

TC.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI



**EGZERSİZUYGULANAN RATLARDA
BİYOTİN VE KROM HİSTİDİNATIN
GLUKOZ METABOLİZMASI PPAR- γ , IRS-1
ve NF-kB EKSPRESYONU ÜZERİNE
ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mine TURĞUT

ELAZIĞ 2016

ONAY SAYFASI

PROF. DR. MUSTAFA KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Cengiz ARSLAN

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Vedat ÇINAR

Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Vedat ÇINAR

Doç. Dr. Cengiz GELGENK

Doç. Dr. Rıfık PAHA R. Pala

.....

.....

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansa başladığım günden beri ders ve tez dönemindeki yardımlarından dolayı danışman hocam Sayın Prof. Dr. Vedat ÇINAR' a , Prof. Dr. Kazım ŞAHİN' e ve Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN' e teşekkür ederim. Çalışmanın her aşamasında yol gösteren ve bilgilerini paylaşan sayın Doç. Dr. Ragıp PALA, Doç. Dr. Cemal ORHAN, Yrd.Doç. Dr. Mehmet TUZCU ve Beşir ER' e projemize her aşamasında destek sağlayan Fırat Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine (FÜBAP-BSY.14.02), maddi manevi her zaman arkamda olan annem ve ablalarımın en derin sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Genel Bilgiler	6
3.1.1.Egzersiz	6
3.1.1.1.Aerobik Egzersiz	6
3.1.1.2.Anaerobik Egzersiz	9
3.1.1.3. Akut Egzersiz	10
3.1.1.4. Kronik Egzersiz	12
3.1.2. Mineraller	13
3.1.2.1.Eser Elementler	13
3.1.2.2. Krom Ve Egzersiz İlişkisi	15
3.1.2.3. Krom Histidinat ve Histidin Aminoasidi	17
3.1.2.4.Biyotin	17
3.1.2.5. Biyotin ve Egzersiz İlişkisi	19
3.1.3.Glukoz Metabolizması	20
3.1.3.1. Glukozun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	21
3.1.4. Kan Yağları	23
3.1.4.1. Trigliserit	23
3.1.4.2. Kolesterol	23
3.1.4.3.HDL Kolesterol	24
3.1.4.4. LDL Kolesterol	24
3.1.5. IRS-1 Proteininin Fonksiyonları	24
3.1.6. Nf-kb	25
3.1.7. PPAR - γ	26

3.2. Bu Alanda Yapılan Diğer Çalışmalar	27
4. MATERYAL VE METOD	28
4.1. Hayvan Materyali ve Araştırma Grubu	28
4.2. Araştırma Grupları	29
4.3. Örneklerin Alınması	30
4.4. Serum Biyokimya Analizleri	30
4.5. İstatistiksel Analizler	31
5. BULGULAR	32
6.TARTIŞMA VE SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER	55
9. ÖZGEÇMİŞ	56

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.Egzersiz uygulanan ratlarda krom histidinat ve biyotinün serum HDL, TRİG, AST, GLU, ALT düzeylerine etkileri

33



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kas IRS-1 Ekspresyonu Grafiği	36
Şekil 2. Karaciğer IRS-1 Ekspresyonu Grafiği	37
Şekil 3. Kas PPAR- γ Ekspresyonu Grafiği	38
Şekil 4. Karaciğer PPAR- γ Ekspresyonu Grafiği	38
Şekil 5. Kas NFkB Ekspresyonu Grafiği	39
Şekil 6. Karaciğer NFkB Ekspresyonu Grafiği	40



KISALTMALAR LİSTESİ

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CrHis	: Krom Histiditane
GLU	: Glukoz
HDL	: High Density Lipoprotein
IRS-1	: İnsülin Reseptör Substratları
KE	: Kronik Egzersiz
NFkB	: Nuclear Factor Kappa B
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferatör Aktivatör Gama
TRİG	: Trigliserit

1. ÖZET

Bu çalışmanın amacı; 8 hafta boyunca egzersiz uygulanan ratlarda biyotin ve krom histidinatin glukoz metabolizması PPAR- γ , IRS-1 ve NF-kB ekspresyonu üzerine etkilerinin belirlenmesidir. Çalışmaya her grupta 7 adet olmak üzere toplam 56 adet Wistar albino rat (8 haftalık) kullanılmıştır. Ratlar; $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, $\%55\pm 5$ nisbi nem bulunan ortamda ve 12 saatlik ışıklandırmada tutulmuştur.

Araştırma grubunu oluşturan ratlar başlangıçta 10 m/dk hızla koşmaya başlayarak ve kontrollü artışlarla 2 haftalık alışma süresinin sonunda 30 m/dk hıza (hız değiştirilebilir) ulaşmıştır (Koşu Bandı, MAY-TME 0804, Commat Limited, Ankara). Ratlar, diyetle Krom histiditane ve Biyotin uygulanmaya başladıktan sonra 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere koşu testine tabi tutulmuştur. Koşu bandının eğimi de 0° ile 15° arasında ayarlanabilir. Koşu testi 13:00-16:00 saatleri arasında yapılmıştır. (bazal glikokortikoid etkinliğini göz ardı etmek için).

Veriler, IBM SPSS (versiyon 22) paket programında ANOVA prosedürü kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Tukey Post Hoc testi ile analiz edildi. Veriler grup ortalamaları ve ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. Verilerde istatistiksel önemlilik ve olasılık değerleri 0.05'den küçük olan değerler için anlamlı olarak tanımlandı.

Sonuç olarak , kronik egzersiz + krom histiditane+ biyotin takviyesi trigliserit düzeyini önemli bir şekilde azalttığı ,Yine kronik egzersiz + krom histiditane+ biyotin takviyesi GLU düzeyinde önemli bir azalma göstermiştir. Egzersiz ALT VE AST düzeyine istatistiksel açıdan önemli bir etki etmemiştir. Bunun yanı sıra biyotin takviyesinin HDL düzeyini düşürerek farklılık gösterdiği görülmektedir. Ayrıca,

kontrol grubundaki ratlarda CrHis tüketimi PPAR- γ , IRS-1 düzeylerini arttırarak NFkB düzeyini ise azaltmıştır.

Egzersiz grubunda ise KE+CrHis+Biyotin takviyesinin PPAR- γ , IRS-1 düzeylerini arttırarak NFkB düzeyini azalttığını göstermiştir. Egzersiz uygulaması ile birlikte Biyotin ve krom histiditane takviyesi kan yağları ve glukoz düzeyi üzerinde etkili sonucuna varılmıştır.

Elde edilen mevcut bulgu ve sonuçlardan egzersizin uygulamasıyla biyotin ve krom histidinat takviyesinin insanların sağlığında önemli rol oynayacağını düşünmekteyiz. Böylelikle egzersiz + krom histidinat ve biyotin takviyesinin sporculara uygulanması performansı arttırmada ve sağlığı korumada bir uygulama olabilir.

Anahtar Kelimeler: Biyotin, Krom Histiditane, PPAR- γ , IRS-1, NF-kB

2.ABSTRACT

EFFECTS OF BIOTIN AND CHROMIUM HYSTIDINE GLUCOSE METABOLISM ON PPAR- γ , IRS-1 VE NF-KB EXPRESSION ON THE RATS WHICH ARE IMPLEMENTED EXERCISE

The aim of the study is that the effects of biotin and chromium hystidine glucose metabolism on PPAR- γ , IRS-1 ve NF-kB expression on the rats which are implemented exercise throughout 8 weeks. 56 Wistar abino rat (8 weekly) in 7 items each groups are used in this study. Rats are subjected to lightning 12 hourly in the room with $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ and $55\pm 5\%$ relative humidity.

Initially, the rats run a speed of 10m/min, and they reach a speed of 30m/min (speed can be changed) with controlled increase at the end of two weekly adaptation period. (Treadmill, MAY-TME 0804, Commat Limited, Ankara) After implementing chromium hystidine and biotin with diet to rats, they are subjected to treadmill in 5 days throughout 6 weeks, and exhaustion exercise is implemented for acute exercise in the last day. The slope of treadmill can be arranged between 0° and 15° . Treadmill test is done between 1pm and 4pm. (For ruling out basic glucocorticoid activity)

Data are evaluated through IBM SPSS (version 22) packaged software by using ANOVA procedure. The comparisons of the groups are analyzed with Tukey Post Hoc test. Data are given as the average of the groups and the standard error of the average (SEM). The values which are less than 0.05 of statistical materiality and possibility statistics are defined as significant.

As a conclusion, chronic exercise + chromium hystidine + biotin supplement decreases to triglyceride level significantly. Also, chronic exercise + chromium hystidine + biotin supplement decreases to glucose level significantly. The exercise is not affect significant on ALT and AST level in term of statistical. In addition to this, biotin supplement is shown difference by decreasing HDL level. Also, the CrHis consumption of rats which are in the control group increased PPAR- γ , IRS-1, decreased NfkB.

In the exercise group, KE+CrHis+Biotin supplement increased PPAR- γ , IRS-1 level and decreased NFkB level. Biotin and chromium hystidine supplement with exercise implementation has effective on blood fats and glucose level.

With the obtained current data and results of the exercise implementation, we think that biotin and chromium hystidine supplement give an important role on the human's health. Thus, the implementation of exercise + chromium hystidine and biotin supplement for athletes can be an implementation of performance improving and sanitation.

Key Words: Biotin, Chromium Hystidine, PPAR- γ , IRS-1, NF-kB

3.GİRİŞ

Egzersiz, enerji sağlanabilmesi açısından vücudumuzda yağların yakılması için etkili olup ağırlık çalışması esnasında kas dokusundaki aşırı kaybı önler (1). Yağ dokusundaki kaybı sağlamak için egzersiz programının en az 8 hafta sürdürülmesi gerekir. Hayat standardı haline gelmesi için yaşam devam ettirilmelidir (2). Egzersiz esnasında, kaslarımızın hızla yükselişe geçen glikojen ihtiyacını sağlamak için glukoz üretimi artmaktadır (3).

Egzersiz şiddeti arttıkça, karbonhidratlar en önemli enerji kaynağı olmaktadır , kaslar daha etkili enerji kaynağı olan glikojene yönelmektedir. Glukozkonsantrasyonu kasların glukoz kullanımının ve karaciğerdeki glukoz yapımının bir göstergesidir (4). Egzersiz uygulanan ve biyotin ve krom histidinate verilen canlıların kaslarında glukoz taşıyıcı proteinlerin nasıl değiştiği ile ilgili literatürlere rastlanılmamaktadır. Bu hipotezden hareketle çalışmada biyotin ve krom histidinate takviyesinin glukoz metabolizması PPAR- γ , IRS-1 ve NF-kB ekspresyonu üzerine etkileri araştırılmış ve elde edilen bulgular konu ile yerli ve yabancı çalışmalarla tartışılarak, egzersiz fizyolojisi alanında yeni yaklaşımlar ve literatür teşkil etmiştir.

Araştırmada her grupta 7 adet olmak üzere toplam 56 adet 8 haftalık yaşta Wistar albino rat kullanılmıştır. Araştırma gruplarını kontrol grubu, Krom histiditane takviyeli grup, Biyotin takviyeli grup, egzersiz uygulamalı grup, egzersiz + Krom histiditane takviyeli grup, Egzersiz+Biyotin takviyeli grup, egzersiz+Kromhistiditane + biyotintakviyeli gruplar oluşturmuştur. Krom histiditaneratlara 400 mcg/kg canlı ağırlık dozunda biyotin ise 6mg/kg/gün verilmiştir. Ratlar 6 hafta boyunca haftada 5 gün koşu bandı üzerinde koşturulmuştur. Koşu bandında ratlar başlangıçta 10 m/dk

hızla koşmaya başlamış ve kontrollü artışlarla 2 haftalık alışma süresinin sonunda 30 m/dk hıza ulaşmıştır. Günlük olarak ratlar 30 dk'lık bir koşu testine tabi tutulmuştur.(ratların uyum ve yorgunluk durumuna göre koşu sürelerinde değişiklik yapılabilir). Çalışmada ölçülen parametreler; Dayanıklılık testi (süre), koşu öncesi ve 8 haftalık canlı ağırlık, glukoz metabolizması PPAR- γ , IRS-1 ve NF-kB ekspresyonu seviyeleri belirlenmiştir.

3.1. Genel Bilgiler

3.1.1.Egzersiz

Fiziksel aktivite, iskelet kaslarının kasılması neticesinde üretilir ve bazal düzeyin üstünde enerji sarf etmeyi gerektiren bedensel hareketlerdir. Egzersiz, fiziksel aktivitenin bir alt sınıfıdır. Egzersiz her türlü kas hareketlerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Egzersiz kuvvet ve dayanıklılığı artırmak, varsa bozuklukları düzeltmek veya fonksiyonları iyileştirmek için yapılan vücut hareketleri olarak kabul edildiği gibi, hareketsizliğe bağlı olarak ortaya çıkan rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmasından dolayı, spor ve egzersiz kişinin sağlık durumunu iyileştiren ve iyi durumun devamına yardım eden hareketlerin tamamı olarak da tanımlanmaktadır (5) Kasların ve eklemlerin hareketini sağlayan ve bu hareketlerin tümünü içine alan terime fiziksel aktivite denir. Spora yönelik yapılan hareketlerden tutup yaşamın devamlılığı için gerekli hareketlere kadar pek çok hareket içerir. Egzersiz ise planlı bir şekilde fiziksel ve zihinsel zindelik hali oluşması için vücuda düzenli bir şekilde uygulanan hareketlerdir (6). Egzersizin amacı oksijen dağılımını düzenleyerek metabolik süreçlerin yolunda gitmesini sağlamak, kuvveti, dayanıklılığı geliştirmek, vücut yağ kitlesini aza indirmek, kas-eklem hareketlerini

iyileştirmektir. Bütün bu yararlar iyi bir sağlık için gerekli olduğundan her bireygünlük yaşamında egzersiz programı kullanmalıdır. Egzersizde genç-yaşlı ayırımı olmaksızın her yaş grubuna hitap edecek programlar mevcuttur. Aşırı yoğun ve yorucu egzersizin zararları da vardır. Haftada 3 kez, 20 dakika ve yukarısı bir egzersiz yeterlidir. Haftada 5 kere ya da daha fazla seanslar için 15-25 dakikalık süreler üst düzey yarar sağlamaktadır (7). Diğer bir yandan, egzersiz yapma sebebi olarak, karşı cinsi etkilemek, kaslı ve güzel bir vücuda sahip olarak, kadınların veya erkeklerin ilgisini ve beğenisini kazanmak olarak da, gösterebiliriz. İşte tüm bu olgular, insanların neden spor yaptıklarını ortaya koymaktadır (8). İncelemeler neticesinde düzenli egzersizin fizyolojik ve psikolojik olarak bireyi pozitif yönde etkilediği ileri sürülmektedir. Birey kendisine güvenir, olumlu kişilik düşüncesi, depresyon ve stres düzeyindeki azalma sporun birey üzerinde pozitif etkileri olarak gösterilmektedir (9).

3.1.1.1. Aerobik Egzersiz

Oksijen kullanıldığı zaman enerji aerobik yolla elde edilmektedir. Enerji ihtiyacının çoğunun aerobik yolla karşılandığı egzersizlere aerobik egzersizler denilmektedir. Aerobik egzersizler, oksijenin var olduğu durumlarda büyük kas gruplarının uzun süreli, ritmik ve devamlı aktivitesine aerobik egzersiz denilmektedir (10).

Aerobik egzersiz, 10 dakikayı aşan enerjinin büyük çoğunluğunun aerobik enerji metabolizması yolu ile sağlandığı uzun süreli egzersizlerdir. Aerobik egzersiz aktiviteleri hem kardiyovasküler sistemde, hem de kemikte olumlu etkilere sahiptir ayrıca bunların yanısıra yürüme ve koşma, bisiklet çevirme gibi aktiviteler bu tür

egzersizlerdendir. Aerobik aktiviteler aynı zamanda denge- koordinasyonu düzeltir (11).

Bedenimize gerekli olan hareketleri yapmadığımızda vücut, sahip olduğu bazı fonksiyonların azalacağı ve bu fonksiyonel yetersizliklerin de birçok rahatsızlığa yol açabileceği belirtilmektedir. Hareketsiz yaşamın neticesinde meydana gelen rahatsızlıklar hipokinetik hastalıklar olarak tanımlanır(8). Endüstrinin gelişmesi ve hızla yükselişe geçen mekanikleşme neticesinde, egzersizi unutan bireylerin koroner kalp hastalıkları, yüksek tansiyon, yüksek kolesterol, kanser, şişmanlık ve kas iskelet rahatsızlıkları gibi hipokinetik hastalıklara yakalanma riski hızla artmıştır (9).

En etkili olabilecek egzersizler yürüyüş, koşu, dağ yürüyüşü, bisiklet, kürek, yüzme gibi aerobik kapasiteyi arttıran çalışmalardır. Özellikle obezitede, kardiyovasküler hastalıklar ve kemiklerde deformasyon gibi sağlık problemlerinin çözülmesinde aerobik egzersizlerle birlikte başa çıkılabilir (12).

Aerobik egzersiz dayanıklılığın temelini oluşturur ve kalbin pompalama işlemini dengeler, ilerleyen süreçte çalışma oranını yükseltmektedir. Düzenli uygulamalar kardiyak fonksiyonları güçlendirir, HDL (iyi kolesterol) düzeyini artırır, omurgayı kuvvetlendirir ve kan şekeri düzeyini azaltır. Bazı kanser türlerine de olumlu etkileri vardır. Aerobik egzersizler, anaerobik egzersizlere göre daha çok kalori yakılmaktadır ve kardiyak fonksiyonlar daha çok gelişirken kardiyovasküler dayanıklılık artmaktadır. Stres ile mücadelede en iyi çaredir (13).

3.1.1.2. Anaerobik Egzersiz

Maksimal ve supramaksimal fiziksel aktivite sırasında iskelet kaslarının anaerobik enerji transfer sistemlerini kullanarak meydana getirdiği iş kapasitesi “anaerobik kapasite” olarak tanımlanmaktadır. Bu işin birim zamandaki değeri ise “anaerobik güç” olarak ifade edilir (kgm/san, kgm/dak, watt). Anaerobik iş, patlayıcı gücün ortaya konması anlamına gelen anaerobik eşik değer üzerinde bir iş yükü olup yorgunluk ile kendini gösteren fiziksel aktivite tipidir. Anaerobik aktiviteye uzun süre devam edilemez. Zira iskelet kasları steady-rate oksijen metabolizmasının çok üzerinde, anaerobik metabolizmayla çalışmaktadır. Bu durumda kas ve kan laktat seviyesi yükselir. Biriken laktatın tamponlanması akciğerlerden CO₂ atılımını artırır. pH düşmesi (pH=6, 4) nedeniyle kaslarda yorgunluk meydana gelir(14).

Yürüme gibi daha uzun bir zaman periyodunda yapılan faaliyetler, enerji üretimi için başlıca oksijen kullanıldığından, aerobik olarak düşünülür. Basketbol, futbol, tenis ve kısa mesafe koşuları gibi faaliyetlerde ise fosfojenleri (ATP ve CP) içine alan anaerobik enerji yolları önemli yer tutar (15). Anaerobik yolla enerji oluşurken, glukozun parçalanması sonucu laktik asit meydana gelmektedir. Bu madde belirli bir süre sonra, anaerobik yolla enerji oluşumunu kimyasal reaksiyonları yavaşlatarak engellemektedir (16). Bu tip aktivitelerde önemli olan anaerobik kabiliyetleri tayin etmek için kan laktik asit seviyesi, kan pH değişimi, kas lifi tipi ve anaerobik enzim aktivitelerinin tayini gibi çeşitli in vivo tetkikler geliştirilmektedir. Bununla birlikte bu tetkikler kompleks ve pahalı cihazlar gerektiren laboratuvar analizlerine ihtiyaç duyarlar ve pratikteki uygulamaları sınırlıdır (17).

Anaerobik egzersizde, aerobik egzersize göre daha az kalori yakılır ve kardiyovasküler zindelik için aerobik egzersiz kadar etkili değildir. Ancak uzun vadeli çalışmalarda kas dokusu daha çok enerji harcar ve artan kas kitlesi kilo düşürme ve bu kilosunu devam ettirmesinde yardımcı olur (18, 19).

3.1.1.3.Akut Egzersiz

Akut yani aniden yapılan, düzenli olmayan egzersizde; vücut, akut oksijen ve yakıt ihtiyacı ile karşılaşır. Hemostaz yani kanama-pıhtılaşma ile ilgili olaylara, metabolik, dolaşım ve ısı kontrol mekanizmalarındaki artışa karşı oluşan adaptasyonlardasapmalaroluşabilmektedir. Bu kısa süreli düzenlemeler; egzersizin tipi, şiddeti, süresi, kasların kullanımı, fiziksel şartlar, beslenme durumu ile değişkenlik gösterir.

Düzene sokulmuş fiziksel aktiviteler, düzenli bir şekilde uygulanan egzersizin meydana getirdiği uzun süre devam eden adaptasyon durumudur. Bu adaptasyonlar, çalışma sınırlarını arttırır ve gerek dinlenik durumda gerekse egzersizdeki metabolik parametreleri pozitif açıdan değişikliğe uğrayabilir. Lokal ve sistemik etkiler kronik yani devamlıdır, fizik egzersiz kesildikten sonra da devam eder. (20) MDA'nın egzersizin şiddeti, süresi orantılı olarak oksidatif strese neden olduğu bilinir ve ayrıcalipidperoksidasyon reaksiyonlarını arttırdığı düşünülmektedir (21, 22). Oksijen kullanımının düşük olduğu durumlarda süperoksit radikali ve onun türevleri antioksidan savunma ile zararsızlaştırılır. Ancak oksijen tüketim hızının önemli derecede arttığı egzersiz durumunda bu savunma mekanizmaları, serbest radikal oluşumuna ayak uyduramayabilir, bu da hücre hasarı ile sonuçlanabilir (23). Akut egzersizin LipidPeroksidasyon seviyesini arttırdığı sonucu bildirilmiştir (24, 25).Marzatiko ve arkadaşları (26), sprint ve yarı maratoncularda, Sahlin ve

arkadaşları (27), akut egzersizde MDA'nın arttığını tespit etmişlerdir. Egzersiz öncesine göre MDA'nın oksijen kullanımı arttıkça daha da arttığı bildirilmiştir (28).

Alessio ve arkadaşları, tüketici aerobik egzersizde MDA'nın değişmediğini(29), Leaf ve arkadaşları isemaksimal egzersizde, egzersiz öncesi ve sonrası MDA'da değişme olmadığını belirlemişlerdir (30).(Grisham,1992)yaptığı çalışmada akut egzersizde MDA'da anlamlı fark bulamamıştır (31).

Akut egzersizin sıçankalbinde antioksidan enzim aktivitesinde kronik egzersizin yaptığından daha büyük bir artışa yol açtığını göstermişlerdir. Bu farklılığın tüketici egzersizesnasında artan süperoksit ve oksiradikal üretimi ile başa çıkmak için devreye giren kompensatuarmekanizmanın sonucu olduğu ileri sürülmüştür(32).

Akut sportif yüklenmenin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerine bakıldığında ilk olarak kalp atım hızındaki ve volümündeki artış göze çarpar. Bununla birlikte sistolik kan basıncında artışlar görülür (33).

Kalp atım hızı, egzersizin şiddeti ile orantılı olarak artar. Böylece kalp atım hızının yanıtının büyüklüğü yaş, cinsiyet, vücut pozisyonu, kondisyon düzeyi, aktivite türü, kalp hastalığı durumu, ilaç kullanımı, kan hacmi, ısı ve rutubet gibi çevresel faktörlerle ilgilidir. Süresiz olarak dinamik egzersizlere statik egzersizler ilave etmek kardiyovasküler strese neden olur (34).

Kasları çalışmasında gerekli olan enerji ihtiyacı, büyük oranda istirahat halinden maksimal fiziksel aktiviteye doğru artabilir. İstirahat durumunda mevcut olan ATP rezervleri sınırlıdır ve artan aktiviteler için ancak birkaç saniyelik enerji üretebilirler. Sürekli enerjinin üretimi için devamlı resentez edilmelidir. Bu nedenle

egzersizde yeterli ATP üretebilmek ve metabolik hızın oranını artırmak ve şiddeti aratan aktiviteye devam edebilmek için büyük bir kapasiteye sahip olmalıdır (35).

İzotonik egzersizde sistolik kan basıncı artar ve artan kan ihtiyacını karşılamak üzere kaslarda vasküler direnç düşer. Egzersizle ilgili olmayan bölgelerde ise vazokonstriksiyon meydana gelir. İzometrik egzersizde ise kasa giden damarlardaki lokal kan akımı, nisbi olarak daha azdır. Bunun sistemik kan basıncına pek etkisi olmamakla birlikte, kan basıncındaki artış izometrik kasılmalarda daha fazladır. Ancak yapılan çalışmalarda kan basıncında en fazla artışınmaksimal istemle yapılan izotonik egzersizlerden sonra ortaya çıktığı saptanmıştır. İzotonik ve izometrik egzersizler bir arada yapıldığında kardiovasküler etki artmaktadır (36).

3.1.1.4.Kronik Egzersiz

Orta şiddet ile uygulanan kronik egzersizler ,akut egzersizdeki yüksek şiddetli egzersizlere göre zıt etkiler göstermektedir. Toksikolojiden alınan bir terim olan “hormesis” bir maddenin düşük dozda iken faydalı, yüksek dozda veya konsantrasyonda iken zararlı olduğunu ifade eder ve bu terim egzersizin etkisini tanımlamak için de kullanılmaktadır (37).

Orta şiddetteki kronik egzersizler beyin, karaciğer, kalp ve böbrek dokusunda TBARS, protein karbonil ve mitokondriyaloksidasyon ürünlerini azaltır. Bu etki farelerde 24 haftalık antrenmandan sonra daha belirgindir (38).

Sıçanlarda 4 hafta boyunca haftada 6 gün yaptırılan yüzme antrenmanının sağ ve solventrikülde MDA seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (39).

6 hafta kronik treadmill egzersizinden sonra sıçanların beyin TBARS seviyelerinde önemli bir değişiklik gözlenmezken antrenman periyodu esnasında C

vitamini takviyesi yapılan sıçanlarda beyin TBARS seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (40).

3.1.2.Mineraler

Canlıların yaşamlarını devam ettirebilmeleri için minerallere ihtiyaçları vardır. Besinlerle birlikte yeteri düzeyde alındığından, yeterli ve dengeli beslenen insanlarda eksikliği çok fazla görülmemektedir(41).

Mineraller insan vücudunun % 4-5'ini oluşturur.Fazla ihtiyaç duyduğumuzmineraller kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, potasyum, klorür ve sülfür gibi mineraller makro mineraller, ihtiyacımızın daha az olduğu demir, bakır, çinko, iyot, flor, manganez, selenyum, krom ve molibden gibi mineraller ise mikro mineraller diye isimlendirilmektedir. Sporcu bireylerde sodyum, klorür, fosfor, demir ve potasyum gereksinimi daha fazladır(42).

3.1.2.1.Eser Elementler

Toplam vücut minerallerinin %0.01'den azını oluşturan ve part pert million (ppm) (mcg/lt) veya part pert billion (ppb) (ng/lt) birimi ile ölçülebilen elementlere eser element denilmektedir. Bu mineraller, enzim sistemlerinde anahtar rolü oynamaktadır. Eser elementler mitokondri ve ribozomlar gibi selüler yapıların organizasyonunda, sinirsel iletimde, enzimlerin etkinliğinde, membran geçişlerinde rol oynar. Protein ve nükleik asitlerin yapısında ve korunmasında ribozomal yapının stabilizasyonunda fonksiyon görmektedirler. Bu elementlerin serum ve doku düzeyindeki yetersizlikleri; enzimlerle yönetilen metabolik olaylarda aktivasyon azalmasına neden olmaktadır.(43).

Beslenmede esansiyel olan eser elementler; magnezyum (Mg), demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), krom (Cr), kalay (Sn), selenyum(Se), manganez (Mn), kobalt (Co), nikel (Ni), vanadyum (Va), ve florur (F) dür. Bu minerallerin eksikliği ve fazlalığı göz önünde bulundurulacak olursadeğişik klinik bulgular gelişerek hastalıklar meydana çıkabilmektedir. Bununla beraber hepsinin ortak olarak etkin olduğu tek ve en önemli olay büyüme ve gelişmedir. Eser elementler doğada çok az bulunmalarına karşın yaşamın sürdürülmesi, büyüme, gelişme ve çoğalma için gereklidirler (43).

3.1.2.1.1.Krom

Krom periyodik tablonun VIB grubu bir geçiş metalidir. Atom numarası 24'tür ve atom ağırlığı 51.996'dır. Bu atomun bilinen beş radyoiztopu vardır. ^{51}Cr (yarılanma ömrü 27.8 gündür) deneysel çalışmalarda kullanılan en yaygın izotopudur. Krom 1877'den bu yana çelik alaşımlarında kullanılmaktadır. Ayrıca, 1926'dan bu yana krom kaplamada kullanılmaktadır. Krom metali gri renkte ve hassastır ve cilalanabilirdir. Bu metal oksidasyona dirençlidir ve bu özelliği alaşımlarda kullanılmasına olanak sağlar. Alaşımlarda kromun kullanılması sertliği arttırır ve 3 mekanik aşınmalara direnç sağlanmış olur. Krom çevrede +3 ve +6 oksidasyon durumundadır. Çoğunlukla Cr(III) (Cr+3) daha karardır. Krom elementi ilk olarak 1798 yılında Fransız kimyacı Vauquelin tarafından Sibiryaya kırmızı kurşun madeninde tespit edilmiştir. Kromun kararlı türleri üç değerlikli Cr(III) ve Cr(VI) değerlikli olanlarıdır. Buna rağmen değişik değerlikte bulunan kararsız ve biyolojik ömrü kısa olan türleri de mevcuttur. Cr(VI), kromat ve bikromat'ın oksijenle ilişkiye girmiş oldukça toksik bir formu olduğu düşünölmektedir. Cr(III) daha az toksiktir ve genelde sucul çevrelerde ve toprakta organik maddelerle birlikte bağ yapmış şekilde

bulunurlar. Çeşitli aktivitelerde Cr'un kullanılması sonucunda toprak ve suya bulaşmasından dolayı özellikle son zamanlarda hayvan ve bitkilerde bu metalin etkileriyle ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Cr elementi, kadmiyum, kurşun, alüminyum ve cıva gibi diğer toksik metallerin aksine bitki ile ilgilenen bilim insanları tarafından daha az ilgi görmüştür (43).

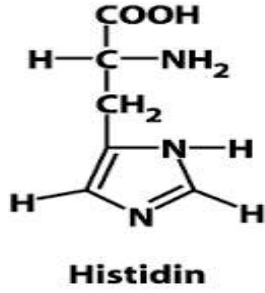
3.1.2.2.Krom Ve Egzersiz İlişkisi

Krom, insülinin karbonhidrat, lipid, protein metabolizmasındaki potansiyel rolünü devreye sokmaktadır. İnsülinin devreye girmesi, yeterli krom depolanmasının sürdürülmesine bağlıdır. Protein, lipid, karbonhidrat metabolizmasında kromun gerekliliği, krom desteği yapılanlardakromunvücut yağ kitlesini azaltıp, yağsız vücut kitlesini artırdığı iddasını ortaya çıkarmıştır. Bir popülasyonun, günlük krom alımı suboptimal olmalıdır. Yüksek enerjili diyet tüketen atletlerde, yetersiz krom alımı oluşmaktadır. Düşük enerjili diyet tüketenlerde; düşük vücut ağırlığının devamı, krom mineralinin eksikliğine bağlı olabilir. Bundan dolayı, krom minerali ile yapılan takviye çalışmaları, vücut kompozisyonunda ve egzersiz uygulamalarında kromun etkisini belirlemek amaçlanmıştır (44, 45).

Anderson ve arkadaşları, arafından yapılan bir çalışmada; 13 kişilik çalışma grubunun (8 egzersiz yapan ve 5 sedanter yaşayan) günlük sabit krom içeriği olan (krom içeriği < 9 mcg/1000 kal) diyetle beslenen üyeleri, koşu bandında %50 maksimal oksijen tüketiminde 10 dakika koşturulduktan sonra, 30 saniye dinlenmeyi takiben tekrar %90 oksijen tüketiminde 30 saniye koşturuldu. Egzersiz yapan ve yapmayan grupta, başlangıçta alınan serum krom seviyelerinde, egzersizi takiben belirgin bir değişiklik olmadığını saptamışlardır(46). Bazal idrar krom atılımı, egzersiz yapan kişilerde daha düşük iken, egzersizi takiben belirgin olarak arttı.

Egzersiz yapan kişilerde, egzersizin olmadığı dönemde idrarla krom atılımının azalmış olması, düzenli olarak yapılan egzersize bağlı krom kaybı nedeniyle, vücut depolarının azalmış olmasının bir sonucudur. Egzersiz eğitiminin bir sonucu olarak, insülin seviyesi, kan glukozregülasyonu, lipid profili gibi değişkenlerdeki düzelmeler, marginal krom eksikliğini saklayabilir. Egzersiz yapan kişilerde krom mineralinin idrarla atılımının azalmış olmasının bir diğer nedeni, düzenli ağır egzersizin neden olduğu krom kaybına vücudun adaptasyonudur. Yüksek enerjili diyetle beslenen egzersiz eğitilmiş kişilerle karşılaştırıldığında; orta ve düşük enerjili diyetle beslenen ve aralıklı olarak ağır egzersiz yapan kişilerin, bu adaptasyon mekanizmasının oluşmamasına bağlı olarak, krom eksikliği için risk altında oldukları görülmektedir. Karbonhidrat yüklemesikas glikoneogenezini artırır, bu işlem de performansı artırmak için atletler tarafından sıklıkla kullanılır. Düşük karbonhidrat diyetini takiben, karbonhidrat yükleme testine geçildiğinde egzersiz sonrası idrarla krom kaybının, belirgin olarak arttığını belirlemişlerdir (47, 48).

3.1.2.3. Krom Histidinat ve Histidin Aminoasidi



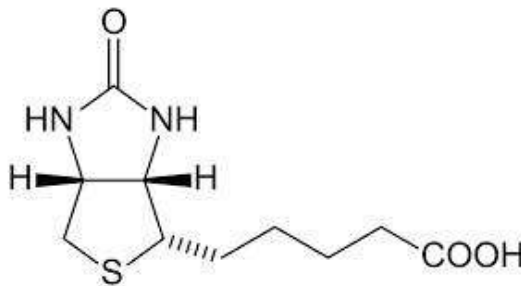
Şekil1.Histidin Kimyasal Yapısı

Krom histidinat (CrHis), krom mineralinin histidin aminoasitiyle oluşturulmuş organik bir kompleksidir. Bu bileşimin güvenilirliği ve kan dolaşımında yüksek oranda absorbe olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (49).Histidinesansiyel bir aminoasittir. Histidin metabolizmada deaminasyonlavehidrolize olarak n-formiminoglutamatı (FIGlu) oluşturur (50).Folik asit, sudaçözünebilen B9 vitaminin diğer adıdır. Eksikliğinde gebelikte kansızlık meydana gelir. FIGluekskresyontestifolik asit eksikliğinin tanısında kullanılan bir testtir.Folik asit eksikliği olan kişilere histidinden zengin diyet verildiğinde özellikleidrardaFIGlu miktarında artış kaydedilmiştir ve koordineli olarak folikasıitverildiğinde ise dokulardaki histidin düzeylerinin yeniden eski seviyelerini aldığıbelirlenmiştir (51).

3.1.2.4.Biyotin

Bir imidazol türevi olan biyotin (vitamin H, 244 dalton) (Şekil 2.3), enzimlerin aktif merkezindeki amino grubuna kovalent olarak bağlanmaktadır. Kimyasal formülü, C₁₀H₁₆N₂O₃S olan biyotin, suda çözünen bir vitamindir. Bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentez edilen ve yine kalın bağırsaktaki bakteriler

tarafından da üretilen biyotin sağlıklı bir yaşam için gerekli olan önemli bir vitamindir. Karboksilasyon tepkimelerinde karboksil grubu taşıyıcısı olarak görev yapan biyotin, piruvat karboksilaz gibi biyotin bağımlı karboksilasyon tepkimelerini katalizleyen enzimlerin yapısında yer almaktadır (52). Biyotinin hücre içine alınma mekanizması, insan, sıçan ve tavşanlardan elde edilen çeşitli memeli hücreleri kullanılarak çok yoğun bir şekilde çalışılmıştır (53-54). İlk olarak, Grassel ve diğ. tarafından biyotin, pantotenik asit, lipoik asit'in alınmasından sorumlu olan SMVT'nin varlığı insan plasentasında gösterilmiştir (52, 55). Daha sonra, biyotine karşı yüksek afiniteli bu sistem, insankeratin ve periferel tek çekirdekli kan hücrelerinde (PBMC) de tespit edilmiştir (56, 57). Son zamanlarda, (Said ve diğ.)sıçan ve insan bağırsak, karaciğer ve böbrek epitel hücrelerini kullanarak biyotin alım mekanizmasını çalışmış ve biyotin alınmasından sorumlu başlıca taşıyıcının SMVT olduğunu göstermişlerdir (58). Diğer çalışma grupları tarafından da çeşitli memeli hücrelerinde (bağırsak, plasenta v.b.) biyotin, lipoik asit ve pantotenik asitin taşınmasından sorumlu ana taşıyıcı olarak SMVT tespit edilmişlerdir (59). (Prasad ve diğ.)'nın yaptığı yapısal ve fonksiyonel analizler, absorpsiyonun gerçekleştiği ana dokularda biyotin, pantotenik ve lipoik asit için tek taşıyıcı sistem (SMVT) olduğunu göstermişlerdir ve son zamanlarda, bu taşıyıcı sistem, permeabilitesi düşük ilaçların taşınmasında kullanılmıştır (60, 61-62).



Şekil 2. Biyotinin kimyasal yapısı

Biyotin, fizyolojik pH'da yapısındaki karboksilat grubunun varlığından dolayı negatif yüklüdür. Bundan dolayı biyolojik membranları geçebilmesi için spesifik transport mekanizmasına gereksinimi vardır. Bir çok çalışma, biyotinin ince bağırsaktan sodyum bağımlı olarak SMVT aracılığı ile taşındığını net bir şekilde göstermiştir. SMVT, on iki transmembran bölgesi içeren 635 amino asitten oluşan bir proteindir. Biyotin ve Na⁺ sitokiyometrisi 1:1dir. Biyotinin en önemli absorpsiyon alanı jejunumdur. Biyotinin jejunum absorpsiyonu, ileum ve kolonun üst kısmında ki absorpsiyonundan çok daha fazladır (63).

Biyotinin hücre içine alınma mekanizması, insan, sıçan ve tavşanlardan elde edilen çeşitli memeli hücreleri kullanılarak çok yoğun bir şekilde çalışılmıştır. İlk olarak, (Grassel ve diğ. 1992) tarafından biyotin, pantotenik asit, lipoik asit'in alınmasından sorumlu olan SMVT'nin varlığı insan plasentasında gösterilmiştir. Daha sonra, biyotine karşı yüksek afiniteli bu sistem, insan keratin ve periferal tek çekirdekli kan hücrelerinde (PBMC) de tespit edilmiştir (64).

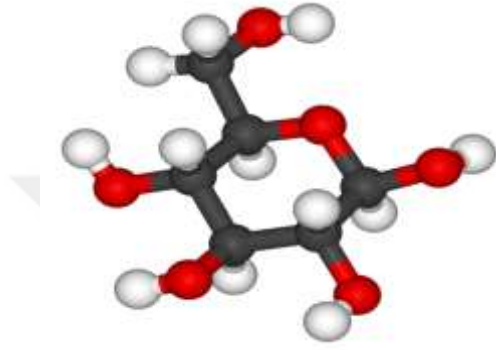
3.1.2.5. Biyotin ve Egzersiz İlişkisi

Biyotin egzersiz sırasında enerji oluşumuna yardım etmekte, folik asit ve B12 vitaminleri ise; kırmızı kan hücre oluşumu, protein sentezi, doku yapımı ve onarımı için gerekmektedir (65).

B vitaminlerinin, egzersiz ile iki temel nedenden dolayı ilişkisi bulunmaktadır. Tiamin, riboflavin, B6 vitamini, niasin, pantotenik asit ve biyotin egzersiz sırasında enerji oluşumuna yardım etmekte, folik asit ve B12 vitaminleri ise; kırmızı kan hücre oluşumu, protein sentezi, doku yapımı ve onarımı için gerekmektedir (66).

3.1.3.Glukoz Metabolizması

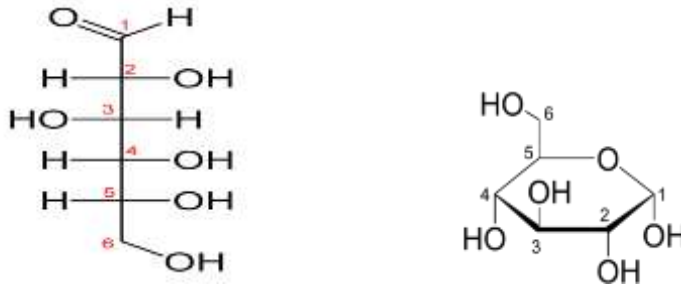
Glukoz kapalı formülü $C_6H_{12}O_6$, yoğunluğu 1, 538 g/mL, erime noktası 80-86 °C olan altı karbondan oluşmuş bir monosakkarittir. Glukoz beyin için tercih edilen enerji kaynağıyken, çok az veya hiç mitokondrisi olmayan hücrelerin örneğin olgun eritrositlerin muhtaç oldukları enerji kaynağıdır (67).



Şekil 1.7. Glukozun yapısı

Doğada yaygın olarak bulunan önemli bir karbonhidrattır. Serbest halde olgun meyvelerde (üzüm, incir) balda, bitki öz sularında, çoğunlukla fruktozla birlikte bulunur. En çok üzümde bulunduğu için “üzüm şekeri” adı da verilir. Kanda serbest halde bulunur. İnsanda normalde 100 mL kanda 70-90 mg kadardır. Bu nedenle “kan şekeri” de denir. Beynin en önemli yakıtıdır. Kanda en düşük düzeyde iken bile önce beyin tarafından kullanılır. Glukoz bileşik karbohidratların çoğunun (sakkaroz, laktoz, maltoz ve polisakkaritlerden nişasta, glikojen ve sellüloz) yapıtaşını teşkil eder (68).

16 Fischer ve Haworth düzenlemesine göre formülü aşağıda gösterildiği gibidir;



Şekil 1.8. Glukozun kimyasal yapısı (a) Fischer Formülü (b) Haworth Formülü

3.1.3.1. Glukozun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Molekül yapısında aldehit grubu bulunduğu için bir aldoheksozdur. Aldoheksoz 6C'lu, aldehit grubu içeren şeker demektir. Glukoz suda çok, alkolde az çözünür. Orta derecede tatlıdır. Heksozların en önemli üyesidir. Çünkü karbonhidratlar glukoz halinde kana geçer ve karaciğer ile kaslarda glikojen şeklinde depo edilir. Glukoz sindirim sırasında parçalara ayrılmaz (69). Kandaki glukoz düzeyine glisemi adı verilir. Normal sınırlardaki glisemiyenormoglisemi, normal sınırın altındaki glisemiye hipoglisemi ve normal sınırın üstündeki glisemiye ise hiperglisemi adı verilir. Kandaki glukoz seviyesi, glukoz metabolizması ile ilgili bütün metabolik yolların (glikoliz, glikojenoliz, glikojenez, glukoneogenez vb.) koordineli çalışması ve kontrolü ile ayarlanır. Kan glukoz seviyesinin düzenlenmesinde, karaciğer ve hormonların etkisi önemlidir. Kısa süreli açlıklarda, karaciğerdeki glikojenden glikojenoliz sonucu kana glukoz verilirken uzun süreli açlıklarda ise karaciğer tarafından glukoneogenezle kana glukoz verilir (70). Deri altı dokularında glukozderişimini sürekli bir değerlendirmeye tabi tutabilmek ve kandaki glukoz seviyesini belirleyebilmek amacıyla duyarlı, seçici, güvenilir ve düşük maliyetli glukozsensörü üretimi giderek artmaktadır (71). 17 Kimya, biyoloji, klinik analizler, tarım ve gıda endüstrisi alanlarında glukoz seviyelerinin belirlenmesi için

yakın infrared spektroskopisi (NIR), optik çevirme, kolorimetrik ve fluorimetrik tespiti içeren çeşitli metodlar önerilmiştir. Bunlar dışında farklı çalışma prensipleri içeren, temelde absorpsiyon, fluoresans, biyoluminesans gibi temel ilkeler çerçevesinde çalışan optik sensörler kullanılmaya başlanmıştır. Bu sensörler enzim temelli elektrokimyasal veya optik, enzim temelli olmayan elektrokimyasal ve boronikasit türevi içermekte olup bu çalışmalar hala devam etmektedir. İdeal bir glukoz tayin sistemi sürekli olmalı, invazif olmamalı, kolay kullanılabilir ve ekonomik olmalıdır. Son on yılda invaziv olmayan ve kesintisiz glukoz izleme cihazları geliştirmek için kullanılacak yeni boronikasit temelli fluoresanssensörlerin sentezi yapılmıştır. Çalışmaların sayısı fazla olmayıp ilgili sensörün sentezi için karbohidrat gibi diol içeren maddelere yüksek ilgisi olan maddelerin kullanıldığı bildirilmiştir (72, 73).

İnsülin bağımlı, bağımsız ve gestasyoneldiabette ADMA' nın arttığı bilinmektedir. Lin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, DM' de bozulan nitrik oksit sentaz yolu incelenmiştir. Streptozotosinle indüklenen diabetikratlarda, plazma ADMA, diabetik olan ratlardan daha yüksek bulunmuştur. Yüksek glukoz maruz bırakılmış hücre kültürlerinde diabetikratlardaki DDAH aktivitesinin normalden daha yüksek olduğu vasküler düz kas ve insan endotel hücrelerinde; DDAH aktivitesinin bozulduğu ve ADMA birikimi olduğu gösterilmiştir. İnsan endotel hücrelerinde polietilen glikol ile kombine süperoksiddismutaz (SOD) eklendiğinde DDAH aktivitesi ve ADMA birikiminin geri döndüğü gösterilmiştir (73).

3.1.4.Kan Yağları

Kan yağları suda erimedikleri için bedende taşınırken özel proteinlere bağlanarak lipoproteinleri oluştururlar. Lipoproteinler yapılarında protein, trigliserit, fosfolipit, kolesterol, yağ asitleri yağda eriyen vitamin ve steroid içerirler. Kan plazmasında bulunan lipoproteinler yoğunluklarına göre adlandırılırlar. Yağ içeriği fazla olanlar düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL), oluştururken yağ içeriği düşük olanlar yüksek yoğunluklu lipoproteinleri (HDL) oluştururlar (74).

3.1.4.1.Trigliserit

Trigliseritler vücudumuzda besin ve enerjinin depo şeklidir. Vücuda alınan ancak yakılamayan besinlerin fazlalarından, organların etrafında ve deri altında biriktirilerek oluşturulurlar. Trigliseritler bağırsaktan emilen sindirilmiş besin maddelerinin esterleşmesiyle (yağlaşmasıyla) oluşmaktadır (75).

3.1.4.2.Kolesterol

Kolesterol tüm hücre zarlarında bulunan, safra asitleri ve steroid hormonların öncüsü olan yağ benzeri bir maddedir. Karaciğerde sentezlenebildiği gibi besinler yolu ile de alınabilir. Kolesterol karaciğerden hücrelere ve hücrelerden tekrar karaciğere kan yoluyla taşınır. En önemli özelliği steroldür. Hayvan dokularında kolesterol yağdan oluşur, bitki dokularında ise kolesterol insan tarafından kolaylıkla emilecek yapıda bulunmaz. Kolesterol kan dolaşımında yapısında yağ ve protein bulunan lipoprotein denilen özel bileşiklerce taşınır (74). Total ortalama kolesterol düzeyi 211-215 mg/dl'dir (76).

3.1.4.3.HDL Kolesterol

HDL total serum kolesterolünün % 20-30'unu oluşturur. Yapısında A-I ve A-II olmak üzere temel iki lipoprotein bulunur. Yüksek yoğunluktaki lipoproteinler daha küçük moleküller olup plazmada asılı durumda bulunur, karaciğer tarafından metabolize olurlar. HDL arter duvarındaki fazla kolestrolü koparıp bedenden uzaklaştırılmasını sağlayarak koruyucu görev üstlenir. HDL kolesterolün 45 mg/dl'nin üzerinde olması istenir (75, 76).

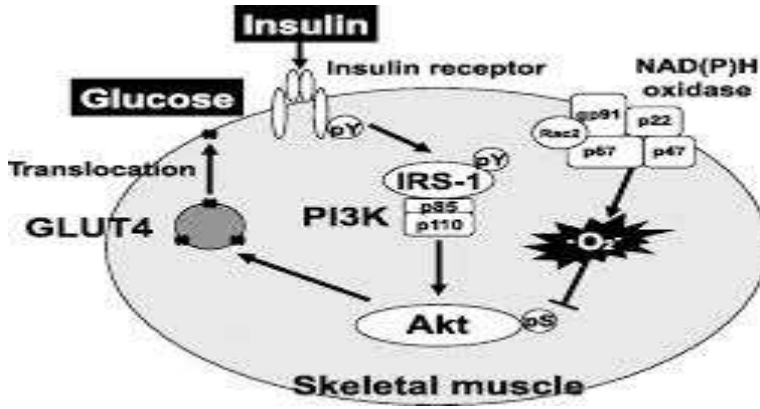
3.1.4.4.LDL Kolesterol

LDL total serum kolesterolünün % 60-70'ini oluşturur. Yapısında apo B-100 denilen tek bir lipoprotein bulunur ve en temel aterosjenik lipoproteindir (75). LDL diğer bir deyişle kötü kolestrol plazmada daha büyük moleküllere sahiptir. LDL kolestrol düzeyinin yüksekliği koroner arter duvarlarında plak oluşumuna neden olur. Bu da kan damarlarının çapını daraltarak kan akımını engeller. Kroner arter hastalıklarına ve felce sebep olur .LDL kolesterol 130 mg/ dl'den düşük olmalıdır (76).

3.1.5.IRS-1 Proteininin Fonksiyonları

Farelerde yapılan gen bölgesinin çıkarılması çalışmalarında, IRS-1'in çıkarılmasının ılımlı insülin direnci ile şiddetli büyüme geriliğine neden olduğu bulunmuştur(77). Buna göre IRS-1'in insülin ve IGF işlevlerinde önemli rolü olduğu önerilmektedir.IRS-1'i olmayan knockout farelerin öncül adipositleri ile yapılan çalışmada, insüline cevaben GLUT4 taşıyıcısının plazma zarına naklinde ve glukoz taşınmasında azalma gösterdiği rapor edildi (63).İnsan adipositlerinde, insüline

cevabenPI3-kinazın aktivasyonu ve bağlanması için IRS-1'in ana bağlanma proteini olduğu bildirilmiştir.(78).



Şekil.3

3.1.6.Nf-kb

NuclearFactorKappa B (NFkB), inflamasyonda,ve doğal ve adaptifimmun sistemde rol alan önemli bir transkripsiyon faktörüdür. NFkB transkripsiyon faktörleri, Rel protein ailesi üyesi moleküllerden oluşan dimerlerdir ve DNA'ya İkincil sinyal kompleksi Stres, DNA hasarı Hücrel substratlar 15 bağlanmada, dimerizasyonda ve Ikb gibi inhibitör proteinlerle etkileşimlerde görev alan Relhomoloji birimleri ile karakterizedirler. Ikb proteinleri, NFkB ile fiziksel etkileşime girerek NFkB'ninnüklear lokalizasyon sinyallerini bloke eder ve NFkB proteinlerini sitoplazmada tutar (Şekil 2.). Bu sayede, NFkB'ninnükleusta geçici ve kalıcı seviyelerini düzenler (79).

Dolayısıyla NFkB, uyarılmamış halde iken, Ikb α , Ikb β ve Ikb ϵ inhibitör proteinlerine bağlı olarak sitoplazmada tutulur ve birçok hücre tipinde, uygun uyarı alıncaya dek transkripsiyonel olarak inaktiftir. Çeşitli intraselüler ve ekstraselüler sinyaller, Ikbkinazkomplekslerinin (IKK) aktivasyonunu sağlar. Ikbproteinleri, örneğin TNF gibi inflamasyon indükleyici sitokinlerin veya bakteriyel

lipopolisakkaritlerin etkisiyle, N terminal bölgelerinde bulunan iki serin biriminden fosforillenir(80).

IkB proteinlerinin fosforilasyonu, hızlı bir şekilde ubikuitinlenmelerine ve sonrasında 26S proteazomlar tarafından parçalanmalarına yol açar. Bu sayede NFkBserbest kalır ve nukleusa göç ederek, çeşitli genlerin promotor ve enhancer bölgelerindeki kB elementlerine bağlanarak regülasyon sağlar (81).

3.1.7.PPAR - γ

PPAR - γ PPAR- γ , kromozom 4q15 üzerine lokalizedir. Hücre metabolizmasında rol alan önemli organellerden biri de peroksizomdur. Peroksizom enzimleri, kolesterolün ve gliserolipidlerinbiyosentezi, reaktif oksijen türevlerinin metabolizması, yağ asidi oksidasyonu gibi pek çok katabolik ve anabolikenzimatik yolakta görev almaktadır. Peroksizomproliferasyonuna yağ asitlerinin mikrozomal ve peroksizomaloksidasyonunda rol alan genlerin transkripsiyonunda artış, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde düşüşü içeren lipid metabolizması değişikliklerinin eşlik ettiği gözlenmiştir. Issemann ve Green tarafından 1990'da tanımlanmış ve peroksizom 11 çoğalması yapan bir grup sentetik ajanın nükleer reseptör grubu içinde bir reseptörü aktive edebileceği bildirilmiştir. Bu reseptörlere peroksizomproliferaatörleri tarafından aktive olan reseptör (PPAR) adı verildi. Daha sonra bu reseptörlerin 3 tipi tanımlandı; PPAR- α , PPAR- γ ve PPAR- β PPAR α , β ve γ aynı izotipe sahip olmalarına rağmen farklı genlerden kodlanırlar. Yapıları birbirlerine çok benzerlikler gösterse de farklı biyolojik etkinlikleri vardır (82).

PPAR- α peroksizom çoğalması, lipid metabolizması, adiposit farklılaşması, ateroskleroz ve inflamasyonda rol alır. Özellikle lipid metabolizmasında önemli rolü vardır ve yağ asitlerine karşı en yüksek afiniteyi gösteren PPAR'dır. Antiinflamatuvar

etkinliği vardır ve fibrat grubu hipolipidemik ilaçlar PPAR- α 'nın sentetik ligandıdır(83).

PPAR- β ; kolesterol transportu, kolonda karsinogenez, yara iyileşmesi, kaslarda yağ asidi beta oksidasyonunda rol alır. PPAR- γ kolon, barsak dokuları yanı sıra en çok adipoz dokuda ifade edilir. Lipid ve glukoz metabolizması, adiposit farklılaşması ve monosit-makrofaj farklılaşmasında rol alırlar ve oral antidiyabetik ilaç olan tiazolinedionlar (TZD) tarafından aktive edilir (84).

3.2. Bu Alanda Yapılan Diğer Çalışmalar

Evans, krom destek tedavisinin, vücut kompozisyonu ve egzersiz üzerine etkilerini araştırmak için yaptığı çalışmada; 6 hafta boyunca, haftada 4 defa, günde en az bir saat, alt ve üst ekstremitayı içeren dirençli eğitim programına katılan 31 futbolcudan oluşan iki ayrı gruba plasebo ve 200 mcg/gün krom pikolinat verildi ve LBM'yi hesaplamada deri katlantısı ölçümlerinden elde edilen vücut yağ yüzdesi kullanıldı. Krom desteği alan grupta, 14 gün sonra LBM'de gelişme görüldü. Çalışma periyodu sonunda; krom ile tedavi edilen grupta, vücut yağında belirgin bir azalma olurken, LBM'de belirgin artış görüldü. Plasebo grupta belirgin değişiklik saptanmadı (85).

Tuzcu ve ark 2011 yaptığı çalışmada Yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda HO-1 indüksiyonu Nrf2 aracılı ile CrHis takviyesinin, en azından kısmen, obeziteye karşı koruyucu göstermektedir.Sonucuna ulaşmışlardır (86).

4.MATERYAL VE METOD

4.1.Hayvan Materyali ve Araştırma Grubu

Bu araştırma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK) onayı alındıktan sonra etik kurallar esas alınarak yürütüldü.Çalışmada kullanılan ratlar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) ‘dan tedarik edildi. Araştırmada her grupta 7 adet olmak üzere toplam 56 adet Wistar albino cinsi (8 haftalık) erkek rat kullanıldı. Deney Hayvanlarına günlük 12 saat karanlık ;12 saat aydınlık'ta kalacak şekilde bir aydınlatma çizelgesi oluşturuldu. Ratlar; $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, $\%55\pm 5$ nispi nem bulunan havalandırılmalı ortamdaher gün düzenli olarak yemleri yenilerek altları temizlendi. Deney Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (FÜDAM) yürütülmüştür.

Ratlar; başlangıçta 10 m/dk hızla koşmaya başlayacak ve kontrollü artışlarla 2 haftalık alışma süresinin sonunda 30 m/dk, (hız değiştirilebilir) $\%0$ eğim, 30 dakika koşuegzersiz uygulandı. (Koşu Bandı, MAY-TME 0804, Commat Limited, Ankara). Ratlar, diyetle Krom histiditane ve Biotin uygulanmaya başladıktan sonra 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere koşu testine tabi tutuldu.Koşu bandının eğimi de 0° ile 15° arasında ayarlanabilir. Koşu testi 13:00-16:00 saatleri arasında yapıldı. (bazal glikokortikoid etkinliğini göz ardı etmek için). Kontrol grubu hayvanları koşuturulmayarak, sadece bandın üzerinde bekletilmiştir. Günlük olarak ratlar 30 dk'lık bir koşu testine tabi tutulmuştur.

4.2.Araştırma Grupları

Araştırma aşağıdaki şekilde 8 grup halinde yürütülmüştür.Egzersiz türü, biyotin ve krom histidinat dozları aşağıdaki şekilde belirlenmiştir. Buna göre;

Grup 1 (Kontrol):Ratlar standart diyet ile beslenerek egzersiz uygulanmamıştır.

Grup 2 (Krom Histiditane): Bu gruptaki ratlar 400 mcg/kg Krom Histiditane ilave edilmiş standart diyetle beslenerek egzersiz uygulanmamıştır.

Grup 3 (Biyotin): Bu gruptaki ratlar 6mg/kg/gün Biyotin ilave edilmiş standart diyetle beslenerek ve egzersiz uygulanmamıştır.

Grup 4 (Krom Histiditane+Biyotin): Bu gruptaki ratlar 400 mcg/kg Krom Histiditane ve 6mg/kg/gün biyotin ilave edilmiş standart diyetle beslenerek ve egzersiz uygulanmamıştır.

Grup 5 (Egzersiz): Bu gruptaki ratlar standart diyetle beslenerek ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz uygulanmıştır.

Grup 6 (Egzersiz+KromHistiditane): Bu gruptaki ratlar 400 mcg/kg KromHistiditane ilave edilmiş diyetle beslenerek ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz uygulanmıştır.

Grup 7 (Egzersiz+Biyotin): Bu gruptaki ratlar 6mg/kg/gün biyotin ilave edilmiş standart diyetle beslenerek ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz uygulanmıştır.

Grup 8 (Egzersiz+KromHistiditane+Biyotin): Bu gruptaki ratlar 400 mcg/kg Krom Histiditane ve 6mg/kg/gün biyotin ilave edilmiş standart diyetle beslenerek ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz uygulanmıştır.

Araştırmada: Dayanıklılık testi (süre), koşu öncesi ve 8 haftalık canlı ağırlıklar tespit edilmiştir. Serum biyokimya parametreleri Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalında bulunan Otoanalizörde (Samsung), serum, karaciğer PPAR- γ , IRS-1 ve NF-kB ekspresyonu düzeyleri aynı anabilim dalında bulunan RT-PCR (Qiagen) cihazında belirlenmiştir.

4.3.Örneklerin Alınması

Deneme sonunda, hayvanlar anestezi altında servikal dislokasyon yolu ile dekapite edilerek kan, karaciğer, kalp ve kas örnekleri alındı. Kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine (Standardplus & Medical Co.,Ltd., Almanya) alınarak soğutmalı santrifüjde (Universal 320R, Hettich, Almanya) 5000 rpm devir 4 °C’de 10 dakika santrifüj edilerek hayvanlara ait serum örnekleri elde edildi. Ayrıca kesilen hayvanlardan alınan dokular analiz edilinceye kadar derin dondurucuda (Hettich, Almanya) -80 °C’de muhafaza edildi.

4.4.Serum Biyokimya Analizleri

Serum High Density Lipoprotein HDL; Triglicerit TRIG;Aspartaminotransferaz AST, Glukoz GLU; Alaninaminotransferaz ALT, düzeyleri Worteks, Serum Tüpleri ve Eppendorf Research (Pipet) aracılığı ile Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalında bulunan (Samsung Labgeo PT10) marka cihaz ile analiz edildi.

4.5.İstatistiksel Analizler

Veriler, IBM SPSS (versiyon 22) paket programında ANOVA prosedürü kullanılarak değerlendirildi.Gruplar arası karşılaştırmalar *Tukey* Post Hoc testi ile analiz edildi. Veriler grup ortalamaları ve ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. Verilerde istatistiksel önemlilik, olasılık değerleri 0.05'den küçük olan değerler için anlamlı olarak tanımlandı.



5.BULGULAR

Kontrol:Standart diyet ile beslenen ve egzersiz uygulanmayan ratlar, Krom Histiditane : Sedentar ve 400 mcg/kg Krom Histiditane içeren diyetle beslenen ratlar; Biotin: Sedanter ve 6mg/kg/gün Biotin ilave edilmiş standart diyetle beslenen ratlar;Krom Histiditane + Biotin: Sedanter ve 400 mcg/kg Krom Histiditane ve 6mg/kg/gün Biotin ilave edilmiş standart diyet ile beslenen ratlar; Egzersiz: Standart diyet ile beslenen ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz uygulanan ratlar;Egzersiz + Krom Histiditane: 400 mcg/kg Krom Histiditane içeren diyetle beslenen ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz uygulanan ratlar; Egzersiz + Biotin: 6mg/kg/gün Biotin ilave edilmiş standart diyetle beslenen ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz uygulanan ratlar; Egzersiz + Krom Histiditane:+ Biotin: 400 mcg/kg Krom Histiditane + 6mg/kg/gün Biotin ilave edilmiş standart diyetle beslenen ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz uygulanan ratlar.

Tablo 1.Egzersiz uygulanan ratlarda krom histidinat ve biyotin serum HDL, TRİG, AST, GLU, ALT düzeylerine etkileri

Parametreler	Kontrol	CrHis	Biyotin	CrHis+Biyotin	Egzersiz	Egzersiz + CrHis	Egzersiz+ Biyotin	Egzersiz+ Biyotin+ CrHis	P <0,05
HDL, mg/dL	11.48±0.44 ^d	14.29±0.42 ^c	13.32±0.42 ^{cd}	15.86±0.63 ^c	15.29±0.78 ^c	18.14±0.55 ^b	16.14±0.59 ^c	22.71±1.43 ^a	0.0001
TRİGLİSERİT mg/dL	139.00±9.84 ^a	91.57±4.85 ^c	108.67±5.74 ^b	77.00±5.23 ^d	68.43±3.05 ^e	61.14±2.82 ^{ef}	65.71±6.28 ^e	51.71±4.45 ^g	0.0001
AST. U/L	245.67±44.12	240.71±16.38	239.00±20.12	237.29±17.02	239.71±15.48	243.71±19.67	242.43±11.29	236.43±21.01	ÖD
GLİKOZ mg/dL	121.50±3.53 ^a	110.71±1.67 ^b	118.67±1.48 ^a	106.86±1.03 ^c	112.29±2.67 ^b	97.71±1.95 ^d	109.29±1.51 ^b	93.57±1.25 ^e	0.001
ALT, U/L	102.00±3.39	100.71±4.32	103.17±7.12	104.57±4.45	106.29±5.36	103.14±2.76	105.29±4.55	103.29±3.90	ÖD

Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. (a-g) Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (P<0.05). ÖD: Önemli değil. CrHis: Krom histidinat; HDL: High Density Lipoprotein; TRİG:TrigliseritGLU: Glukoz ; AST: Aspartataminotransferaz; ALT: Alaninaminotransferaz

Tablo 1'e bakıldığında HDL parametresi bakımından kontrol grubunun değeri 11.48 ± 0.44 olarak, Krom histiditane takviye edilen grubun ortalaması 14.29 ± 0.42 olarak, Biotin takviye edilen grubun ortalaması 13.32 ± 0.42 olarak, krom histiditane ile birlikte biyotin takviye edilen grubun ortalaması 15.86 ± 0.63 olarak, sadece egzersiz uygulanan grubun ortalaması 15.29 ± 0.78 olarak, krom histiditane ile birlikte egzersiz uygulamasının ortalaması 18.14 ± 0.55 olarak, egzersiz ile birlikte biyotin takviye edilen grubun ortalaması 16.14 ± 0.59 olarak ve egzersiz ile birlikte biyotin ve krom histiditane takviye edilen grubun ortalaması 22.71 ± 1.43 olarak tespit edildiği görülmektedir. Elde edilen değerler doğrultusunda tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel farklılıklar tespit edilmiştir ($P < 0.05$).

TRİG parametresi açısından kontrol grubunun değeri 139.00 ± 9.84 olarak, Krom histiditane takviye edilen grubun değeri 91.57 ± 4.85 olarak, Biotin takviye edilen grubun değeri 108.67 ± 5.74 olarak, krom histiditane ile birlikte biyotin takviye edilen grubun değeri 77.00 ± 5.23 olarak, sadece egzersiz uygulanan grubun değeri 68.43 ± 3.05 olarak, krom histiditane ile birlikte egzersiz uygulamasının değeri 61.14 ± 2.82 olarak, egzersiz ile birlikte biyotin takviye edilen grubun değeri 65.71 ± 6.28 olarak ve egzersiz ile birlikte biyotin ve krom histiditane takviye edilen grubun değeri 51.71 ± 4.45 olarak tespit edildiği görülmektedir. Elde edilen bu verilerin sonucunda gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlemlenmiştir ($P < 0.05$).

AST parametresi incelendiğinde kontrol grubunun değeri 245.67 ± 44.12 olarak, Krom histiditane takviye edilen grubun değeri 240.71 ± 16.38 olarak, Biotin takviye edilen grubun değeri 239.00 ± 20.12 olarak, krom histiditane ile birlikte biyotin takviye edilen grubun değeri 237.00 ± 17.02 olarak, sadece egzersiz uygulanan

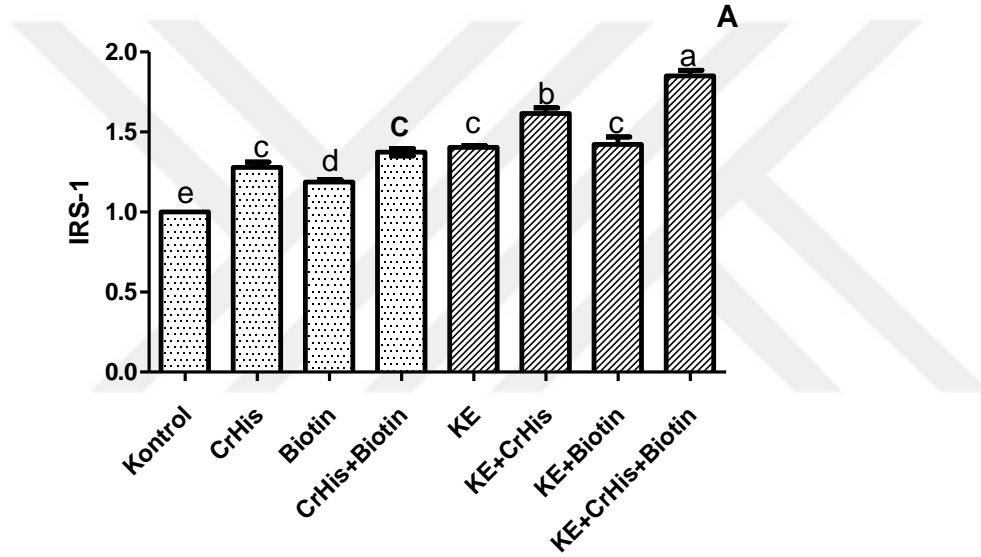
grubun değeri 239.71 ± 15.48 olarak, krom histiditane ile birlikte egzersizuygulamasının değeri 243.71 ± 19.67 olarak, egzersiz ile birlikte biyotin takviye edilen grubun değeri 242.43 ± 11.29 olarak ve egzersiz ile birlikte biyotin ve krom histiditane takviye edilen grubun değeri 236.43 ± 21.01 olarak tespit edildiği görülmektedir. Elde edilen tüm değerler karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel farklılık belirlenmemiştir ($P > 0.05$).

