

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



KRONİK EGZERSİZ UYGULANAN RATLARDA
KROM PİKOLİNATIN KARACİĞER
METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİ

DOKTORA TEZİ

Kubilay ŞENBAKAR

2019

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Yüksel SAVUCU

Beden Eğitimi Ve Spor Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak

kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ragıp PALA

Prof. Dr. Kazım ŞAHİN

Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

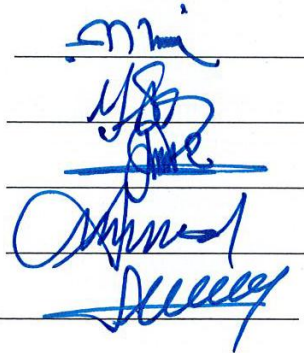
Prof.Dr.Sinan ÇALIK

Prof.Dr.Yüksel SAVUCU

Doç.Dr.Ragıp PALA

Doç.Dr. Kürşat Yusuf AYTAÇ

Dr.Öğr.Ü. Fatih MURATHAN





ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Kubilay ŞENBAKAR

13/09/2019

İmza

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ragıp Pala', written over a light blue grid background.

Doç. Dr. Ragıp PALA

Danışman

Beden Eğitimi Spor Anabilim Dalı

ELAZIĞ

TEŞEKKÜR

Doktoratez dönemindeki yardımlarından dolayı danışman hocalarım Doç. Dr. Ragıp PALA ve Prof. Dr. Kazım ŞAHİN'e teşekkür ederim. Çalışmanın her aşamasında yol gösteren ve bilgilerini paylaşan Prof. Dr. Vedat ÇINAR, Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN, Doç. Dr. Mehmet TUZCU, Doç. Dr. Cemal ORHAN, Dr. Füsün ERTEN, Mehmet Akif SARI ve Beşir ER'e teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	II
ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ	IX
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1. Krom Pikolinat	6
3.2. Egzersiz	5
3.2.1. Aerobik Egzersiz	6
3.2.2. Anaerobik Egzersiz	6
3.3. Egzersiz Sırasında Kullanılan Enerji Sistemleri	7
3.3.1. Enerji Üretim Metabolizması	7
3.3.2. Aerobik Enerji Metabolizması	7
3.3.3. Anaerobik Enerji Sistemi	11
3.3.3.1. ATP-CP Fosfojen Enerji sistemi	9
3.3.3.2. Laktik Enerji Sistemi	13
3.4. Egzersizin Vücuttaki Etkileri	13
3.4.1. Egzersizin Kas Üzerine Etkisi	14
3.4.2. Egzersizin Kalp ve Dolaşım Sistemine Etkisi	12
3.4.3. Egzersizin Solunum Üzerine Etkisi	15
3.5. Karaciğerin Anatomi ve Fizyolojisi	16
3.5.1. Karaciğer Anatomisi	14
3.5.2. Vasküler Anatomi	17
3.5.3. Karaciğer Fizyolojisi	18
3.5.4. Karaciğerin Görevleri	18
3.5.4.1. Kanın Filtrasyonu ve Depolanması.	18
3.5.4.2. Karaciğerin Metabolik İşlevleri	21

3.5.4.3. Karbonhidrat Metabolizması	22
3.5.4.4. Yağ Metabolizması	20
3.5.4.5. Protein Metabolizması	23
3.6. Egzersiz ve Kan	23
3.7. Glikoz	27
3.8. Aspartat Aminotransferaz (AST)	25
3.9. Alanin Aminotransferaz (ALT)	26
3.10. Bilirubin	27
3.11. Glikojen	27
3.12. Laktat	28
3.13. Glikojen-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD)	30
3.14. IRS-1	31
3.15. PPAR- γ	32
3.16. Sirtuinler (SIRT-1)	33
3.17. Amaç	39
4. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4.1. Hayvan Materyali	37
4.2. Araştırma Grupları	37
4.3. Örneklerin Alınması	41
4.4. Biyokimya Analizleri	38
4.5. Western Blot Analizleri	38
4.6. İstatistiksel Analizler	39
5. BULGULAR	40
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER	57
9. ÖZGEÇMİŞ	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Egzersiz ve Krom Pikolinatın Serum Glikoz, ALT, AST, Bilurubin, Karaciğer Glikojen, Laktat Üzerine Etkisi	41
-----------------	---	----



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Egzersiz yaptırılan ratlarda Western Blot analizleri

43



KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	: Adenozin Difosfat
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMP	: Adenozin Monofosfat
AMP	: Aktive Protein Kinaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
C	: Creatin
Ca	: Kalsiyum
CO₂	: Karbondioksit
CoA	: Asetil ko-Enzim A
CP	: Creatin Fosfat
Cr	: Krom
CrPik	: Krom Pikolinat
E	: Egzersiz
G6PD	: Glikojen-6-Fosfat Dehidrojenaz
GLUT4	:Glikoz Taşıyıcı Protein Tip 4
GTF	:Glikoz Tolerans Faktörü
H₂O	: Su
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IR	: İnsülin Reseptörü
IRS-1	: İnsülin Reseptör Substrat
KE	: Kronik Egzersiz
LAT	: Laktik Asit Toleransı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MaxVO2	: 1Dakikalık Maksimum Oksijen Miktarı.
Mrna	: Mesajcı Ribo Nükleik Asit
NEFA	: Esterleştirilmemiş Yağ Asitleri
NO	: Nitrik Oksit
O2	: Oksijen
P	: Fosfat
PCr	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PI3-kinaz	: Fosfatidil İnositol 3 Kinaz
Pi	: İnorganik Fosfat
PPAR-α	: Peroksizom Proliferatör – Aktive Reseptör Alfa
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferatör - Aktive Reseptör Gamma
SIRT-1	: Sirtuin 1 Geni

1. ÖZET

Bu çalışmada, kronik egzersiz uygulanan ratlarda, krom pikolinatın (CrPik) serum glikoz, AST, ALT ve bilirubin seviyeleri ile karaciğer glikojen, laktat, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, IRS-1, PPAR- γ ve SIRT-1 ekspresyon düzeyleri üzerine etkileri incelendi. Araştırma materyalini, 28 erkek Wistar albino rat (8 haftalık) oluşturdu ve ratlar dört gruba ayrıldı: 1) Kontrol, 2) Krom Pikolinat, 3) Kronik Egzersiz, 4) Kronik Egzersiz+Krom pikolinat. Ratlar, 6 hafta boyunca 400 μ g elemental Cr/kg içeren standart diyet ile beslendi. Ratlara, 6 hafta boyunca haftada 5 gün günde 30 dakikadan oluşan koşu bandı egzersiz programı yaptırıldı. Kronik egzersiz uygulanan ve krom pikolinat verilen ratlarda, serum glikoz ve karaciğer glikojen düzeylerinin düştüğü tespit edildi ($P<0.05$). Ancak, kronik egzersiz uygulanan ve krom pikolinat ilavesinin serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeyleri üzerine etkilerinin olmadığı belirlendi ($P>0.05$), Karaciğer laktat düzeyleri kronik egzersizde artarken, krom pikolinat takviyesiyle düşmüştür ($P<0.05$). Kronik egzersiz ve krom pikolinat verilen ratlarda karaciğer G6PD, IRS-1, PPAR- γ ve SIRT-1 düzeylerinde artış görüldü ($P<0.05$). Bu proteinlerin en yüksek düzeyleri, kronik egzersiz ve krom pikolinatın birlikte uygulandığı grupta tespit edildi. Sonuç olarak, kronik egzersiz ve krom pikolinat sinerjik bir etki göstererek, G6PD, IRS-1, PPAR- γ ve SIRT-1 karaciğer ekspresyon düzeylerini artırabilmektedir. Bu da CrPik ve kronik egzersizin karaciğer metabolizması üzerine olumlu etkileri ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Krom Pikolinat, SIRT-1, Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, Glukokinaz

2. ABSTRACT

THE EFFECTS OF CHROMIUM PICOLINATE ON LIVER METABOLISM IN CHRONIC EXERCISE INDUCED RATS

In this study, the effects of chromium picolinate (CrPic) on serum glucose, AST, ALT and bilirubin levels and liver glycogen, lactate, glucose-6-phosphate dehydrogenase, IRS-1, PPAR- γ , and SIRT-1 levels have been investigated in rats. Twenty-eight male Wistar albino rats (8 weeks old) were divided into four groups: 1) Control, 2) Chromium Picolinate, 3) Chronic exercise, 4) Chronic exercise plus Chromium picolinate. These rats were fed with basal diet containing 400 μ g elemental Cr/kg. Rats were subjected to treadmill exercises for 30 mins/day and 5 days/week for 6 weeks. It was observed that serum glucose and liver glycogen levels were decreased in rats who were subjected to chronic exercise and fed with chromium picolinate ($P < 0.05$). However, it was also found that there was no effect of supplementation of CrPic and chronic exercise on serum AST, ALT and bilirubin levels ($P > 0.05$). While liver lactate levels increased with chronic exercise, it has been decreased with chromium picolinate supplementation. Elevated liver G6PD, IRS-1, PPAR- γ and SIRT-1 expression levels were observed in rats subjected to chronic exercise and chromium picolinate supplementation ($P < 0.05$). The highest expression levels were observed in the group in which chronic exercise and chromium picolinate were applied together. In conclusion, chronic exercise and chromium picolinate can have a synergistic effect and increase G6PD, IRS-1, PPAR- γ and SIRT-1 liver expression levels. And this may be associated with positive effects of chronic exercise and chromium picolinate on liver metabolism.

Keywords: Exercise, Chromium Picolinate, Glucose-6-phosphate dehydrogenase, Glucokinase.

3. GİRİŞ

Egzersiz vücut kitle indeksi ile yakından ilişkilidir. Kilo kaybı ve egzersiz sıklığı ile vücut yağ kütlesi arasında pozitif bir ilişki vardır (1). Enerji tüketiminin, vücut ağırlığının ve yağ dokusu kaybının, egzersiz ve enerjisi kısıtlanmış diyet ile arttığı gösterilmiştir (2). Yağ kaybını sağlamak için egzersiz programlarına en az 8 hafta devam edilmelidir. Kalıcılığını sağlamak için egzersiz yaşam boyunca sürdürülmelidir (3). Egzersiz sırasında kasların artan glikojen ihtiyacını karşılamak için glikoz üretimi artırılır (4). Egzersizin yoğunluğu arttıkça, karbonhidratlar ana enerji kaynağı haline gelir ve kaslar daha etkili bir enerji kaynağı olan glikojene eğilim gösterir (5). Glikoz konsantrasyonu kaslarda glikoz kullanımı'nın ve karaciğerde glikoz üretiminin bir göstergesidir. Kastaki glikojen miktarı, maksimum kapasitede egzersiz için yaklaşık bir saat enerji sağlayabilir. Kas glikojeni tükendiğinde, kan şekerini normalleştirmek için pankreastan glukagon salgılanır. Böylece, karaciğer glikojeni glikoza dönüşür (6). Karaciğerde, glikojen granüllerde depolanır. Normal bir yetişkin insanda, karbonhidratların yutulmasından sonra, karaciğerde, karaciğer ağırlığının yaklaşık % 4'ünde glikojen depolanır (7). Karaciğer glikojeni tükendiğinde, kan şekeri seviyesinin düşmesi nedeniyle egzersiz kapasitesi azalır (8). Egzersizden sonra, karaciğer glikojeni ilave glikoneogenez ve karaciğerden glikoz çıktısını azaltarak telafi edilir. İnsülin seviyeleri, özellikle hepatik portal kanda hızla artar. Karaciğere giren insülin muhtemelen glikojen depolanmasına neden olur. Krom; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında rol oynayan temel bir mineraldir ve büyüme ve normal metabolizma için gereklidir. Kan şekeri ve kolesterol seviyelerini normal seviyelerde tutmaya yardımcı olur (9, 10). Protein sentezini hızlandırır ve metabolizmayı düzenler. Krom, vücutta karbonhidrat metabolizmasını ve glikoz

dengeğini insülin hormonu ile düzenleyen Glikoz Tolerans Faktörü (GTF) olarak adlandırılan kompleksin bir elemanıdır (10, 11). Krom ayrıca insülini aktive eder ve vücudun kan dolaşımından yağ alma yeteneğini artırır. Krom, kas büyümesini artırarak ve obezite gelişimini engelleyerek vücudun doğal ağırlık düzenleme mekanizmasında önemli bir rol oynar. Araştırmalar, kromun hücrelerde insülin reseptörlerini aktive etmede etkili olduğunu, hücrelerin insüline tepkimeye girmesini sağladığını, yani kan şekeri hücreye alıp enerjiye dönüştürdüğünü göstermektedir. Çalışmalar, krom pikolinatın kümes hayvanları içindeki sıcaklık stresini, kortikosteron seviyesini azaltarak ve krom pikolinatın lipid peroksidasyonunu azalttığını ve oksidatif stresi azalttığını bulmuştur (12, 13, 14).

3.1. Krom Pikolinat

Krom (Cr) doğada çeşitli formlarda bulunan bir iz mineralidir. Biyolojik olarak aktif olan ve gıdalarda bulunan üç değerlikli (krom 3+) krom formudur. Bu 3 değerlikli formun diğer formlarından daha az toksiteye sahip olması ve insanlarda eser miktarda bulunması önem arz etmektedir. Cr, özellikle diyabette glikozu kontrol etmek ve vücutta karbonhidrat, yağ ve proteinin metabolizması ve depolanması için insülin duyarlılığını arttırmak amacıyla kullanılan kritik bir mineraldir (14). Krom pikolinat, kromun üç pikolinik asit molekülüne bağlı halidir ve vücut tarafından iyi emilen formudur (15). Krom pikolinat, krom'un bağırsaklarda emiliminden daha iyi olması sebebiyle üzerinde en çok çalışılan krom kompleksi olarak tanımlanır (14, 15, 16). Emilen krom karaciğer ve dalak organlarında, yumuşak dokularda ve kemikte depolanır. Krom'un diyetle glikozu kontrol etmesi ve insülin duyarlılığını arttırmasına ek olarak CrPik, kolesterol seviyelerini düzenlemesi, kardiyovasküler hastalıkları önleyici antioksidan ve antienflamatuar kapasitenin iyileştirilmesi ile depresyon ve

anksiyete gibi davranış biçimlerini düzenlemeye de olumlu etkiler gösterme gibi yararları da vardır (15, 16).

3.2. Egzersiz

Egzersiz, iskelet kaslarının gerilmesiyle oluşan ve bazal seviyenin üzerinde enerji harcaması oluşan fiziksel hareketlerdir (17). Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde kullanılan egzersiz, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet hastalığı, kanser ve obezite azalmasının tedavisinde ve önlenmesinde, hipergliseminin önlenmesi, yararlı metabolik etkiler, sistemik kan basıncı düşürücü, kan lipitleri genel dengeyi geliştirmesi gibi etkileri vardır (18, 19).

ATP ve kreatin fosfat gibi yüksek enerjili moleküller hareketlerin oluşumunda kas kasılması için kullanılır (17). Egzersiz esnasında gerilen iskelet kası, adenosin trifosfat üretmek için kreatin fosfat, glikojen, glikozu, laktat, serbest yağ asitleri, kas glikojen, kan glikozu gibi çeşitli intra-kas ajanları kullanabilir. Egzersiz, diyet ve çevresel faktörler bu maddelerin kullanımında bir rol oynamasına rağmen, egzersizin süresi ve ciddiyeti özellikle önemlidir. Egzersiz, kullanılan enerji kaynağına bağlı olarak aerobik ve anaerobik olarak bölünmüştür (20, 21). Enerji metabolizması yavaş yavaş artan egzersizde kastaki O_2 azalmasından dolayı anaerobik yola kayıyor ve kayma noktasına anaerobik eşik deniyor. Bu eşiğin altındaki egzersizlere aerobik ve yoğunluğun üzerindeki egzersizlere ise anaerobik egzersiz denir (22).

