลังจากการวิ่งบนสายพานเลื่อน (Treadmill) อย่างหนักต่อความเสียหายของเม็ดเลือดแดง ในหนูที่ออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอ กับหนูที่ได้รับการฝึกฝน ทั้งที่ ได้รับและไม่ได้ รับการให้สารต้านอนุมูลอิสระ คือ วิตามินอี และ วิตามินซี พบว่าการออกกำลังกายทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับ Thiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS) และ H_2O_2 ในกลุ่มควบคุม และมีผลในการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและหน้าที่ของเม็ดเลือดแดง การให้วิตามิน 1 เดือนก่อนออกกำลังกายจะช่วยป้องกันการเกิด Lipid Peroxidation (TBARS และ H_2O_2 ที่ทำให้เกิด TBARS) ในหนูที่ไม่ได้รับการฝึก โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและหน้าที่ของเม็ดเลือดแดง ยังพบว่าตัววัดที่บ่งชี้ถึงภาวะ Lipid Peroxidation และการเสื่อมลงของเม็ดเลือดแดงหลังการออกกำลังกาย อย่างหนักบนสายพานเลื่อนในหนูที่ได้รับการฝึกฝนเป็นประจำเป็นเวลา 1 เดือน จะไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับการฝึกฝน แต่ Lipid Peroxidation (TBARS) จะเพิ่มขึ้นในหนูที่ได้รับการฝึกฝน และออกกำลังกายอย่างหนัก มากกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับการฝึกฝนเพียงอย่างเดียว จึงสรุปได้ว่า Oxidative Stress จะนำไปสู่การเสื่อมของเม็ดเลือดแดงจากการออกกำลังกาย ซึ่งพบได้ในหนูที่ไม่ได้ออกกำลังกายเป็นประจำ

Esma และคณะ (2003) ได้ทำการศึกษาผลของการออกกำลังกายและการสูบบุหรี่ต่ออนุมูลอิสระ และสารต้านอนุมูลอิสระ จากผู้สูบบุหรี่ 10 คน และผู้ไม่สูบบุหรี่ 10 คน มาบั้นจักรยานเป็นเวลา 30 นาที โดยใช้ 60% ของอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุด (VO_{2max}) ของแต่ละคนเป็นเกณฑ์ โดยจะวัดจำนวน Haematocrit, Haemoglobin, เม็ดเลือดขาว, ระดับ Malondialdehyde (MDA) ในน้ำเลือด, Protein Carbonyl Formation, Non-HDL Oxidation, Erythrocyte Superoxide Dismutase (SOD), Glutathione Peroxidase (GPX), Serum Ceruloplasmin (CER) และ ความเข้มข้นของ Cotinine ในปีสภาวะ ก่อนและหลังการออกกำลังกาย พบว่า หลังออกกำลังกาย SOD และ GPX ของกลุ่มสูบบุหรี่มีปริมาณน้อยลง, Non-HDL มีค่าสูงขึ้นทั้งสองกลุ่ม โดยเฉพาะกลุ่มผู้สูบบุหรี่ ส่วน MDA และ Protein Carbonyl Formation ไม่มีความเปลี่ยนแปลง จึงสรุปได้ว่า จากค่า SOD, GPX

และ Non-HDL ที่ได้แสดงให้เห็นว่า ผู้ที่สูบบุหรี่ที่ออกกำลังกายมีแนวโน้มที่จะเกิดความเสียหายต่อเซลล์จากภาวะ Oxidative Stress ได้มากกว่ากลุ่มผู้ที่ไม่สูบบุหรี่



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved