



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

BESLENME VE DİYETETİK YÜKSEKLİSANS PROGRAMI

**SİTRÜLİN KULLANIMININ SPORCU PERFORMANSI
ÜZERİNE ETKİSİ: META-ANALİZİ ÇALIŞMASI**

Ayşe AKGÜL

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatma ÇELİK

Şubat, 2020



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

BESLENME VE DİYETETİK YÜKSEKLİSANS PROGRAMI

**SİTRÜLİN KULLANIMININ SPORCU PERFORMANSI
ÜZERİNE ETKİSİ: META-ANALİZİ ÇALIŞMASI**

Ayşe AKGÜL

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatma ÇELİK

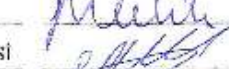
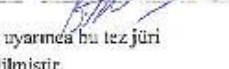
Şubat, 2020

Tarih: 05 / 02 / 2020

Anabilim Dalı : BESLENME VE DİYETETİK
Program : BESLENME VE DİYETETİK
Öğrencinin:
Adı ve Soyadı : AYŞE AKGÜL
Öğrenci No : 180807026
Danışman : PROF. DR. FATMA ÇELİK

Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında Ayşe AKGÜL tarafından hazırlanan "Sürünün Kullanımının Sporcu Performansı Üzerinde Etkisi: Meta- Analizi Çalışması" adlı tez çalışması jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05 / 02 / 2020

Jüri Üyesinin Unvanı, Adı, Soyadı	Çalıştığı Kurum	İmza
PROF. DR. FATMA ÇELİK	BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ	
PROF. DR. YUSUF ÇELİK	BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ	
DR. ÖĞR. ÜYESİ BİRSEN DEMİREL	İSTANBUL BİLGİ ÜNİVERSİTESİ	

Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez jüri tarafından onaylanmış ve Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Leman ŞENTURAN
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Öğr. Gör. Ayşe AKGÜL
İmza



TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında bana yol gösteren, her türlü bilimsel, manevi desteğini ve sonsuz anlayışını benden esirgemeyen, değerli tez danışmanım Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanımız Prof. Dr. Fatma ÇELİK hocam başta olmak üzere, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yusuf ÇELİK hocama,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, maddi ve manevi her türlü desteği veren sevgili babam Kazım AKGÜL, sevgili annem Cahide AKGÜL, sevgili kardeşim Kayhan AKGÜL'e,

Son olarak varlığıyla hayatıma güzellikler getiren sevgili nişanlım Furkan IŞIK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇ KAPAK.....	-
ONAY SAYFASI	-
BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGE/SEMBOL ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TÜRKÇE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER	x
İNGİLİZCE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Sporcularda Beslenme	5
2.1.1. Ergojenik Destekler.....	5
2.2. Sitrülin Kaynakları ve Moleküler Yapısı.....	8
2.3. Sitrülin Farmakolojisi	11
2.4. Sitrülinin Glukoz Metabolizması ve Etkileşimleri Üzerine Etkisi	14
2.5. Hormonlarla Etkileşimi.....	16
2.6. Sitrülinin Vücut Organları ile Etkileşimi.....	18
2.7. Sitrülinin Hastalıklar ile İlişkisi	19
2.8. Besin-Supplement İlişkisinin Etkileşimi	22
2.9. Güvenli Alım ve Yan Etkileri	25
2.10. Meta Analizi.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1. Araştırmanın Yöntemi	29
3.2. Veri Toplama Araçları	29
3.3. Araştırmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri.....	29
3.4. Literatür Taraması	30
3.5. Veri Çıkarma, Özellik Değerlendirmesi	30
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	31
4. BULGULAR	34
4.1. Literatürden Elde Edilen Çalışmalar	34

4.2. Meta Analizi Uygulamaları.....	37
5. TARTIŞMA SONUÇ ve ÖNERİLER	43
5.1. Tartışma	43
5.1.1. Çalışma Sonuçlarının Yorumlanması	43
5.1.2. Sınırlamalar	47
5.2. Sonuç ve Öneriler	47
6. KAYNAKLAR	50
7. EKLER	57
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	57
Ek 2: PRISMA Rehberi	58
8. ÖZGEÇMİŞ.....	60
9. İNTİHAL RAPORU	62

SİMGE/SEMBOL ve KISALTMALAR LİSTESİ

$\bar{x}$	Ortalama
ARG	Arginin
ASL	Arginosüksinat liyaz
ASS	Arginosüksinat sentaz
ATP	Adenozin trifosfat
BCAA	Dallı zincirli amino asit
CitMal	Sitrülin malat
ED	Eretil disfonksiyon
FSR	Fraksiyonel sentez oranı
g	Gram
GLN	Glutamin
GLU	Glutamat
GSH	Glutatyon
GSNO	S-nitrosoglutatyon
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
MD	Ortalama farklılık
n	Birey sayısı
NEAA	Esansiyel olmayan amino asit
NH ₃	Amonyak
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentez
NOx	Nitrat/Nitrit nitrik oksit üretiminin markerları
OAT	Ornitin aminotransferaz
OCT	Ornitin karbamoiltransferaz
ORN	Ornitin
SD	Standart sapma
SMD	Standartlaştırılmış ortama farklılık

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No	Tablo İsmi	Sayfa No
Tablo 4.1.	Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri.....	36



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Şeklin İsmi	Sayfa No
Şekil 2.1.	L-Sitrülinin Moleküler Yapısı.....	8
Şekil 2.2.	Sitrülin Desteğinin Etkileri	11
Şekil 2.3.	Sitrülin Metabolizmasının Vücut Organları ile Etkileşimi.....	13
Şekil 2.4.	Üre Döngüsünde Sitrülin Argininin Oluşumu.....	17
Şekil 2.5.	Sitrülin ve Arginin Sentezinin Potansiyel Klinik Uygulamaları ve Biyobelirteç Olarak Rolünün Şematik Gösterimi.....	21
Şekil 4.1.	Sistemik Arama ve Tarama Sürecini Detaylandıran PRISMA Diyagramı (PRISMA 2009).....	35
Şekil 4.2.	Karışık Tipte Egzersiz Çeşitlerini İçeren Sitrülin Malat ve Plasebo Grup Olarak Ayrılmış Yedi Farklı Çalışmanın Meta Analizi	39
Şekil 4.3.	Patlayıcı Güç Gerektiren Egzersiz Çeşitlerini İçeren Sitrülin Malat ve Plasebo Grup Olarak Ayrılmış Beş Farklı Çalışmanın Meta Analizi	41

TÜRKÇE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER

Akgul, A. (2020) Sitrülin Kullanımının Sporcu Performansı Üzerine Etkisi : Meta Analizi Çalışması. Yüksek Lisans Tezi, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Nitrik oksit üretimini artırarak egzersiz performansına pozitif etki ettiği düşünülen sitrülin, gün geçtikçe özellikle spor yapan kişilerde yaygın olarak kullanılmakta olan bir diyet destek ürünüdür. Sitrülin metabolizmadaki düzenleyici özellikleri ve nitrojen homeostazında önemli rolleri nedeniyle etkili olduğu düşünülen non-esansiyel bir amino asittir. Pek çok araştırmacı tarafından güç ve dayanıklılık performanslarına ilişkin olumlu veya olumsuz etki edebilecek sonuçlar araştırılmış, ancak karmaşık sonuçlar bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında amaçlanan, sporcularda egzersiz sırasında güç çıktısını-performansı artırmak için sitrülin desteğinin etkileri konusundaki sınır değerleri, meta analizi yöntemi kullanarak belirlemek ve ayrıca kas gelişiminin yanı sıra yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini derleyerek sunmaktır. Bu çalışmada sitrülin desteğinin sağlıklı erkek ve kadın bireylere yüksek yoğunluk gerektiren egzersiz performanslarındaki etkiyi değerlendirmek amacıyla hakemli, ingilizce, orijinal araştırma çalışmalarını bulmak için PubMed / Medline, Sciencedirect, Google Scholar ve Web of Science gibi veritabanı kapsamlı, sistematik bir literatür taraması yapılmıştır. Meta analizi yöntemi için gerekli olan ve literatür taraması sonucu elde edilen mevcut 148 bilimsel çalışmadan hangisinin yönteme dahil edilmesi gerektirdiğini belirlemek amacıyla bağımsız olarak incelemeler gerçekleştirilmiştir. Bu incelemeler sonucunda yöntem için kullanılabilecek 12 çalışma meta analizi şartlarına uygun bulunduğu için ayırt edilmiştir. Meta analizi yöntemini uygulamak için dahil etme kriterlerini sağlayan toplam 12 bağımsız çalışma detaylı olarak incelenmiştir. Sonrasında çalışmalar iki grup altında değerlendirilmiştir. Birinci gruptaki yedi çalışmanın meta analizi sonucunda random effects modele göre ortalama farklılıkları (MD) (MD , % 95 güven aralığı (CI)) , -0.07 (-0.59; 0.44) şeklinde bulunmuştur. İkinci gruptaki beş çalışmanın meta analizi sonucunda random effects modele göre ortalama farklılıkları (MD, % 95 CI) -0.44 (-1.10; 0.23) şeklinde bulunmuştur. Çalışmalarda heterojenite testi önemli bulunmuş olması nedeni ile random effects modeli birinci çalışmada ($\tau^2 = 0.2305$, $I^2 = \% 67$) ve ikinci çalışmada ($\tau^2 = 0.4730$, $I^2 = \% 88$) olarak

belirlenmiştir. Literatür taraması sonucu gerçekleştirilen meta analizi uygulaması için sonuçlar, sitrülün malat desteğinin plasebo gruba oranla karışık tipte gerçekleştirilen performanslar için -0.07, patlayıcı güç gerektiren egzersiz performansları için ise -0.44 olarak ortalama farklılıkları hesaplanmıştır. Analizlerden elde edilen etki büyüklüğü küçük gözlemlenmesine rağmen müsabaka sonuçlarının küçük oranlarla ortaya çıkan farklar ile belirlenen, üst düzey sporcular üzerinde sonuç etkili olabilmektedir. Ayrıca meta analizi sonuçlarına göre, özellikle patlayıcı güç gerektiren egzersizlerde sitrülün malat desteğinin, sporcuların kan laktat seviyeleri üzerinde etkili olduğuda belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Meta analizi, Sitrülün, Laktat



İNGİLİZCE ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER

Akgul, A. (2020) The Effect Of Citrulline Use On Sports Performance: Meta-Analysis. Master Thesis, Biruni University Graduate Education Institute, İstanbul.

Citrulline, which is thought to have positive effects on exercise performance by increasing nitric oxide production, is a dietary supplement product that is widely used especially in people doing sports. Citrulline is a non-essential amino acid that is thought to be effective because of its regulatory properties in metabolism and important roles in nitrogen homeostasis. Many researchers have investigated results that may have a positive or negative impact on strength and endurance performance, but complex results have been reported. The aim of this thesis is to determine the limit values on the effects of citrulline support in athletes during exercise to increase the power output-performance by using meta-analysis method and also by compiling the effects on muscle development as well as quality of life. In this study, a comprehensive systematic literature review such as PubMed / Medline, Sciencedirect, Google Scholar and Web of Science was conducted to find peer-reviewed, English, original research studies to evaluate the effect of citrulline supplementation on healthy male and female individuals in high-intensity exercise performances. Independent investigations have been carried out to determine which of the 148 existing scientific studies required for the meta-analysis method and which has been obtained as a result of the literature review, should be included in the method. As a result of these examinations, 12 studies that can be used for analysis were distinguished because they were found suitable for the meta-analysis conditions. A total of 12 independent studies that meet the inclusion criteria to apply the meta-analysis method have been studied in detail. The studies were evaluated under two groups. As a result of the meta-analysis of the seven studies in the first group, the mean differences (MD) (MD, 95% confidence interval (CI)) compared to the model were found as -0.07 (-0.59; 0.44). As a result of the meta-analysis of the five studies in the second group, the mean effects (MD, 95% CI) were found as -0.44 (-1.10; 0.23). The random effects model was determined in the first study ($\tau^2 = 0.2305$, $I^2 = 67\%$) and in the second study ($\tau^2 = 0.4730$, $I^2 = 88\%$), since the heterogeneity test was found to be significant in the studies. For meta analysis application performed

as a result of the literature review, the average differences of citrulline malate support were calculated as -0.07 for mixed-type performances compared to the placebo group, and -0.44 for explosive strength exercise performances. Although the effect size obtained from the analyzes is observed to be small, the results may be effective on high level athletes, which are determined by the differences of the competition results with small rates. In addition, according to the results of meta analysis, it was determined that citrulline malate support was effective on athletes' blood lactate levels, especially in exercises requiring explosive power.

Keywords: Sports activities, Meta analysis, Citrulline, Lactate



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ergojenik destekler, sporcularda enerji üretimini ve kullanımını artıran bunun yanında toparlanmayı hızlandıran ve yarışma avantajı kazandıran maddelerdir. Ergojenik desteklerin iddia edilen güçlü etkileri metabolik aşamalara dayanmakta olup, egzersiz performansının etkisi üzerine belirgin bir değişiklik yaratıp yaratmayacağı tartışmalıdır (Yavuz, 2006).

Özellikle performans sporcuları ve rekreasyonel spor yapan bireyler arasında ergojenik destek maddelerinin kullanımı her geçen gün artış göstermektedir. Ergojenik desteklerde genellikle amino asit çeşiti olarak, L-Arginin supplementleri sıklıkla kullanılan ürünlerdir. Arginin metaboliti olan sitrülün ise glutamin metabolizmasının son ürünü olan bir amino asittir (Papadia, 2018). Ayrıca barsaklar aracılığı ile glutamin, sitrülüne dönüştürülebilen ornitinin öncü maddesidir. Glutamat, glutamin ve prolin gibi diyet ile alınan aminoasitlerin metabolize olması sonucu ince barsaklarda üretilen sitrülün, arginin sentezinde birincil substrat olarak görev almaktadır. İnce barsaklarda arginine dönüştürülen sitrülün, daha sonrasında böbrek proksimal tübüllerine taşınmaktadır (Yavuz, 2006). Ayrıca sitrülünün arginine metabolize edilmesi enterositlerin içerisinde gerçekleşmektedir. Enterositler, arginino-süksinat sentaz enzimi bulundurmadığından, sitrülün portal vene serbest halde bırakılmaktadır. Dolayısıyla metabolizmanın normal fonksiyonunda az miktarda alınan sitrülün karaciğer tarafından sistemik dolaşıma girer ve böylece böbreklerde arginine dönüştürülebilir (Curis et al., 2005).

Ergojenik destek olan L-Sitrülün, vücut içinde arginine dönüşen ve nitrik oksit (NO) miktarını artıran bir ürün olarak kullanılmaktadır. L-Sitrülün, karaciğerde ve böbreklerde üre döngüsünün önemli bir bileşeni olan nötr, esansiyel olmayan bir alfa-amino asittir. Sitrülünün kas hücrelerine ulaşmasıyla daha verimli sonuçlar alındığı çalışmalarda belirtilmiştir. Sitrülün, bu özellikleri ile egzersiz performansını pozitif yönde etkilemektedir (Crenn et al., 2000). L-Sitrülün supplementinin kullanımı sonucu sporcu bireylerde hem aerobik hem de anaerobik egzersiz çeşitlerinde yorgunluğun azalması ve dayanıklılığın artması gibi etkileri ortaya çıkarmaktadır.

Yüksek yoğunluklu ağırlık antrenmanında egzersiz süresince gerçekleştirilen setler arasında daha olumlu sonuçlar elde edilmesine yardımcı olmaktadır (Perez-Guisado et al., 2010). Sitrülin etkisiyle artan arginin ve NO, kaslarda daha fazla kan akışı gerçekleşmesine olanak sağlamaktadır. Kaslarda artan kan akışı ile yüksek oksijen ve besin transferi gerçekleşmektedir. Dolayısıyla kaslarda daha fazla enerji üretilmektedir (Kiyici ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda egzersiz etkinliğini artırma etkisinin yanı sıra sitrülin kullanan bireylerde, mitokondriyal solunum, sarkoplazmik retikulumda kalsiyum kullanımı, glukoz alımı ve kas yorgunluğuna olan etkileri de araştırılmak istenmiştir (Curis et al., 2005).