3.2.1. Aerobik Egzersiz

Maksimum kalp hızının % 50-80'inde yapılan büyük kas grupları kullanılarak, düşük veya orta yoğunluklu ve uzun süreli tekrarlanan ritmik hareketlerden oluşmaktadır. Aerobik egzersiz uzun süreli gerçekleştirilir, ancak daha az kuvvetle yapılmaktadır. Aerobik egzersizde sadece kasta depolanan enerji kaynakları değil, yağ dokusunda ve karaciğer glikojenleri de kullanılır. Yürüyüş, koşu, yüzme, bisiklete binme, aerobik egzersiz örnekleridir. Aerobik egzersiz, kardiyovasküler ve solunum sisteminin etkinliğini ve kapasitesini artırır. Aerobik egzersiz aynı zamanda kardiyovasküler egzersiz olarak da bilinir, çünkü yararlı etkileri kardiyovasküler sistem üzerinde daha fazladır (23).

Aerobik egzersizin yararları, kardiyovasküler sistemde yüksek tansiyon, diyabet, fazla kilo, hareketsizlik ve kolesterol gibi risk faktörlerini önler. Zihinde netlik yaratır. Zihinsel durumu ve enerji seviyesini iyileştirir. Stresten uzak bir yaşama katkıda bulunur. Kalp hastalığını ve kanseri önlemede yardımcı olur. Kemik ve kaslar üzerindeki olumlu etkisiyle vücudu yaşlanmaya karşı daha güçlü tutar. Romatizmal hastalıkları geciktirir. Tansiyonu düşürücü etkisi vardır. Vücudu toksinlerden arındırarak detoks haline getirir (24).

3.2.2. Anaerobik Egzersiz

Kaslar ihtiyaç duydukları enerjiyi oksijensiz anaerobik mekanizmalardan alırlar. Anaerobik egzersizde, maksimum kalp atış hızı kısa süreli yüksek yoğunluklu aktivitelerde % 85-90 arasındadır. Anaerobik egzersiz genellikle dayanıklılığını, kas gücünü ve kütlesini arttırmaya yöneliktir. Anaerobik egzersiz örnekleri, ağırlık kaldırma, sprint, atlama egzersizleri ve yüksek yoğunluklu kısa süreli aralık egzersizlerini içerir (23, 25, 26).

3.3. Egzersiz Sırasında Kullanılan Enerji Sistemleri

3.3.1. Enerji Üretim Metabolizması

Anaerobik ortamda organizma için gereken enerjiyi bir dizi kimyasal reaksiyonla elde etmesine aerobik metabolizma adı verilir. ATP'nin tekrar sentezi için gereken enerji aerobik ve anaerobik metabolizmayla sağlanır. Bu reaksiyonda, önceden elde edilen (sindirim sistemi) besinler aerobik ve anaerobik kanallarla metabolize edilir (27). Hücredeki ATP sınırlıdır ve kişinin günlük aktivitelerinin ciddiyetine ve süresine bağlı olarak bu madde sürekli olarak yenilenmektedir (28).

3.3.2. Aerobik Enerji Metabolizması

ATP, oksijenin kas hücrelerinde yeterince beslendiği koşullar altında aerobik enerji yoluyla yeniden üretilir. Bu rejenerasyon sırasında oksidasyona uğrayan maddeler (glikojen, serbest yağ asitleri) kasta depolanır veya harici olarak kan yoluyla beslenir. Egzersizin süresi ve şiddeti, bu enerji sistemlerinden hangisinin büyük ölçüde kullanılacağını belirler (21).

Dayanıklılık egzersizlerde karbonhidratlar ve yağlar ana enerji kaynağıdır. Yağlar, düşük yoğunluklu egzersizler ve dinlenme için etkili enerji kaynaklarıdır. Bu tür spor aktivitelerinde karbonhidratlar büyük bir enerji kaynağıdır, Ancak dayanıklılık sporları ve antrenmanlarının enerji gereksinimlerindeki yağ oranı yüksektir. Tekrarlanan yüksek yoğunluklu egzersizlerde, enerji sisteminin ana enerji kaynağı karbonhidratlar ve glikolittir. Glikojen tükendiğinde, ana enerji kaynağı olarak yağlar devreye girer. Elit sporcularda, egzersiz sırasında, miyogloblin ve hemogloblin molekülleri yaklaşık 6 lt O₂ kullanır. ATP seviyelerini korumak için karbonhidratlar ve yağlar da oksidasyona katılır (28).

Aerobik sistem, 2 dk ila 2-3 saat arasında sürebilen egzersizler için ana enerji kaynağıdır. Günlük 2-3 saati aşan egzersizlerde ATP depolarının yenilenme için yağları ve proteinleri parçalamalarına neden olur (29).

Kas mitokondride reaksiyon esnasında, yorgunluğa neden olan ürünler oluşturmaz. Aerobik glikoliz, glikozun ve glikojenin parçalanması anlamına gelir. Glikojen yok edildiğinde, 2 mol pirüvik asit ve enerji oluşur. Bunun sonucunda Glikoliz sarkoplazmada ortaya çıkar. Pirüvik asit sarkoplazmadan mitokondriye kadar yayılır. Orada kreps döngüsüne oksijenli bir ortamda koenzim (COA) ile girer. Kreps döngüsünde iki ana reaksiyon vardır: CO₂ üretimi ve oksidasyon. Elde edilen CO₂, akciğerlere atılmak üzere kan yoluyla taşınır. Oksidasyon, elektronların kimyasal bir reaksiyondan çekilmesi olarak tanımlanmaktadır. Burada elektronlar hidrojen şeklinde alır ve kreps döngüsüne giren pirüvik asit bir yandan CO₂ üretir, diğer yandan hidrojen oksijen ile oksitlendiği ve enerji açığa çıkardığı için su serbest kalır (30).

Dayanıklılık çalışmaları, kasın oksidatif kapasitesini artırır ve özellikle triasilgliserol gibi yağların kullanılabilirliğini artırır. Bu, submaksimal egzersizde kas glikojenin kullanımını azaltarak, laktik oluşumunda yağ kullanımının ve piruvat oksidasyonunun göreceli artışını azaltmaktır. Dayanıklılık egzersizleri sırasında, oksijen sağlayan organlar, özellikle solunum kapasitesi, en iyi düzeydedir. Kullanılan eğitim yöntemine göre bazı organlar gelişmiştir. Bu nedenle aralıklı antrenman kalbi güçlendirirken, antrenman veya uzun süreli antrenmanlarda O₂ kullanım sayısını artırır. Bununla birlikte, aerobik kapasite halen solunum sisteminin gelişimine ve doğru solunum kalitesine bağlıdır (29).

Aerobik ve anaerobik direnç arasındaki fark, enerji üretimindeki kimyasal bir süreçtir. Aerobik dayanıklılık, egzersiz sırasında ihtiyaç olan oksijen ile alınan oksijen

arasındaki sabit durumu ifade eder. VO_2 kapakları, maksimum oksijen, dolaşım ve solunum sistemlerinin maksimum seviyesine ulaştığında bile aynı seviyede kalır. Sabit durum eğrisi ne kadar yüksek olursa, progresif yükleme prensibi o kadar yüksek ve VO_2 /lt.dk sınırı da o kadar yüksek olur. Hettinger (1976), spora başlangıçta % 30, uyarıcı yoğunluğunun % 70'inin altındaki yüksek verimli sporcuların verimliliğin arttırılmasında bir fayda sağlamayacağını belirtmiştir. Yedi, sekiz haftalık hazırlık döneminin ilk sekiz on günü aerobik kapasitenin geliştirilmesine ayrılmıştır. Verimdeki artış, çalışma döneminin sonuna kadar devam etmiştir. Aerobik ve anaerobik dayanıklılık bir bütünlük arz eder. Her ikisi de egzersiz çalışmalarıyla geliştirilebilir. Bununla birlikte, anaerobik kapasite seviyesi iyi gelişmiş aerobik kapasiteye bağlıdır (18).

3.3.3. Anaerobik Enerji Sistemi

Anaerobik sistem, egzersiz için gerekli enerjinin tamamen oksijensiz bir ortamda oluşmasını sağlayan bir sistemdir.

Anaerobik enerji sistemi ikiye ayrılır:

- a- Alaktik anaerobik enerji sistemi.
- b- b- Laktik asit anaerobik enerji sistemi (31).
- c- Maksimum güç kullanımına enerji gereksiniminin çoğu tip 2 fibrillerde kreatin fosfattan türetilir. Bununla birlikte, üç-dört saniye süren çalışma esnasında ATP % 50'si glikolizden elde edilir (21, 32).

3.3.3.1. ATP-CP fosfojen Enerji Sistemi

Ana kaynak kreatindir. ATP'nin yeniden sentezlenmesi için inorganik fosfat ayrılmalıdır. Maksimum kasılmalarda, yaklaşık 20 kas kasılması 6-8 saniye boyunca uygulanır. Bu aşamada O_2 tüketilmez ve laktik asit oluşmaz (23). Enerji üretimi; karbonhidrat ve lipidler yoluyla sağlanır. Organik fosfat bileşikler, hücrede bulunan kimyasal bileşiklerdir. Bir fosfat radikalının ATP'den uzaklaştırılmasıyla bileşik, Adenosin difosfata (ADP) dönüştürülür. Adenosin, ikinci fosfat radikalının uzaklaştırılmasıyla monofosfata (AMP) dönüştürülür. İyi eğitilmiş sporcuların kasları, 5 ila 6 saniye boyunca maksimum egzersize cevap verebilecek ATP'ye sahip olabilir. Kasta, kreatin fosfat, ATP dışında yüksek enerjili bir fosfat bileşiğine sahiptir (33). CP, kasta depolanan yüksek enerjili bağa sahip kimyasal bir bileşiktir ve parçalandığında enerji açığa çıkar (31). CP doğrudan bir ATP olarak kas tarafından bir enerji kaynağı olarak kullanılmaz. Bununla birlikte, CP fosfatını ADP'ye kolayca transfer eder. CP aktivite sırasında hidrolize olur, ATP'nin bir fosfatı ADP'ye ulaşır. Kas gerekli olan enerji ihtiyacını çok kısa sürede karşılar. İstirahatte sürecinde glikojen, glikoz ve serbest yağ asidi oksidasyonu ile üretilen ATP, creatine bir fosfat verir, CP yapar ve egzersiz sırasında kullanılmak için saklanır (33). Esas acil enerji kaynağı ATP'dir. CP ler ayrıca kas kurtarma sırasında oksijenle doldurulur. Hem ATP hem de CP kaslarda sınırlıdır. Kilogram başına ıslak kasta, ATP, 4 ile 5 mmol/kg, CP, 17-20 mmol/kg miktarlarındadır. ATP ve CP tarafından sağlanan enerji, 3-8 saniyelik bir çabaya dayanabilir. Bu durumda, kas aktivitesi sırasında tükenmiş ATP yerine hızlı bir şekilde yeni ATP'ler yapılmalıdır. Teoride, fosgen sistemi boşaltıldıktan sonra, diğer enerji sistemlerinin 15-30 saniye içinde yerini alabileceği varsayılmaktadır. Rejenerasyon yarı zamanlı normalde yaklaşık 30 saniyedir (34).

3.3.3.2. Laktik Enerji Sistemi

Karbonhidratlar, O₂ bulunmayan bir ortamda glikolitik enzimlerin etkisi altında glikolize maruz kalır (30). Genelde, anaerobik glikoliz, glikojenin anaerobik bozulmasıdır. Enerji üretmek için glikoz kullanılır. Kasta depolanan glikojen, glikoza bölünerek glikozdan enerji salınır. Glikoz parçalanması iki pirüvik asit molekülünden oluşur. Ortamdaki O₂ eksikliğinden sitrik asit döngüsüne giremeyen pirüvik asit laktik asit haline gelir ve 3 mol ATP oluşur. ATP'nin laktik asit sistemi nedeniyle son ürün olarak üretilmesine laktik asit sistemi denir (31). Laktik anaerobik sistemde önemli bir özellikte, ATP moleküllerinin mitokondride oksidatif reaksiyonunda 2,5 kat daha hızlı oluşturabilmesidir (34). Uzun spor etkinlikleri için oldukça uygundur. Enerji önce ATP-CP sistemi tarafından ve sonra laktik asit sistemi tarafından 8-10 saniye boyunca beslenir. Laktik asit sistemi, kas hücrelerinde ve karaciğerde glikojeni parçalayarak, ADP+P'den ATP oluşturmak için enerji serbest bırakır. Glikojenin parçalanması sırasında, yan ürün olarak adlandırılan laktik asit, O₂'nin yokluğundan dolayı oluşur. Bu, fiziksel aktivitenin kesintiye uğramasına neden olur (29). Bu sistemin kullanımının sınırlandırılması, halsizliğin sebebi laktik asit birikimidir yenilenmesi için gereken süre ise, bireyin laktik asidi vücuttan çıkardığı oranla değişir. 20-30 dakikalık sürede elde edilir. Laktik anaerobik sistem kullanılarak yapılan maksimum yüklemekten 1 saata sonra bile tam bir rejenerasyon beklenmemektedir (34).

3.4. Egzersizin Vücuttaki Etkileri

Spor günümüzde önemli bir sosyal aktivite haline almış ve aynı zamanda önemli bir sektör haline gelmiştir. Sağlık için önemli olan düzenli egzersiz yapma alışkanlığı kazanma olarak değerlendirilmektedir (35). Uzun ve şiddetli sporlar için, birçok disiplinden yararlanmak gereklidir (36). Düzenli fiziksel egzersizler sağlık için

giderek daha önemli bir hale gelmektedir. Egzersizler; kaslar, kemikler, eklemler, kardiyovasküler sistem ve işlevlerini en uygun şekilde sağlamakla mümkündür. Dayanıklılık sporları yapan bireylerde kronik hipertansiyon ve diabetes mellitus hastalığı daha az görülür (37). Kalp, düzenli olarak vücuda kanı pompalar. Uzun süreli egzersizler ile solunum, sindirim, boşaltım ve iskelet kası sistemleri istenen düzeyde tutulmaktadır. Uzun süreli aktif olmayan insanlar hareket etme kabiliyetini kaybeder ve sağlık sorunları yaşamaya başlar (38). Egzersiz esnasında, koroner damarlardaki kan miktarı, damarların genişlemesine izin vererek, kalbin her noktasına daha fazla kanın iletimini sağlarlar. Düzenli aerobik egzersiz orta derecede hipertansiyonda kan basıncını azaltır (39).

Maksimum oksijen kullanımı, bireylerin durumunun belirlenmesinde veya tahmin edilmesinde kullanılan bir değerdir (40). Spora ilgi duyanların amacı, kişinin fiziksel ve zihinsel sağlığını iyileştirmek, özgüven kazanmak ve üst düzey performans elde etmektir (41).

3.4.1 Egzersizin Kas Üzerine Etkisi

Kas gücünün gelişimi, kas lifi kalınlığıyla ilişkilidir. Eğer kas lifi 20-50 μ daha kalın ise, kas lifi sayısının artabileceğini tespit etmişlerdir (36). Kas lifleri, yavaş sertleşen lifler ise Tip 1'dir. Bu tipteki sporcular dayanıklılık sporlarında daha başarılıdır. Tip 2, hızlı seğirme lifleri olan sporcular, hız ve kuvvete dayalı sporlarda daha başarılıdır (42). Spor çalışmaları sonucunda yapılan çalışmalara göre kas liflerinde iyileşme görülüyor (37).

Müller ve Hettinger (30), tüm vücut egzersizlerinde dinamik olarak yapan sporcuların % 75-90'ı kas kuvvetinin arttığını belirtmişlerdir (36). Enerji stoklarının

büyümesi ve kılcal damarların genişlemesi kasın dayanıklılığı sağlar. Hızlı sinyallerle kasın kasılma hızı artabilir (30).

3.4.2. Egzersizin Kalp ve Dolaşım Sistemine Etkisi

Sporcunun kalbinin genişlemesi, spor yapmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Fizyolojik değil patolojiktir. Düzenli spor yapanlarda kalbin hafifçe büyümesi, güçlü bir kalp geliştirdiğini ve yarattığını göstermektedir (37). Egzersizlerde kalp basınç gücü ve hacim artışıyla karşılaşır. Bisiklet ve dayanıklılık koşullarında kalp hacmi artar ve sistolün bir sonucu olarak sol ventrikülün çapını artırır. Kan pompalanan kalp kanın miktarını artırır ve hacmini uzun süre yüksek seviyede tutar. Buda sporcuların zinde kalmasını sağlar (37). Egzersiz esnasında, dolaşım sistemi gerekli olan kanı dokulara iletir. Artan vücut ısını sabitler ve kalp hacmini artırır. Nabız hızında küçük bir artış olur (30).