GLU parametresi açısından bakıldığında kontrol grubunun sonucu 121.50 ± 3.53 olarak, Krom histiditane takviye edilen grubun sonucu 110.71 ± 1.67 olarak, Biyotin takviye edilen grubun sonucu 118.67 ± 1.48 olarak, krom histiditane ile birlikte biyotin takviye edilen grubun sonucu 106.86 ± 1.03 olarak, sadece egzersiz uygulanan grubun sonucu 112.29 ± 2.67 olarak, krom histiditane ile birlikte egzersizuygulamasının sonucu 97.71 ± 1.95 olarak, egzersiz ile birlikte biyotin takviye edilen grubun sonucu 109.29 ± 1.51 olarak ve egzersiz ile birlikte biyotin ve krom histiditane takviye edilen grubun sonucu 93.57 ± 1.25 olarak tespit edildiği görülmektedir. Elde edilen sonuçlarabakıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel farklılık görülmüştür. ($P < 0.05$).

ALT parametresi analizi sonucunda kontrol grubunun değeri 102.00 ± 1.39 olarak, Krom histiditane takviye edilen grubun değeri 100.71 ± 4.32 olarak, Biyotin takviye edilen grubun değeri 103.17 ± 7.12 olarak, krom histiditane ile birlikte biyotin takviye edilen grubun değeri 104.57 ± 4.45 olarak, sadece egzersiz uygulanan grubun değeri 106.29 ± 2.36 olarak, krom histiditane ile birlikte egzersizuygulamasının değeri 103.14 ± 2.76 olarak, egzersiz ile birlikte biyotin takviye edilen grubun değeri 105.29 ± 2.55 olarak ve egzersiz ile birlikte biyotin ve krom histiditane takviye

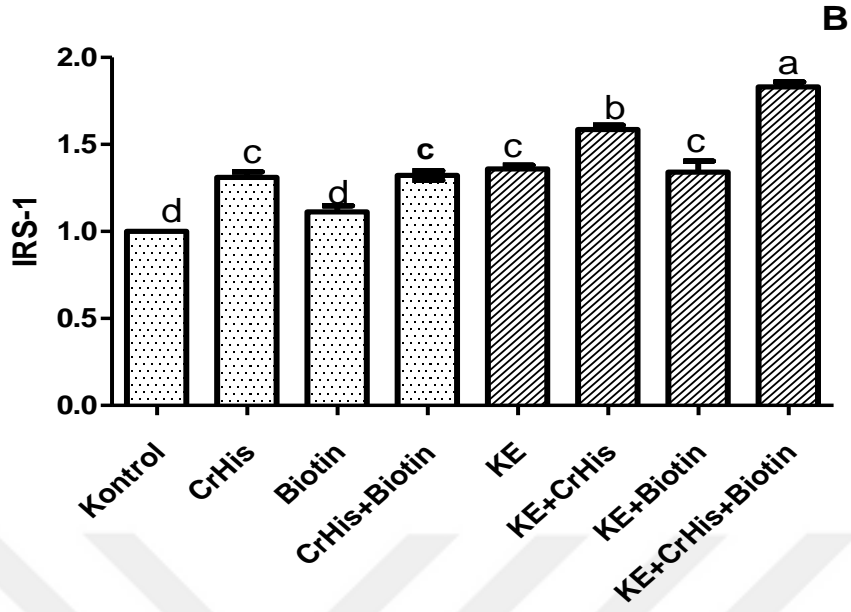
edilen grubun değeri 103.29 ± 3.90 olarak tespit edildiği görülmektedir. Elde edilen değerler gruplar arasında istatistiksel farklılığın olmadığını göstermiştir ($P > 0.05$).

Araştırmamızdaki grupların kas ve karaciğer dokularından elde edilen ekspresyon bulguları Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3, Şekil 4, Şekil 5 ve Şekil 6 da belirtilmektedir. RT-PCR' den elde ettiğimiz sonuçlara istinaden gruplar arasındaki kas ve karaciğer IRS-1, PPAR- γ , NFkB ekspresyonlarında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel açıdan önem arz etmektedir ($p < 0, 05$).



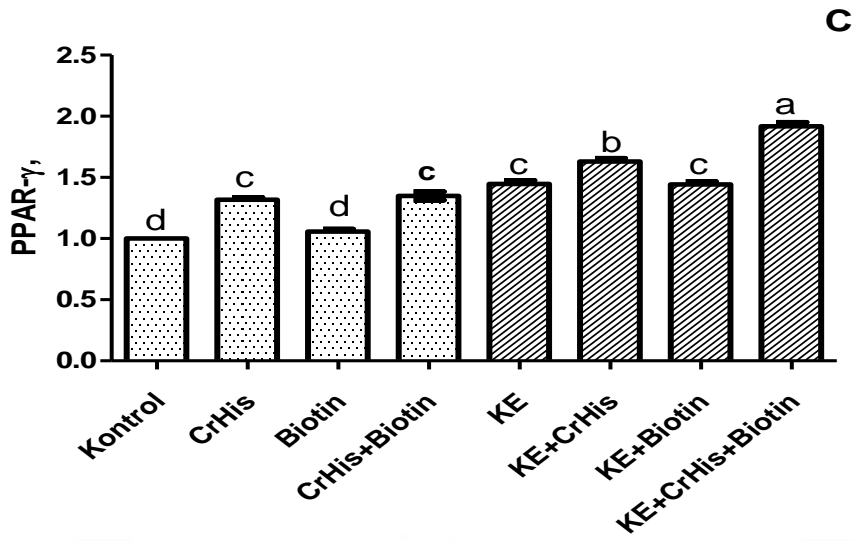
Şekil 1. Kas IRS-1 Ekspresyonu Grafiği

Şekil 1'deki grafik sonuçlarına bakıldığında, diğer grupların kontrol grubuna göre IRS-1 bakımından anlamlı değerlere sahip olduğu görülmektedir. En önemli değişikliğin ise egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grupta olduğu tespit edilmiştir. ($P < 0.05$).



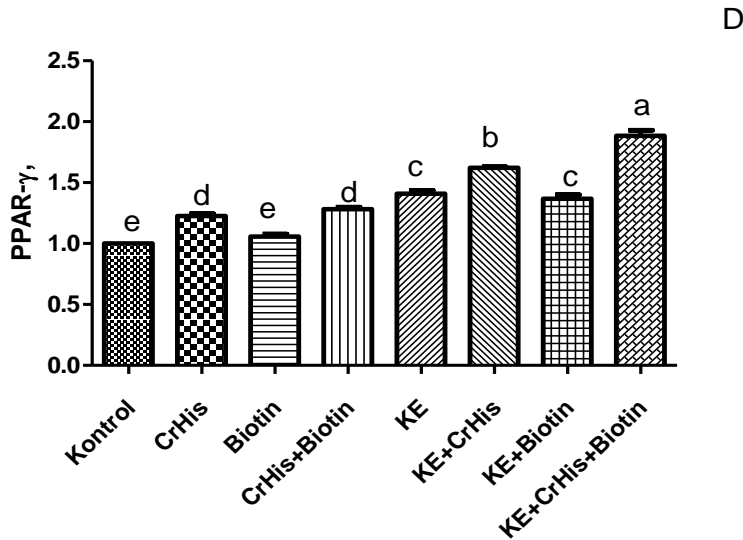
Şekil 2.Karaciğer IRS-1 Ekspresyonu Grafiği

Şekil 2'deki grafik sonuçları incelendiğinde, biyotin takviye edilen grup dışındaki diğer grupların kontrol grubuna göre IRS-1 bakımından anlamlı bir değere sahip olduğu görülmektedir. En etkili değişikliğin ise egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grupta olduğu, ardından en etkili değişikliğinegzersiz ile birliktekrom histiditane takviyesi yapılan grupta olduğu belirlenmiştir.($P<0.05$).



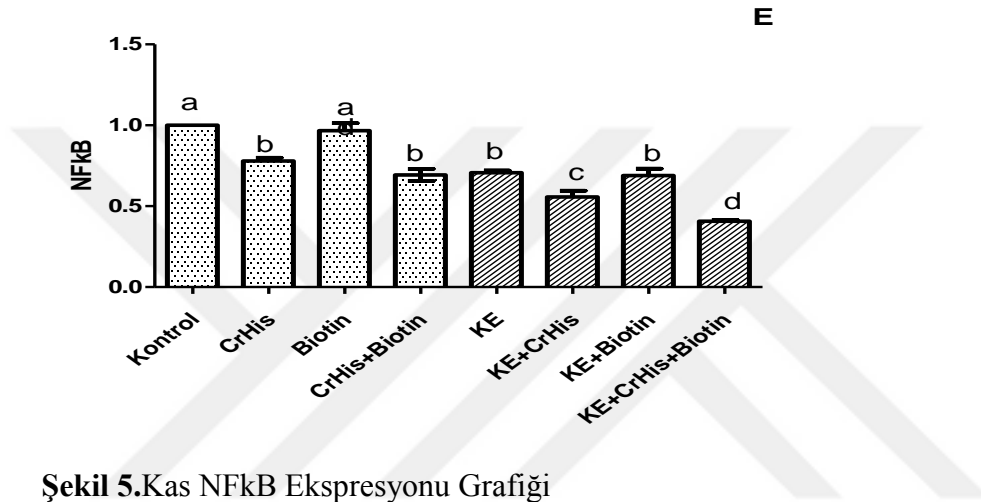
Şekil 3.Kas PPAR- γ Ekspresyonu Grafiği

Şekil 3'deki grafiğe bakıldığı zaman, biyotin takviye edilen grup hariç diğer grupların kontrol grubuna göre PPAR- γ bakımından önemli birdeğere sahip olduğu anlaşılmaktadır. En önemli değişikliğin ise egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grupta olduğu tespit edilmiştir. ($P < 0.05$).



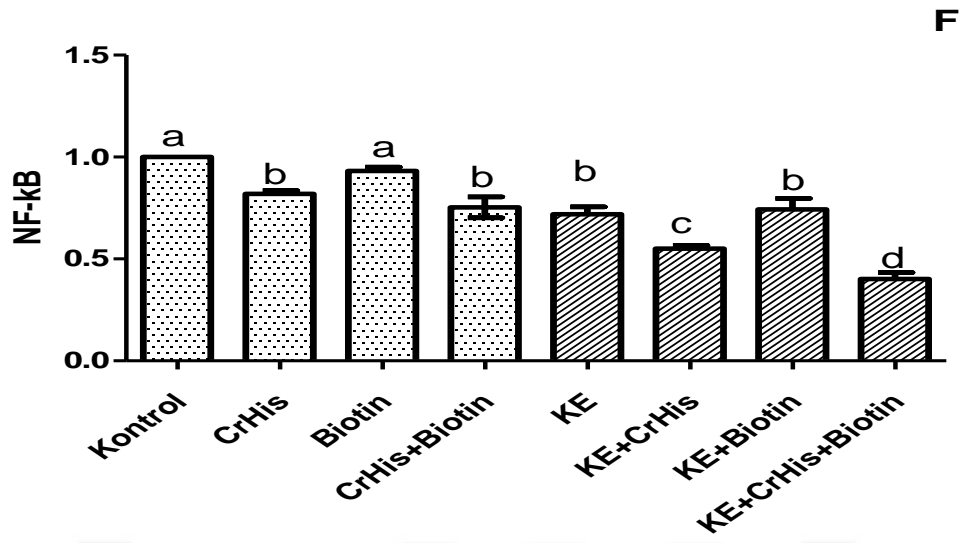
Şekil 4.Karaciğer PPAR- γ Ekspresyonu Grafiği

Şekil 4'ün grafik verilerinden anlaşıldığı gibi biyotin takviye edilen grubun kontrol grubuna göre anlamlı bir değişikliğe uğramadığı belirlenmiştir. Diğer grupların ise kontrol grubuna göre PPAR- γ bakımından anlamlı birdeğere sahip olduğu anlaşılmaktadır. En anlamlı değişikliğin ise egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grupta olduğu tespit edilmiştir. ($P<0.05$).



Şekil 5.Kas NFkB Ekspresyonu Grafiği

Şekil 5'in grafik sonuçları incelendiği zaman, kontrol grubu ile biyotin takviye edilen grubun benzer değerlerde olduğu ve en anlamlı değişikliğin ise egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grupta olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuç istatistiksel olarak önemlidir ($P<0.05$).



Şekil 6.Karaciğer NFkB Ekspresyonu Grafiği

Şekil 6'daki grafik sonuçları ele alındığında biyotin takviyesi yapılan grup hariç krom histiditane takviyesi yapılan grup, krom histiditanetakviyesi yapılan grup, egzersiz uygulanan grup ile egzersiz ile birlikte biyotin takviyesi yapılan grubunkontrol grubuna göre anlamlı bir değişikliğe sahip olduğu ve farklılık olan grupların kendi aralarında benzer seviyede oldukları gözlemlenmiştir. En anlamlı değişikliğin ise egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grupta olduğu belirlenmiştir. ($P < 0.05$).