Sitrülinin etkileri; nitrik oksitin kan akışı üzerine etkilerinin yanı sıra, enerji verimliliği ve / veya kas işlevi üzerindeki etkileriyle de ilişkilendirilebilir. Ancak bu tür destek ürünleri, amonyağın uzaklaştırılması ve aerobik adenozin trifosfat (ATP) üretimini de etkileyebilmektedir (Barazzoni et al., 2012).

L-Arginin desteğinin NO metabolizması üzerindeki etkinliğine bağlı olduğu konusunda artan kanıt ve L-Argininin, endotel disfonksiyonuna neden olan kökenlerinin NO metabolizmasında olduğu ayrıca değerlendirmeye alındığında, araştırmacılar L-Sitrülinin potansiyel terapötik faydalarını araştırmaya başlamıştır (Castillo et al., 1993).

Genel olarak farmasötik / nutrasötik sınıfında olan L-Sitrülin, malat ile bire bir oran ile konjüge edilerek L-Sitrülin veya karpuz özütü olarak kullanılır. Sporculardaki kullanımının yanı sıra L-Sitrülin, çok sayıda NO artırıcı destek ürününde olduğu gibi, potansiyel olarak kardiyovasküler ve anti-hipertansif etkileri nedeni ile araştırmacılar da büyük ilgi uyandırmıştır (Allerton et al., 2018).

Spor yapan bireylerde ayrıca kas ağrılarını hafifletmek için kullanılmakta olan ürünler arasında sitrülin malat da bulunmaktadır. Sitrülin malat; sitrik asit döngüsünde bir ara madde olan L-Sitrülin ve L-Malik asit birleşmesiyle elde edilen bir organik tuzdur. Ön klinik bir çalışmada sitrülin malatın, sporcularda performans artırıcı bir diyet destek ürünü şeklinde kullanıldığı belirtilmiştir (Kiyici ve ark., 2017).

İnsan organizması dışında L-Sitrülin, gıdalarda nadiren bulunmaktadır. Karpuzda oldukça konsantre miktarda L-Sitrülin gözlemlenmektedir. Belirli zamana kadar L-Sitrülinin, bilim dünyasında çok fazla üzerinde durulmamıştır, bunun temel nedeni ise neredeyse protein yapısına katılmayan bir amino asit olmasıdır ve yalnızca üre döngüsünde metabolik bir aracı olarak görev almasıdır. L-Sitrülini doğal olarak çok fazla bulunmamaktadır fakat karpuz, doğal gıdaların arasında yer alan nadir meyvedir. Sitrülin ana diyet kaynağı karpuzdur (*Citrullus vulgaris*), malik asit ise elma (*Malus pumila*) ve üzümde de yaygın görülmektedir (*Vitis vinifera*).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişen karpuzda L-Sitrülinin konsantrasyonu 1.6 ile 3.5 g / kg arasında değişebilmektedir. L-Sitrülin minimum etkili dozunu (3 g / gün) ve 3.3-5.0 kg / gün (3 g / gün) elde etmek için yaklaşık 1–1.5 kg / gün (2.2–3.3 kg / gün) taze karpuz tüketiminin gerçekleştirilmesi ile sağlanabilmektedir. Maksimum etkili L-Sitrülin dozu (10 g / gün) elde etmek için 7.3-16.5 kg / gün taze karpuz gerekli görülmektedir.

L-Sitrülin içeren karpuzun herhangi bir ısıtım işlemi görmeden, uygulanması durumunda biyoyararlanımının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Protein sentezini uyatarak L-Sitrülin, aminoasitlerin etkinliğini pozitif yönde etkilemektedir.

Ayrıca sitrülinin antioksidan özellikleri, azalan arginin durumu ve oksidatif strese karşı antioksidan özellik göstermesi ile birlikte örneğin hipertansiyon, kalp yetmezliği, ateroskleroz, orak hücre hastalığı ve bununla bilinen cinsel dayanıklılık ve erektil fonksiyonların patolojik durumlarının tedavisi amacıyla kullanılması içinde tavsiye edilmektedir. L-Sitrülin desteğinin kullanımı sonucu, atletik performansın artırılması ve iskelet kası içindeki glukoz taşınımının artırılması nitrik oksit sentezi nedeni ile oluşmaktadır. Spor yapan bireylerde sitrülin malat desteğinin kullanımı sonucu kas gelişimi için önemli olan arginin ve ornitin seviyelerini artırdığı ve büyüme hormonu seviyeleri üzerinde değişimler ortaya çıkardığı gözlemlenmiştir. Diyet destek ürünlerinden L-Sitrülin içeriği yüksek olan ürünlerin bireylerde kas gevşemelerinde de etkisi olmaktadır.

Vücuttaki amonyağın uzaklaştırılması için de sitrülin önemli bir rol üstlemektedir. Üre döngüsünün birinci adımında sitrülin malat bir azot demir alıcı

olarak işlev görmektedir. Egzersiz sonrası spor yapan bireylerin laktat ve amonyak klirensini artırdığı bildirilmiştir. Dolayısıyla destek ürünü olarak kullanılması, yoğun egzersiz süresinde ortaya çıkan asidozu azaltmaktadır ve egzersiz sonrası kas ağrısını azaltan amonyak tamponlama özelliğini geliştirmektedir (Chappell et al., 2018).

Bu tezin bir başka önemli ayağı olan ve istatistiksel bir değerlendirme olan meta-analizi, belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız, birden çok çalışmanın sonuçlarının uygun şekilde birleştirme ve elde edilen araştırma bulgularından yeniden istatistiksel analizini yapma yöntemidir (Akgöz, 2004). Sitrülin desteğinin ergojenik potansiyelini aydınlatmak için meta-analitik tekniklerin kullanılması, güç ve güç performansını en üst düzeye çıkarmak isteyen sporcular için önemli sonuçlar oluşturacağı yakın zamanda farklı araştırmacılar tarafından da ifade edilmiştir (Trexler et al., 2019).

Bu tez çalışmasının amacı mevcut veriler ışığında, sporcularda egzersiz sırasında güç çıktısını-performansı-artırmak için ne kadar sitrülin kullanılması gerektiği konusunda sınır değerleri meta analizi yöntemi kullanarak belirlemek ve ayrıca kas gelişiminin yanı sıra yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini derleyerek sunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Latince ‘nutrie’ ‘beslenme’ kelimesinin kaynağını oluşturmaktadır (Ulaş, 2018). Dünya Sağlık Örgütü’ne göre beslenme; vücudun diyet gereksinimleriyle bağlantılı olarak ihtiyacın gıdalar ile karşılanmasıdır. Düzenli ve uygun gıdaların alımı ile sağlanan yeterli ve dengeli bir diyetin yanı sıra doğru yapılandırılmış fiziksel aktivite sağlığın temel faktörlerini oluşturmaktadır. Ancak yetersiz beslenme bireylerde bağışıklık sistemi aktivitesinin azalmasına, hastalığa duyarlılığın artmasına, fiziksel ve zihinsel gelişimin ve üretkenliğin azalmasına neden olmaktadır (World Health Organization, 2020).

2.1. Sporcularda Beslenme

Son 10 yılda, sporcu beslenmesindeki gelişmeler spor ve egzersiz biliminin tüm alt disiplinleri içerisinde en önemli gelişmeleri oluşturmaktadır (Morton, 2015). Sporcunun beslenmesi; sağlığı korumak, geliştirmek ve yaşam kalitesini artırmak için vücudun ihtiyacı olan besin öğelerini yeterli miktarlarda ve uygun zamanlarda almak amacıyla bilinçli uygulanması gereken bir davranışın da ötesinde performans üzerinde etkili olmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2018). Uzun yıllardır diyet ve egzersiz arasındaki ilişki bilinmektedir. Zaman içerisinde beslenme ile sporda başarı hedefinin artırılabilceği veya azaltılabileceği daha iyi ortaya konmuştur (Jeukendrup, 2017).

Bu nedenle sporcuların performanslarını artırmak amaçlı özel beslenme hedefleri belirlenmelidir. Bu hedefler, sporcudan sporcuya, sporun türüne ve sporcunun performans beklentilerine göre farklılık göstermektedir. Hatta sporcunun antrenman sıklığı ve düzeni ile yarışma dönemindeki beslenme planı da değişiklik göstermektedir (Ulaş, 2018).

2.1.1. Ergojenik Destekler

Sporda ergojenik destekler, egzersiz performansını, egzersiz kapasitesini ve / veya eğitim adaptasyonlarını artırabilen desteklerdir. Ergojenik destekler asıl olarak bir antrenman yöntemi, mekanik cihaz, beslenme uygulaması, farmakolojik yaklaşım veya psikolojik yöntemler olabilmektedir. Bu destekler, spor yapan kişiyi antremanlara hazırlama, egzersiz etkinliğini artırma ve / veya egzersizden sonraki

toparlanma sürecini hızlandırmada büyük etki sağlamaktadır. Egzersiz öncesi dönemde ve egzersiz anında tüketilen ergojenik destekler sporcunun besin gereksinimlerini karşılamaya ve yapı taşı olarak sporcunun depolarını doldurmaya yardımcı olmaktadır. Spor yapan bireylerde bu özelliklerinin yanı sıra sıvı dengesini düzenlenmesinde ve müsabakalar arasında toparlanmayı olumlu yönde etkilediği de ifade edilmektedir (Karakuş, 2014).

Spor ve fiziksel aktivite yapan kişilerde ergojenik destek olarak besin desteklerinin kullanımı oldukça yaygındır, bu ürünleri alan ve kullanan kişiler spor yapanların büyük bir bölümünü temsil etmektedir. Sporcuların özellikle uygun oranlarda enerji ve besin ögesi tüketmesi için yardımcı olan besin destek ürünleri bu açıdan da önemli rol oynamaktadır. (Porrini and Del Bo, 2016). Burke ve Deakin'e göre ise sporcular performanslarını artırmak için doğru besin destek ürünlerini kullanmadıkları taktirde; ya çok az fayda görürler, ya da hiç fayda göremezler (Burke and Deakin, 2006).

Sporcular tarafından kullanılan destek ürünlerinin olumlu yönleri olarak bazı ergojenik besin destek ürünlerinin vücutta kas fibrillerine doğrudan etki ederek, bireylerdeki yorgunluğu azalttığı ve kas kasılması için gerekli olan yakıt kaynağı olarak kullandıkları bilinmektedir. Bu etkilerin yanı sıra kardiyovasküler sistemin etkisini artırdığı da düşünülmektedir (Karakuş, 2014). Bu nedenle özellikle profesyonel spor yapan sporcular için spor hekimi ve beslenme uzmanlarının hem sporcuları hem de antrenörleri doğru ve dengeli beslenme hakkında bilgilendirmesi önemli görevi arasında yer almaktadır. Bu aşamada sporculara özellikle beslenme uzmanları tarafından sporcunun performansını artırmak için, neden doğru gıdaları tüketmesi gerektiği konusu, ne miktarda ve doğru zamanlamanın uygulanması için yardımcı olması gerekmektedir.

Besin destekleri, genellikle sporcular için beslenmelerinin bir bölümünü oluşturabilir, fakat yine de yiyecek yerine sunulmamalıdır, sadece bir destek ürünü olarak değerlendirilmelidir. Sporcuların, performansını artırmak için besin destek ürünlerine gereğinden fazla para harcadıkları tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışma da sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde spor ve kilo kaybı amacıyla gerçekleştirilen

destek ürünlerinin satışları 18 milyar doların üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (Dubnov-Raz et al., 2011).

Gıda İlaç Dairesi (FDA-Food Drug Administration) besin destek ürünlerini denetlemeye 1994 yılında başlamıştır. Bu destekler, çoğunlukla hap, toz, kapsül, jel veya atıştırılabilir formlarında üretilmektedir. Ayrıca sebze veya diğer diyet bileşenleri içeriği ile oluşturulabilmektedir.

Ergojenik besin destekleri çeşitli açılardan sınıflandırılmaktadır:

- Kilo kazanımı ve enerji sağlamak amacıyla kullanılan tozlar ve enerji içecekleri
- Spor performansını artırmak amacıyla kullanılan destek ürünleri güç ve hız artırıcı, dayanıklılık artırıcı ve iyileştirme destek ürünleri olarak kategorize edilmektedir.

Destek ürünlerini sınıflandırmak için kullanılan bir diğer yol ise gıda bileşenlerine göre ayırmaktır:

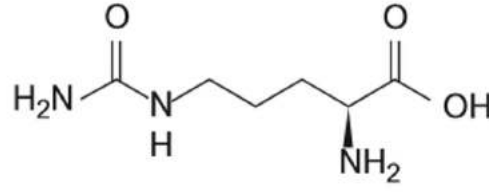
- a) Protein (amino asit) türevleri
- b) Lipid türevleri
- c) Kafein, kreatin, karnitin, sitrülün ve diğerleri (Dubnov-Raz et al., 2011).

- **Sitrülün**

Sitrülün; metabolik özellikleri son 10 yıla kadar göz ardı edilmiş olan düzenleyici özellikleri ve nitrojen homeostazında önemli rol alması nedeni ile umut verici olarak değerlendirilen non-esansiyel bir aminoasit çeşitidir. Sporcularda glutamin ile beraber kullanılan sitrülün, bireylerde iskelet kaslarına oksijen iletiminin daha iyi olmasını sağlamaktadır. Sitrülün bu etkisi nedeni ile besin öğelerinin taşınmasına yardımcı olan NO üretimini artırma özelliğine sahiptir. Bu özelliği sayesinde kaslarda daha fazla yenilenme, onarım ve daha iyi büyümenin sağlanmasına neden olmaktadır (Faure et al., 2013).

Sporcularda kas erimesine neden olabilecek katabolizmayı engellemek için sitrülün desteğinin olumlu etkileri beklenmektedir, ancak bu bilgiyi desteklemeye

yardımcı olabilecek yeterli sayıda çalışma bulunmadığından daha fazla insan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır (Karakuş, 2014).



Şekil 2.1. L-Sitrülinin Moleküler Yapısı (*Laurentius et al., 2018*)

2.2. Sitrülin Kaynakları ve Moleküler Yapısı

- **Kaynaklar**

İnsanda sitrülin biyokimyasal olarak iki mekanizma tarafından üretilir. Sitrülin endojen üretimin yanı sıra sitrülin vücut tarafından doğal olarak üretilmektedir İlk olarak sitrülinin kantitatif değerlendirmesinde, karbamil fosfat varlığında OTC (ornitin karbamil / karbamoil transferaz) aracılığı ile, karbamil-fosfat sentaz 1 (CPS₁) de sitrülin ornitinden üretilmektedir. Sitrülinin ikinci salınım şeklinde etkin olan nitrik oksit sentazları sırasıyla; endotel NOS (eNOS veya NOS₃), enflamatuar NOS (iNOS veya NOS₂) ve nöronal NOS (nNOS veya NOS₁) olarak bilinmektedir. Bu üç nitrik oksit sentazından (NOS) herhangi birinin aracılığı ile NO sentezi sırasında arginin salınabilir. Biyokimyasal olarak sınıflandırılan iki aşamada, aynı anda nNOS ve OTC'yi eksprese eden nöronlarda gösterildiği gibi, aynı hücre popülasyonunda da birlikte gözlemlenebilir. Ayrıca sitrülin argininosüksinat oluşturmak için argininosüksinat sentaz (ASS) ile aspartata konjuge edilebilir. Bunun yanı sıra arginin ve fumarat için argininosüksinat liyaz (ASL) ile hidrolize edilebilir. Sitrülin üretimi aşamalarından karaciğerdeki OTC yolu; üre jenez için, barsakta ise barsak içerisinde arginin sentezi için kullanılmaktadır (Khumalo, et al., 2010) .

Vücutta sitrülin, ornitin ve karbamoil fosfattan elde edilmektedir. Sitrülin karaciğerdeki üre döngüsünün bir bileşenidir. Enterositlerdeki arginin ve glutaminden sitrülin sentezlenir.

Başlıca sitrülin kullanımı çoğu memeli canlıda ince barsakta, dolaşımda bulunan argininin endojen sentezinde kullanılması sonucu oluşmaktadır. NOS tarafından

katalize edilen sitrülin, arginin oksidasyonu sonucu oluşan NO'nun bir yan ürünüdür (Rimandoa and Perkins-Veazie, 2005). Bunun yanı sıra meyve ve sebzelerden karpuz, salatalık, balkabağı, kavun, acı kavun, kabak gibi yiyeceklerin içeriğinde de bulunması nedeniyle eksojen olarak alınmaktadır (Kaorea et al., 2012). NO kalp ve dolaşım sistemi üzerine hücresel haberci olarak etki gösterir ve bu sistemler için önemli bir vazoproteksiyon molekülüdür. Ayrıca iyi bir hidroksil radikali temizleyicisi olması nedeniyle sitrülin güçlü antioksidan etki göstermektedir (Rimandoa and Perkins-Veazie, 2005).

Son on yılda yapılan çalışmalar da sitrülin desteğinin protein-enerji metabolizması üzerine doğrudan veya arginin homeostazına katkısı ile proteini önemli ölçüde modüle edebileceğini göstermektedir. Daha kesin olarak, birçok çalışma sitrülin desteğinin özellikle yetersiz beslenme durumlarında kas protein sentezi üzerindeki olumlu etkilerini bildirmiştir. Endojen sitrülin üretiminin protein metabolizması üzerindeki etkisi daha az bilinmektedir. Gerçekten de, sitrülinin anabolik özelliklerinin bu amino asidin 'farmakolojik' dozlarının sonuçları olup olmadığı veya endojen sitrülin üretiminin tek başına protein metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olup olmadığı sorusu ortaya çıkmaktadır. Teorik bilgiye dayanarak endojen sitrülin üretimi çeşitli mekanizmalar yoluyla protein metabolizmasını etkileyebilmektedir. Kas hücrelerinde doğrudan etkisi; suprafizyolojik sitrülin konsantrasyonlarının etkilerinin gözlemlenmesinden gelmektedir. Dolaylı olarak ise plazma arginin homeostazına önemli bir katkıda bulunan bir arginin öncüsü olarak ya da endotel ve bağışıklık hücreleri gibi çeşitli NO üreten hücrelerde sitrülin-arginin döngüsünü etkilemektedir. (Ginguaya and De Bandt, 2019).

Sitrülin, ilk olarak karpuz suyunda (*Citrullus vulgaris* Schrad) tanımlanan ve sonra kazeinin triptik sindiriminden elde edilen esansiyel olmayan bir amino asittir. (Rimandoa and Perkins-Veazie, 2005). İlk kez 1930'da karpuzda bulunan sitrülinin ismi Wada tarafından tanımlanmıştır. Bu amino asit, proteinlere dahil edilmemiştir (Kaorea et al., 2012).

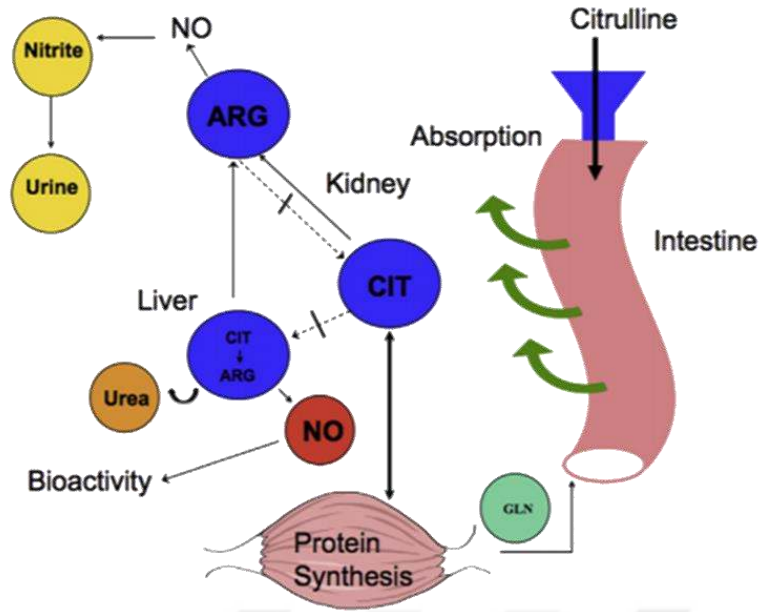
Karpuz, bilinen en zengin sitrülin kaynağıdır ve bu amino asidin kuraklık toleransında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Karpuzdaki sitrülin miktarını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada, Kalahari   l nden toplanan

yabani karpuzun sulandıktan sonra yapraklarından sitrülin amino asidinin, toplam amino asit içeriğinin % 50'sine kadar biriktiği ve be  gün boyunca bu seviyede devam ettiği görülmüştür (Kawasaki et al., 2000). Bu adaptif yeteneğin, yalnızca sitozolde bulunan bir enzime ba lı olduğu düşünülmektedir (Yokota et al., 2002). Sitrülin, bir hidroksil radikal temizleyicisi gibi hareket ederek yaprakları kuraklığa ba lı oksidatif strese karşı koruyabilmektedir (Akashi et al., 2001).

- **Metabolizma**

Sitrülin böbreklere endotel ve diğer dokulara kolay bir şekilde girmesi nedeni ile arginin ve NO'ya d n   t r lebilmektedir. D n   t r len arginin periferik dokular tarafından kullanılabilir (Kaorea et al., 2012). Sitrülinin yaklaşık olarak % 80'i böbreklerde arginine d n   t r lmektedir. Daha sonra arginin NO d n   mektedir. Tüm bu dönüşümler argininosüksinat sentaz (ASS), L-Argininosüksinat ile daha sonra argininosüksinat liyaz (ASL), arginin yoluyla gerçekleştirilir (Poll et al., 2007). Sitrülin çok spesifik metabolizmaya sahiptir, karaciğer/barsakta metabolize değildir. Bu nedenle, sitrülin arginin üretimi için gereklidir. Öncelikle arginin NO üretmek için gereklidir, bu şekilde endojen bir vazodilatör görevi görür. (Kaorea et al., 2012).

Sitrülin, argininin karaciğere verilmesini kontrol edebildi inden arginin regülatörü olarak görev alabilmektedir. Açlık daha az sitrülin ve orantılı olarak daha fazla argininin karaciğere ulaşmasına sebep olur. Arginin karaciğer enzimleri üzerinde büyük bir etkiye sahiptir ve  regenezde be  kat artış sağlamaktadır. Bu etkinin düzenlenmesi gereklidir bu nedenle sitrülinin fizyolojik bağlamdaki rolü önemli bir yere sahiptir (Curis et al., 2005).



Şekil 2.2. Sitrülin Desteğinin Etkileri (*Papadia et al., 2017*)

2.3. Sitrülin Farmakolojisi

Sitrülin desteğini kullanan kişilerin, plazma arginin düzeylerinin ve nitrik oksite bağımlı sinyal mekanizmalarının sitrülin dozuna bağlı bir şekilde arttığı belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada oral yolla alınan sitrülin desteğinin eğri altında kalan alanı, plazma arginin konsantrasyonunun maksimum dozuna bağlı olarak arginin takviyesinden daha etkili olduğu belirlenmiştir. En yüksek sitrülin dozunun (3 g) plazma arginin seviyesinde ki minimum değerini ve arginin / asimetrik dimetilarginin oranının taban çizgisini önemli derecede artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, idrarda nitrat ve 3'-5'-siklik guanozin monofosfat (cGMP) önemli ölçüde kreatin olarak artmıştır (Kaorea et al., 2012).

Barsaktan Emilimi: Sitrülin barsakta L-Arginin'den çok daha büyük bir miktarda kullanılabilir. Arginin/ Ornitin/ Sitrülin döngüsü aracılığı ile L-Arginin'in daha yüksek bir plazma oranına sahip olduğu bilinmektedir (Curis E, 2007). Sitrülin barsaklardan arginine oranla daha iyi absorbe olmaktadır. Vücutta bulunan sitrülinin argininden daha iyi bir kaynak olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (Bahri et al., 2008).

Biyokimyasal Bulgularda Sitrülin: Sağlıklı bireylerde sitrülinin plazma konsantrasyonu, bazı ırksal varyasyonlar mevcut olmak üzere (örneğin Çinli Asyalılardan daha düşük değerde) yaklaşık 40 $\mu\text{mol/L}$ 'dir (Papadia et al., 2018). Sitrülin plazma konsantrasyonu, ince barsak emici kütlenin tanımlanması için klinik bir araç olarak önerilmektedir.

Plazma sitrülin konsantrasyonu ile ince barsak uzunluğu ve villöz atrofi arasında istatistiksel olarak önemli korelasyonlar olduğu gösterilmiştir. Sitrülin intestinal malabsorpsiyonda güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Sitrülinin klinik uygulamalardaki rolü halen araştırılmaktadır (Papadia et al., 2007).

Ratlarda yapılan bir çalışmada, plazma sitrülin konsantrasyonunun, belirgin villus ve hücre atrofisi olmadan hafif ince barsak hasarını yansıttığını ve konsantrasyonda azalmanın ince barsakta azalmış sitrülin sentezi ile ilişkisi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, plazma sitrülin konsantrasyonu ince barsak hastaları için hassas bir biyobelirteç olarak düşünülmektedir (Saitoh et al., 2018).

Eritrositlerden tarafından sentezlenen sitrülin, barsak uzunluğu ve parenteral beslenmeden kesilme kapasitesinin biyobelirteçleridir. Proksimal ve distal ince barsak rezeksiyonu sonrası serum sitrülin ve mukozal adaptif potansiyelin karşılaştırıldığı bir çalışmada da, kaybedilen ince barsağın yerine bakılmaksızın, sitrülinin barsak uzunluğu için güçlü bir belirteç olduğu ifade edilmiştir (Gutierrez et al., 2014).

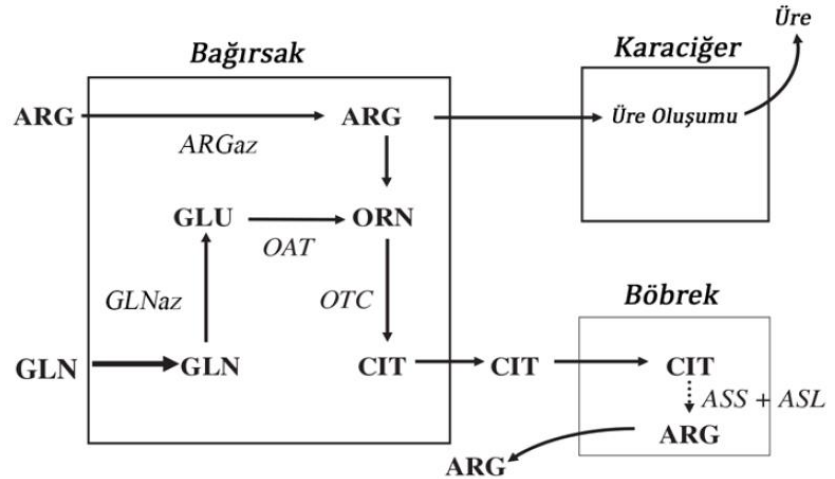
Sitrülinin oral yol ile 0.18 g/kg miktarında tüketilmesi, ornitin konsantrasyonlarında artışla birlikte, plazma arginin seviyesini iki kat artırdığı ifade edilmiştir. Arginin ve ornitin seviyelerinde meydana gelen iki kat artışa karşılık sitrülin seviyelerinde 6-11 katlık bir artış görülmüştür (Thibault et al., 2011).

Kan Laktat Düzeyi: Kan laktat düzeyinin egzersiz üzerindeki etkisi uzun süredir fizyologları ilgilendiren çalışmalar arasında yer almaktadır. Laktat glikolizin bir yan ürünüdür. Glikolizin yan ürünü olan laktat sitozolden oluşmaktadır. Laktat iskelet kası, beyin, eritrosit, böbrek gibi pek çok insan dokusunda hücre sitozollerinde oluşmaktadır. Laktat seviyelerinin yüksek olması sağlıklı bireylerde istenen bir durum değildir. Yüksek olmasının nedenleri arasında ;

- Dokulara yetersiz oksijen gitmesi
- Dokuların oksijen ihtiyacının artması (hipertermi, titreme, epilepsi, aşırı egzersiz durumları)
- Dokuların oksijen kullanımının yetersizliği (SIRS, diyabet, tiamin eksikliği, HIV, metformin kullanımı) yer almaktadır.

Egzersiz öncesi sporculara verilen sitrülün malat (CitMal) desteği uzun süren yoğun aktivitelerde sporcularda yorgunluğu engellemeye katkı sağlayabilir. Egzersiz sonrasında kan laktat seviyelerinde önemli düzeyde düşme meydana geldiği görülmüştür. Bu nedenle de CitMal desteğinin sporcuların performansına pozitif etki edebileceği belirtilmektedir.

Yapılan bir çalışmada kan laktat düzeylerinin egzersiz performansı ile ilişkisi olduğu belirtilmektedir (Jacobs, 1986). Kan laktat düzeylerini belirlemeye yönelik gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise iki farklı grubun karşılaştırması yapılmıştır. İlk grup plasebo olarak belirlenmiş ve bu grubun kan laktat düzeyinde farklılık bulunmamışken, CitMal desteği alan grubun kan laktat düzeyinde % 49.8 oranında önemli miktarda azalma gözlemlenmiştir. ($p < 0.05$) (Kiyici ve ark., 2017).



Şekil 2.3. Sitrülün Metabolizmasının Vücut Organları ile Etkileşimi (Püye, 2015)

2.4. Sitrülinin Glukoz Metabolizması ve Etkileşimleri Üzerine Etkisi

Argininin kan basıncını düşürücü etkisi bulunmakla birlikte aynı zamanda insanlarda brakial arter de endotel bağımlı dilatasyonu artırmaktadır. Çoğunlukla bu durumun nedeni nitrik oksit oluşumudur. Arginin endotel hücrelerde nitrik oksit ve sitrüline, NOS aracılığı ile dönüştürülmektedir (Apostol and Tayek, 2003).

Yapılan bir çalışmada; kademeli bir koşu bandı testi sırasında, sağlıklı bireylerde tükenme süresinin yanı sıra plazma insülin ve glikoz profillerinin oral L-Sitrülin desteği ile iyileştirilip iyileştirilemeyeceği amaçlanmıştır. Oral L-Arginin desteğinin, sırasıyla periferik vasküler hastalığı ve tip II diyabeti olan bireylerde yorgunluk ve dinlenme insülin duyarlılığına koşu bandı süresini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca L-Sitrülin desteği, plazma L-Arginin konsantrasyonunu oral L-arginin desteğinden elde edilen seviyeden daha fazla bir seviyeye yükseltir (Hickner et al., 2006).

Egzersiz ile kan basıncı ilişkisini inceleyen bir çalışmada, koşu bandında 45 dakikalık bir aerobik egzersizin primer hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda egzersizi takip eden ilk saatte hem diyastolik hem de ortalama kan basıncında belirgin düşüşler sağladığını göstermiştir (Ferrari et al., 2017).

NO üretiminin bir belirteci olan plazma sitrülin konsantrasyonunun, oral arginin uygulamasından sonra artış gösterdiği ve böylelikle glukoz üretimini düşürdüğü belirlenmiştir (Apostol and Tayek, 2003).

NOS insülin salgılayan hücrelerde eksprese edilir. Bozulmuş insülin sekresyonu olan ratlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, NOS özellikle erken faz insülin sekresyonunda çok az görev almaktadır. L-Sitrülinin potansiyel olarak varlığında arginin ve NO aracılı vazodilatasyonda artış gözlemlenebilmektedir. Asıl görev olarak NOS reaksiyonu, L-Argininin NO'ya dönüşümünü sağlamak ve L-Sitrülinin oluşumunu katalize etmektedir (Nakata and Yada , 2003).

Dolaşımdaki L-Sitrülin, böbrekteki proksimal tübüllerde L-Arginin'e dönüştürülmektedir. Endojen L-Arginin üretimi başlangıçta bu yolla ortaya

çıkmaktadır. Beraberinde kronik hastalarda yükselmiş olan glikoz seviyeleri ise böbrek ve endotelyumda NOS kofaktörlerini etkisiz hale getirebilir. Sitrülin konsantrasyonlarının azalmış olması ise NOS'un ayrışmasına neden olabilir (Allerton et al., 2018).

Glikoz seviyelerindeki düşüşe sitrülin neden olabilir bunun yanında, diyabet vakalarında altta yatan endotel disfonksiyonu olan bireylere ise fayda sağlamaktadır. Otoimmün koşullarda, makrofajlarda arginin ve sitrülin döngüsünün hareketliliği arginin ve NO seviyelerindeki artış ile gözlemlenir (Hickner et al., 2006). İnsüline bağımlı diabetes mellitusta (IDDM) nitrik oksit kaynaklı apoptozu pankreas beta hücrelerinin tahrip olmasına neden olmaktadır. NO düşük seviyelerde hücreleri apoptozdan korumaktadır. NO yüksek miktarda olması durumunda ise toksik etkisi bulunabilmektedir.

NO, insülin duyarlılığı, enerji substratlarının oksidasyonu ve ayrıca immün yanıtta kilit rol oynamaktadır. İnsülin salgılayan β -hücreleri, L-Arginin'den NO ve L-Sitrülini sentezleyen yapıcı ve uyarılabilir enzimlere sahiptir. Patolojik koşullar altında, IL-1 β gibi sitokinlere yanıt olarak adacık β -hücreleri tarafından NO'nun aşırı üretimi, inhibe edilen insülin salınımının ve insüline bağımlı IDDM ile ilişkili adacık β -hücrelerinin nihai yıkımının başlıca nedenidir (Nakata et al., 1997).

Dolaşımdaki sitrülin, aslında hepatik bozulmayı önlemek için argininin maskelenmiş bir şeklidir. Sitrülin tedavisinin kısa barsak sendromu, orak hücre anemisi, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, kanser kemoterapisi, erektil disfonksiyon, atletik performans, yara iyileşmesinin hızlanması ve nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki faydaları kanıtlanmıştır.

Sitrülin ve sitrülinlenmiş peptidlere karşı antikorlar; romatoid artrit, intestinal patoloji, kısa barsak sendromu, akut transplantasyon reddi, kritik hastalık, akut solunum sıkıntısı sendromu ve akut böbrek yetmezliği hastalıklarının tahmini sağlayan biyobelirteçler olarak işlev görmektedir. Toksisitelerde aldığı biyobelirteç rolüyle, antikolinesteraz zehirlenmesi, kainik aside bağlı nörotoksisite gibi durumlarda nitrosoksidatif stresin bir işareti olmaktadır. Yapılan yeni araştırmalarda, çeşitli

toksisiteler ve hastalıklar için bir biyobelirteç olarak sitrülün desteği yeni ufuklar açmaktadır (Kaore , 2019).

2.5. Hormonlarla Etkileşimi

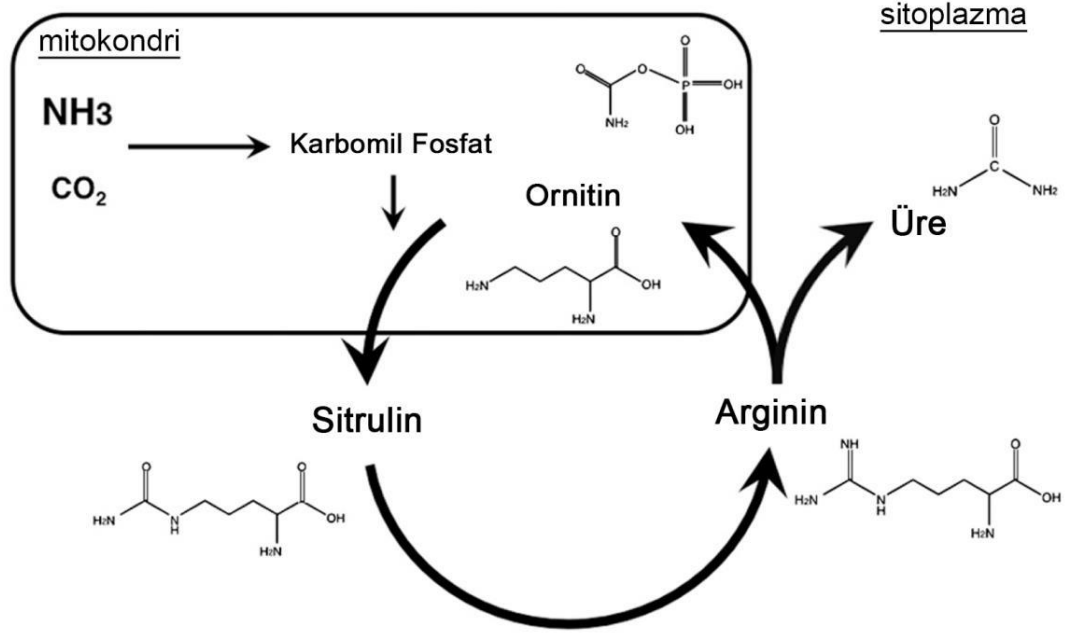
- **Büyüme Hormonu**

Fiziksel aktivite sürecinde, ATP'nin tekrar sentezlenmesi sonucu, periferik ve merkezi amonyak üretimi vücutta yorgunluk nedeni ile gerçekleşmektedir. Dolayısıyla amonyağın detoksifikasyonu, egzersiz performansının artırılması için önemli bir aşamadır. Ornitin ve arginin amino asitlerinin vücutta farklı fizyolojik etkileri mevcuttur. Bu amino asitler, protein sentezini artırarak büyüme hormonunun etkisini göstermesini sağlamaktadır. Ayrıca bu amino asit destek ürünlerinin kas hipertrofisine katkı sağlaması beklenmektedir (Sureda et al., 2010).

Zajac ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; üç haftalık direnç eğitimi boyunca arginin ve ornitin amino asit destek ürünlerinin serum büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Arginin ve ornitin desteği alan bireylerde eğitim sonrası, hem büyüme hormonu hem de IGF'nin serum düzeylerinde önemli düzeyde artış gözlemlenmiştir (Takeda and Takemasa, 2013).

NOS enzimi aracılığı ile gaz olarak meydana gelen NO'nun varlığı, vazodilatasyonun artması, glukoz alınması ve insülin sekresyonu gibi birden fazla fizyolojik rolünün olduğu belirtilmiştir (Sureda et al., 2010).

Üre Döngüsü



Şekil 2.4. Üre Döngüsünde Sitrülin Argininin Oluşumu (Püye, 2015)

- **L-Sitrülin Desteği ile İnsülin Yanıtı**

L-Sitrülin desteğinin egzersiz yapan bireylerde plazma NO_x (nitrat / nitrit: NO üretiminin markerleri), insülin, glukoz, laktat veya plazma hacmini değiştirmesi ile ilgili yeterli bilgi bulunamamaktadır. Yeni çalışmalar ile egzersiz yapan bireylerin plazma NO_x, insülin ve plazma hacmine yanıt olarak önemli farklılıklar gösterdiği bilinmektedir.

İnsülinin metabolizmadaki etkisi ile ilgili veriler, bireylerin açlık durumunda iken düşük yoğunlukta gerçekleştirdiği dayanıklılık egzersizi ile birlikte plazma insülininde azalma olduğu yönündedir. Bu duruma zıt olarak, yüksek yoğunlukta gerçekleştirilen egzersizin ardından, plazma insülin seviyelerinde artış göstermektedir (Thibault et al., 2011). L-Sitrülin ve plasebonun karşılaştığı başka bir çalışmada, egzersiz sonrasında plasebo alımına göre plazma insülin konsantrasyonunun daha az olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, yüksek yoğunlukta gerçekleştirilen egzersizlere cevap olarak kan glikozunda artış gözlemlense bile insülin sekresyonunda azalma gözlemlenebileceği ifade edilmiştir (Sureda et al., 2010).

Kemirgenlerde ve insan pankreasında gerçekleştirilen çalışma sonuçlarında, NO'nun insülin sekresyonu üzerine etki edebileceği belirtilmiştir. Çalışma kapsamındaki katılımcıların pankreas veya başka bir organda NO seviyesinin azalmış olması, katılımcılardaki egzersiz sonucu insülin etkinliğinin azalmasıyla sonuçlanmaktadır. İnsülin etkisinin azaldığı insülin sekresyonu dışında, insülin klirensinin egzersize daha düşük plazma insülin tepkisi oluşturup oluşturmadığını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen mevcut insülin ölçütü bulunmamaktadır (Moinard et al., 2008). L-Sitrülin ile destek verilen insülin dozunun kan glukozuna cevabı, insülin duyarlılığında meydana gelen bir artış olarak değerlendirilebilir. Fakat, gerçekleştirilen çalışma sonuçlarında, egzersizden önce plazma insülin veya glukoz seviyelerinin önemli bir farklılık göstermediği ifade edilmektedir. Egzersiz sürecinde, glukoz alımı insülin ile ilişkili mekanizmaların yanı sıra kasılma yoluna bağlı görüldüğü tespit edilmiştir (Thibault et al., 2011).

- **L-Sitrülin Desteği ve Plazma Hacmi**

L-Sitrülin desteği ve plasebonun koşul konduğu, diferansiyel plazma hacmi tepkisinin karşılaştığı çalışmalarda, NO'un kılcal damar geçirgenliği üzerine etkisi olabileceği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada, kılcal geçirgenlik değerlendirilmemesine rağmen, L-Sitrülin desteği ile birlikte kılcal geçirgenlikte egzersize bağlı bir artışın daha az olabileceği ifade edilmiştir (Hickner et al., 2006).

2.6. Sitrülinin Vücut Organları ile Etkileşimi

- **İnfertilitede Erektile Disfonksiyon ile Sitrülinin Birbiri ile Etkileşimleri**

Cinsel istek, kaliteli bir yaşam için önemli bir etkidir. Erektile disfonksiyon (ED) olan erkek bireyler olmayan erkekler ile kıyaslandığında yaşam kalitelerinde önemli ölçüde farklılıkların olduğu belirlenmiştir. Bu durumdan dolayı sadece cinsel olarak bir düzenleme ve üreme bölgesine dönük bir iyileştirme olarak değil yaşam standardında ve kalitesinde iyileştirme sağlayıcı olarak bu tedavinin gerekliliği önem arz etmektedir (Cormio et al., 2011).

ED, cinsel istek ve tatmin için gerekli ereksiyonun devamlılığının sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır. Kırklı yaşlardan seksenli yaşlara kadar bir aralığı kapsayan çok sayıda erkek katılımcının yer aldığı araştırma da ED prevalans değeri % 48 olarak belirlenmiştir (Shirai et al., 2018).

ED’de fosfodiester-5 inhibitör, enjeksiyon yöntemi, protez gibi pekçok tedavi yöntemi vardır. Ancak, hastaların tercih etmek istediği yöntemlerin başında bu tedaviler yer almamaktadır. Etken maddelerin oral yol ile alındığı tedavilerde oldukça fazla tercih edilmektedir. Bu noktada karpuzda yüksek miktarda sitrülünün bulunması bir tedavi seçeneği olarak görülmüştür. Destek gıda olarak alınacak olan sitrülün, arginine göre daha verimli şekilde NO dönüşümünde kullanılmaktadır (Mulhall et al., 2007).

Doğrudan arginin desteği bazı kayıplardan dolayı verimli şekilde vücutta kullanılamamaktadır. Sitrülün ise, vücuttaki geçişlerinde fazla kayba uğramaz ve barsaktaki bakteriler tarafından da metabolize edilmemektedir. Destek olarak alınan sitrülün böbreklerde arginine dönüşerek daha verimli bir arginin kaynağı olur.

Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde sitrülün ile birlikte arter basıncı düz kaslarda ki kollajen oranlarında pozitif yönde iyileştirme sağladığı belirtilmektedir.

İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda destek ürün olarak sitrülün kullanımı ileri seviye olmayan ED’ye sahip erkek bireylerde ereksiyon problemini düzeltebileceği ileri sürülmüştür (Shirai et al., 2018).

2.7. Sitrülünün Hastalıklar ile İlişkisi

- **Bağırsıklık, Oksidatif Stres**

Mitokondriyal ensefalomiyopati, stroke benzeri epizot (MELAS) ile laktik asidoz sendromu olan çocuklarda tedavi için sitrülün kullanılmaktadır (Allerton et al., 2018). L-Arginin ve NOS aktivitesi arasında dengesiz bir durum bulunmaktadır. Katabolizma ile durum önlendiğinde hücresel taşınmada L-Arginin kardiyovasküler hastalıkla bağlantılı olan oksidatif stres ve yüksek NOS aktivitesiyle birlikte L-Arginin arginaz aracılığı ile fazla ortaya çıkmaktadır (Romero et al., 2006).

- **Kardiyovasküler Hastalıklar**

NO üretiminde NOS'un substratı olan L-Sitrülin, L-Arginin'in doğal öncüsü olarak görev almaktadır (Romero et al., 2006). Amino asit olan L-Sitrülinin, yenidoğan dönemden başlayarak üre döngüsü defektleri, karbamil fosfat sentetaz veya ornitin transkarbamilazdan yoksun olan hastalarda kullanımının güvenilir olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca sitrülin desteğinin farklı durumlardada daha geniş bir terapötik etki sağlayabileceği belirtilmektedir. Özellikle kritik ve çoklu organ hastalığı olan kişilerin yeterli miktarda protein almadığı ve kişilerde buna bağlı olarak katabolizma devreye girdiğinde, endojen arginin sentezi yeterli olarak karşılanamamaktadır (Kaore, 2016).

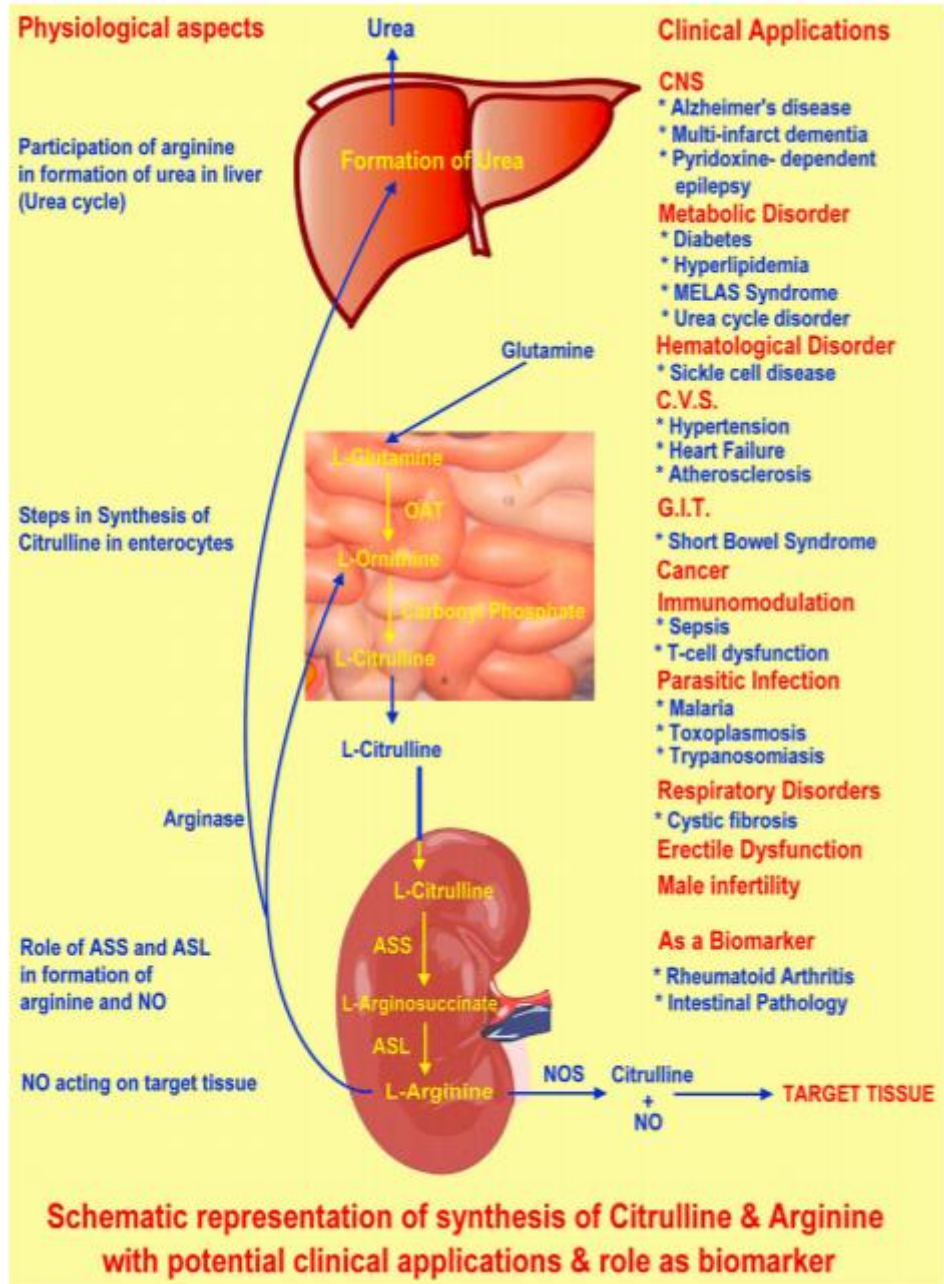
Kardiyovasküler hastalıklarda ve malnütrisyonlu hastalarda olumlu sonuçlar gözlemlenmekle birlikte sarkopenisi olan hastalar üzerinde yapılan klinik araştırmalarda benzer durum ortaya koymaktadır (Papadia et al., 2018).

Sitrülin desteği, kardiyovasküler hastalık riskleri ile bağlantılıdır. Sağlıklı bireyler üzerinde sitrülin kullanımı, QT aralıklarını azaltmaktadır. Bu aralıkların azalmasındaki en büyük etkisi; miyokard depolarizasyonu ve repolarizasyonun tamamlanması için gereken zamanı kısaltmasıdır (Kaore, 2016).

Kalp yetmezliği, sistemik hipertansiyon, diyabet ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi hastalık durumlarında, L-Sitrülin ve L-Arginin destek ürünlerinin bireyler üzerinde faydalı etkileri çeşitli yayınlar ile ortaya konduğu için, reçeteli veya reçetesiz olarak kullanıldığı görülmektedir. Kardiyovasküler disfonksiyon durumlarında L-Arginin destek ürününe ek olarak verilen L-Sitrülin destek ürününün bu durumu tersine çevirebileceği düşünülmektedir (Schulze-Neick et al., 2001).

Orak hücre hastalığı olan kişilerde L-Arginin ve L-Sitrülinin tedavisi plazma peroksidaz ile aktif haldeki lökositleri, vazoklüzyonu ve pulmoner hipertansiyon seviyesini düşürdüğü ve duyuşsal motor yoksunluğunu artığı ifade edilmektedir. Emboli veya kardiyopulmoner bypasstan kaynaklanan durumlarda, primer pulmoner hipertansiyonun yanında L-Arginin ve L-Sitrülin desteğinin oral tedavisinin yapılması bu durumu daha iyi noktaya çekebilir. Ayrıca L-Sitrülin, kısa barsak hastalığı veya

rezeksiyonu ile meydana gelen L-Arginin eksikliğini tamamlamak amacıyla da kullanılabilmektedir (Smith et al., 2006). Daha öncede belirtildiği gibi gastrointestinal emilimde etkili olan L-Sitrülin ince barsakta oluşmaktadır. L-Sitrülin ve L-Arginin desteği yanıklarda ve genel olarak meydana gelen yaraların tedavi edilmesi için iyileştirmede pozitif etkilerinin görüldüğü belirtilmektedir. L-Sitrülin destek ürünü olarak kullanımı, L-Arginin azalmasını ve NO düzeyinin artmasını pozitif yönde etkileyerek vasküler disfonksiyon içeren kardiyovasküler hastalıklar için etkili bir tedavi şekli olarak seçilebilir (Romero et al., 2006).



Şekil 2.5. Sitrülin ve Arginin Sentezinin Potansiyel Klinik Uygulamaları ve Biyobelirteç Olarak Rolünün Şematik Gösterimi (Laurentius et al., 2018)

2.8. Besin-Supplement İlişkisinin Etkileşimi

- **Nitrat**

Nitrik oksit (NO), vücut boyunca çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda yer alan gaz halindeki bir sinyal molekülüdür. NO üretimi için ilk yol, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin aktivitesini gerektiren, endojen bir sitrülün-arginin-nitrik oksit yoludur. İkinci yol, nitritin basit bir elektron indirgemesine dayanan, NO üretmek için su ve besin ile getirilen nitrat ve nitrit kullanılması nedeniyle kısmen eksojendir (Hirst et al., 2011). NO biyoyararlanımını artırmak için, arginin ve nitrat gibi NO öncülü destek ürünleri tercih edilebilir. Oral sitrülün desteğinin dolaşımında ve aynı zamanda doku arginin konsantrasyonuna eşdeğer bir arginin miktarından daha etkili bir şekilde artırdığı ifade edilmektedir. Sitrülün desteği uygulamasının eksojen şekilde yapılması NO'de NOS aracılığıyla dönüştürülecek olan arginin oranını artırmak amacıyla farklı bir alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmektedir.

Bisiklet egzersizi sürecinde; nitrat ve sitrülün desteği alımıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, arteriyel kan basıncı, submaksimal VO_2 ve kalp atım hızı büyük oranda azalmıştır. Ayrıca sağlıklı yaşlı yetişkinlerde bisiklet sürme performansında bu destek ürünlerin gücü maksimal seviyede artırdığını göstermektedir. Egzersiz süresince arteriyel sertlik, vasküler reaktivite, serebral ve kas oksijenasyonu ile izole diz ekstansör kas kuvveti ve dayanıklılığında herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir. Gerçekleştirilen çalışma sonucunda, yaşlı erişkin bireylerde NOS bağımlı ve bağımsız olarak NO üretim adımlarının destek ürünleri ile ilişkisi olduğu ifade edilmiştir. Özellikle yaşlılık ve kardiyovasküler hastalık riskleri olan bireyler ile ilgili sağlık açısından önemli fizyolojik aşamalar olan kan basıncı ve tüm vücut egzersiz performansında destek ürünlerinin pozitif etkileri olduğunu göstermektedir (Roux-Mallouf et al., 2010).

Kalp yetmezliği tedavisinde; potansiyel etkileri nedeni ile inorganik nitrat ve sitrülünin, NO biyoyararlanımını artırmak amacıyla arginin, NO ve nitrat sistemini değiştirdiği ifade edilmektedir. Kalbin elektriksel aktivitesi, vasküler birliktelik ve çevresel iletkenlik üzerindeki etkileri henüz çok fazla netleşmemiştir. Konu ile ilgili

yapılan bir çalışmada nitrat ve sitrülinin kalbin elektriksel aktivitesi ve kan akımı üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Genç yetişkin bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, akut 8 mg/kg oral nitrat tüketiminin ve 3 g/gün uzun süreli sitrülin tüketiminin elektrokardiyografi kaydı ve kan basıncı ile ölçülen kardiyak elektrik aktivitesi üzerindeki etkileri araştırmak istenmiştir. Bireylerin ayak baş parmaklarında, kan akımı ve vasküler uyumunun IR-pletismografi ile ölçümü gerçekleştirilmiştir. Nitrat ve sitrülin, uygulaması sonucu bireylerde diyastolik kan basıncının düştüğü önemli derecede gözlemlenmiştir (sırasıyla; $p < 0.05$, $p < 0.01$). Ayrıca bu iki destek ürünün kullanımı sonucu kan basıncı ya da oranı üzerinde herhangi bir değişiklik meydana gelmemiştir. Sitrülin desteği alan bireylerde sistolik kan basıncı azalmıştır ($p < 0.01$). İzometrik kavrama egzersizinden önce her iki destek ürünü de vasküler durumda azalma meydana getirmiştir (her ikisi için $p < 0.05$).

İstirahat durumundaki bireylerde nitrat ve sitrülin desteği vasküler tonusu azaltmıştır. Fakat sitrülin sempatik tonusu artırmak amacıyla sempatovagal dengede azalma belirtileri göstermektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda periferik doku oksijenasyonunu iyileştirmek amacıyla oral olarak nitrat ve sitrülin desteğinin kullanımı uygun olabileceği ifade edilmektedir (Alsop and Hauton, 2016).

- **Dallı Zincirli Aminoasitler**

NO, çeşitli fizyolojik fonksiyonlara sahip olan bir sinyal molekülüdür. Bu molekül sporcu bireylerde egzersize ba lı vazodilatasyonu, kaslardaki oksijenlenme kapasitesini ve VO_2 kinetiğini artırarak egzersiz performansını pozitif yönde etkilemektedir. NO için  nc  olan arginin veya sitrülin destek ürünlerinin alınması, sporcuların yüksek yoğunlukta egzersiz performansı üzerinde artışa neden olduğu belirtilmektedir (Sureda et al., 2010).

Yapılan çalışmalarda, hentbol oyuncularında tekrarlanan sprint performansının dallı zincirli amino asitler (BCAA) ve arginin desteği alan sporcular da artış gösterebileceği ifade edilmektedir. Sitrülin ve arginin destek ürünlerinin birlikte tüketilmesi, plazma arginin konsantrasyonunun artırılmasında bu iki amino asidi tek tek tüketilmesinden daha etkili olabilmektedir (Hsueh et al., 2018).

Kan beyin bariyerini geçmek isteyen BCAA prekürsör triptofan ile yarışarak serebral serotonin sentezini azaltabilmektedir. Ayrıca, BCAA desteği ile birlikte alınan arginin ve sitrülün destek ürünleri bireylerde hiperammonemi görülme sıklığını önlemektedir (Cheng et al., 2016).

Uzun süreli gerçekleşen egzersiz sırasında, BCAA desteği alan bireylerde BCAA'nın serebral alımı ve amonyak (NH_3) birikimini artırmaktadır. BCAA'nın merkezi yorgunluğa sebep olmasının en büyük nedeni olarak enerji metabolizması, nörotransmisyon ve nöron içindeki sinyal yollarının karışıklığı olarak belirtilmektedir. Ancak, BCAA ile birlikte alınan arginin ve sitrülünün fazla NH_3 üretimini normalleştirerek, plazma triptofanı ile BCAA miktarının azalmasına neden olarak dayanıklılık egzersiz performansını olumlu yönde artırabileceği ifade edilmektedir (Sureda et al., 2010).

Atletizmde koşu yapan sporcular üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada BCAA, arginin ve sitrülün destekleri beraber kullanılmıştır. Bu destek ürünlerinin kullanımı sonucu art arda iki gün gerçekleştirmiş oldukları dayanıklılık performansının etkisini artırdığı belirlenmiştir. Bu nedenle dayanıklılık performansı gerektiren sporlar için ortak gerçekleştirilen turnuvalarda bu sporcuların destek ürünlerini birlikte kullanması beklenmektedir (Cheng et al., 2016).

- **Glutasyon**

Glutasyon (GSH) NO'yu stabilize etme özelliğine sahiptir. Hücreleri oksidatif hasara karşı koruma özelliği bulunmaktadır. İn vitro bir çalışmada gerçekleştirilen testlerde, sitrülün ve arginin plazma seviyelerini yükseltmek için GSH ile birlikte bir hafta sitrülün desteği verilmiştir. Bu duruma ek olarak tek tip gerçekleştirilen egzersiz sonucu kalsiyuma bağlı sitrülünün aktivasyonu izlenmiştir. Sonuçta tek tip direnç egzersizlerinde sitrülün ve GSH desteği ile kas protein sentezi üretiminde görev alan nitrit, nitrat ve guanozin mono fosfatın seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (Hwang et al., 2018). Sitrülün ile beraber GSH desteğinin alımının etkisi konusunda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (McKinley-Barnard et al., 2015).

- **Sodyum Bikarbonat**

Solunumda yan ürün olarak ortaya çıkan ve vücudun en önemli ve tek tamponlama sistemi olan bikarbonat sistemine sitrülünün etkisini anlamak için; bu sistemi anlamak gereklidir. Spor yapan bireylerde kan bikarbonat seviyeleri normal solunumun izin verdiği orandan, daha fazla artırmaktadır. Bireylerde normal seviyenin üzerinde bikarbonat seviyelerine ulaştıklarında, tamponlama kapasitelerinin artış gösterdiği ve kasların daha uzun süre gücü koruyabildiği ifade edilmektedir. Dolayısıyla, sodyum bikarbonatın, yüksek seviyede daha uzun bir süre boyunca yüksek güç sağlayabilme yeteneğinin dayanıklılık üzerinde olumlu etki olarak görüldüğü belirtilmektedir (Climbing Nutrition, 2020).

Metabolik asidoz kavramı, vücut fazla miktarda asit üretmeye başladığında veya böbreklerin vücuttan yeterli miktarda asidi atamaması sonucu ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel performans üzerine pozitif etkilerinin olduğu bilinen sodyum bikarbonat, besinsel destek ürünü olarak kullanılmaktadır. Metabolik asidozda ‘yanık’ gibi kısa sürede oluşan durumlar için etkili olduğu ifade edilmektedir.

Üreogenez sitrülün desteği kullanan bireylerde artış göstermektedir. Bu destek ürün ile bikarbonatın böbrekte tekrar emilimini artırmak istenmektedir. Bikarbonatın korunması için sitrülünün, az miktarda tamponlama etkisi gösterdiği belirtilmektedir (Callis et al., 1991).

Teorik uygulamalar sonucu sitrülün ve bikarbonat desteğinin sinerjik bir ilişkiye sahip olduğu belirtilmektedir fakat detaylı araştırılmamıştır (Bahri et al., 2008). İki maddenin arasındaki sinerjiyi açıklayabilecek yeterli sayıda çalışma henüz mevcut değildir (Callis et al., 1991).

2.9. Güvenli Alım ve Yan Etkileri

Yapılan bir çalışmada sitrülün desteği farelerde vücut ağırlığına göre 3 g / gün kullanılmıştır. Sitrülün desteğinin fareler tarafından tüketimi iyi tolere edilebilir dozlarda olduğunu göstermektedir (Takeda et al., 2011)(Giannesini et al., 2011).

Sitrülin oral alım için güvenli olarak kabul edilmektedir (Rougé et al., 2007). Belirlenmiş bir toksisitesi yoktur, üre döngüsü defekti olan çocuklarda uzun süreli replasman tedavisinde kullanılır. Orta dozda gastrointestinal yan etkileri tetikleyen arginin ve ornitinin aksine, 15 grama kadar dozlarda oral takviye olarak sitrülin uygulamasında hiçbir yan etki bildirilmemiştir (Moinard et al., 2008). Sitrülin desteğinin fazla tüketimi sonucu bireylerde büyük oranda diyare veya barsak rahatsızlığı gözlemlendiği ifade edilmektedir (Collier et al., 2005).