Egzersiz yaparken oksijenin kaslar tarafından alınması gerekir. Bu nedenle dolaşım sistemi üzerinde olumlu bir etkisi vardır. Damarların gelişimi üzerinde olumlu etkisi olan egzersiz hareketleri, kalbin vücutta daha kolay kan pompalamasına yardımcı olur. Egzersiz sırasında gerekli kalorileri yakar vücut yağını azaltır ve kan basıncını pozitif yönde etkileyerek kalp hastalığı riskini önler (24).

3.4.3. Egzersizin Solunum Üzerine Etkisi

Oksijen solunum yoluyla alınır ve karbondioksit verilir. Dokuların O₂ gereksinimi arttıkça, solunum sistemi tarafından organizmaya alınan O₂ miktarı buna göre artar. Normalde 12-18 dak/kez ve nefes başına 500 ml hava alınır. Akciğere giren ve çıkan hava solunum hacmidir. Bir insandaki solunum hacmi dakikada 5-7 litredir. Submaksimal egzersiz sırasında 120 iken, maksimum çalışmalar ve 140 'dir. Alınan hava ciğerlerdeki alveollere gelir. Kapillerle çevrili 700-800 milyon alveol vardır.

Toplam yüzey alanı 100-150 m² dir. Alveoller ve kılcal damarlar arasındaki değişimi gerçekleşir. Akciğerlere alınan hava alveollerde yüzde 14-15 oksijen ve yüzde 4.9 ile 6.9 CO₂ içerir. O₂ ve CO₂ değişimi basınç farkı yaratır. Alveollerde oksijen basıncı çok yüksekse, nefes sayısı artar. Yükseklik ne kadar yüksek olursa, basınç o kadar düşük, oksijen miktarı o kadar düşük olur. Akciğerlerdeki karbondioksit basıncındaki artış, derin nefes alarak giderilmeye çalışılmıştır. Sonuçta, yüzde 33 lük hava miktarı yüzde 20 ye düşer. Bu alveollerde oksijen basıncını arttırır. Aşırı solunum durumunda solunum sağlayan kaslar çalışma sırasında daha fazla oksijen kullanır. Dayanıklılık çalışması, solunumun çalışabilirliğini arttırır (35).

Dayanıklılık çalışmaları ile akciğerlerde solunum hacminde bir artış ve yükleme durumunda solunum için ekonomik bir ortam elde edilir. Yorgunluk gecikir ve günlük yaşamda verimlilik artar. Kendine güven, hoşgörü ve rahatlama hisleri gelişir (43).

3.5. Karaciğerin Anatomi ve Fizyolojisi

3.5.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer orta klaviküler hat boyunca sağ dördüncü ila altıncı interkostal boşluktan kostal posterior'a uzanır. Duodenum, enine kolon, sağ böbrek, sağ adrenal bezi ve yemek borusu ve mideye medial bitişiktir. Karaciğerin üst yüzeyi diyaframla sınırlıdır. Karaciğer deriden sonra insan vücudundaki en büyük organdır ve yaklaşık 1400-1600 gram ağırlığındadır. Yeni doğanlarda vücuttan daha büyüktür. Karaciğeri kaplayan Glisson kapsülü iki tabakaya bölünür ve ön ve arka koronar ligamentler olarak adlandırılan diyaframa yapışır. Bu ligamentler sağ ve solda üçgen ligamentler oluşturur ve falsiform ligamenti oluşturmak için bir araya gelirler. Dipte, oblitite sol

umbilikal venden oluşan ligamentum teres hepatisi vardır. Karaciğer falsiform ligament, teres hepatis ve coronar ligamentleri karın ön duvarı ve diyaframına bağlanır. Hepatoduodenal ligament, safra kanalı, hepatik arter ve venal portalda bulunur. Hepatogastrikum karaciğeri yerinde tutan ligamanlardandır (44). Sırt yüzü safra kesesinde yer almaktadır. Glisson kapsülü, kan damarları ve safra kanalları dahil olmak üzere karaciğer parankimine uzanan fibröz septa üretir. Karaciğer anatomik olarak falsiform ligament tarafından sağ ve sol lob olarak iki parçaya ayrılır. Sağ lob daha büyüktür. Kuadratik lob, soldaki umbilikal fissür, sağdaki safra kesesi yatağı ve arkadaki portal triad ile çevrili inferior yüzün dikdörtgen kısmıdır. Anatomide cerrahlar; Portal pediküllerin dağılımı ve hepatik damarlar, safra yolları ve arter anatomisi ile olan ilişkileri göz önünde bulundurmuş ve karaciğer sekiz bölümde incelemiştir. Segmental anatomi, kalan bölümlerin biliyer ve vasküler devamlılığının sürdürülmesi ve bölümlere veya birkaç bölümün birlikte alındığı rezeksiyonlar için önemlidir (45).

3.5.2. Vasküler Anatomi

Normal hepatik kan akışı erişkinlerde yaklaşık 1550 ml'dir ve bunların % 25'i hepatik arterden ve % 70-75'i vena portadan gelir. Hepatik arter, karaciğerin oksijen tüketiminin yüzde 50-55'ini sağlar. Portal vena O_2 saturasyonu normalde yüzde 85'tir. Toplam kan iletimi, kalp atış hızının yüzde 25 ile 30'unu oluşturur. Hepatik arter, arteria gastrik sinistrası ve çölyak gövdesi ile birlikte lienalis hepatica propria, hepatica communis ve omentum, ortak safra kanalının sol tarafında, vena portanın karaciğere girmesini izler (46). Hepatik arter ilk önce karaciğer pedikülünün sağ ve sol bölümlerine ayrılır ve daha sonra interlobüler arterleri oluşturmak için karaciğer bölümlerine göre bölümlere ayrılır (47, 48). Hepatik venler, karaciğer venöz drenajı

üç ana hepatik ven tarafından sağlanır. Sol hepatik ven, kanı ikinci ve üçüncü segmentlerden çeker ve yukarı akış parankiminde orta hepatik vene katılmak için çok yüzeyseldir. Sağ lobun kanı, sağ hepatik venle birlikte inferior vena kava içerisine akar. İnsanların % 50'sinde umb göbek fissür damar alıp adı verilen ve üçüncü ve dördüncü segmentten sol hepatik vene kan alan bir başka damar vardır (49, 50). Portal ven, Splenik ven ve superior mezenterik ven pankreas boynu seviyesinde buluşur. Inferior mezenterik ven bu venlere katılır ve portal ven oluşur. Valv sistemi olmadan portal venin ortalama uzunluğu yedi cm ve çapı 1.2 cm'dir. Portal ven, mideden, ince ve kalın bağırsaklardan, pankreastan ve dalaktan venöz kanı karaciğere taşır. Hepatoduodenal ligamentte duodenumun ilk bölümünden geçer, porta hepatisine ulaşır ve sağ ve sol olmak üzere iki kollara ayrılır. Portal ven, karaciğer gastrine ulaşmadan önce sol gastrik ven (koroner ven) ve bazı küçük dallar alır. Sol portal ven dalı sağdan daha uzun ve yataydır. Portal ven dalları karaciğerdeki bölümlere göre dağılır (46, 51, 52).

3.5.3. Karaciğer Fizyolojisi

Vücutta birçok farklı fonksiyonun gerçekleştirildiği en büyük organdır ve bu fonksiyonlar da birbirine bağlıdır. Yetişkinlerde ağırlık yaklaşık 1.5 kg'dır. Karaciğerin fonksiyonel birimine, 50.000-100.000'i insan karaciğerinde bulunan karaciğer lobülü adı verilir. Karaciğer lobülü birkaç milimetre uzunluğunda, 0,8-2 mm çapında ve silindiriktir. Karaciğer lobları, merkezi bir damar etrafındaki yapılardan oluşur. Bu merkezi damarlar hepatik damarlara ve vena kava içerisine boşalır. Her bir hücresel plak genellikle, bitişik hücreler arasında, safra kanallarına dökülen küçük safra kanallarını içeren iki hücreden oluşur (53). Karaciğere dakikada 1050 ml kan damarı portal ven yoluyla dakikada, hepatik arterde 300 ml ve toplamda 1350 ml / dak

kan gelir. Kan, gastrointestinal kanaldan portal venlerden bölmeler arasındaki küçük portal venlere, sonra hepatik plaklar arasında uzanan hepatik sinüzoid çizgilere ve son olarak da merkezi vene akar. Hepatik arterden gelen kan, bölümler arasındaki hepatik arteriyollere ve daha sonra doğrudan hepatik sinüzoid ve merkezi vene dökülür. Karaciğerden gelen hepatik kan, vena kava içerisine dökülür. Venöz sinüzoid hücreler, hepatik hücreler, endotel hücreleri ve büyük Kupffer hücreleri ile kaplanır. Kupffer hücreleri ayrıca retikuloendotelyal hücreler, bakterilerin fagositozu ve hepatik sinüs kanındaki diğer safsızlıklar olarak da adlandırılan makrofaj hücreleridir. Endotel hücreleri ve karaciğer hücreleri arasındaki çok dar doku boşluğuna Disse aralığı (pericinusoidal boşluk) denir. Bu seri lenfatik damarlara bağlanır (53). Karaciğer sinüzoidindeki gözeneklerin yüksek geçirgenliği hem sıvının hem de proteinlerin Disse aralıklarına kolayca geçmesine izin verir, böylece karaciğerdeki aşırı sıvı lenfatik kanallar tarafından giderilebilir. Karaciğer sinüzoidal epitelinin çok fazla geçirgenliği, büyük miktarda lenf oluşumuna yol açar (vücuttaki dinlenme koşulları karaciğerden kaynaklanan lenflerin yarısını oluşturur). Hepatik venlerdeki basınç normalin 3-7 mm Hg üzerine çıktığında, karaciğer lenfatik sistemine aşırı miktarda sıvı verilir ve % 80-90 plazma proteini içeren plazma sıvısı, karın içinden boşluğa sızar. Karaciğer kapsülünün yüzeyinde asit oluşumuna neden olur. Vena kava içindeki basınç arttıkça, sızıntı da artar. Eğer portal akışı karaciğerde tıkanır, gastrointestinal sistemin kılcal basıncı artar, bağırsak duvarında ödem ve sıvının bağırsaktaki serosa tabakasından karın boşluğuna geçmesine neden olur, bu da asitlere neden olabilir. Karaciğer, kısmi hepatektomi veya viral enfeksiyon, fibroz veya iltihaplanma olmadan akut karaciğer hasarı nedeniyle karaciğer dokusu kaybı durumunda kendi kendini yenileyebilir (54). Karaciğerin kan hacmi 450 ml'dir. Karaciğer genişleyebilir bir

organ olduğundan, sağ atriyumdaki basınç arttığında hepatik damarlarda ve sinüslerde büyük miktarda kan depolar. Bundan da anlaşılacağı üzere, karaciğer, kan hacmi düştüğünde ilave kan sağlama yeteneğine sahip büyük bir venöz organdır ve kan hacmi aşırı arttığında önemli bir kan deposudur.

Karaciğerin kan temizleme fonksiyonu, bağırsak kılcal damarlarından portal damarlara akan kan, bağırsaktan karaciğere birçok bakteri getirir. Karaciğere gelen bu kan, venöz sinüslerden geçerken sinüzoid kaplayan Kupffer hücreleri tarafından çok etkili bir şekilde temizlenir. Bağırsak kanından portala giren ve sistemik dolaşıma ulaşmak için karaciğerden geçen bakteri sayısı muhtemelen yüzde birden fazla değildir. Karaciğerin metabolik fonksiyonları, vücudun diğer kısımlarında kullanılacak birçok madde sentezlenir ve diğer birçok metabolik fonksiyon gerçekleştirilir. Bu metabolik fonksiyonlar arasında karbonhidrat metabolizması, yağ metabolizması, protein metabolizması bulunur (54).

3.5.4. Karaciğerin Görevleri

3.5.4.1. Kanın Filtrasyonu ve Depolanması

Karaciğer genişleyebilir bir organ olduğundan, kendi kan damarlarında büyük miktarda kan stoklanır (55, 56). Karaciğerin hepatik damarlardaki ve hepatik sinüslerdeki kanlı normal kan hacmi, 450 mililitredir, yani vücudun toplam kan hacminin yaklaşık %10'udur. Basınç sağ atriyumda arttığında, karaciğerde basınç artar ve karaciğer hepatik damarlarda ve çok az sinüslerde 0.5 ila 1 litre daha fazla kan depolamak üzere genişler (57). Aslında, karaciğer, kan hacmi azaldığında ve kan hacmi aşırı arttığında ilave kan sağlama yeteneğine sahiptir. Önemli bir kan deposu işlevi görebilecek geniş, genişleyebilir bir venöz organıdır (57, 58).

Karaciğer ayrıca kandaki maddeleri ince bağırsaktan veya vücudun herhangi bir yerinden detoksifiye eder. Bu fonksiyonun bir kısmı doğal olarak fizikseldir; bakteri ve diğer parçacıklar, özel olarak yerleştirilmiş Kupffer hücreleri tarafından yakalanır ve yok edilir (55). Hepatik venöz sinüslerdeki büyük fagositik makrofajlar olan Kupffer hücrelerinin hızlandırılmış özel MRG'ler, bu hücrelerin sinüslerden geçen kanı etkili bir şekilde temizleyebildiğini göstermiştir. Bu bakteriler Kupffer hücresiyle temas ettiğinde, bakteriler Kupffer hücrelerinin duvarına girene ve sindirilene kadar 0.01 saniyeden daha kısa sürede orada tutulur. Bağırsak kanından portala giren ve karaciğerdeki sistemik dolaşıma ulaşan bakteri sayısı muhtemelen yüzde birden fazla değildir (55, 57).

3.5.4.2. Karaciğerin Metabolik İşlevleri

Karaciğer hücreleri, metabolizma hızı çok yüksek kimyasal olarak aktif bir havuz oluşturur. Burda, çeşitli metabolik sistemler substratları ve enerjileri paylaşır. Vücudun diğer kısımlarına taşınacak birçok madde sentezlenir, işlenir ve başka birçok metabolik fonksiyon gerçekleştirilir (57). Karaciğer karbonhidrat, protein metabolizması, glikoneogenez, lipid ve β oksidasyon gibi önemli olaylarda merkezi bir rol oynar. Portal ven içindeki glikoz konsantrasyonu yüksek olduğunda, glikojen sentezlenir ve depolanır. Glikoz yağ asitlerine dönüştürülür ve yağ dokusuna taşınır. Glikoz seviyesinin açlık durumunda durağan kalmasını sağlamak için glikojenez kesilir ve glikoz, glikojenetik yolla gliserol, amino asit laktat, gibi substratlardan çözümlenir. Yağ asitleri lipolize edilir ve karaciğere ulaşır (61).

3.5.4.3. Karbonhidrat Metabolizması

Karbonhidrat metabolizmasında, karaciğer aşağıdaki işlevleri yerine getirir.

- a. Glikojen depolaması.
- b. Galaktoz ve fruktozun glikoza dönüştürülmesi.
- c. Glikoneogenez

Karbonhidrat metabolizmasından birçok önemli kimyasal madde oluşumu sağlanır (57). Karaciğer kandaki normal glikoz konsantrasyonunun korunması için özellikle önemlidir. Mesala glikojen depolanarak karaciğer, aşırı glikozu kandan uzaklaştırır ve kan glikozu düşmeye başladığında tekrar depolar. Buna karaciğerin glikoz tamponlama fonksiyonu denir. Çok miktarda karbonhidrat içeren bir yiyeceklerden sonra, kan glikoz konsantrasyonu işlevsel olmayan bir kişide üç kat artabilir. Glikoneogenez ayrıca kan glikozunu normal seviyelerde tutmayı sağlamada önemli bir unsur gerçekleştirir. Glikoz konsantrasyonu normalin altına düşmeye başladığında önemli miktarda glikoneogenez meydana gelir. Bu da, büyük miktarlarda amino asidin glikoza dönüşmesi, kandaki glikoz konsantrasyonunun normalleşmesine de katkıda bulunur (57).

3.5.4.4. Yağ Metabolizması

Yağ metabolizması vücuttaki tüm hücrelerde yapılsa da, bu metabolizmanın bazı işlemleri çoğunlukla karaciğerde gerçekleştirilir.

Karaciğerin yağ metabolizmasındaki spesifik fonksiyonları;

- a. Diğer vücut fonksiyonları için enerji sağlamak amacıyla yağ asitlerinin oksidasyonu.
- b. Yüksek miktarda kolesterol, fosfolipid ve lipoprotein sentezi.
- c. Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezini sağlar (55, 59).

Enerji elde etmek için, nötr yağlar önce gliserol ve yağ asitlerine ayrılır. Yağ asitleri daha sonra beta oksidasyon ile iki karbonlu asetil radikallerine ayrılır. Bunlar, asetil koenzim A'yı (asetil CoA) oluşturur. Asetil ko-enzim A sitrik asit döngüsüne girer ve oksitlenir ve büyük miktarda enerji sağlar. Beta oksidasyon vücuttaki tüm hücrelerde meydana gelse de, bu Fenomen karaciğer hücrelerinde özellikle hızlıdır. Karaciğer oluşturulan asetil-CoA'nın tümünü kullanamaz bunun yerine, iki asetil CoA molekülünün bir araya gelmesiyle oluşan asetoasetik asit kullanır ve çözünür bir asittir ve dokular tarafından karaciğer hücrelerinin içinden hücre dışı sıvılara geçerek ve bunların vücuda taşınmasıyla emilir.

Dokular, asetoasetik asidi asetil-CoA'ya geri dönüştürerek normal şekilde okside olur. Bu nedenlerden dolayı karaciğer yağ metabolizmasından büyük ölçüde sorumludur. Karaciğer sentezlenen kolesterolün yaklaşık yüzde 80'i safra tuzlarına dönüştürülür ve safraya salgılanır. Gerisi lipoproteinlerde kan ile vücudun tüm doku hücrelerine taşınır. Fosfolipitler karaciğerde aynı şekilde sentezlenir ve esas olarak lipoproteinlerde taşınır. Kolesterol ve fosfolipitler, hücrelerde zar oluşumu, hücre içi yapıların oluşumu ve hücre fonksiyonları için önemli kimyasalların yapımında kullanılır (57). Karaciğerde karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi gerçekleşir. Sentezlenen yağ, lipoproteinlerde yağ dokusuna taşınır ve depolanır (61).

3.5.4.5. Protein Metabolizması

Vücut birkaç gün boyunca ölmeden karaciğerin protein metabolizmasına dayanabilir (57).

Karaciğerin protein metabolizmasındaki ana fonksiyonları aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

Amino asitler;

a. Deaminasyon.

b. Amonyakın vücut sıvılarından üre oluşumuyla giderilmesi.

c. Plazma proteinlerinin oluşumu.

Vücuttaki metabolik olaylar için önemli amino asitlerin ve diğer maddelerin transformasyonu (21, 34).

Amino asitler enerji için kullanılmadan önce veya karbonhidratlara ya da yağlara dönüştürülmeden önce kesilmeye ihtiyaç duyarlar. Vücuttaki diğer dokularda, özellikle de böbreklerde, az miktarda damızlanma olsa da, ekstrahepatik deaminasyon karaciğerde olduğundan daha az önemlidir. Amino asitlerin deaminasyonunu kullanmadan önce gereklidir. Dokularda, böbreklerde, az miktarda, ekstrahepatik deaminasyon karaciğerde yüksek oranda görülür (57).

Karaciğer vücutta amonyak kullanımı için önemlidir. Dolaşan amonyak esas olarak kolondan gelir; eritrositlerin böbrek ve kaslardaki metabolizmadan daha az miktarda tahrip olması. Bağırsakta bakteriler tarafından üretilen amonyak kana emilir ve deaminasyon sonucu oluşan amonyak birleştirilir. Karaciğerin bu fonksiyonu ile ilgili bir problem varsa, artan amonyak konsantrasyonundan dolayı hepatik koma veya ölüm meydana gelir. Hepatik ensefalopatide karaciğer amonyağının metabolizmasının ve hepatik yetmezlikte artmış amonyak düzeylerinin klinik önemi hepatik ensefalopati neden olurken görülür. Başlangıçta, hastalar küçük bir karışıklık yaşayabilir, ancak tedavi edilmezse, durum komaya ve anlamada geri dönüşü olmayan değişikliklere yol açabilir. Bu rahatsızlıklarda, sadece hepatositlerin fonksiyon kaybı değil, aynı zamanda sertleşmiş karaciğerin portal kısmı da görülmez. Bu durumda, daha az amonyak kandan uzaklaştırılabilir (55, 57).

Normal olarak karaciğer tarafından detoksifiye edilen ilave bileşikler de zihinsel durum değişikliklerine aracılık eder. Amonyak yükünü kolondan karaciğere indirgeyerek bu minimize edilebilir. Karaciğer kan akımı çok düşük olsa bile, portal ven ve vena kava arasındaki merkezde nadiren görülür ve kanda biriken çok miktarda amonyak toksik bir durum oluşturur (55, 57).

Plazma proteinlerinin yüzde 90'ı karaciğer hücrelerinde üretilir. Bazı yapılmayan gamaglobulin antikorları, lenfatik dokulardaki plazma hücrelerinde yapılır. Plazma proteinlerinin yarısı kaybedilse bile, günde 15-50 g'dan yapılan bu proteinler, bir günde veya bir haftada değiştirilebilir. Plazma proteinlerinin azalması karaciğerde mitozu hızlandırır ve böylece karaciğerde büyüme meydana gelir. Proteinler karaciğerden kana normal seviyelere ulaşana kadar verilir. Karaciğer en önemli fonksiyonlarından biri, bazı amino asitlerin sentezi ve amino asitlerden önemli kimyasal bileşiklerin oluşmasıdır. Örneğin, tüm esansiyel olmayan amino asitler karaciğerde sentezlenebilir. Bundan dolayı, keto asit (keto oksijen hariç), yapılacak amino asit ile aynı bileşimde sentezlenir. Amino radikal daha sonra birkaç transaminasyon adımından sonra uygun amino asitlerden transfer edilir ve keto oksijen grubuyla değiştirilir (57).

3.6. Egzersiz ve Kan

Egzersizle vücutta artan oksijen ihtiyacı ve dokuların metabolik isteklerini karşılamak için kardiyak frekans artmaktadır. Total kan volümü antrenmanda artar. Bu artma plazma volümündeki artmaya bağlıdır. Total hücre volümü pek değişmez (21, 62). İstirahat halinde iskelet kaslarına giden kan, kalp debisinin %15-20'sini oluştururken, egzersizde bu oran %85-88'e kadar yükselir. Egzersiz sırasında iskelet kaslarının aktif olmasından dolayı karın organlarına giden kan miktarı azalır, beyne

giden kan miktarında ise değişim olmaz (63, 18). Egzersizde hidrostatik basınç ve kan basıncı artırılır. Hemoglobin sayısı artmaz. Kandaki sıvıların dokular arasına girmesi ile hacim azaldığından kandaki hemoglobin sayısı artar. Böylelikle hemokonsantrasyon gelişir. Bu da O₂ taşıma kapasitesini artırır (35). Derideki dolaşım, termogölasyondaki rolü ve kılcal damarların çaplarının genişlemesi ile düşük ve orta şiddetli egzersizde artar, ağır egzersizler de azalsa da istirahat dönemi değerinin altına düşmez (63, 18). Genellikle aerobik egzersiz esnasında periferik direnç azalırken sistolik kan basıncında artış olur. Artışın nedeni atım volümündeki artmadır. Egzersiz esnasında sistolik kan basıncı 220 mmHg'yı aşmaması beklenir. Bu değerlerin üzerine çıktığında egzersiz sonlandırılmalıdır (64).

Yoğun veya uzun süreli egzersiz dönemine ve sonrasında hematolojik ve biyokimyasal değerlerde, bazı değişken durumlar olabilmektedir (65, 66). Düşük şiddetli ve kısa süreli egzersizde trombosit düzeyinde değişiklik görülüyorken, yüksek şiddette veya uzun süren egzersizlerde trombosit düzeyinde artış gözlenir (67). Kısa süreli egzersizlerde lenfositler artar. Egzersiz süresi uzadıkça nötrofiller artmaktadır (21. 68). Düzenli ve yoğun egzersiz uygulayan sporcular karakterize olan hemoglobin ve hematokrit değerlerinin düşmesi sporcu anemisi olarak da değerlendirilmektedir (69). Akut maksimal egzersizlerin hemen ardından eritrositte belirgin artışlar oluşur, 4 - 6 saate sonrasına kadar referans değerlerin altına düşer (70). Akut egzersizde kanda glukogan ve kortizol gelişim hormonu artar. Kan akımının artması dolayısıyla damarlardaki direnç düşer kan basıncında kondüsyon düzeyine göre artış görülür (71). Akut submaksimal egzersizin ardından trombosit seviyesinin yükseldiğı, kanama ve pıhtılaşma sürelerinin ise azaldığı bildirmiştir. Egzersizin yol açtığı hematolojik fonksiyonlardaki bu değişimlerin egzersizin ardından görülmesine

karşı, genel olarak egzersizi takip eden gün içinde içinde bu değişikliklerin istirahattaki referans değerlerine döndüğü bildirilmektedir (70).

3.7. Glikoz

Kan şekeri, insan vücudundaki hassaslaştırılmış düzenlemelerden biridir. Bazı hastalıkların takibinde son derece önemli bir kriterdir. Yüksek kan şekeri seviyeleri günümüzde ciddi bir sorundur (72). Kan şekeri, dolaşımdaki kan yoluyla tüm hücrelere sağlanan enerji verici bir maddedir. Kan dolaşımındaki kan şekeri seviyesindeki karbonhidratların sindirimi sonucunda; Glisemi, normal glisemi sınırlarına, normal limitlerin altında ise hipoglisemi, normal limitlerin üstünde ise hiperglisemi olarak adlandırılır. Kan şekeri, arter ve venlerdeki glikoz miktarında farklıdır. Arteriyel kandaki glikoz vena kanındaki glikozdan daha fazladır. Açlık kan şekeri, sağlıklı yetişkin deneklerde 70 ila 110 mg/dl arasında değişmektedir. Karbonhidrat yönünden zengin bir besin alındığında, sindirim sonunda kan glikozunda hızlı bir artış görülür ve 1-2 saat sonra normale düşer. İnsan kan dolaşımındaki en düşük glikoz seviyesi uyku sırasında ortaya çıkar (72, 73). Kan şekeri bir-P-D şekeridir. Sağlıklı erişkinlerde kan şekeri değerleri kolorimetre yöntemleriyle 80-120 mg/dL ve enzimatik yöntemlerle 65-105 mg/dL'dir. Kandaki glikoz seviyeleri karaciğer ve hormonlar tarafından düzenlenir ve glikoz metabolizmasına bağlı olarak tüm metabolik yolların (glikoliz, glikojen enoliz, glikojenez, glukoneogenez, pentoz fosfat yolu) koordine operasyonu ve kontrolünü sağlar (74, 75).

3.8. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Kalp, iskelet kası ve böbrekte belirli miktarda Aspartat Aminotransferaz varlığı söz konusudur, özel bir ayıraç değildir ve doku hasarlarına işaret eder. Serum AST içeriği 5-34 U/L'dir. İki izoformu mitokondriyal ve sitozol vardır. Karaciğerde, toplam

Aspartat Aminotransferazın yüzde 81'i mitokondriyal şekilde bulunur. Amino grubunun Aspartat Aminotransferaz, aspartat ve a-glutamattan a-ketoglutarat veya oksaloasetata iletimini katalize eder. Fizyolojik pH'ta reaksiyon aspartat ve a-ketoglutarat yönünde olmasına rağmen, reaksiyon in vivo olarak ve üre döngüsü için azot kaynağına gider (76, 77).

3.9. Alanin Aminotransferaz (ALT)

Alanin Aminotransferaz, a-alanin ve a-keto glutarat arasında amino grubu (-NH₂) iletimini sağlar. Hücrelerin sitoplazmasında bulunur. Karaciğer doku yaşı açısından karaciğer en yüksek enzim aktivitesinde bulunur, sonrada böbreklere gelir. Serum ALT miktarı 7-35 U/L'dir. ALT aktivitesinin artmasının en önemli nedeni karaciğer hastalıklarıdır. ALT, akut hepatoselüler nekrozda serum üst aktivitesinin normal üst sınırın 15 katından daha fazla olduğunu göstermiştir (76, 77). Alanin Aminotransferaz aktivitesi egzersizi, vücut ağırlığı indeksini, ırkı, günlük aktivite değişimini etkiler. ALT aktivitesi, 40-50 yaşları arasında 10 yıl boyunca zirve yapar, daha sonra kademeli bir düşüş gösterir.

Karaciğer parankimi hücrelerinde görev yapan ve sadece hücre bozukluklarında kana geçen enzimlerdir. Akut kalp kası ve iskelet kası bozukluklarında serum seviyeleri artar (78). AST ve ALT karaciğer hücresi hasarını gösteren testlerdir. Karaciğerde bazı maddelerin (ilaçların) toksik etkileri ile aşırı kas gerilmesi sonucu kasta oluşan dejenerasyondaki kan seviyelerini artırabilir (79). ALT ve AST karaciğerde, kalp kası, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğer, lökosit ve eritrositlerde bulunan sitoplazmik ve mitokondriyal bir enzimdir. Kalp hastalıklarına ek olarak, ditrofisi, kas travması ve kas içi enjeksiyonları arttırır. Bu enzimlerin serum seviyelerindeki artış, aminotransferazın bakımından zengin

dokulara zarar vermesine veya bu enzimlerin serum içine sızmasına yol açan zar geçirgenliğindeki değişikliklerle ilişkilidir (80).

3.10. Bilirubin

Hemoglobinin sonuç ürünüdür. Bilirubin ve türevlerine safra pigmentleri denir. Toplam bilirubin, doğrudan ve dolaylı bilirubin olmak üzere iki bölümden oluşur. Retiküloendotelyal sistemden albumin nedeniyle karaciğer parankimal hücrelerine taşınır. Hepatositlerde bilirubine iki molekül glukuronik asit eklenir. Bilirubin diglukononidin sudaki çözünürlüğü artar. Bilirubin doğrudan forma dönüştürülür. Karaciğerde konjugasyondan önce bilirubine konjuge veya indirekt bilirubin denir. Dolaylı bilirubin, kan-beyin bariyerini geçemez çünkü protein nedeniyle taşınır. Konsantrasyonu yükseldiğinde, kan, kan-beyin bariyerini geçemez ve beyine kalıcı hasar verir (76, 77). Konjuge bilirubin, safra ve idrarla atılan safra kanallarında salınır. Yüksek ankonjugatlı bilirubin hemolitik sarılık göstergesidir; konjuge bilirubindeki artış hepatik doku hasarını veya kolestazı gösterir (77, 81, 82).

3.11. Glikojen

Egzersiz sırasında kaslar, karaciğerden yakıt olarak glikoz takviyesi alır ve kas dışı trigliserit stoklarından serbest yağ asidini kullanır (83). Kas içindeki enerji stokları, özellikle de karbonhidrat oksidasyonu, hafif-orta derecede egzersiz sırasında yavaş yavaş azalacaktır. Egzersiz sonucunda artan glikoz üretimi hepatik glukojenolizde yansıtılır. Glukoneogenez kısa egzersiz süresinde artar. Plazma glikoz konsantrasyonu orta derecede egzersiz sırasında genellikle iyi korunur. Bununla birlikte, daha ciddi egzersizlerde, egzersiz sırasında hipoglisemi riski nedeniyle glikoz seviyeleri artar. Öte yandan, yağ oksidasyonu maksimum oksijen kullanımı (VO_2max)

% 70'e ulaştığında zirve yapar ve maksimum egzersizde daha fazla artmaz (83). Egzersiz sırasında; insülin azalır, glukagon, katekolaminler ve kortizol artar. Egzersiz sırasında, insülin ve glukagon endojen glikoz üretimini uyarır. Glukagon, glikojenolizi ve glukoneogenezi uyarır. Glukagon ayrıca hepatik amino asit metabolizmasını ve glukoneogenez için yağ oksidasyonunu uyarır. Egzersiz sırasında, glikojenolitik tepki için insülinde bir azalma gerekir. Özellikle şiddetli aerobik egzersizlerde katekolaminler daha önemli bir rol oynar, ancak egzersiz sırasında norepinefrin ve epinefrin seviyeleri 15 kat artar, glikoz üretimi 7 kat artar. Özellikle pankreasın beta hücreleri, egzersize adapte olan endokrin organlardır. Düzenli fiziksel egzersiz ile azalmış salınım nedeniyle bazal ve glikoz ile uyarılan insülin seviyeleri azalır. Egzersiz pankreasta glukokinaz ve proinsülin mRNA'da azalmaya neden olur. Pankreasta insülin sekresyonunu azaltan iki hücresel mekanizma bulunmaktadır. Proinsülinin azaltılması mRNA, insülin sentezini azaltır. Glukokinaz, pankreastaki glikoz duyarlılığı için gereklidir. Glukokinaz mRNA'nın azalması, beta hücresinin glikoza duyarlılığının azalmasına yol açar (84).

3.12. Laktat

Anaerobik glikolizin son enzimidir ve piruvatın laktata dönüşümünü katalize eder. Genellikle tüm vücut hücrelerinde ve sıvılarında bulunur, ancak kalp kası, eritrositler, iskelet kası, böbrek, karaciğer ve akciğerde özellikle yaygındır. Kan LDH düzeyleri yaklaşık 200-380 U/L'dir (74). LDH izoenzimleri iki gen lokusu, kalp tipi ve kas tipi ile tanımlanır. LDH tetramerik bir yapı olduğundan, dört alt ünitenin kombinasyonu ile aktivite kazanır (60, 74, 77, 85, 86). LDH1 izoenzimi H4 genotipindedir ve kalp kası ve eritrositler için özeldir. Miyokard enfarktüsü için toplam LDH'den daha erken artar (8-24 saat içinde). LDH2 izoenzimi H3M genotipindedir.

LDH3 izoenzimi H2M2 genotipi (lenfatik doku, trombosit, kanser dokusu)

LDH4 izoenzimi HM3 genotipi (iskelet kası, karaciğer),

LDH5 izoenzimi M4 genotipi (iskelet kası, karaciğer)

LDH1 / LDH2 > 1, MI cinsinden değer taşır (74, 77).

Normal gebelikte LDH hafifçe yükselir ve hemolizli numunelerde artafakta yüksek düzeyde bulunur. Miyokard infarktüsü, akut hepatit, zatürree, hemolitik anemi, yapay kalp kapağı, kas yıkımı, LDH patolojik artışa neden olur (74). Aerobik eşiğinde, kan konsantrasyonu yaklaşık 2 mm'dir ve nabız 130-150 / dakika arasındadır. MaxVO₂'nin% 50-75'ine karşılık gelir. Anaerobik eşik oranının, dayanıklılık koşu performansının en iyi belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Anaerobik eşiğinde, kan laktat konsantrasyonu 4 mm civarındadır ve bu 40 dakika ila 1 saat arasında devam etmek mümkündür. Darbe 150-170/dak arasında olabilir ve yoğunluk % 70-90 olabilir. MaxVO₂ (aerobik güç), maksimum egzersizde dokular tarafından 1 dakika içinde kullanılan oksijen miktarıdır. MaxVO₂'ye karşılık gelen hızlarda kan laktat konsantrasyonu 8-12 mM'dir ve maxVO₂'de egzersiz, en iyi dayanıklılık koşucularında bile 10-12 dakika boyunca korunabilir. Bu nedenle, yalnızca 5-15 dakikalık maksimum yoğunluk egzersizlerinde baskın olarak kabul edilir. Laktik Asit Toleransı (LAT) sporcunun maksimum güç üretim seviyesini korumasını sağlar. Bu yüzden hız ve güçte süreklilik için çok önemlidir. LAT eğitiminin bir amacı, artan asidozun neden olduğu ağrıya toleransı arttırmaktır (87). Kas, birkaç saniyeden uzun süren bir kasılma için kan şekeri ve glikojen kullanır. Glikoz molekülünden enerji elde etmenin ilk adımı iz glikolizdir. Glikolize neden olan reaksiyonların bir sonucu olarak toplam 4 mol ATP oluşur. Bununla birlikte, glikolizi başlatmak için 2 mol ATP gerekir. Böylece, tüm glikolitik işlemlerde, her glikoz molekülünden 2 mol ATP elde edilir. Bu 24.000

kalorilik bir enerjidir. Sizlere anaerobik metabolizma denir, çünkü şimdiye kadarki süreç tamamen O_2 içermez. Glikojen-laktik asit sisteminin bir başka özelliği, ATP moleküllerinin mitokondride oksidatif metabolizmadan 2.5 kat daha hızlı oluşudur. Optimum koşullar altında, glikojen-laktik asit sistemi, fosfojen sistemi tarafından sağlanan 8-10 saniyenin yanı sıra 1-2 dakikalık maksimum kas aktivitesi sağlar. Bu sistemi kullanan egzersizler 200-800 m koşu, 100 m yüzme ve tenis gibi örneklerdir. Kan laktat konsantrasyonu, anaerobik metabolizmanın bir göstergesidir. Aerobik enerji üretiminin yeterli olmadığı ve anaerobik metabolizma ile enerji sağlandığı egzersiz modellerinde, oksijen tüketim seviyesini (VO_2) belirlemek için 'anaerobik eşik kavramı' oluşturulmuştur (88).

3.13. Glikojen-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD)

Eritrositler normal yaşamlarını sürdürmek için enerjiye ihtiyaç duyarlar. Eritrositler mitokondri içermediğinden, gerekli enerjiyi Embden Meyerhof yolu olarak adlandırılan anaerobik glikolizden alırlar. Eritrositlerin hayatta kalabilmeleri için gerekli enerji gereksinimlerini karşılamaya ek olarak, hemoglobin ve hücrede bulunan proteinleri oksidan etkilere korumak zorundadırlar. Eritrositler pentosmonofosfat yolundaki glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi, hücreyi oksidan hasardan korumaya yarar (89). Egzersiz sırasında kas dokusundaki glikoz alımı, insülin sekresyon hızı ve plazma insülin konsantrasyonu ile tersine değişir. Egzersiz sırasında iskelet kasında glikoz kullanımı, insüline bağımlı ve insüline bağımsız olarak iki şekilde oluşur (83). İskelet kasında glikoz kullanımını sinerjik olarak uyarır. Egzersizde, insüline bağımlı glikoz metabolizması oksidatif olmayan bir şekilde gerçekleşir. İnsüline bağımlı glikoz kullanımı, artan kılcak geçirgenlik, esterleştirilmiş olmayan yağ asitlerinin (NEFA) kullanımının azalması ve alıcı seviyesinde (84)

insülin sinyalleme sininin aktivasyonu nedeniyle artmaktadır. İnsüline bakılmaksızın kas kasılmaları glikoz alımını artırır. Buna Ca ++ ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aracılık eder. Egzersiz, glikoz taşıyıcı protein GLUT4'ün endoplazmik retikulumdan hücre yüzeyine hareket etmesine ve iskelet kası dokusunda toplam GLUT4 miktarını arttırmasına ve glikoz taşınmasını arttırmasına izin verir. Bu durumda, kasta AMP kinazındaki AMP artışı artar ve kasılmaya bağı glikoz alımına nitrik oksit (NO) de katılır (83).

Egzersiz, kas dokusunda insülin kaynaklı fosfatidil inositol 3 kinazı (PI3-kinaz) uyarır. Bu artış, insülin reseptörü substratı-1 (IRS-1) ile ilişkili PI3-kinaz aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Çünkü PI3-kinaz, GLUT4'ün insülin tarafından kas hücre yüzeyine alınmasında önemli bir adımdır. Düzenli fiziksel egzersiz bazal ve insüline bağı Ras / mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz (MAP kinaz) aktivitesini arttırır (84).

3.14. IRS-1

IRS-1, hücre içerisindeki biyolojik olarak önemli anahtar hücre dışı sinyalleri birleştiren ve koordine eden hücre içi bir sinyal adaptörü proteindir. İlk olarak, insülin reseptörünün (IR) bir sinyal aracı olarak tanımlandığı, şimdi, IRS-1'in insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörünün (IGF1R) ana substratı olduğu açıktır (90). IRS-1, insülin stimülasyonu sırasında fosforile olan ve PI3K, Grb2, Nck, Crk, Fyn, Syp ve SHP2 dahil olmak üzere birçok SH2 içeren protein için kenetlenme bölgesi olarak işlev gören çoklu tirozin fosforilasyon bölgeleri içerir. En iyi çalışılan iki tanesi PI3K/Akt/mTOR ve ERK proteinini içeren MAPK yolu (91). IRS-1'in iç kinaz aktivitesi yoktur ve yukarı akış aktivatörleri gerektirir, ancak birçok çalışma bu sinyal bağdaştırıcısının kendi içinde onkojenik olduğunu ve malign transformasyona neden

olabileceğini göstermiştir (90). Daha yakın zamanlarda, SV40 T antijenini eksprese eden hücrelerde, IGF-1 stimülasyonu altındaki fibroblastları, hepatositleri, 32D hücrelerini ve diğerlerini IRS-1'in nükleer lokalizasyonu gözlemlendi. Tümör gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunan DNA onarım doğruluğu, transkripsiyonel aktivite ve hücre büyümesi'de dahil olmak üzere birçok nükleer fonksiyon IRS-1'e atfedilmiştir (92).

3.15. PPAR- γ

İnsan genom projesinin tamamlanmasıyla, 20-25 bin civarında olduğu tahmin edilen genlerimizin yapı ve fonksiyonunun araştırılmasını mümkün kılmıştır ve bu çalışmalar sonucunda atletik performansı etkileyen çok sayıda gen tespit edildi. Atletik performansı etkileyen genetik parametrelerin belirlenmesi biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve farklı biyolojik teorilerin ortaya çıkmasına neden olmuş, böylece farklı spor ve egzersiz türlerine duyarlılık arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmıştır (93). Günümüzde insan genomundaki gen bölgelerinin yaklaşık 250'sinin atletik performans ile ilişkili olduğu ve bu genetik bölgelerin farklı popülasyonlarda analiz edildiği bulunmuştur (94).

Atletik performansta dayanıklılık/kuvvet ile ilişkili genlerden biri, peroksizom proliferatör tarafından aktive edilen reseptör alfaı kodlayan gendir. Peroksizomlar, hücrede bulunan yağ asitlerinin metabolizmasında önemli rol oynayan organellerdir. Çok uzun zincirli yağ asitlerinin kısaltılması, daha sonra mitokondrinin bozulması ve hücrelerin toksik peroksitlerden salınması gibi çeşitli temel metabolik fonksiyonlar sağlarlar. Bu reseptörler stimülasyondan sonra transkripsiyon faktörleri olarak işlev görür. PPAR- α , PPARG ve PPARG genleri (95) tarafından kodlanan PPAR-alfa (PPAR- α), PPAR-beta/delta (PPAR/5) ve PPAR-gama (PPAR γ) olarak adlandırılan

üç farklı formda bulunurlar. PPAR reseptörleri, diğer nükleer hormon reseptörlerine benzer şekilde ligandla aktive edilmiş transkripsiyon faktörleri olarak görev yapar. Doymamış yağ asitleri, kalp, karaciğer, böbrek ve iskelet kaslarında (95) yüksek oranda eksprese edilen ve yağ asidi metabolizmasında yer alan genleri aktive eden PPAR- α 'ya bağlanır. Uzun süreli açlık sırasında, yağ dokusu kaynaklı serbest yağ asitleri PPAR- α 'ya bağlanır ve hepatik yağ asidi oksidasyonunu ve keton cisimlerinin üretimini artırır ve hipoglisemiye önler. PPAR- α geninin 7. intronunda, G>C transversiyonunun (rs4253778; g.46630634G> C), fiziksel aktiviteye ve diğer ilgili gen-çevre etkileşimlerine cevap olarak önemli bir rol oynadığı ifade edildi. Sağlıklı genç erkeklerde egzersize bağlı kalp büyümesi, PPAR- α geninin rs4253778 polimorfizmi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (96).

3.16. Sirtuinler (SIRT-1)

İlk başta mayada bulunan sirtuinler, protein deasetilaz ve ADP-ribozil transfereazın aktivitedeki protein soyunda bulunmuştur (97). Sirtuin ismi ilk olarak 1999 yılında SIRT-1 ile 5 (98) arasında beş SIRT-2 insan homologu tanımlayan Roy Frye tarafından verildi. SIRT-2 türlerinden Sirtuin familyası genleri bakteri, kurt, sinek, bitki ve memelilerde gözlenmiştir (99). Sirtuin ailesinin yedi çeşidi vardır. NAD + bağımlı deasetilaz (DAC) ve / veya mono-ADP-ribosil transferaz (ART) olarak görev yapabilen NAD + bağımlı katalitik alana sahiptirler. Katalitik taban aralığını çevreleyen N-terminal ve C-terminal zincirlerinin uzunlukları farklı artalanları arasında değişiklik gösterir. 7 memeli sirtuininin hücre içi lokalizasyonları arasında değişkenlik vardır; SIRT-1-7 ağırlıklı olarak nükleerdir, SIRT-2 sitoplazmik, SIRT-3-5 çoğunlukla mitokondriyaldir. Yedi memeli sirtuinden, SIRT-1, hücre sağkalımı ve apoptotik yollar dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel süreçlerde bilinen bir

düzineden fazla ara madde ile en çok çalışılan sirtuin varyantıdır. Çekirdek içinde, SIRT-1'in büyük bir kısmı ökromatine bağlanırken, SIRT-6 heterokromatin ile ilişkilendirilir ve SIRT-7 çekirdek içinde bulunur. SIRT-1 -7 arasında SIRT-1, en dirençli deasetilaz aktivitesini gösterirken, SIRT-5 zayıf bir deasetilaz aktivitesine sahiptir ve SIRT-2 ve SIRT-3, mono-ADP-ribostatif (%10) deasetilaz aktivitesine sahiptir. SIRT-4 ve 6; mono-ADP ribosil transferazdır. SIRT-7'nin moleküler fonksiyonu hakkında çok az şey bilinmektedir (100, 101). Memeli sirtuinler; İnsan metabolizması, yaşlanma, kanser ve hücre yaşamı gibi birçok hücresel işlevi etkiler. SIRT-1'in transgenik farelerin kalbinde aşırı ifadesi sonucunda; kalbin yaşlanması geciktirilir, oksidatif stres ve apoptoz önlenir. Bu veriler ışığında, SIRT-1'in yaşlanmayı azalttığı ve organizmadaki stres direncini arttırdığı düşünülmektedir (102). SIRT-1, memeli yağ birikimi ve adipogenezinde kritik bir rol oynar. Bu SIRT-1 ile yağ ömrünün uzamasını düzenler (103). Son çalışmalar, SIRT-1'in yaşlanmayı düzenleyen üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu göstermiştir. İlk olarak, SIRT-1'in aşağı akış yönünde Delta Np63 alfa aracılı düzenlemesinin farelerde yaşlanma fenotipinin hızlanmasına neden olduğu gözlenmiştir (104). SIRT-1'in bir aktivatörü ve aktivatörü olan Resveratrol'un, yüksek kalorili diyetlerde farelerin sağlığını ve yaşamını iyileştirdiği bulunmuştur (105). Ayrıca, SIRT-1'in, IGF'yi, IGFBP-1'in artmış ekspresyonu, gizli insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) bağlayıcı protein ve IGF fonksiyonunun (104) gizli modülatörü ile IGF'yi uyarmasıyla modüle ettiği belgelenmiştir. Bu çok önemli bir bilgidir, çünkü insülin / IGF yolunun kurtçuklarda yaşamın uzamasında rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, SIRT-1'in memelilerde yaşamını uzattığı mekanizmalar açık bir şekilde tespit edilmemiş olmasına rağmen, artan sayıda bulgu memelilerin kapsamlı ve doğrudan bir yaşlanma tarzına dahil

olduğunu göstermektedir (106). Metabolizma: SIRT-1'in metabolizmadaki muhtemel rolüne işaret eden ilk bulgu, SIRT-1'in beyin, iç yağ, böbrek, kas ve karaciğer gibi yoksunluktan etkilenen dokularda başlatıldığı bilgisidir (107). Üç farklı memeli sirtuini metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynar: SIRT-1, SIRT-3 ve SIRT-5 (108). Birincisi, SIRT, gluko metabolizmasını glukoneogeneze doğru yönlendirmek için hepatositlerde FOXO1 aktivitesinin dozunu artırarak hepatik glukoneogenezin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Ek olarak, SIRT-1, PGC-1-a ile etkileşime girer ve glikolizi bastırır ve glukoneojenik gen ekspresyonunu destekler ve deasetilatlar (109). PGC1- α 'yi düzenleyerek, SIRT-1 ayrıca mitokondriyal fonksiyonu ve metabolik homeostazı düzenler, bu da kas liflerinde oksijen tüketiminin artmasına, oksidatif fosforilasyonun ve mitokondriyal biyogeneze artışa neden olur (110). SIRT-3, mitokondriyal membran oluşumu potansiyelini azaltarak hücre solunum ve reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır. SIRT-3 ayrıca PGC-a, UCP2, COX II ve COX IV ve ATP sentetaz gibi mitokondriyal genleri de içerir (101). Örneğin, UCP2 ifadesi kuvvetle uyarılırsa, daha fazla ısı üretilir (daha fazla enerji tüketilir) (111). Bu işleme "ayrılma" denir ve bu işlemle fazla enerji depolanmadan yakılır (112). Sirtuinlerde uzayan rollere sahiptir. Yaşamı uzatan bir regülatör olarak keşfedilmesinin önceki bulguları, mayadaki ana hücrede bölünmeye maruz kalan hücrelerin sayısını ölçen ve mayadaki SIRT-1'in hayatta kalma süresini belirleyen genetik markerlerdir (113). SIRT-1 geninin artan dozu yaşam süresini uzatırken, SIRT-2'nin susturulması daha kısa ömürlüdür (114). SIRT-2 yerinde yeni bir rDNA kombinasyonunu inhibe eder ve ERC'lerin üretimini önler, böylece yaşlanma sürecini yavaşlatır (115). Son zamanlarda, SIRT-1'in memeli dokuları ve organları üzerindeki etkilerini araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. SIRT-1'in transgenik farelerin kalbinde aşırı ifadesi

sonucunda; kalbin yaşlanması geciktirilir, oksidatif stres ve apoptoz önlenir. Bu veriler ışığında, SIRT-1'in yaşlanmayı azalttığı ve organizmadaki stres direncini arttırdığı düşünülmektedir (102). SIRT-1, memeli yağ birikimi ve adipogenezinde kritik bir rol oynar. Bu SIRT-1 ile yağ ömrünün uzamasını düzenler. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, SIRT-1'in yaşlanmayı düzenleme üzerine doğrudan etkisi olduğu bulunmuştur. İlk olarak, SIRT-1'in aşağı akış yönünde Delta Np63 alfa aracılı düzenlemesinin farelerde yaşlanma fenotipinin hızlanmasına neden olduğu gözlenmiştir (104). SIRT-1'in bir aktivatörü ve aktivatörü olan Resveratrol'un, yüksek kalorili diyetlerde farelerin sağlığını ve yaşamını iyileştirdiği de bulunmuştur (105). Ayrıca, SIRT-1'in IGF'yi artan IGFBP-1 ifadesi, modül insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı (IGF) protein ve IGF fonksiyonunun gizli modülatörü (104) ile IGF'yi uyarak farelerde modüle ettiği de belgelenmiştir. Bu önemli bir bilgidir, çünkü insülin/IGF yolunun solucanlarda hayatı uzatmada rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, SIRT-1'in memelilerde yaşamı uzattığı mekanizmalar kurulmamasına rağmen, artan sayıda bulgu, memelilerin kapsamlı ve doğrudan bir yaşlanma tarzına dahil olduğunu göstermektedir (106).

3.17. Amaç

Egzersiz uygulanan ve krom pikolinat verilen ratların karaciğer serum, glikoz, AST, ALT ve bilirubin seviyeleri ile karaciğer glikojen, laktat, PPAR- γ , IRS-1, SIRT-1 ve Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz düzeyleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmada elde edilen bulguların egzersiz fizyolojisi alanında yeni yaklaşımlara öncülük etmesi beklenmektedir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hayvan Materyali

Çalışma, F.Ü.H.A.D.E.K etik kurul onayı alındıktan sonra (Tarih: 27.12.2017, Toplantı: 2017/24, Karar No: 290 ve Protokol No: 2017/130), etik kurallara uygun bir şekilde yürütüldü. Çalışmada her grupta 7 adet olmak üzere toplam 28 adet Wistar albino rat (8 haftalık) kullanıldı. Ratlar; $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, $55\pm 5\%$ nisbi nem bulunan ortamda ve 12 saatlik ışıklandırmada tutuldu. Hayvanlara yem ve su ad libitum olarak verildi. Deney Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (FÜDAM) yürütüldü.

Ratlar başlangıçta 10 m/dk hızla koşturuldu ve kontrollü artışlarla 2 haftalık alışma süresinin sonunda 30 m/dk hıza ulaşıldı. Ratlara, 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere günde 30 dakikalık koşu yaptırıldı. Koşu testi 11:30-14:30 saatleri arasında yapıldı.

4.2. Araştırma Grupları

Grup 1 (Kontrol): Ratlar standart diyet ile beslendi ve egzersiz uygulanmadı.

Grup 2 (Krom Pikolinat): Bu gruptaki ratlar 400 μg Cr/kg krom pikolinat katılmış standart diyetle beslendi ve egzersiz yaptırılmadı.

Grup 3 (Egzersiz): Bu gruptaki ratlar normal diyetle beslendi ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz uygulandı.

Grup 4 (Egzersiz+Krom Pikolinat): Bu gruptaki ratlar 400 μgCr /kg krom pikolinat katılmış standart diyetle beslendi ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz yaptırıldı.

4.3. Örneklerin Alınması

Deneme sonunda, hayvanlar anestezi altında servikal dislokasyon yolu ile dekapite edilerek kan ve karaciğer 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 ratlardan alınan dokular analiz edilinceye kadar -80 °C’de derin dondurucuda muhafaza edildi.

4.4. Biyokimya Analizleri

Serum glikoz, ALT, AST ve bilirubin düzeyleri otomatik otoanalizörde (Samsung Labgeo PT10) analiz edildi. Karaciğer laktat ve glikojen düzeyleri ticari ELİSA kitleri ile kit prosedürü esas alınarak analiz edildi.

4.5. Western Blot Analizi

Protein ekstraksiyonu, 1 ml soğuk hipotonik Tampon A [10mM HEPES (pH 7.8), 10mM KCl, 2mM MgCl₂, 1mM DTT, 0.1mM EDTA ve 0.1mM fenilmetilsülfonil-florid (PMSF)] içerisinde sıçan karaciğer örnekleri homojenize edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Elde edilecek homojenat içine 80µl%10 Nonidet P-40 (NP-40) çözeltisi ilave edilerek karışım 2 dakika 14,000 g'de santrifüjlenmiştir. Süpernatant sitosolik fraksiyon olarak toplanmıştır. Pelet, bir kez 500 µl tampon A ve 40µl %10 NP-40 ile yıkanıp santrifüj edilmiştir. Daha sonra 200µl C tamponu [50mM HEPES (pH 7.8), 50mM KCl, 300mM NaCl, 0.1mM EDTA, 1mM DTT, 0.1mM PMSF,% 20 gliserol] içinde yeniden süspansiyon haline getirilip, 5 dakika 14.800g'de santrifüjlenmiştir. Süpernatant Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, IRS-1, PPAR-γ ve SIRT-1, analizleri yapılmak üzere tüplere alınmıştır (116). Protein konsantrasyonu Lowry

prosedürüne göre çalışan Sigma (St. Louis, MO, ABD) protein testi kiti kullanılarak belirlenmiştir. Süpernatant içine % 2 β-merkaptoetanol içeren sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi örnek tamponu ilave edilmiştir. Eşit miktarda protein (50 µg) elektroforeze tabi tutularak nitrosetülöz zara aktarılmıştır. Nitrosetülöz membran 5 dakika boyunca 2 defa PBS çözeltisi ile yıkanmıştır. Primer antikorun uygulanmasından 1 saat önce, PBS ve % 1'lik sığır serum albümini karışımı ile inkübe edilip spesifik olmayan alanlar bloke edilmiştir. Primer antikorlar % 0.05 Tween-20 içeren aynı tampon içerisinde seyreltilmiştir (1:1000). Nitrosetülöz membran, gece boyunca 4 °C'de protein antikoruna ile inkübe edilmiştir. Blotlar yıkanarak horseradish peroksidaz-konjuge IgG ile inkübe edilmiştir. Diaminobenzidin ve H₂O₂ kullanılarak spesifik bağlanmalar tespit edilmiştir. Protein yüklemesi, monoklonal β-aktin antikoruna kullanılarak kontrol edilmiştir. Bantlar, bir görüntüleme analiz sistemi kullanılarak densitometrik olarak analiz edilmiştir (Image J; Ulusal Sağlık Enstitüsü, Bethesda, ABD).

4.6. İstatistiksel Analizler

Veriler gruplar arasındaki farklılıkları ortaya koymak için SAS paket programında bulunan PROC GLM prosedürü kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Tablo 1’ de görüleceği üzere, ratlara uygulanan egzersiz ve diyet katılan krom pikolinat (CrPik) glikoz düzeyini düşürmüştür ($P<0.05$). En yüksek glikoz seviyesi kontrol grubunda görülürken, en düşük glikoz seviyesi E+CrPik grubunda tesbit edilmiştir ($P<0.05$). ALT, AST ve bilirubin düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($P>0.05$). Karaciğer glikojen düzeyleri egzersiz uygulaması ve egzersiz uygulaması ile birlikte krom takviyesi ile istatistiksel olarak bir artış göstermiştir ($P<0.001$). En yüksek glikojen düzeyi kontrol grubunda gözlemlenirken, en düşük glikojen düzeyi egzersiz grubunda tespit edilmiştir ($P<0.05$). Karaciğer laktat düzeyi egzersiz ve E+CrPik gruplarında kontrol grubuna göre artmıştır ($P<0.05$). En düşük laktat düzeyi CrPik grubunda gözlenirken, en yüksek E+CrPik grubunda tespit edilmiştir ($P<0.05$).

Tablo1. Egzersiz ve Krom pikolinatın Serum Glikoz, ALT, AST, Bilurubin, Karaciğer Glikojen, Laktat Üzerine Etkisi

	Kontrol	CrPik	E	E+CrPik
Serum Glikoz, mg/dL	97.14±2.55 ^a	93.43±2.62 ^a	92.71±1.44 ^{ab}	85.386±2.06
Serum ALT, U/L	74.43±4.22	68.57±2.83	75.14±4.79	70±5.55
Serum AST, U/L	333.86±6.9	324.29±3.99	317.00±22.0	327.57±7.07
Serum Bilirubin, mg/dL	1.89±0.17	1.78±0.11	1.82±0.23	1.73±0.16
Karaciğer Glikojen, mg/g	48.11±1.2 ^a	47.03±1.65 ^a	21.45±1.18 ^c	34.62±0.81 ^b
Karaciğer Laktat, mmol/l	3.09±0.21 ^c	2.95±0.05 ^c	5.31±0.16 ^a	4.29±0.09 ^b

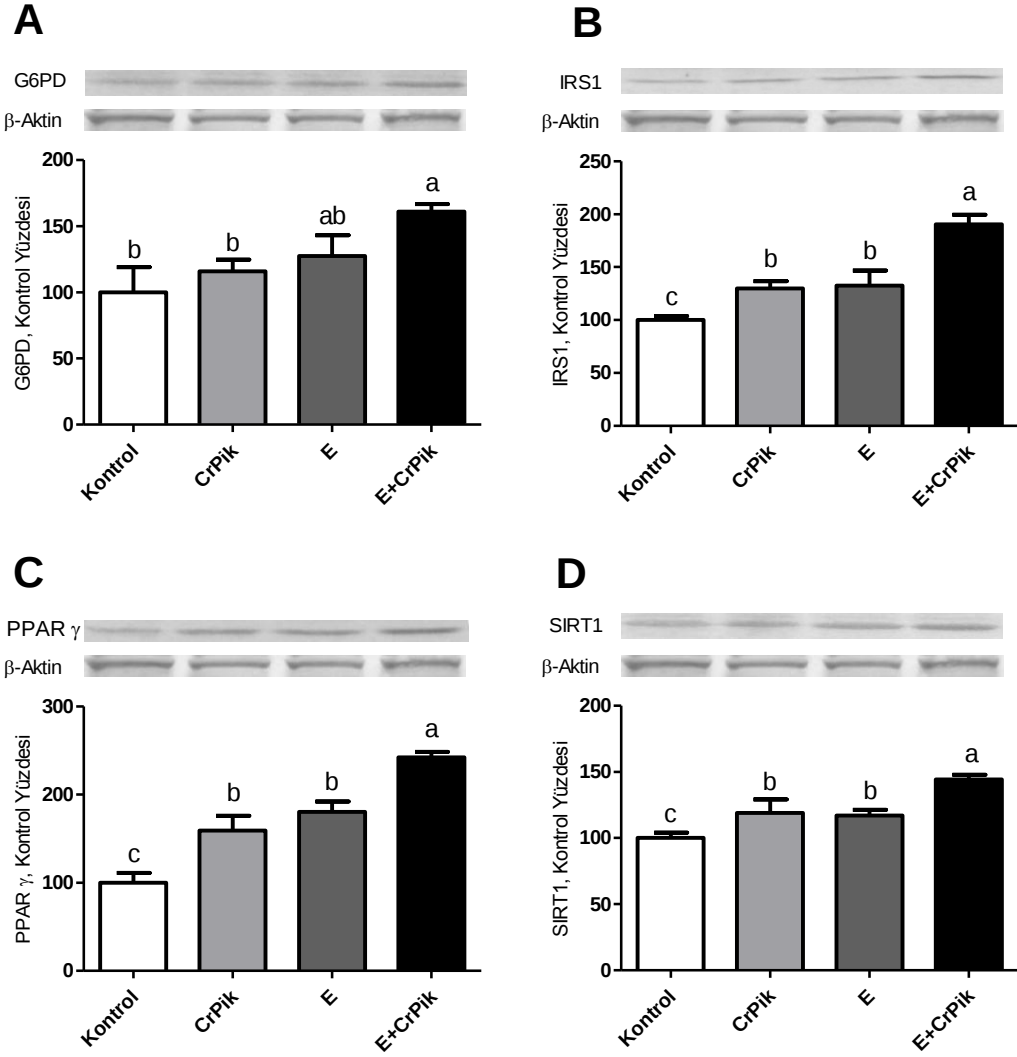
CrPik: Krom Pikolinat; E: Egzersiz; E+CrPik: Egzersiz+Krom Pikolinat. Veriler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. a-c Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için gruplara arası fark anlamlıdır ($P<0.05$).

Western blot analiz sonuçlarına göre, karaciğer glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir (Şekil 1; Panel A; $P<0.05$). En düşük G6PD düzeyi kontrol grubunda en yüksek E+CrPik grubunda bulunmuştur ($P<0.05$). Kontrol grupları arasında CrPik verilen grupta artış olduğu ancak istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediği ($P>0.05$), egzersiz gruplarında ise önemli artış olduğu tespit edilmiştir ($P<0.05$). Karaciğer IRS-1 düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur (Şekil 1; Panel B; $P<0.05$). En düşük IRS-1 düzeyi egzersiz yapmayan kontrol grubunda gözlenirken, en yüksek IRS-1 düzeyi ise E+CrPik grubunda bulunmuştur. Kontrol grupları arasında CrPik verilen grupta artış olduğu ($P<0.05$), egzersiz gruplarında egzersize bağlı olarak artış olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir ($P<0.05$).

Karaciğer PPAR- γ düzeyleri Şekil 1 (Panel C) gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında önemli farklılıklar tespit edilirken ($P<0.001$), en düşük PPAR- γ düzeyi kontrol grubunda, en yüksek PPAR- γ düzeyi ise E+CrPik

grubunda bulunmuştur ($P<0.05$). Karaciğer SIRT-1 düzeyinde de gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (Şekil 1; Panel D; $P<0.05$). En yüksek olarak E+CrPik grubunda bulunmuştur. Kontrol grubuna göre CrPik, egzersiz ve E+CrPik gruplarında artış olduğu bulunmuştur ($P<0.05$). CrPik ve egzersiz grupları arasında farkın olmadığı tespit edilmiştir ($P>0.05$). Egzersiz ve E+CrPik grupları arasında ise CrPik verilen grupta artış olduğu bulunmuştur ($P<0.05$).