6.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu araştırma tezinde; deneysel olarak egzersiz uygulanan ratlarda, krom histiditane ve biyotintakviyesinin karaciğer ve kas fonksiyonları (HDL, TRİG, AST, GLU, ALT,) düzeyleri karaciğer ve kas IRS-1, PPAR- γ ve NFkB ekspresyonları üzerine etkileri ortaya konmuştur. Çalışmada, egzersiz uygulanan ratlarda krom histidinat ve biyotinin serum HDL, TRİG, AST, GLU, ALT düzeylerinden (AST ve ALT) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (Tablo 1); (HDL, TRİG ve GLU) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 1)HDL parametresi açısından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösteren gruplar sırasıyla egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grup, krom histiditane ve egzersiz uygulanan grup, krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grup, sadece egzersiz uygulanan grup, krom histiditane takviyesi yapılan grup ve son olarak biyotin takviyesi yapılan grup olarak tespit edilmiştir. Egzersiz uygulanan grupların diğer gruplara göre anlamlı bir farklılık gösterdiği görülmektedir. Yapılan bir araştırmada egzersiz kan lipid seviyesinin düzenlenmesi, şeker hastalığı ve şişmanlık sorunlarının giderilmesinde önemli rol oynamaktadır. Aerobik egzersizler kan basıncını düşürmektedir. 40 mg/dl altındaki HDL seviyeleri koroner arter hastalığı için risk faktörüdür. Araştırmalar düzenli olarak yapılan egzersizin HDL kolesterol seviyelerini yükselttiğini böylece koroner arter hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Egzersiz sadece kalp hastalıklarında yararlı değildir. Sağlıklı kas, kemik ve eklemler için, kolon kanserinden korunmak için, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik hastalıkların önlenmesinde, inmelerin önlenmesinde de faydalıdır (87). Evans, krom destek tedavisinin, vücut kompozisyonu ve egzersiz üzerine etkilerini araştırmak için 2 çalışma yapmıştır: ilk

çalışmada; 40 gün boyunca 1.6mg/gün krom pikolinat tedavisi alan grubun, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında yağsız vücut kitlesinde (Lean Body Mass) (LBM) belirgin bir artış olduğu sonucuna varıldı. İkinci çalışmada; 6 hafta boyunca, haftada 4 defa, günde en az bir saat, alt ve üst ekstremiteleri içeren dirençli eğitim programına katılan 31 futbolcudan oluşan iki ayrı gruba plasebo ve 200 mcg/gün krom pikolinat verildi ve LBM'yi hesaplamada deri katlantısı ölçümlerinden elde edilen vücut yağ yüzdesi kullanıldı. Krom desteği alan grupta, 14 gün sonra LBM'de gelişme görüldü. Çalışma periyodu sonunda; krom ile tedavi edilen grupta, vücut yağında belirgin bir azalma olurken, LBM'de belirgin artış görüldü. Plasebo grupta belirgin değişiklik saptanmadı (85).

TRİG parametresine bakıldığında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösteren gruplar sırasıyla egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grup, krom histiditane ve egzersiz uygulanan grup, egzersiz ile birlikte biyotin uygulanan grup, sadece egzersiz uygulanan grup, krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grup, krom histiditane takviyesi yapılan grup ve son olarak biyotin takviyesi yapılan grup olarak belirlenmiştir. Egzersiz uygulanan grupların diğer gruplara göre TRİG düzeylerinde anlamlı bir farklılık gösterdiği görülmektedir. Araştırmalar, kan yağı yüksekliğinin farklı normları ve farklı seviyeleri vardır. Bu nedenle tedavi stratejileri de farklı olur. Ancak hepsinin ortak tarafı, iyi bir diyet programı uygulanması, egzersiz yapılmasıdır. Ancak bunlar kan yağlarını belirli bir seviyeye düşürebilir. Tedaviye ilaç eklendiğinde, tedavi desteklenmiş olur. En düşük dozda ilaçla takviye edilmiş, diyet ve egzersiz programı kolesterol trigliserit seviyelerini kısa sürede normal düzeye çekecektir.(88) Krom diyabetik ratlarda trigliserid ve total kolesterol seviyesini düşürmektedir. Çok

sayıdaki çalışmada diyabetik rat ve insanlarda krom desteğinin kan glukozu, Hb'niveinsülinihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (89).Çalışma sonuçları ile bizim yaptığımız çalışma sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

AST parametresi açısından incelendiğinde kontrol grubuna göre diğer grupların anlamlı bir farklılık göstermediği anlaşılmaktadır. GLU parametresi tarafından bakıldığında, kontrol grubuna göre diğer grupların göstermiş olduğu anlamlı farklılıklar sırasıyla egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grup, krom histiditane ve egzersiz uygulanan grup, krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grup, egzersiz ile birlikte biyotin uygulanan grup, krom histiditane takviyesi yapılan grup, sadece egzersiz uygulanan grup ve son olarak biyotin takviyesi yapılan grup olarak belirlenmiştir. Egzersiz uygulanan grupların diğer gruplara göre anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Araştırmalar, uzun süreli egzersizlerde insülin konsantrasyonunda önce bir yükselme daha sonra normale doğru bir düşüş tespit edilmiştir. Kandaki glukoz ve insülin konsantrasyonu arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bu nedenle egzersizin başlangıcındaki insülin salgılanmasındaki artış egzersizin başındaki kan glukoz seviyesinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır şeklinde açıklanmıştır (90).ALT parametresi açısından bakıldığında ise kontrol grubuna göre diğer grupların anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. Bu parametrelerden elde ettiğimiz değerler araştırmamızın sonucunu oluşturmaktadır. Araştırma sonucumuz egzersiz uygulanan grupların kontrol grubuna göre HDL-TRİG ve GLU parametreleri düzeylerinde anlamlı şekilde farklılık olduğu belirlenmiştir. Egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grubun kontrol grubuna göre HDL-TRİG ve GLU düzeylerine önemli derecede etki ettiği gözlemlenmiştir.

Kas ve karaciğer IRS-1, PPAR- γ , NFkB ekspresyonlarından elde edilen istatistiksel sonuçlar incelendiğinde Şekil 1’de kas IRS-1 ekspresyonu değerleri farklı harflerle belirtilmiş ve a harfi ile belirtilen egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grubunkontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.($P<0.05$). Şekil 2’de karaciğerIRS-1 ekspresyonu değerleri farklı harflerle belirtilmiş ve a harfi ile belirtilen egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grubunkontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Direnç antrenmanı IGF-I ve IRS-1 ilişkisi daha çok yaşa bağlı olarak çalışılmış ve yaşlı insanlarda yapılan kuvvet çalışmalarının bazılarında IGF-I ve IRS-1 serum seviyelerinde artış bulunmazken bazılarında artışlar gözlenmiştir (91). $P<0.05$). Şekil 3’e bakıldığında kas PPAR- γ ekspresyonu değerleri farklı harflerle belirtilmiş ve a harfi ile belirtilen egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grubunkontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Zhang ve arkadaşlarının egzersizin karaciğer üzerindeki hayati rolünün önemi amacı ile ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada egzersizin karaciğerde PPAR düzeyinde artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir (92). ($P<0.05$). Şekil 4 incelendiğinde karaciğer PPAR- γ ekspresyonu değerleri farklı harflerle belirtilmiş ve a harfi ile belirtilen egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grubunkontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.($P<0.05$). Lee ve arkadaşları diyet uyguladıkları ve yüzme egzersizi yaptırdıkları ratlarda PPAR- γ düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir (93).Şekil 5 incelendiğinde kas NFkB ekspresyonu değerleri farklı harflerle belirtilmiş ve a harfi ile belirtilen egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grubunkontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.($P<0.05$). Şekil 6’ya bakıldığında

karaciğer NFkB ekspresyonu değerleri a harfi ile belirtilen egzersiz ile birlikte krom histiditane ve biyotin takviyesi yapılan grubunkontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.($P<0.05$). (Tuzcu ve ark 2011) yaptığı çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda HO-1 indüksiyonu Nrf2 aracılı ile CrHis takviyesinin, en azından kısmen, obeziteye karşı koruyucu olduğu sonucuna ulaşmışlardır (86).Bu araştırma sonucu bizim araştırma sonucumuz ile benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak ,TRİG parametresi açısından bakıldığında kronik egzersiz + krom histiditane+ biyotin takviyesi TRİG düzeyini önemli bir şekilde azaltarak istatistiksel açıdan farklılık gözlemlenmiştir. GLU parametresi açısından bakıldığında kronik egzersiz + krom histiditane+ biyotin takviyesi GLU düzeyinde önemli bir azalma göstermiştir bu durum istatistiksel açıdan önemlidir. ALT VE AST parametresi açısından bakıldığında,ALT VE AST düzeyinde istatistiksel açıdan önemli bir farklılık gözlemlenmemiştir.HDL parametresi açısından bakıldığında biyotin takviyesinin HDL düzeyini düşürdüğü ve bu düşüşün istatistiksel açıdan önemli olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, kontrol grubundaki ratlarda CrHis tüketimi PPAR- γ , IRS-1 düzeylerini arttırarak ,NFkB düzeyini ise azaltarak etkisini göstermiştir. Egzersiz grubundaki ratlarda ise KE+CrHis+Biyotin takviyesinin PPAR- γ , IRS-1 düzeylerini arttırarak NFkB düzeyini azalttığını göstermiştir.

Egzersiz uygulaması ile birlikte Biyotin ve krom histiditane takviyesi kan yağları, glukoz düzeyi,PPAR- γ , IRS-1 ve NFkB üzerinde olumlu sonuçlartaya koyduğumuz çalışma sonuçlarından yola çıkarak, toplum sağlığı ve sporcu performansı üzerinde kullanılabilecek bir vitamin ve mineral desteği olabileceği düşüncesindeyiz.



7.KAYNAKLAR

1. Janssen J, Fortier A, Husson R, Ross R. Effects of an energy–restrictivedietorwithoutexercise on abdominalgfat, intermuscularfat, andmetabolic risk factors in obese women. DiabetesCare 2002; 25: 431-438.

2. Stubbs RJ, Sepp A, Hughes DA, Johnstone AM, King N. et. al. The effect of graded levels of exercise on energy intake and balance in free-living women. *International Journal of Obesity* 2002; 26: 866-869.
3. Marmy-Conus N, Fabris S, Protetto J, Hargreaves M, Preexercise glucose ingestion and glucose kinetics during exercise. *Journal of Applied Physiology* 1996; 81(2), 853-857.
4. Spendiff O, Campbell IG. Influence of glucose ingestion prior to prolonged exercise on selected responses of wheelchair athletes. *Adapted Physical Activity Quarterly* 2003; 20, 80-90.
5. Can S. Östrojenin Egzersize Bağlı Kas Hasarına Karşı Koruyucu Olup Olmadığının Araştırılması. Doktora Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, 2010
6. Toprak EK. Genç, Sağlıklı Erkek Bireylerde İlerleyici Direnç Egzersizlerinin Hemoreolojik Parametreler Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, (2010).
7. <http://www.tip2000.com/aktualite/spor.asp>. 05.05.2016.
8. Özer K. Fiziksel Uygunluk, 1. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2001: 61-194
9. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş. Egzersiz ve Egzersiz + Diyetin Kan Lipitleri Üzerine Etkisi. *Spor Araştırmaları Dergisi*, 2000;4: 33-46
10. Yıldız SA. Aerobik ve Anaerobik Kapasitenin Anlamı Nedir?. *Solunum Dergisi*, İstanbul, 2012; 14:1-8
11. Özer, K. (2001). Fiziksel Uygunluk. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım
12. Zorba, E. (1999). Herkes İçin Spor ve Fiziksel Uygunluk, Meyir Matbaacılık, Ankara.
13. Gürsoy Ş. Düzenli Spor Yapan Öğrenci Gruplarında Egzersizin Total Antioksidan Kapasite ve Serum Lipit Profili Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
14. Jonathan M, Euan A. A perspective on exercise, lactate, and the anaerobic threshold. *Chest* 1997;111:787-795.
15. Henry RJ. *Clinical Chemistry: Principles and Techniques* Harper and Row, New-York, 1968

16. Açıkkada Ç, Ergen E. Bilim ve Spor Ankara: Büro-Tek Matbaacılık, 1990:2-17.
17. Tharp GA, Newhouse RK, Uffelmann L, Thorland WG, Johnson GO. Comparison Of Sprint And Run Time With Performance On The Wingate Anaerobic Test. Res. Q. Exerc.Sport. 56, 1985:73-76.
18. <http://www.itusozluk.com/goster.php/anaerobik+egzersiz>. 05.05.2010.
19. Vos N, Singh N, Ross D, Stavrinou T. Optimal Load for Increasing Muscle During Explosive Resistance in older Adults. The Journals of Gerontology, 60 A(5). 638-647. 2005
20. <http://tahlil.com/enine-boyuna-egzersiz> 14.12.2015
21. Goldfarb, A.H, McIntosh, M.K., Bayer, B.T., Fatouros, J., “Vitamin E Effects On Indexes Of Lipid Peroxidation in Muscle From DHEA-Treated And Exercised Rats”. J. Appl. Physiol, 76: 1635, 1994
22. Gönenç, S.M., Açıkgöz, O., Türkmen, S., Kandemir, F., Özgönül, H., “Dört haftalık Yüzme Eğitim Kursunun Çocuklarda Vücut Kompozisyonuna ve Solunum Parametrelerine Etkisi”, Spor Hekimliği Dergisi, Vol:31, (1), s.27-35, Mart 1996
23. Cheeseman, K.H., Slater, T.F., “An Introduction to Free Radical Biochemistry”, Brit. Med. Bull, 49(3), 481-493, 1993
24. Alessio, H.M., Goldfarb, A.H., “Lipid Peroxidation and Scavenger Enzymes During Exercise. Adaptive Response to Training”, J. Appl. Physiol. 64, 4, 1333-1336, 1988
25. Gönenç, S., Açıkgöz, O., “Akut Egzersizin Lipid Peroksidasyon Düzeylerine Etkisi”, Spor Hekimliği Dergisi, Vol:32, s.155-160, 1997
26. Marzatico, F., Veerk., “Blood Free Radical Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation Following Long-Distance and Lactacid Performance in Highly Trained Aerobic and Sprint Athletes”, J. Sports Med Phys Fitness 37: 235-239, 1997
27. Sahlin, K., Ekberg, K., Cizinsky, S., “Changes in Plasma Hypoxanthine and Free Radical Markers During Exercise in Man”, Acta Physiol. Scand. 142, 275-281, 1991
28. Lovlin, R., Cottle, W., Pyke, I., Kavanagh, M., Belcastro, A.N., “Are Indices Of Free Radical Damage Related To Exercise Intensity”, Eur J. Appl Physiol 56: 313-316, 1987

29. Alessio, H.M., Hagerman, A.E., Fulkerson, B.K., Ambrose, J., Rice, R.E., Wiley, R.L., "Generation of Reactive Oxygen Species After Exhaustive Aerobic and Isometric Exercise", *Med Sci. Sports Exerc.*, Vol. 32 No.9, pp.1576-1581, 2000
30. Leaf, D.A., ve ark., "The effect of Exercise Intensity on Lipid Peroxidation", *Med. Sci. Sports Exerc.* Vol. 29, No.8, pp.1106-1109, 1997
31. Grisham, M.B., *Reactive Metabolites of Oxygen and Nitrogen in Biology and Medicine.*, RG Landes Comp. Pp.5-28, Austin /Georgetown, 1992
32. Somani SM, Frank S, Rybak LP. Responses of antioxidant system to acute and trained exercise in rat heart subcellular fractions. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995a;51:627-34.
33. Şinoforoğlu T. Akut ve Düzenli Antrenmanın Hentbolcularda Oksidatif Stres Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, 2007.
34. Günay M, Şıktar E, Yazıcı M. *Egzersiz ve Kalp.* Gazi Kitabevi. Ankara, 2008.
35. Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ. *Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü.* 2. Baskı. Gazi Kitabevi. Ankara, 2010.
36. Şentürk A. Hentbolcularda Müsabaka Öncesi ve Sonrası Bazı Biyokimyasal Değişkenlerin Araştırılması. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, 2008.
37. Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1067:425-35.
38. Navarro A, Gomez C, López-Cepero JM, Boveris A. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286:505-11.
39. Ravi Kiran T, Subramanyam MV, Prathima S, Asha Devi S. Blood lipid profile and myocardial superoxide dismutase in swim-trained young and middle-aged rats: comparison between left and right ventricular adaptation to oxidative stress. *J Comp Physiol [B].* 2006;176:749-62.