Çeşitli mekanizmalar sayesinde sitrülin, protein metabolizmasını etkileme potansiyeline sahiptir (Breuillard et al., 2015). Bir çalışmada, yetersiz beslenen yaşlı sıçanlar sitrülin ile zenginleştirilmiş bir diyetle ve esansiyel olmayan amino asitlerin (NEAA) izonitrojen bir desteği ile yeniden beslenmiştir. Bu çalışmada ilk grupta kas protein sentezinin daha fazla olduğu ve hepatik protein sentezinin daha az olduğu belirtilmiştir (Osowska et al., 2006). Bu veriler güncel olarak insanlarda kas protein sentezi çalışmaları ile desteklenmektedir. Sekiz sağlıklı katılımcı, üç gün boyunca standart düşük protein alımını takiben, sitrülin veya bir NEAA karışımının sekiz saat boyunca küçük boluslar halinde oral yoldan verildiği bir çapraz araştırmaya alınmıştır. Araştırmanın sonucunda karışık kas proteini fraksiyonel hızının NEAA'ya oranla sitrülin alım döneminden sonra daha yüksek miktarda olduğu bulunmuştur (Jourdan et al., 2015).

Protein tüketimi az olduğunda ve katabolik durum varlığında, endojen arginin sentezi tam olarak karşılanamaz. Arginin desteği özellikle kritik ve çoklu sistem hastalığı olan bireylerde zorlayıcı olabilir. Sitrülin desteği daha güvenli olabilir: fakat arginin endotelial ve immün hücrelere sitrülin olarak geri dönüştürüldüğü ve böbreklerin sitrülini arginine dönüştürebildiği de bilinmektedir. Argininden farklı olarak, sitrülin karaciğerden enterositlere taşınır. Ayrıca sitrülin kontrolsüz NO üretimini önlemektedir. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verilere göre, sitrülinin protein sentezi üzerindeki olumlu etkilerinin rapamisin (mTOR) yoluyla olduğunu göstermektedir (Allerton et al., 2018).

- **Güvenlik Sorunları**

Gastrointestinal sistemde yan etkilere neden olan arginin ve ornitinin aksine sitrülün yüksek dozlarda (yani bir bolus uygulamasında 10 g'dan fazla) daha iyi tolere edilmektedir. Arginin ve ornitinin intestinal emiliminin, fazla yüklerde ozmotik diyareye neden olduğu belirtilebilir. Fazla miktarlarda destek ürün olarak kullanılsa bile sitrülün barsak emiliminin, biyoyararlanımında kısıtlayıcı bir aşama olmadığına göstergesidir. Oral kullanım için güvenilir kabul edilen sitrülün, argininin aksine yüksek miktarlarda gastrointestinal yan etkilere neden olabilir fakat sitrülün iyi tolere edilmektedir.

Sağlıklı bireyler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda 2 g, 5 g, 10 g, 15 g miktarlarında sitrülün desteği verilmesi sonucu herhangi bir olumsuz etki gözlemlenmemiştir. Güvenilir ve bilimsel sonuçlar gebelik ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili yeterli bilgi vermemektedir (Kaore, 2016).

2.10. Meta Analizi

İstatistiksel analiz yöntemlerinden bir tanesi olan meta-analizi, çalışmalarda varılan sonuçların kombinasyonu ile oluşturulan nihai sonucu elde etmeyi sağlayan yöntemdir. İki veya daha fazla çalışma kullanılarak bu yöntem uygulanabilir. Bu analizin getirileri arasında hassas sonuçlarda daha doğru veriyi elde edebilme özelliği bulunmaktadır. Bireysel olarak yapılan çalışmalar da öngörülmemiş, sorulmamış sorulara cevap verebilme yeteneği, çelişkili bireysel çalışmalarda sorulmayan soruları cevaplama yeteneği ve net olmayan varsayımlardan kaynaklanan tartışmaları çözümleme imkanı sunabilmektedir.

Bireysel bir çalışmada bir sonucun ölçülmesinden kaynaklanan veri türünü bilmek ve müdahale gruplarını karşılaştırmak için uygun etki ölçülerini seçmek önemlidir. Meta-analizi, farklı çalışmalardaki etki tahminlerinin ağırlıklı ortalaması olarak belirlenmektedir (Jonathan et al., 2019).

Çalışmalardan sentezleme yöntemi ile önemli ölçüde kanıt ve sonuçlar elde edilmektedir (Fragkos and Forbes, 2018). Meta-analizi, tıbbi alanda ve laboratuvarda

Çalışma yapan araştırmacılar nicel olarak önemli yöntemler sunmaktadır. Araştırmacıların meta analizinde ortak bir kanıya ulaşmalarını sağlamaktır (Jonathan et al., 2019).

Meta analizi ayrı çalışma bulgularını birleştirerek gözlemler, yeniden gözden geçirir ve sonuçlandırır. Tek başına sonuca varmak yerine, nicel yöntemleri kullanarak sıradan gözden geçirme ve incelemelerden ayıran bir yöntemdir.

Sacks ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği randomize kontrollü klinik denemeler (“randomized controlled clinical trials”) meta-analizini gözlemlemiş ve dört amacı üzerine odaklanmış ve sonuca varmıştır.

- rnek büyüklüğünü ve sayısını artırarak istatistiksel olarak daha önemli hale getirmek
- Belirlenmiş bir başlık üzerinde yapılan birbirinden bağımsız sonuçlar çeliştiği zaman sonuca varmada katkı sağlamak
- Etki büyüklüğünün tahminleri konusunda iyileştirme sağlamak
- Başta düşünülmemiş sorulara cevaplar bulmak

Bu kapsamlara, ağırlıklı olarak randomize kontrollü klinik çalışmalarla erişilebilmektedir (Akgöz, 2004).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yöntemi

Meta analizi kullanılarak birleştirilmesine karar verilen çalışmalar ile ilgili veri tabanında bulunan yayınların literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Çalışmada herhangi bir anket/ölçek vb. kullanılmamıştır.

Bu tez çalışması, sitrülün desteğinin, yüksek yoğunluklu egzersiz performansı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi, sistematik gözden geçirme ve meta-analiz yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. PRISMA (Sistematik İncelemeler ve Meta Analizler için Tercih Edilen Raporlama Ögeleri) noktasında ifade edilen adımlara göre uygun şekilde incelemeler raporlanmıştır (Moher et al., 2009).

3.2. Veri Toplama Araçları

Çalışmanın analizleri 01.06.2019 - 18.01.2020 tarihleri arasında, meta analizi yönteminde kullanmak amacıyla uygun çalışmaları belirlemek için PubMed / Medline, Sciencedirect, Google Scholar ve Web of Science veritabanlarından elde edilen çalışmalar üzerinde yürütülmüştür. Araştırma için Biruni Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 2019/30-12 karar nolu ve 05.07.2019 tarihli ‘Etik Kurul Onayı’ alınmıştır (Ek 1.).

Kaynak türü olarak, akademik dergilerde yayınlanmış orijinal çalışmalar taranmıştır. Bu çalışmaya 8 Ocak 2020 tarihinden sonraki çalışmalar dahil edilmemiştir. Makele taramada anahtar terimler olarak “sitrülün,” “sitrülün malat” veya “L-Sitrülün”, “spor”, “direnç egzersizi”, “antrenman”, “atlet”, “kuvvet antrenmanı”, “sporcu”, “kas gücü”, “ağırlık antrenmanı”, “diyet destek ürünü”, “kas dayanıklılığı”, “güç” kullanılmıştır.

3.3. Araştırmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Derleme makaleleri, yayımlanmamış özetler ve tezler çalışma için uygun makale seçimi yapılırken çalışma kapsamına alınmamıştır. Bu çalışmanın esas dokusu hakemli, ingilizce ve özgün araştırma makalelerinden oluşmuştur. Çalışma

kapsamında veri tabanlarını sağlayan konu ile ilgili tüm çalışmaların incelenmesi sonucunda, meta analizi şartlarını sağlayabilmek için, sağlıklı popülasyonlarda, insanlarda sitrülün desteğinin yüksek yoğunluk antrenmanlarının ve güç performansının üzerindeki etkilerinin plasebo koşulu ile karşılaştırıldığı ve insanlar üzerinde gerçekleştirilmiş olan deneysel çalışmalardan oluşması gerektiği kanaati oluşmuştur. Öncelikli kriterimiz, otuz saniyeden daha az süren sprintlerden meydana gelen, fazla miktarda kas gruplarının sık tekrarlarla gerçekleştirdiği direnç egzersizleri eylemlerini içeren performans testlerinden, güç değişkenlerinin dahil edildiği yüksek yoğunluklu egzersiz performans etkilerini gözden geçirmeyi sağlamaktır. Küçük kas gruplarının eylemlerini içeren ve sitrülün malat desteği almamış olan bireylerin dahil olduğu çalışmalar, metabolik gereksinimlerdeki farklılıklar nedeniyle analiz için değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmalarda karşılaştırma için bir plasebo koşulu yoksa yine dikkate alınmamıştır. Sitrülinin; kreatin, kafein, nitrat veya diğer ergojenik gibi farklı destek ürünleri ile birleştirildiği çalışmalar analize dahil edilmemiştir. Tedavi için birden fazla seçeneği kullanan çalışmalarda, uygulanacak olan meta-analizi tedavi için sadece sitrülün desteğini aynı türden plasebo ve sitrülün malat alan gruplar arasındaki karşılaştırmalar değerlendirilmiştir.

3.4. Literatür Taraması

İlk tarama sonuçlarında bağımsız olarak literatür taraması yapılırken çalışmaların, başlıkları ve özetlerinin incelenmesi dahil etme ve hariç tutma kriterlerine bakılarak gerçekleştirilmiştir. Başlık ve özet araştırmasının ardından, tam metinler dahil edilme ve hariç tutma kriterine olan uyumu değerlendirilmiştir. Literatür taraması sonucu elde edilen 148 çalışmadan hangi çalışmaların analize dahil edilmesi gerektirdiğini belirlemek amacıyla bağımsız olarak incelemeler gerçekleştirilmiştir. Bu incelemeler sonucunda analiz için kullanılabilecek çalışmalar ayırt edilmiştir.

3.5. Veri Çıkarma, Özellik Değerlendirmesi

Tüm araştırmalar sonuç ölçütlerine ulaşmak amacıyla grup ortalamaları, standart sapmaları ve örnek büyüklüklerini belirlemek için incelenmiştir. Toplam standart sapmanın hesaplanması için kümelerin hepsinden elde edilen varyansların

kare kökü alınarak gerekli hesaplamalar yapılmıştır. Öncesinde belirli bir sonucun birden fazla bireysel kümesini rapor eden çalışmalar için, toplam kümenin değeri her kümenin araçları toplanarak hesaplanmıştır. R programında meta analiz uygulaması yapılarak, istatistikler için kullanılmış ve bu analizlerle her sonuç için bir etki büyüklüğü ile ilişkisi sağlanmıştır (<https://www.r-project.org/>., Erişim tarihi : 8 Ocak 2020).

Araştırmada kullanılması için uygun görülen tüm çalışmalar, Microsoft Excel programı ile tablo haline dönüştürülmüştür. İlgili olan özellikleri çalışmalarda belirlemek için gözden geçirilmiştir. Makalelerden yayın bilgileri, ilk yazarın soyadı, yayın zamanı ve katılımcıların özellikleri, toplam örnek büyüklüğü, cinsiyet, destek şekli, destek ürünü dozu ve sağlık bilgileri, klinik araştırmanın ayrıntıları, çalışma tasarımı, müdahalelerin dozu, tipi ve araştırma zamanı ve egzersiz sonuçları çıkarılmıştır. Sonuç olarak belirlenen egzersiz güç çıktıları için kullanılan kas gruplarının egzersiz çeşidine göre sınıflandırılması yapılmış ve analizler için kullanılan çalışmalar, yanlılık riski yönünden niteliksel olarak değerlendirilmiştir.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Meta-analizi sonuçları için rastgele etki modelleme yöntemiyle version 1.2.5019 RStudio 2019, Inc. programı kullanılmıştır. Dahil edilen çalışmalar arasındaki heterojenliğe dayanarak, meta-analizde rastgele etki veya sabit etki modeli uygulanmıştır. Heterojenite için yapılan istatistiksel analizde düşük p değeri mevcutsa çalışmaların bulguları arasındaki farklar ihmal edilemeyeceğinden, sabit etkiler (fixed-effects) modeli uygulanamaz. Sonuçların birleştirilmesi için çalışmalardaki değişim kaynakları tespit edilir ve bu değişim kaynaklarına uygun modeller seçilip bu modellere uygun olan istatistiksel yöntemler kullanılarak meta-analizi ile sonuçlar birleştirilir.

- Sabit etki modeli (fixed effect model)
- Rasgele etki modeli (random effect model)

Sabit etki modeli, toplanan çalışmaların hepsinin tamamen aynı etkiyi tahmin etmesi varsayımına dayanır ve çalışmadan çalışmaya sabit kalır. Etki büyüklüğü

tahminlerini birleştirmede heterojenliği kabul etmez (Kılıç, 2016). Uygulanan yöntemler elimizde var olan çalışmalardaki ortalama için bir fayda sağladı mı? Sorusunun cevabı aranır. Gerçek etki büyüklüğünün tanımlanmış olduğu varsayımı bulunmaktadır ve çalışmalar arası etki büyüklüklerindeki değişimin tek nedeni örnekleme hatasından veya etki büyüklüğü tahminindeki hatadan kaynaklandığı düşünülür. Büyük çalışmalara ait etki büyüklüğü hakkında daha iyi bilgiye sahip olduğundan küçük çalışmalar hakkındaki bilgiler çoğunlukla görmezden gelinebilir.

Buna karşılık rasgele etki modelinde tüm çalışmalar arasında etki büyüklüğü bakımından farklar olduğu varsayılır. Gerçek etki büyüklüğünün çalışmadan çalışmaya değişkenlik gösterdiği kabul edilir. Rasgele etki büyüklüğünde amaç tek bir tane gerçek etki büyüklüğü hesaplamak değil, etkilerin dağılımından bir ortalama etki büyüklüğü değeri tahmin etmektir. Küçük çalışmanın vereceği tahmin belirsiz olsa da diğer çalışmalarda olmayan o çalışmaya özel bir değerdir ve dikkate alınmalıdır. Benzer şekilde büyük çalışmalarda daha fazla ağırlıklandırılmazlar. Rasgele etki modelinde özet etki büyüklüğü için varyans, standart hata ve güven değerleri daha büyük ve geniştir.

Elde edilen verilerin farklı analizler (sabit etkiler veya rassal etkiler modeli) ile benzer sonuçlara gittiği gösterilirse, duyarlılığın yüksek olduğu söylenebilir.

Çeşitli çalışmalarda meta analizindeki istatistiksel heterojenite, I^2 istatistiği ile değerlendirilmiştir. Bu istatistik yönteminde I^2 , $< \% 25$ ise düşük heterojenlik riskini, $\% 25-75$ arasındaki değerde orta derecede heterojenite riskini ve son olarak $>\% 75$, önemli heterojenite riskini ifade etmektedir. I^2 istatistiği hesaplaması yapılırken, τ^2 'nin sınırlı maksimum olabilirlik tahmini kullanılarak yapılmıştır. Etki noktası tahminlerine, karşılık gelen $\% 95$ güven aralıkları ($\% 95$ CI; (alt sınır-üst sınır)) ile birlikte ortalama farklılıklar (MD) sunulmuştur (Higgins et al., 2003). Bu etki önemli bulunmasından dolayı random effects modeli çalışmada kullanılmıştır.

Eğer açıklanamayan heterojenite var ise, bilinmeyen yan tutmalar veya bilinmeyen etki değiştirici faktörler var olabilir. Böyle durumlarda, farklı çalışmalarda gerçek etkilerin farklı olduğu varsayımı temelindeki bir rassal etkiler modeli bulguları özetlemede kullanılabilir.

Her bir alt grup için karşılık gelen % 95 CI heterojenite random effects modeli kullanılarak ayrı MD'lerin tahminleri oluşturulmuştur. Analiz edilen özelliklerde sitrülin formu, test edilen egzersiz sonucu tipi, test edilen egzersiz yöntemidir. Bu  zelliklerin ikili değişkenler olarak ayrımı yapılmıştır. $\alpha = 0.05$ önemlilik düzeyinde tüm hipotez testleri yapılmıştır. Tüm analizler için $p < 0.05$ tanımlanmıştır.