Şekil 1. Egzersiz uygulaması ve CrPik takviyesinin karaciğer G6PD (A), IRS-1 (B), PPAR γ (C), SIRT-1 (D) düzeyleri üzerine etkileri. (a–c) gruplar arasındaki farklılıkları işaret eder ($P < 0.05$).

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, egzersiz uygulanan ratlarda, krom pikolinatın serum glikoz ile karaciğer glikojen, laktat, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, IRS-1, PPAR- γ ve SIRT-1 düzeyleri üzerine etkileri incelenmiştir. Ratlara uygulanan egzersiz ve diyet katılan CrPik'in serum glikoz parametresini düşürdüğü istatistiksel olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). Ancak, ALT, AST ve bilirubin düzeyleri ise istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. En önemlisi, krom pikolinat ve egzersiz uygulamasının karaciğer laktat, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, IRS-1, PPAR- γ ve SIRT-1 düzeylerinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1). Bulgularımıza paralel olarak, daha önce yapılan çalışmalarda, egzersiz uygulanan, biyotin ve krom histidinat verilen ratlarda benzeri sonuçlar elde edilmiştir (117, 118). Kayri ve ark egzersiz uygulanan ratlara soy protein, amylopectin, and chromium kombiansyonu vererek yaptıkları bir çalışmada, bu kombinasyonun laktik asit konsantrasyonunu düşürdüğü, serum protein sentezini, insülin, glikojen ve amino asit düzeylerini arttırdıklarını tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacılar, bu kombinasyonun kaslarda forkhead box protein O1 (FOXO1), forkhead box protein O3 (FOXO3) ile las atrophy F-box (MAFbx) düzeylerini düşürdüklerini tespit etmişlerdir (119). Daha önce yapılan çalışmalarda da benzeri sonuçlar elde edilmiştir (120-127).

Karaciğer glikojen düzeyinin kontrol gruplarında fark olmadığı görülürken, egzersiz ve krom pikolinat gruplarında ise artış gösterdiği tespit edilmiştir. Feng ve arkadaşları krom pikolinat verdikleri ratlarda karaciğer glikojen düzeylerinde artış olduğunu tespit etmişlerdir (128). Diğer bir çalışmada ise Feng ve arkadaşları krom pikolinat verdikleri ratlarda kontrol grubuna göre bir farkın olmadığını bildirmişlerdir (129). Benzer şekilde, Irmak ve arkadaşları egzersiz ve krom pikolinat verdikleri

ratlarda, egzersize bağı karaciğer glikojen düzeyinde düşüş olduğu, krom pikolinat verilen grupta artış olduğunu tespit etmişlerdir (123).

Bu çalışmada, karaciğer laktat düzeyinin, krom pikolinat verilen gruplarda düşüş olduğu, egzersize grubunda ise artış olduğu tespit edilmiştir. Yapılan benzeri çalışmalara bakıldığında, Irmak ve arkadaşları egzersiz ve krom pikolinat verdikleri ratlarda, egzersize bağı karaciğer laktat düzeyinde artış olduğu, krom pikolinat verilen grupta ise düşüş olduğunu tespit etmişlerdir (123). Mackowiak ve arkadaşları krom verilen ratlar üzerine yaptığı çalışmada, krom verilen ratlarda karaciğer laktat düzeyini düşürdüğünü bildirmişlerdir (130).

Karaciğer G6PD düzeyi, kontrol grubuna göre egzersiz ve krom pikolinat verilen grupta istatistiksel olarak artış olduğu tespit edilmiştir. Sundaram ve arkadaşları krom pikolinat verilen ratlar üzerine yaptığı çalışmada kromun G6PD aktivitesini normalize ettiği bildirilmiştir. (131). Diğer bir çalışmada, Feng ve arkadaşları krom pikolinat verdikleri diyabetik ratlarda G6PD düzeyinde krom pikolinat verilen grupta artışın olduğu ancak istatistiksel olarak fark olmadığını tespit etmişlerdir (132). Pan ve arkadaşları krom pikolinat takviyesi yaptıkları balıklarda karaciğer G6PD düzeyi bizim bulgularımızla uyumludur (133). Morifuji ve arkadaşları yüzme egzersizi yaptırtıkları ve peynir altı suyu verdikleri ratlarda önemli artışlar olduğunu bildirmişlerdir (134).

İnsülin reseptörü substratı-1 (IRS-1), insülinin metabolik ve mitojenik etkilerinde rol oynar (135, 136). Çalışmalar, egzersiz yaptıırılan ratlarda, sedanter grubuna kıyasla karaciğer dokularında IRS-1 ekspresyonunda bir artış olduğunu, ayrıca, sedanter grubuna göre CrHis ve biotin gruplarında artış olduğu, kendi kontrol gruplarına kıyasla, egzersiz yapan gruplarda karaciğer IRS-1 ekspresyonunda önemli bir artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (118). Bu çalışmada,

karaciğer IRS-1 ekspasyonuna bakıldığında kontrol grupları ve egzersiz gruplarında krom pikolinat takviyesinin karaciğer IRS-1 düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, krom pikolinatın lipid ve glikoz metabolizması üzerindeki yararlı etkisinin, muhtemelen hedef dokulardaki insülin sinyal transdüksiyonunun iyileştirilmesi ile ilişkili olduğunu ileri sürülebilir (137). Wang ve arkadaşları, diyabetik ratlarda karaciğer dokularında IRS-1 ekspresyonunun krom pikolinat takviyesi sonrası arttığını bildirmişlerdir (138).

Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama (PPAR- γ), karbonhidrat, lipid, glikoz ve insülin metabolizmalarının düzenlenmesinde anahtar rol oynar (139). Egzersizin karaciğer dokularında PPAR- γ ekspresyonunda bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (118, 140-142). Çalışmamızda, karaciğer PPAR- γ ekspresyon seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit edilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, krom pikolinat takviyesi, sedanter ve kullanılan ratlarda PPAR- γ ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde arttırmıştır. Krom pikolinat takviyesi aynı anda kullanıldığında daha belirgindi, böylece sinerjik bir etki ortaya çıkmıştır. Sahin ve arkadaşları, CrPik ve biotin ile kombinasyonlarının, adipoz dokuda PPAR- γ ekspresyonunu arttırdığını bildirmişlerdir (143).

Sirtuin-1 (SIRT-1) düzeyi, egzersize yanıt olarak artar (144). Krom pikolinat SIRT-1 harekete geçirir ve potansiyel olarak adipositler ve miyotüplerde mitokondriyal oluşum ve yağ asidi oksidasyonunu artırır (145, 146). Çalışmamız, egzersiz ve krom pikolinat takviyesine cevaben karaciğer dokusunda SIRT-1 ekspresyonlarında artış olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, kronik egzersiz uygulanan ve krom pikolinat verilen ratlarda, serum glikoz düzeyi ve karaciğer glikojen düzeylerinde düşüş, karaciğer laktat düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, kronik egzersiz uygulanan ve krom

pikolinat verilen ratlarda karaciğer G6PD, IRS-1, PPAR- γ ve SIRT-1 düzeylerinde artış olduğu belirlenmiştir. En yüksek düzeyler, kronik egzersiz ile birlikte krom pikolinat tüketen ratlarda belirlendi. Diğer bir deyişle, kronik egzersiz ve krom pikolinat sinerjik bir etki göstererek karaciğer protein düzeylerini regüle etmişlerdir.



7. KAYNAKLAR

1. Ballor DL, Keeseey RE. A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass and fat free mass in males and females. *International Journal of Obesity* 1991; 15, 717-726.
2. Tremblay A, Almeras N, Boer J, Kranenbarg EK, Despres JP. Diet composition and post exercise energy balance. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1994; 59, 975-979.
3. 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.
4. 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.
5. Paker S. Sporda Beslenme. 4. Baskı, Onay Ajans, Ankara 1998.
6. 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.
7. Üstdal KM, Köker AH. Spor dallarında beslenme ve yüksek performans bilgisi. Canofset matbaacılık. Kayseri 1991: 22-26.
8. Mayes PA. Metabolism of glycogen and gluconeogenesis and control of the blood glucose. In: *Harper's Biochemistry*. Appleton and Lange, Connecticut 1991: 135-40.
9. Anderson SP, Drever JI, and Humphrey NF. Chemical weathering in glacial environments. *Geology* 1997; 25: 399-402.
10. Anderson RA. Chromium in human nutrition. *Nutr. Rev.* 1988; 46: 271-272.
11. Underwood EJ. Chromium in Trace elements in human and animal nutrition. Fourth Edition, E. J. Underwood, ed. Academic Press, New York 1977: 258-270.
12. Sahin K, Sahin N, Onderci M, Gursu F, and Cikim G. Optimal dietary concentration of chromium for alleviating the effect of heat stress on growth, carcass qualities, and some serum metabolites of broiler chickens. *Biol. Trace Element Res.* 2002; 89: 53-64.
13. Sahin N, Sahin K, Onderci M, Gursu MF, Cikim G, Vijaya J, and Kucuk, O. Chromium picolinate, rather than biotin, alleviates performance and metabolic parameters in heat-stressed quail. *Brit. Poult. Sci* 2005; 46(4): 457-63.
14. Prasad AS. Chromium Pp 3-15. In *Trace Element and Iron in Human Metabolism*. A.S. Prasad Ed. New York. Plenum Medical Book Company 1978.
15. Marmett B, Nunes RB. Effects of chromium picolinate supplementation on control of metabolic variables: A systematic review. *J Food Nutr Res* 2016; 4 (10): 633-639.
16. U.S. Department of HealthHuman Services National Institutes of Health. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Chromium-ealthProfessional/#en104.07.2019>.

17. Foss ML, Keteyian SJ. Fox's physiological basis for exercise and sport. William C. Brown 1998.
18. Ji LL, Leeuwenburgh C, Leichtweis S, Gore M, Fiebig R, Hollander J, Bejma J. Oxidative stress and aging: role of exercise and its influences on antioxidant systems. Annals of the New York Academy of Sciences 2006; 854:102-117.
19. Hargreaves M. Skeletal muscle metabolism during exercise in humans. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2000; 27: 225-228.
20. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise induced metabolic acidosis. American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology 2004; 287: 502-516.
21. Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ. Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü, 2. Baskı. Ankara, Gazi Kitabevi 2010: 317-346.
22. Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: What kind? How much? How intense? On top of what? Annu Review Public Health, 2011; 32: 349-365.
23. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology 11th ed. Elsevier Saunders 2006; 788-817.
24. Müftüoğlu O. Yaşasın Hayat, 13. Baskı, İstanbul 2003.
25. Astrand PO, Rodolh K. Textbook of Work Physiology, 3. Baskı. England, Mc Graw Hill 1986: 128-148.
26. Kuran, O. Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi 1983.
27. Çetin N, Flock T. Sporda Performans Kontrolü, Setma. Ankara, 1996; 49.
28. Zorba E. Fiziksel Aktivite ve Fiziksel Uygunluk, Fırat Matbaacılık Ltd Şti, Muğla 2013.
29. Akgün N. Egzersiz Fizyolojisi, Ege Üniversitesi Basımevi Yayın no:2, İzmir 1986; 16-19.
30. Yaşar S. Antrenman Bilgisi. Nobel Yayınları. Ankara 2007.
31. Çetin N, Flock T. Genel Kondüsyon Antrenmanı ve Sporda Performans Kontrolü, Tekten Ofset, Niğde 2000; 24,119,
32. Ergen E. Spor Fizyolojisi, Anadolu Üniversitesi, Yayın no:584, Eskişehir 1993.
33. Poormans JR. Principles of exercise Biochemistry 3rd revised edition, Karger, Brussels, 2004.
34. Dündar U. Antrenman Teorisi 2. Baskı, Ankara 1994; 17-20.
35. Açıkada C, Ergen E. Bilim ve Spor, Büro-tek ofset Matbaacılık Ankara 1990.
36. Muratlı S, Antrenman ve İstasyon Çalışmaları. Ankara. 1976.
37. Akgün N, Egzersiz Fizyolojisi, 3. Baskı, I. Cilt, Ankara 1989.
38. Zorba E. Yaşam Boyu Spor, Atalay matbaacılık, 3. Baskı, Ankara 2014.

39. Pehlivan A. Fitness Salonlarında Risk Faktörü Taşıyan Kişilerde Uygulanabilecek, İnterval Prensipli Aerobik Antrenman Programı. Spor Araştırmaları Dergisi 4. Cilt, 1. Sayı Ankara 2000.
40. Gür H. Değişik Tip Aktiviteler Yapan Sporcularda Koşu Bandında Yapılan Maksimal Ve Submaksimal Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi Ve Sonuçlarının 5 Km Koşusunun Başarısıyla Olan İlişkisi. Spor Bilimleri Dergisi, Cilt 3, sayı 2, Ankara 1992.
41. Bilge M. Türk Bayan Hentbol Milli Takımı Oyuncularının Somatotip Profilleri ve Yabancı Ülke Sporcuları ile Karşılaştırılması. Spor Araştırmaları Dergisi, 4. Cilt, Ankara 2000.
42. Demir M, Atletizm, Koşular. Ankara, 1997. NOBEL Akademik Yayıncılık 5. Baskı, Ankara 2018.
43. Muratlı S. 7. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi, Kemer-Antalya 2002.
44. Kuran O. Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi, İstanbul 1983; 429-443.
45. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. Digest Surg 1999; 16: 459-467.
46. Townsend MC, Beauchamp RD, Evers BM. Liver. In: Meyers WC, Chan RS (Eds). Sabiston Textbook of Surgery 16th. WB Saunders Company, Philadelphia 2001; 997-1059.
47. Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, et al. Liver. In: Hemming A, Gallinger S (Eds). Surgery, Basic Science and Clinical Evidence. Springer, San Francisco 2000; 585-616.
48. Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A, et al. Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. Am J Surg 1992; 163:602-605.
49. Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical complications in general surgery. McGraw-Hill Book Company, New York 1986:103-124.
50. Bismuth H. Surgical anatomy of the liver. In Bengmark S, Blumgart LH (eds) Liver surgery. Churchill Livingstone, Edinburgh 1986:1-7.
51. Delattre JF, Avisse C, Flament JB. Anatomic basis of hepatic surgery. Surg Clin N Am 2000; 80: 345-362.
52. Dominion L, Chiappa A, Cuffari S, Dionigi R. Vascular occlusions during resection of the liver. In: Dionigi R, Madariaga J (eds). New technologies for liver resections. Karger Landes Systems Basel 1997; 68-94.
53. Güzel C, Bir organ olarak karaciğer. Tıbbi fizyoloji, Guyton AC, Hall JE (eds), 11th ed. Ankara, Nobel Tıp 2007; 859-864.
54. Çapan Z, Yalçın ÖF, Karaciğer hastalıkları ve anestezi. Organ Sistemleri ve Anestezi. Teltik Başar H, Baltacı B, Kaymak Ç (eds). Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri Ltd Şti 2010; 125-142.
55. Denli O, Şermet A, Atmaca M, Güzel C. Sindirim. Tıbbi Fizyoloji. Yeğen BÇ, (Çeviri editörü). Textbook of Medical Physiology, Guyton AC, Hall JE. 12. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2013: 837-875.