40. Coskun S, Gonul B, Guzel NA, Balabanli B. The effects of vitamin C supplementation on oxidative stress and antioxidant content in the brains of chronically exercised rats. *Mol Cell Biochem.* 2005;280:135-8.
41. Güneş Z. "SPOR VE BESLENME" Antrenör ve Sporcu El Kitabı Nobel Yayınları
42. Karakaş ES. Sporcu Sağlığı. Alp Reklam Yayınevi, Kayseri, 1987; 30-44.
43. Becquer, T., Quantin, C., Sicot, M., Boudot, J.P., (2003). Chromium availability in ultramafic soils from New Caledonia. *The Science of the Total Environment* 301, 251-261.
44. Clarkson PM. Effects of exercise on chromium levels: is supplementation required. *Sports Med.*, 1997; 23: 341-349.
45. Clarkson PM and Haymes EM. Trace mineral requirements for athletes. *Int. J. Sport Nutr.*, 1994; 4:104-119.
46. Anderson RA, Polansky MM and Bryden NA. Strenuous running: acute effects on chromium, copper, zinc, and selected clinical variables in urine and serum of male runners. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1984; 6: 327-336.
47. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM and Deuster PA. Exercise effects on chromium excretion of trained and untrained men consuming a constant diet. *J. Appl. Physiol.*, 1988; 64: 249-252.
48. Anderson RA. New insights on the trace elements, chromium, copper and zinc, and exercise. *Med. Sport Sci.*, 1991; 32: 38-58
49. Champe PC, Harvey RA. Lippincott's Illustrated Reviews seriesinden Biyokimya. 2. Baskı. Çeviri ed: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1997
50. Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 548-555., Cooperman JM, Lopez R. The role of histidine in the anemia of folate deficiency. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227: 998-1000.
51. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA. Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidine complexes by humans. *Biol Trace Elem Res* 2004; 101: 211-218.
52. Özer, N.K., Vitaminler ve mineraller, "İnsan biyokimyası" (Ed. T. Onat, K. Emerk, ve E.Y. Sözmen)'nda, Palme Yayıncılık, Ankara, s.513-538, 2002.
53. Grassl, S.M., Human placental brush-border membrane Na⁺-biotin cotransport, *J. Biol. Chem.*, 267, 17760-17765, 1992.

54. Luo, S., Kansara, V.S., Zhu, X., Mandava, N.K., Pal, D., Mitra, A.K., Functional characterization of sodium-dependent multivitamin transporter in MDCK-MDR1 cells and its utilization as a target for drug delivery, *Mol. Pharm.*,3(3), 329-339, 2006.
55. Grassl, S.M., Human placental brush-border membrane Na⁺-pantothenate cotransport, *J. Biol. Chem.*,267, 22902-22906, 1992.
56. Grafe, F., Wohlrab, W., Neubert, R.H., Brandsch, M., Transport of biotin in human keratinocytes, *J. Invest. Dermatol.*,120, 428-433, 2003.
57. Zempleni, J., Mock, D.M., Uptake and metabolism of biotin by human peripheral blood mononuclear cells, *Am. J. Physiol.*,275, C382-C388, 1998.
58. Said, H.M., Ortiz, A., McCloud, A., Dyer, D., Moyer, M.P., Rubin, S., Biotin uptake by human colonic epithelial NCM460 cells: a carrier-mediated process shared with pantothenic acid, *Am. J. Physiol.*,275, C1365-C1371, 1998.
59. Prasad, P.D., Wang, H., Kekuda, R., Fujita, T., Fei, Y., Devoe, L.D., Leibach, F.H., Ganapathy, V., Cloning and functional expression of a cDNA encoding a mammalian sodium-dependent vitamin transporter mediating the uptake of pantothenate, biotin, and lipoate, *J. Biol. Chem.*,273, 7501-7506, 1998.
60. Ramanathan, S., Pooyan, S., Stein, S., Prasad, P.D., Wang, J., Leibowitz, M.J., Ganapathy, V., Sinko, P.J., Targeting the sodium-dependent multivitamin transporter (SMVT) for improving the oral absorption properties of a retro-inverso tat nanopeptide, *Pharm. Res.*,18(7), 950-956, 2001.
61. Minko, T., Paranjpe, P.V., Qiu, B., Laloo, A., Won, R., Stein, S., Sinko, P.J., Enhancing the anticancer efficacy of camptothecin using biotinylated poly(ethyleneglycol) conjugates in sensitive and multidrug-resistant human ovarian carcinoma cells, *Cancer Chemother. Pharmacol.*,50, 143-150, 2002.
62. Walker, J.R., Altman, E., Biotinylation facilitates the uptake of large peptides by *Escherichia coli* and other gram-negative bacteria, *Appl. Environ. Microbiol.*,71, 1850-1855, 2005.
63. McMahon, R.J. 2002 - Ramanathan, S., Pooyan, S., Stein, S., Prasad, P.D., Wang, J., Leibowitz, M.J., Ganapathy, V., Sinko, P.J. 2001
64. Grassl, S.M., 1992- Luo, S., Kansara, V.S., Zhu, X., Mandava, N.K., Pal, D., Mitra, A.K.,

65. Prof. Dr. Gülgün Ersoy Dr. Dyt. Aylin Hasbay Büyükkaragöz Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Şubat - 2008 ANKARA 2012 ANKARA
66. Prof. Dr. Gülgün Ersoy Dr. Dyt. Aylin Hasbay Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Şubat - 2008 ANKARA,s; 16
67. New York, A. (1991)Glucoseandglucosecontainingsyrup, Ullmann's Encyclopedia of IndustrialChemistry, VCH Publishers, 12: 457-475.
68. [http://www.hbogm.meb.gov.tr/Karbonhidratların özellikleri](http://www.hbogm.meb.gov.tr/Karbonhidratların_özellikleri) 2 Haziran 2016
69. Alegret, S.,Dominguez, C., Munoz, J., (1997)Glucosebiosensorsbased on a reagentlessgraphite-epoxyscreen-printablebiocomposit, SensorsandActuators B, 45: 55-62.
70. Sljukia, B.,Banks, C.E., Salter, C., Crossiey, A., (1995)Electrochemicalallpolymerizedcomposites of multiwalledcarbonnanotubesandpoly (vinylferrocene) andtheiruse as modifiedelectrode, Application toglucosesensing, Analyst, 131: 670-677.
71. T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, and S. Shinkai, (1994) A glucose – selectivemolecularfluorescencesenso, Angew, Chem. Int. Ed.,33, 2207-2209.
72. W. Yang, H. He, D. G. Drueckhammer, (2001)Computer-guideddesign in molecularrecognition: Design andsynthesis of a glucopyranosereceptor, Angew. Chem. Int. Ed.,40, 1714-1718 24. Spichiger-Keller, U.E. (1998), Chemicalsensorsandbiosensorsformedicalandbiologicalapplications, VerlagChemie, Weinheim, 455
73. Lin KY, Ito A, Asagami S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP. Impairednitricoxidesynthasepathway in diabetesmellitus. Circulation. 2002;106:987-92.
74. Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ. Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü. 3. Baskı, Gazi Kitapevi, Ankara, 2013.
75. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZVU. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: ameta-analysis of randomized controlled trials. J Womens Health (Larchmt), 2004;13:114864.
76. Özer K, Fiziksel Uygunluk. 3.Baskı, Ankara, Nobel yayınları, 2010; 10-239.
77. Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, Yagi T, Sakura H, Hayakawa T, Terauchi Y, Ueki K, Kaburagi Y, Satoh S (1994) Insulinresistanceandgrowthretardation in micelackinginsulinreceptor substrate-1, Nature (London) 372, 182-186

78. Rondinone CM, Wang LM, Lonnroth P, Wesslau C, Pierce JH, Smith U (1997) Insulin receptor substrate (IRS)1 is reduced and IRS-2 is the main docking protein for phosphatidylinositol 3-kinase in adipocytes from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Proc Natl Acad Sci, USA*, 94, 4171-4175
79. Grassl, S.M., Human placental brush-border membrane Na⁺ -pantothenate cotransport, *J. Biol. Chem.*, 267, 22902-22906, 1992.
80. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA. Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidinate complexes by humans. *Biol Trace Elem Res* 2004; 101: 211-218.
81. Cooperman JM, Lopez R. The role of histidine in the anemia of folate deficiency. *Exp Biol Med* (Maywood) 2002; 227: 998-1000.
82. Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A, Olszanecka A, Bodzioch M, Kawecka-Jaszcz K. Theselected pathophysiological aspects of PPARs activation. *J Physiol Pharmacol*. 2005 Jun; 56(2):149-62.
83. Gurnell M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the regulation of adipocyte function: lessons from human genetic studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec; 19(4):501-23.
84. Leff T, Mathews ST, Camp HS. Review: peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and its role in the development and treatment of diabetes. *Exp Diabetes Res*. 2004 Apr-Jun; 5(2):99-109.
85. Evans GW. The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans. *Int. J. Biosocial Med. Res.*, 1989; 11: 163-18
86. Tuzcu, M., Şahin, N., Orhan, C, Ağca, CA, Akdemir, F., Tuzcu, Z., ... Şahin, K. (2011). Sıçanlarda yüksek yağlı diyet kaynaklı obezite üzerine krom histiditane etkisi. *Beslenme ve Metabolizma*, 8, 28. <http://doi.org/10.1186/1743-7075-8-28>
87. <https://zayiflamadiyet.wordpress.com/category/egzersiz/page/2/> (10.06.2016)
88. <http://www.kolesterol.gen.tr/kolesterol-triglicerid.html> (11.06.2016)
89. Sushil K. Jain, Justin L. Rains, Jennifer L. Croad Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF- α , IL-6, CRP, glycated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats *Free Radical Biology & Medicine*. 2007; 43: 1124–1131.

90. Cochran, B, Marbach, E.P., Poucher, P., et al (1985) Effect of exercise on insulin binding to human muscle. *Am. J. Physiol.* Pp.248:E 403-E408)
91. Parkhouse WS. Effect of aging on hepatic IGF-I signaling. *Mechanism Aging Dev* 2002;123:603-12.)
92. Zhang S, Liu Y, Li Q, Dong X, Hu H, Hu R, Li Y. (2011). Exercise improved rat metabolism by raising PPAR- α . *International journal of sports medicine* 32 (8): 568-573.
93. Lee SS, Seo H, Ryu S, Kwon TD. (2015). The effect of swimming exercise and powdered-*Salicornia herbacea* L. ingestion on glucose metabolism in STZ-induced diabetic rats. *Journal of exercise nutrition & biochemistry* 19 (3): 235.



8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR NO	ÖZÜ
12.02.2014	2014/5	50	Doç. Dr. Vedat ÇINAR

KARAR

"Egzersiz uygulanan ratlarda biotin ve krom histidinatın glukoz metabolizması PPAR- γ , IRS-1 ve NF- κ B ekspresyonu üzerine etkileri" başlıklı araştırma projenizde kullanılacağı 56 Adet Wistar Albino Rat hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacıların bu projenin "Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" hükümleri yönünden uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

1. Doç. Dr. Vedat ÇINAR
2. Mine TURGUT
3. Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU

GÖREVİ	ADI SOYADI	BÖLÜMÜ	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Yesari ERÖKSÜZ	Veteriner Fakültesi	
Üye	Prof. Dr. Murat ÖGETÖRK	Tıp Fakültesi	
Üye	Doç. Dr. Sinan CANPOLAT	Veteriner Hekim	
Üye	Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ	Tıp Fakültesi	
Üye	Doç. Dr. Mehmet Kaya ÖZER	Tıp Fakültesi	
Üye	Doç. Dr. Gülsüm ÖKSÜZTEPE	Veteriner Fakültesi	
Üye	Doç. Dr. Gaffari TÜRK	Veteriner Fakültesi	
Üye	Şahin KARA	Sivil Üye	
Üye	Murat DAĞHAN	Sivil Üye	

9.ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Elazığ'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini burada tamamladı. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği bölümünü kazandı.2004-2012 yılları arasında lisanslı olarak Badminton oynadı.

.2012 yılındaBeden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümünden mezun oldu.2013 yılında FıratÜniversitesiSağlık Bilimleri Enstitüsü'nde yüksek lisansa başladı.2014 yılında Bartın ÜniversitesiBeden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu'na araştırma görevlisi olup, halen devam etmektedir.