Meta analizi yöntemi gereği olarak, uygulamasında çok iyi sistematik derleme yapılmalıdır. Derlemeyi gerçekleştirirken, yayımlanmamış verilere mutlaka ulaşılmaya çalışılmış, analizde çalışmalar arasındaki heterojenite etkisi dikkate alınmıştır (Kılıç, 2016).

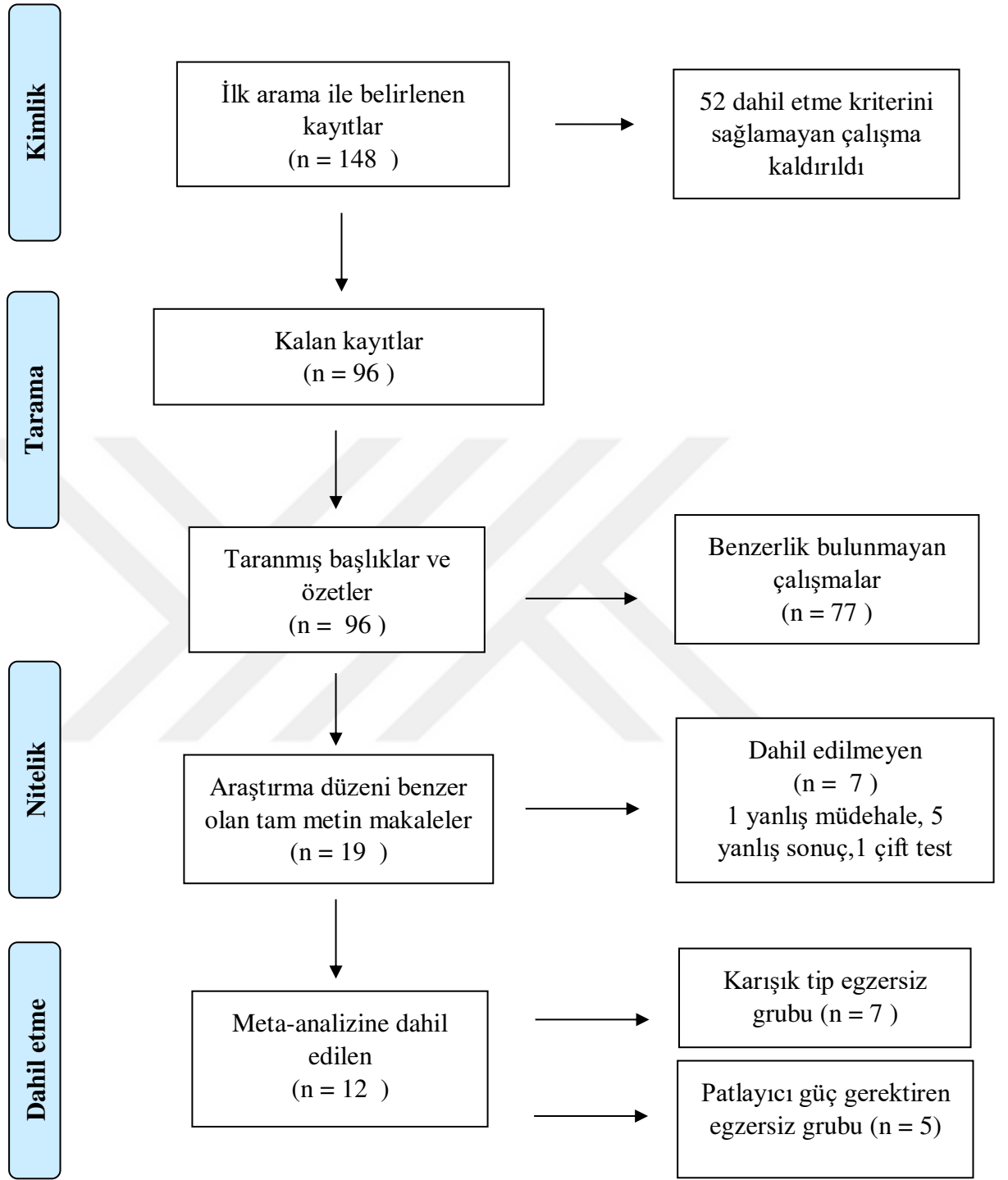


4. BULGULAR

4.1. Literatürden Elde Edilen Çalışmalar

İlk literatür taraması sonucu belirlenen 96 farklı kayıt ile 52 benzer çalışmada dahil olmak üzere toplam 148 çalışma incelenmiştir. Soyut tarama sonucu başlık vb. etkilerden dolayı 77 dahil etme kriterlerine uygun olmayan çalışmaya dahil edilmemiştir. Tam metin tarama sonuçlarından sonra 19 uygun çalışma belirlenmiştir. Toplam bağımsız örnekten tam metin taraması sonucu dahil edilme kriterlerini 12 çalışma karşılamıştır. PRISMA akış modeli sistematik gözden geçirme süreci için Şekil 6.1 de verilmiştir.

Çalışmalarda en yaygın kullanılan destek ürünü formu Citrulline malat (CitMal)'tır. CitMal miktarları 6-12 g arasında değişkenlik gösterse de genellikle miktarı 8 g olarak belirlenmiştir. Sitrülin desteği 40 dakika veya 120 dakika önce verilen çalışmalardan oluşmasına rağmen genel olarak egzersizden 60 dakika önce bireylere verilmiştir. Yedi çalışmada karışık tipte gerçekleşen genellikle karışık tipte gerçekleştirilen egzersiz sonuçları değerlendirilmiştir. Diğer beş çalışma için patlayıcı güç gerektiren egzersiz sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmalarda verilen CitMal desteği bireylerde kolay tolere edilmiştir.



Şekil 4.1. Sistematik Arama ve Tarama Sürecini Detaylandıran PRISMA Diyagramı (PRISMA 2009) (Ek 2.)

Tablo 4.1. Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma(ilk yazar, yıl)	Dizayn	Yaş (x ± SD)	n	Cinsiyet	Destek Şekli	Zaman (min)	Aktivite	Egzersiz tipi
Wax, 2016	RDB	23.3 ± 1.5	14	E	8 g CitMal	60 dk	direnç egzersizi	karışık tip
Wax, 2015	RDB	22.1 ± 1.4	12	E	8 g CitMal	60 dk	direnç egzersizi	karışık tip
Perez-Guisado,2010	RDB	29.8 ± 7.6	41	E	8 g CitMal	60 dk	direnç egzersizi	patlayıcı güç
Martinez-Sanchez, 2017	RDB	23.9 ± 3.7	19	E	3.3 g CitMal	60 dk	direnç egzersizi	patlayıcı güç
Gonzalez, 2017	RDB	21.4 ± 1.6	12	E	8 g CitMal	40 dk	direnç egzersizi	patlayıcı güç
Glenn, 2017	RDB	23.0 ± 3.0	15	K	8 g CitMal	60 dk	direnç egzersizi	karışık tip
Glenn, 2016	RDB	51 ± 9.0	17	K	6 g CitMal	60 dk	bisiklet sürme egzersizi	patlayıcı güç
Farney, 2017	RDB	24.1 ± 3.9	12	K-E	6 g CitMal	60 dk	direnç egzersizi	karışık tip
Silva, 2017	RDB	24.0 ± 3.3	9	E	6 g CitMal	60 dk	direnç egzersizi	karışık tip
Cutrufello, 2015	RDB	20.8 ± 1.3	10	K-E	6 g CitMal	60 dk	direnç egzersizi	karışık tip
Cunniffe, 2016	RDB	23.5 ± 3.7	10	E	12 g CitMal	60 dk	bisiklet sürme egzersizi	patlayıcı güç
Chappell, 2018	RDB	23.7 ± 2.4	15	K-E	8 g CitMal	60 dk	direnç egzersizi	karışık tip

SD: Standart sapma, ×: Ortalama, RDB: Randomize kontrollü çalışma, E: Erkek, K: Kadın, CitMal: Sitrülin malat, dk: dakika

4.2. Meta Analizi Uygulamaları

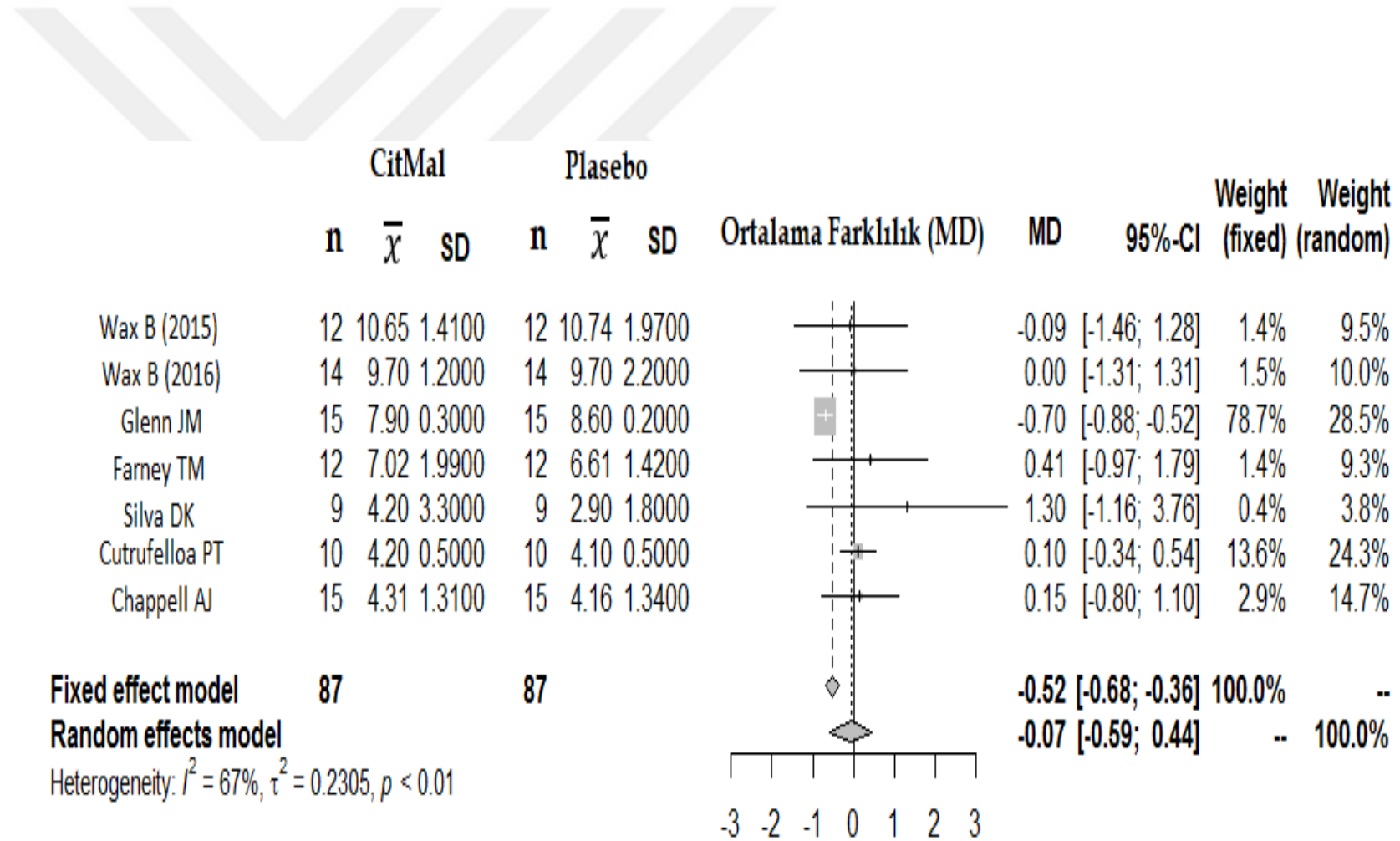
Çalışma için iki türlü meta analizi yapıldı. Bu analizlerden ilki, karışık tipte egzersiz çeşitlerini içeren sitrülün malat alan grupta performans üzerindeki etkisini belirlemeyi araştıran çalışmalardır. İkinci meta analizinde sadece patlayıcı güç gerektiren egzersizlerin sitrülün malat ve plasebo grup üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalardan oluşmaktadır.

Birinci meta analizinde (Şekil 6.2.1), yedi farklı zamanda yapılmış olan çalışmalardan oluşmaktadır. Bu çalışmalardan ilki 12 erkek birey üzerinde çalışmış olan Wax B (2015), CitMal desteği alan grupta 10.65 ± 1.41 plasebo grupta 10.74 ± 1.97 olarak belirtilmiştir. Çalışmada 8 g CitMal desteği verilmiştir ve karışık tipte gerçekleşen egzersiz çeşitleri uygulanmıştır. Bir diğer Wax B (2016) çalışması 14 erkek birey üzerinde gerçekleştirilmiş ve 8 g CitMal destek ürün olarak verilmiştir. CitMal alan grupta 9.70 ± 1.20 plasebo grupta 9.70 ± 2.20 olarak belirtilmiştir. Glenn JM (2017), 15 kadın birey üzerinde, 8 g CitMal desteği alarak karışık tipte egzersiz uygulaması gerçekleştirilmiştir. CitMal desteği alan grupta 7.90 ± 0.30 plasebo grupta 8.60 ± 0.20 olarak belirtilmiştir. Farney TM (2017), 12 kadın ve erkek bireyden oluşan çalışmada alt bacak egzersizi ağırlıklı karışık tipte gerçekleşen egzersizler uygulanmış ve 8 g CitMal destek ürünü verilmiştir. Söz konusu çalışmada CitMal desteği alan grupta 7.02 ± 1.99 plasebo grupta 6.61 ± 1.42 olarak belirtilmiştir. Silva DK (2017), dokuz erkek birey üzerinde 6 g CitMal desteği kullanılarak, karışık tipte çok çeşitli egzersiz uygulaması yapılan çalışmada CitMal desteği alan grupta 4.20 ± 3.30 plasebo grupta 2.90 ± 1.80 olarak ifade edilmiştir. Cutrufelloa PT (2015), 10 kadın ve erkek birey üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada 6 gram L-Sitrülün destek ürünü uygulaması yapılmıştır. Karışık tip egzersiz çeşitlerini içeren bu çalışmada CitMal desteği alan grupta 4.20 ± 0.50 plasebo grupta 4.10 ± 0.50 olarak belirtilmiştir. Meta analizi çalışması için dahil etme kriterlerini sağlayan 15 kadın ve erkek bireyin katıldığı 8 g CitMal desteği alan karışık tipte egzersiz modelini içeren Chappell AJ (2018) son çalışmasında ele alınmıştır. Çalışmada CitMal desteği alan grupta 4.31 ± 1.31 plasebo grupta 4.16 ± 1.34 olarak belirtilmiştir.

Söz konusu çalışmada heterojenite testi önemli bulunmuş olması nedeni ile random effects modeli sonucu ilk çalışmada ($\tau^2 = 0.2305$, $I^2 = \% 67$) kullanılmıştır.

Yedi çalışmanın meta analizi sonucunda ortalama farklılık random effects modele göre sırasıyla (MD, % 95 güven aralığı(CI)) , -0.07 (-0.59; 0.44) şeklinde bulunmuştur. Şekil 6.2.1 detaylı incelendiğinde, % 95 güven aralıkları (CI) farklı olmasına rağmen meta analizi bunlar için ortak bir ortalama farklılık bulmuş olup bu değer -0.07 (-0.59; 0.44) olarak belirlenmiştir.