56. Vural F. Anatomi Atlası, Birol Yayınevi, 2.Baskı, İstanbul 1997: 268-283.
57. Berne RM, Levy MN, Koppen BM, Stanton BA. Phsiology, Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Fizyoloji, 5. Baskı, Ankara, Öncü Basımevi 2008: 405-585.
58. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 18. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık 2011: 1007-1033.
59. Hull R. AnatomyPhysiology For Therapists and Healthcare Professionals, Cambridge, The Write Idea Ltd 2011: 371-403.
60. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası, 2.Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık 2006: 573-685.
61. Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T. Klinik Biyokimya, 1.Baskı, Ankara, Medisan Yayın Serisi 2000: 125-215.
62. Khansari Dn, Murgo Aj, Faith Re. Effects of stress on the immune system. Immunol today 1990; 11: 170-175.
63. Zergeroğlu MA. Subramaksimal egzersiz ve oksidatif stres. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. (Uzmanlık Tezi), Ankara Üniversitesi, Ankara 1992.
64. Uzun M. Cardiovascular System and Exercise, Journal of Cardiovascular Nursing 2016; 7(2): 48-53.
65. Beydağı H, Çoksevim B, Temoçin S. Akar S. Akut submaksimal egzersizin spor yapan ve yapmayan kişilerde koagülasyona etkisi, Spor Hekimliği Dergisi 1992; 27: 113-119.
66. Beydağı H, Çoksevim B, Temoçin S. Akar S. Akut Submaksimal Egzersizin Spor Yapan ve Yapmayan Kişilerde Lökositlere Etkisi, Spor Hekimliği Dergisi 1993; 28: 52-62.
67. De Scalzi M, Cinelli P, De Leonardis V. Response of some haemacoagulatory and haemarheological variables to maximal exercise in sedentary and active subjects. J Int Med Res 1987; 15: 361-367.
68. Kappel M, Poulsen T, Galbo H, Pedersen BK. Effect of elevated nor-adrenaline concentration on the immune system in humans. Eur J Appl Physiol 1998; 79: 93-98.
69. Londeann R. Low heamatcrits during basic training athletes anemia. Nengl J Med 1978; 299: 1191-1192.
70. Beydağı H, Çoksevim B, Temoçin S. Aerobik kapasitenin %50'si ile yapılan akut egzersizlerin bazı kan parametrelerine etkisi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fak Dergisi 1994; 5: 187-194.
71. Karahasanoğlu A. Akut ve düzenli egzersizin biyokimyasal parametrelere etkisi. Biyokimya Anabilim Dalı bitirme ödevi. Kayseri 2011.
72. Adam B, Ardıçoğlu Y. Klinik Biyokimya Analiz Metotları. Baskı, Atlas Kitapçılık, Ankara 2002.
73. Muammer D. Klinik Biyokimya Ders Kitabı. Türk Sağlık Eğitim Vakfı Ankara 2001.
74. Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. Yelken Basım Dağıtım, 3. Baskı, Konya 2004.

75. Adam B, Yiğitoğlu R, Göker Z. Biyokimya Klinik Biyokimya UTS Serisi. 2. Baskı: Atlas Kitapçılık 1990.
76. Burtis CA, Ashwood ER. Çeviri Editörü: Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. 5. Baskıdan Çeviri: Palme Yayınları: Ankara 2005; 305.
77. Adam B, Ardıçoğlu Y. Klinik Biyokimya Analiz Metotları: 1. Baskı: Atlas Kitapçılık 2002.
78. Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, Başpınar N, Tiftik Am, et al, Biyokimya, Nobel Yayın Dağıtım Ltd. Şti. Ankara 2000.
79. Çolak H, Kale R, Cihan H. Yoğunlaştırılmış Yürüyüş Ve Jogging Programının Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) Ve Düşük Dansiteli Lipoproteinler (Ldl) Üzerine Olan Etkisi. Spormetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi 2003; 1 (1): 69-76.
80. Joan FS, Pannall PR. Tanı Ve Tedavide Klinik Biyokimya. Çev: Tuncay Özgünen. İkinci Baskı 1987; 87.
81. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem Dec 1995; 41 (12 Pt 2): 1819-28.
82. Krinsky NI. Membrane antioxidants. Ann N Y Acad Sci 1988; 551:17-32; discussion 32-3.
83. Galbo H, Richter EA. Exercise. DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester, West Sussex, John Wiley Sons Ltd. 2004; 771-795
84. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical Activity/ Exercise and Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27 (10): 2518-2539.
85. Montgomery R, Conway T, Spector A, Chappell D. Çeviri Editörü: Altan N. Biyokimya. 6. Baskı: Palme Yayınları: Ankara: 2000
86. Üstüdal M, Karaca L, Türköz Y, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H, Biyokimya. Medipres Matbaacılık Ltd. Şti. Malatya 2003.
87. Çolakoğlu M. Dayanıklılık Gelişiminin Metabolik Ve Fizyolojik Temelleri -1BESBD 1995; 1 (1): 34-45.
88. Fox EL, Bowers RW. The Physiological Basis of Physical Education and Athletics. Philadelphia: Saunders Collage Company 1998.
89. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. American family physician 2005; 72 (7), 1277-1282.
90. Dearth RK, Cui X, Kim HJ, Hadsell DL, Lee AV. Oncogenic transformation by the signaling adaptor proteins insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2. Cell Cycle 2007; 6 (6), 705-713.
91. Mardilovich K, Pankratz SL, Shaw LM Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer. Cell Commun Signal 2009; 7 (1), 14.
92. Reiss K, Del Valle L, Lassak A, Trojanek J. Nuclear IRS-1 and cancer. J Cell Physiol 2012; 227 (8): 2992-3000.

93. Ulucan K, Yalçın S, Akbaş B, Konuk M. Genç Türk basketbol oyuncularında SLC6A4 promotör polimorfizminin analizi. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*, 2014; 1(2), 37-40.
94. Santos CG, Pimentel-Coelho PM, Budowle B, et al. The heritable path of human physical performance: from single polymorphisms to the “next generation”. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 2015; 26(6): 600-612.
95. Braissant O, Foufelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology* 1996; 137: 354-366.
96. Jamshidi Y, Montgomery HE, Hense HW, Myerson SG, Torra IP, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation* 2002; 105, 950-955.
97. Bitterman KJ, Anderson RM, Cohen HY, Latorre-Esteves M, Sinclair DA. Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast sir2 and human SIRT1. *J Biol Chem* 2002; 277: 45099-107.
98. Klar AJ, Fogel S, Macleod K. MAR1-a Regulator of the HMa and HMalpha Loci in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 1979; 93: 37-50.
99. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J* 2007; 404: 1-13.
100. Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells. *Cell* 2006; 126: 941-54.
101. Shi T, Wang F, Stieren E, Tong Q. SIRT3, a mitochondrial sirtuin deacetylase, regulates mitochondrial function and thermogenesis in brown adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 13560-7.
102. Alcendor RR, Gao S, Zhai P, et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ Res* 2007; 100: 1512-21
103. Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature* 2004; 429: 771-6.
104. Sommer M, Poliak N, Upadhyay S, et al. DeltaNp63alpha overexpression induces downregulation of Sirt1 and an accelerated aging phenotype in the mouse. *Cell Cycle* 2006; 5: 2005-11.
105. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444: 337-42.
106. Lemieux ME, Yang X, Jardine K, et al. The Sirt1 deacetylase modulates the insulin-like growth factor signaling pathway in mammals. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 1097-105.
107. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305: 390-2.
108. Frescas D, Valenti L, Accili D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenic genes. *J Biol Chem* 2005; 280: 20589-95.

109. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature* 2005; 434: 1138.
110. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006; 127: 1109-22.
111. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004; 30: 113-118.
112. Arsenijevic D, Onuma H, Pecqueur C, et al. Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production. *Nat Genet* 2000; 26: 435-9.
113. Kennedy BK, Austriaco NR, Jr Zhang J, Guarente L. Mutation in the silencing gene SIR4 can delay aging in *S. cerevisiae*. *Cell* 1995; 80: 485-96.
114. Kaeberlein M, McVey M, Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev* 1999; 13: 257080.
115. Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10794-9.
116. Farombi EO, Shrotriya S, Na HK, Kim SH, Surh YJ. Curcumin attenuates dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats through Nrf2-mediated induction of heme oxygenase-1. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1279-1287.
117. Sarı MA. Egzersiz uygulanan ratlarda krom pikolinat takviyesinin glikoz ve lipid metabolizması üzerine etkisi. *Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı* 2017.
118. Turgut M, Cinar V, Pala R, Tuzcu M, Orhan C, Telceken H, Sahin K. Biotin and chromium histidinate improve glucose metabolism and proteins expression levels of IRS-1, PPAR- γ , and NF- κ B in exercise-trained rats. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2018; 15 (1), 45.
119. Kayri V, Orhan C, Tuzcu M, Defo PBD, Telceken H, Irmak M, Sahin K. Combination of Soy Protein, Amylopectin, and Chromium Stimulates Muscle Protein Synthesis by Regulation of Ubiquitin-Proteasome Proteolysis Pathway after Exercise. *Biological trace element research* 2019; 190(1), 140-149.
120. Boyd SG, Boone BE, Smith AR, Connors J, Dohm GL. Combined dietary chromium picolinate supplementation and an exercise program leads to a reduction of serum cholesterol and insulin in college-aged subjects. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1998; 9 (8): 471-475.
121. Khanam R, Pillai K.K. Effect of chromium picolinate on modified forced swimming test in diabetic rats: involvement of serotonergic pathways and potassium channels. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology* 2006; 98 (2): 155-159.
122. Sahin K, Sahin N, Kucuk O. Effects of chromium, and ascorbic acid supplementation on growth, carcass traits, serum metabolites, and antioxidant status of broiler chickens reared at a high ambient temperature (32°C). *Nutrition Research* 2003; 23 (2): 225-238.

123. Irmak M, Şahin N, Orhan C, Tuzcu M, Deeh PBD, Yardım M, Şahin K. Combination of amylopectin and chromium form improves energy storage and reduces muscle fatigue in rats during exhaustive exercise. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 2019; 43(1), 44-53.
124. Pala R, Beyaz F, Tuzcu M, Er B, Sahin N, Cinar V, Sahin K. The effects of coenzyme Q10 on oxidative stress and heat shock proteins in rats subjected to acute and chronic exercise. *Journal of Exercise Nutrition Biochemistry* 2018; 22(3): 14.
125. Tel A. Egzersiz uygulanan ratlarda çinko pikolinat takviyesinin glikoz ve lipid metabolizması ile çinko taşıyıcıları üzerine etkisi. Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı 2017.
126. Souza RA, Miranda H, Xavier M, Lazo-Orsorio RA, Gouvea HA, Cogo JC, Ribeiro W. Effects of high-dose creatine supplementation on kidney and liver responses in sedentary and exercised rats. *Journal Of Sports Science Medicine* 2009; 8(4), 672.
127. Akkurt G. Düzenli Ağırlık Egzersizi Yapan Bireylerde İzole Hidrolize Whey Proteinini Kullanımının Tiroid Hormonları, Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri Üzerine Etkisi. *Ankara Medical Journal* 2019; 19(1): 178-186.
128. Feng W, Mao G, Li Q, Wang W, Chen Y, Zhao T, Wu X. Effects of chromium malate on glycometabolism, glycometabolism-related enzyme levels and lipid metabolism in type 2 diabetic rats: A dose-response and curative effects study. *Journal of diabetes investigation* 2015; 6(4), 396-407.
129. Feng W, Li Q, Wang W, Chen Y, Zhang W, Zhao T, Yang L. Influence of chronic toxicity, lipid metabolism, learning and memory ability, and related enzyme in Sprague-Dawley rats by long-term chromium malate supplementation. *Biological Trace Element Research* 2019; 187(1): 243-257.
130. Mackowiak P, Krejpcio Z, Sassek M, Kaczmarek P, Hertig I, Chmielewska J, Nowak KW. Evaluation of insulin binding and signaling activity of newly synthesized chromium (III) complexes in vitro. *Molecular medicine reports* 2010; 3(2): 347-353.
131. Sundaram B, Singhal K, Sandhir R. Anti-atherogenic effect of chromium picolinate in streptozotocin-induced experimental diabetes. *Journal of Diabetes* 2013; 5(1), 43-50.
132. Feng W, Zhao T, Mao G, Wang W, Feng Y, Li F, Wu X. Type 2 diabetic rats on diet supplemented with chromium malate show improved glycometabolism, glycometabolism-related enzyme levels and lipid metabolism. *PLoS One* 2015; 10(5): e0125952.
133. Pan Q, Liu S, Tan YG, Bi YZ. The effect of chromium picolinate on growth and carbohydrate utilization in tilapia, *Oreochromis niloticus* × *Oreochromis aureus*. *Aquaculture* 2003; 225(1-4), 421-429.
134. Morifuji M, Sakai K, Sanbongi C, Sugiura K. Dietary whey protein downregulates fatty acid synthesis in the liver, but upregulates it in skeletal muscle of exercise-trained rats. *Nutrition* 2005; 21(10), 1052-1058.
135. Araki E, Lipes MA, Patti ME, Brüning JC, Haag B, Johnson RS, Kahn CR. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature* 1994; 372(6502), 186.

136. Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, Bonner-Weir S. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 1998; 391(6670): 900.
137. Jain SK, Croad JL, Velusamy T, Rains JL, Bull R. Chromium dinicocysteinate supplementation can lower blood glucose, CRP, MCP-1, ICAM-1, creatinine, apparently mediated by elevated blood vitamin C and adiponectin and inhibition of NF κ B, Akt, and Glut-2 in livers of Zucker diabetic fatty rats. *Molecular Nutrition Food Research* 2010; 54(9): 1371-1380.
138. Wang ZQ, Zhang XH, Russell JC, Hulver M, Cefalu WT. Chromium picolinate enhances skeletal muscle cellular insulin signaling in vivo in obese, insulin-resistant JCR: LA-cp rats. *The Journal of nutrition* 2006; 136(2): 415-420.
139. Sheng X, Zhang Y, Gong Z, Huang C, Zang YQ. (2008). Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR research* 2008.
140. Pala R, Genc E, Tuzcu M, Orhan C, Sahin N, Er B, Sahin K. L-Carnitine supplementation increases expression of PPAR- γ and glucose transporters in skeletal muscle of chronically and acutely exercised rats. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)* 2018; 64(1): 1-6.
141. Grimaldi PA. Regulatory role of peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR δ) in muscle metabolism. A new target for metabolic syndrome treatment?. *Biochimie* 2005; 87(1): 5-8.
142. Tao L, Bei Y, Lin S, Zhang H, Zhou Y, Jiang J, Li X. Exercise training protects against acute myocardial infarction via improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2015; 37(1): 162-175.
143. Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, Sahin N, Kucuk O, Ozercan IH, Komorowski JR. Anti-diabetic activity of chromium picolinate and biotin in rats with type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin. *British Journal of Nutrition* 2013; 110(2): 197-205.
144. Suwa M, Nakano H, Radak Z, Kumagai S. Endurance exercise increases the SIRT1 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α protein expressions in rat skeletal muscle. *Metabolism* 2008; 57 (7): 986-998.
145. Holloszy JO. Regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 expression by exercise. *Compr Physiol* 2011; 1(2): 921-940.
146. Ray Hamidie RD, Yamada T, Ishizawa R, Saito Y, Masuda K. Curcumin treatment enhances the effect of exercise on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by increasing cAMP levels. *Metabolism* 2015; 64 (10): 1334-1347.

8. EKLER



T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No	Protokol No	Proje Yürütücüsü
27.12.2017	2017/24	290	2017/130	Doç. Dr. Ragıp PALA

Kronik egzersiz uygulanan ratlarda krom pikolinatın karaciğer metabolizması üzerine etkisi başlıklı araştırma projenizde daha önceden onay aldığımız 2013/150 protokol nolu projede kullanılan **42 Adet Wistar Albino 'Rat'** tan alınan dokuların kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacılara ait bu çalışmanın "Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi" hükümleri yönünden uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

1. Doç. Dr. Ragıp PALA
2. Kubilay ŞENBAKAR
3. Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU
4. Doç. Dr. Cemal ORHAN
5. Prof. Dr. Vedat ÇINAR
6. Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN
7. Prof. Dr. Kazım ŞAHİN

Başkan	Prof. Dr. Mustafa İSSİ	
Başkan V.	Prof. Dr. Gülsüm ÖKSÜZTEPE	
Üye	Prof. Dr. Sinan CANPOLAT	
Üye	Prof. Dr. Azize BEŞTAŞ	
Üye	Doç. Dr. Asiye BAŞUSTA	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Serkan DÜNDAR	Bulunmadı
Üye	Yrd. Doç. Dr. Burcu GÜL BAYKALIR	Bulunmadı
Üye	Vet. Hek. Özgür BULMUŞ	
Üye	Onur UYGUR	Bulunmadı
Üye	Murat DAĞHAN	

9. ÖZGEÇMİŞ

1972 Elazığ doğumluyum. İlk, orta ve lise öğretimimi Elazığ'da okudum. Lisans eğitimimi 1998'de Gazi Üniversitesi Beden Eğitimi Spor Yüksek Okulun'da tamamladım. Yüksek Lisansımı 2015 de Fırat Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesinde bitirdim. Boks branşında eski Türkiye şampiyonu ve milli sporcuyum. Evli üç çocuk babasıyım.