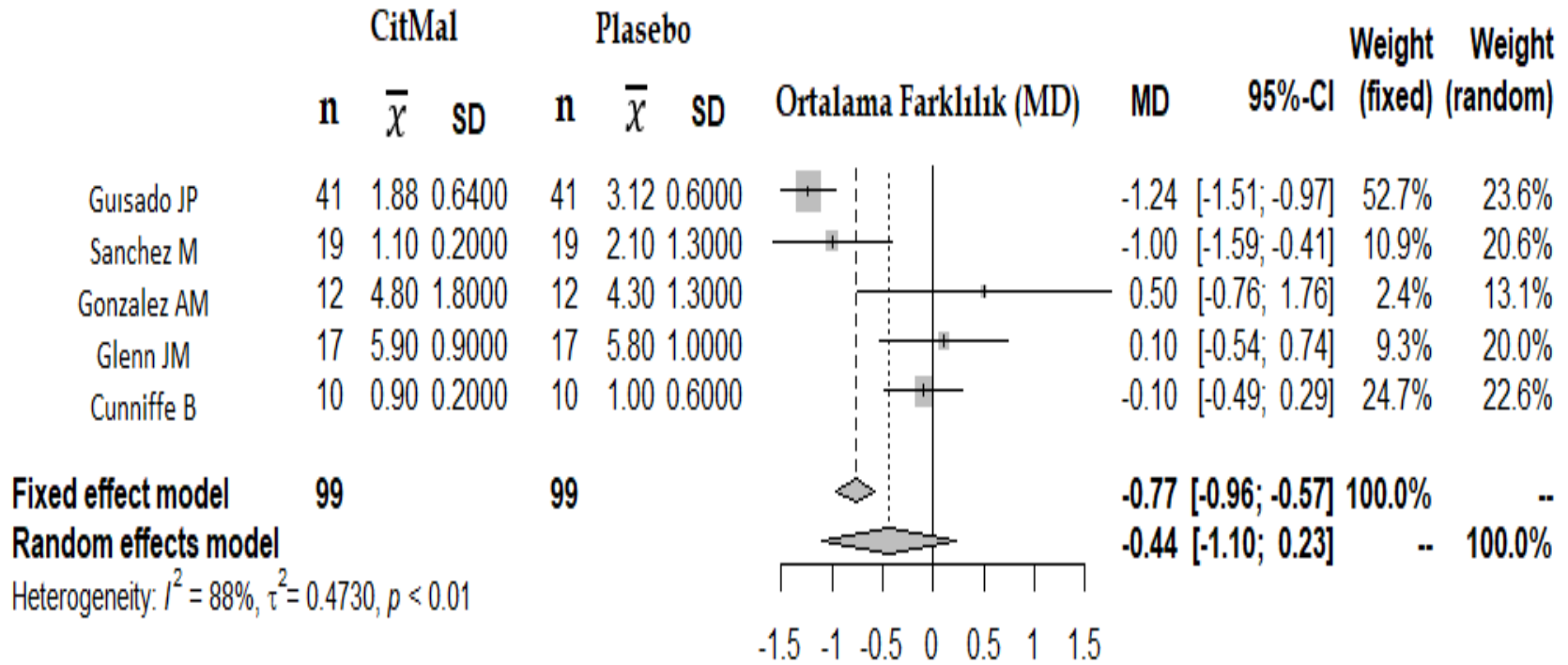
Şekil.4.2. Karışık Tipte Egzersiz Çeşitlerini İçeren Sitrülin Malat ve Plasebo Grup Olarak Ayrılmış Yedi Farklı Çalışmanın Meta Analizi

(n: birey sayısı, $\bar{x}$: ortalama, SD: standart sapma, MD: ortalama farklılık, I^2 : gerçek varyansın toplam varyansa karşılık gelen heterojeniteyi belirlemek için kullanılan istatistik, τ^2 : etki büyüklüğü indeksi ile mutlak değerler)

İkinci meta analizinde (Şekil 6.2.2.), beş farklı zamanda yapılmış olan çalışmalardan oluşmaktadır. Bu çalışmalardan ilki 41 erkek birey üzerinde 8 g CitMal desteği alan patlayıcı güç gerektiren egzersiz çeşitlerini çalışmış olan Guisado JP (2010), CitMal desteği alan grupta 1.88 ± 0.64 plasebo grupta 3.12 ± 0.60 olarak belirtilmiştir. Sanchez M (2017), 19 erkek birey üzerinde gerçekleştirdiği 3.3 g L-Sitrülin destek ürünü uygulaması yapılan patlayıcı güç gerektiren egzersiz çeşidini içerdiği bu çalışmada CitMal desteğini alan grupta 1.10 ± 0.20 plasebo grupta 2.10 ± 1.30 olarak belirtilmiştir. Gonzalez AM (2017), 12 erkek birey üzerinde gerçekleştirdiği 8 g CitMal desteği uygulaması yapılan patlayıcı güç gerektiren egzersiz çeşidini içeren çalışmada CitMal desteği alan grupta 4.80 ± 1.80 plasebo grupta 4.30 ± 1.30 olarak belirtilmiştir. Glenn JM (2016), 17 kadın birey ile gerçekleştirilen çalışmada patlayıcı güç gerektiren egzersiz çeşitleri uygulanmış ve 8 g CitMal desteği verilmiştir. Söz konusu çalışmada CitMal desteği alan grupta 5.90 ± 0.90 plasebo grupta 5.80 ± 1.00 olarak belirtilmiştir. Meta analizi çalışması için dahil etme kriterlerini sağlayan Cunniffe B (2016), 10 erkek bireyin katıldığı 12 g CitMal desteği alan patlayıcı güç gerektiren egzersiz modelini içeren son çalışma olarak ele alınmıştır. Çalışmada CitMal desteği alan grupta 0.90 ± 0.20 plasebo grupta 1.00 ± 0.60 olarak belirtilmiştir.

Söz konusu çalışmada heterojenite testi önemli bulunmuş olması nedeni ile random effects modeli ($\tau^2 = 0.4730$, $I^2 = \% 88$) olarak kullanılmıştır.

Beş çalışmanın meta analizi sonucunda ortalama farklılık random effects modele göre (MD , % 95 CI) , $-0.44 (-1.10; 0.23)$ şeklinde bulunmuştur. Şekil 6.2.2. detaylı incelendiğinde araştırmacıların bulmuş oldukları ortalama farklılık , % 95 CI farklı olmasına rağmen meta analizi bunlar için ortak bir ortalama farklılık bulmuş olup bu değer $-0.44 (-1.10; 0.23)$ olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.3. Patlayıcı Güç Gerektiren Egzersiz Çeşitlerini İçeren Sitrülin Malat ve Plasebo Grup Olarak Ayrılmış Beş Farklı Çalışmanın Meta Analizi

(n: birey sayısı, $\bar{x}$: ortalama, SD: standart sapma, MD: ortalama farklılık, I^2 : gerçek varyansın toplam varyansa karşılık gelen heterojeniteyi belirlemek için kullanılan istatistik, τ^2 : etki büyüklüğü indeksi ile mutlak değerler)

İki farklı grup için meta analizi yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen bu çalışmadan elde edilen sonuçlar Şekil 6.2.1. ve Şekil 6.2.2. de belirtilmiştir. Egzersiz çeşitlerine göre sınıflandırılan bu çalışmada, ilk grup karışık tip egzersiz çeşitlerini gerçekleştirmiş bireyler üzerindeki meta analizi uygulamasıdır. Söz konusu çalışmada meta analizi yöntemi gerçekleştirmek için yedi farklı çalışmadan bireylerin kan laktat seviyeleri incelenmiştir. Yedi çalışmanın meta analizi sonucunda ortalama farklılık random effects modele göre (MD , % 95 CI) , -0.07 (-0.59; 0.44) şeklinde bulunmuştur. Egzersiz sonrası bireylere CitMal destek ürünü verilmesi ile özellikle kan laktat seviyelerinde pozitif yönde azalma meydana gelmiştir. Plasebo grupla karşılaştırıldığında CitMal alan grupta kan laktat seviyelerinin daha düşük olduğu ve bunun sonucunda CitMal desteğinin sporcuların performansına olumlu etki edebileceği düşünülmüştür. Bu nedenle uzun süren aşırı yoğun gerçekleştirilen aktivitelerde bireylerde ki yorgunluğu engellemeye CitMal destek ürünü katkı sağlayabilir.

İkinci grup ise patlayıcı güç gerektiren egzersiz çeşitlerini gerçekleştirmiş bireyler üzerindeki meta analizi uygulamasıdır. Söz konusu çalışmada meta analizi yöntemi gerçekleştirilirken beş farklı çalışmadan bireylerin kan laktat seviyeleri incelenmiştir. Beş çalışmanın meta analizi sonucunda ortalama farklılık random effects modele göre (MD, % 95 CI) , -0.44 (-1.10; 0.23) şeklinde bulunmuştur. Patlayıcı güç gerektiren egzersizlerin daha kısa sürede, güç gerektiren egzersizler olması nedeni ile plasebo grupla karşılaştırıldığında CitMal alan grupta kan laktat seviyelerimin daha düşük olduğu ve bunun sonucunda CitMal desteğinin sporcuların performansına pozitif etki edebileceği belirtilmiştir. Kan laktat seviyelerinin daha düşük olması bireylerde yorgunluğu azaltacağından dolayı kas gelişmesi ve kas kütlesinin artırılmasında olumlu etkiler gözlemlenmesine yardımcı olacaktır.

5. TARTIŞMA SONUÇ ve ÖNERİLER

5.1. Tartışma

Meta analizi ile mevcut sistematik inceleme yapılarak yüksek yoğunluktaki güç ve performans sonuçlarının sitrülün destek ürünü alan bireyler üzerindeki etkilerini değerlendiren mevcut literatür incelenmiştir. Bu çalışmada sitrülün desteği alan yedi karışık tipte egzersiz çeşidi ve beş patlayıcı güç gerektiren egzersiz çeşidini inceleyen araştırmaların birleştirilmesinden oluşmaktadır. Sitrülün desteği alan grubun plasebo ile karşılaştırılması performansla olan etkileri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Meta analizi sonuçlarına göre CitMal desteğinin plasebo gruba oranla karışık tipte gerçekleştirilen performanslar için -0.07 ve sadece üst vücut egzersiz performansları için ise -0.44 olarak MD hesaplanmıştır. Bu değerlerin %95 CI sırasıyla -0.59-0.44 ve -1.10-0.23 sınırları içindedir. Değerlendirilen bu etki büyüklüğü küçük görülmektedir. Fakat özellikle rekabete dayanan sporlarda başarının düşük oranlar ile belirlendiği sporcular üzerinde önemli etkiler sağlanabilmektedir.

5.1.1. Çalışma Sonuçlarının Yorumlanması

Bu araştırma için incelenmiş olan literatür, meta-analitik yöntemlere ters etki gösterecek potansiyel engellerden arındırılmıştır. Çalışmada heterojenlik ile ilgili istatistiksel indekslerin tamamı yapılan analizler için elverişlidir. Bu çalışmada yanlışlık riski ile ilgili indekslerin genellikle düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Mevcut literatür taraması değerlendirildiğinde, etki büyüklüğü noktası tahmininin hesaplanması uygun olarak gösterilmiştir. Böylece ortalamalar arasındaki farkın karışık tipteki egzersiz çeşitlerinde MD = -0.07'nin ve patlayıcı güç gerektiren egzersiz çeşitlerini içeren grupta MD = -0.44 birleştirilmiş etki tahminine olan gücünü artırmaktadır. Ortaya çıkan etki büyüklüğü küçük olmasına rağmen farklı ergojenik destekleri ile karşılaştırılabilir.

Patlayıcı güç gerektiren egzersizler için örnek olarak kreatinin orta derecede etki (standartlaştırılmış ortalama fark (SMD) = 0.42) ve alt vücut egzersizi üzerinde daha az etki (SMD = 0.21) gösterdiği belirtilmiştir. Kafein kuvvet (SMD = 0.20) ve güç (SMD = 0.17) performansları üzerine eş değer büyüklükte etkiler göstermiştir. Bir

meta analizi çalışmasında amaç farklı destek ürünleri çeşitlerinin 45 saniye ile 8 dakika gibi kısa sürede gerçekleşen egzersiz sonucu üzerindeki etkileri, kafein (SMD = 0.41) ve bikarbonat (SMD = 0.40) destek ürünleri için orta seviyede gözlemlenirken, nitrat (SMD = 0.19) ve beta alanin (SMD = 0.17) için etkisiz olduğu ifade edilmiştir.

Genellikle çalışmalarda benzerlik bulunsa bile, farklı özellikler için araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır. Az sayıda çalışmada karışık tipte gerçekleştirilen egzersiz çeşitleri için hipotez testleri sonucunun olumlu etkileri yetersiz görülebilmektedir. Bu nedenle yorumlanmaya gereksinim duyulmaktadır.

Analiz için, dahil edilen yayınlanmış makalelerin sadece yedisinde çalışma güç sonuçları bildirilmiştir. Diğer meta analizine dahil edilen beş çalışmada ise sadece güç sonuçlarının karışımları sunulmuştur. Standartlaştırılmış ortalama farklılıkları, hipotez testleri önemli bir etki tanımlamamış olmasına rağmen güç performans sonuçlarını içeren çalışmalarda 0.30, kuvvet sonuçlarını içeren çalışmalarda 0.04 SMD bulunarak önemli derece de farklılık elde edilmiştir. Spor dallarından birçoğu spora özel güç ve kuvvet uygulamasını benimsemektedir. Fakat güç ve kuvvet çıktılarını birbirinden ayıran durumlar mevcuttur (DeWeese et al., 2015). Kuvvet, kasın dirence karşı koyabilme yeteneğini ifade eder. Güç ise birim zamanda kuvvet üretiminin sağlanması kavramıdır.

Farklı durumlarda sitrülün desteğinin, ergojenik destek olarak etkisi fiziksel olarak görevlerini değerlendirirken ele alınması gerekmektedir. Ergojenik etki sağlayabilen sitrülün destekleri, NO üretimini artırarak veya amonyak klirensini kolaylaştırarak etki gösterebilmektedir. Aerobik ATP üretimi yoluyla egzersiz düzeyini ve asit-baz dengesinde sistemik etkileri, CitMal içeren destek formları etkileyebilir. Fizyolojik etkileri açısından pek çok seçeneğe sahip olan NO, kan akışında etkisi olmakla birlikte, egzersiz verimliliğinde, mitokondriyal solunumda, sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyumun transferinde, glikoz miktarını ve kas yorgunluğunu etkilemede potansiyel etkileri mevcuttur.

Literatürde dahil edilme kriterlerini sağlayan bir çalışmada, performans sonuçlarının, güç çıktıları, bisiklet egzersizinin beden ağırlığının % 7,5'lik bir direnç göstermesine göre daha büyük toplam dış yükleri, en fazla % 80'i ile direnç eğitimi

uygulamasını içermektedir (Cunniffe et al., 2016). Genellikle güç testleri yapılırken bireylerde başarısızlık anlarına kadar tekrarları sürekli gerçekleştirilmiştir. Patlayıcı güç gerektiren uygulamalarda kısa bir süre içerisinde periyot sayılarında daha fazla tekrar hareketi yapmaları için en uç noktaya ulaşmaları gerekmektedir. Bazı mekanizmalar değerlendirildiğinde sitrülün desteğinin ergojenik etkisi, fizyolojik aşama ve gücün etkisine yönelik test etmede kullanılan özelliklerine ilişkin MD'lerin tahminlerinde elde edilen farklılığa etki edebilir (Glenn et al., 2016).

CitMal destek ürününü kullanan çalışmalar ile diğer sitrülün destek ürünlerini kullanan çalışmalar arasında SMD tahminlerinde birbirine yakın farklılıkların gözlemlenmektedir (10 çalışmada SMD = 0.22, 3 çalışmada SMD = 0.13). Diğer sitrülün destek ürününü kullanan üç farklı çalışmadaki sonuçlar yorumlanabilir özelliktedir. Sırasıyla çalışmalarda 0.43 (Cutrufello et al., 2015), 0.11 (Martínez-Sánchez et al., 2017) ve - 0.06'lık (Cutrufello et al., 2015) bireysel SMD'lar belirtilmiştir. Heterojenite etki tahminlerini, bu çalışmaları özetleyen birleştirilmiş tahminler etkilemektedir. Bu konuda alternatif destek ürünlerini inceleyen çalışmalar bulunduğundan, etki tahminini daha ayrışım durumuna getirebilir. Trikarboksilik asit döngüsünün ara maddesi ve malat aspartat mekanizmasının ana bileşeni olarak 'malat' bilinmektedir. Malat formuyla alınan sitrülünün bağımsız olarak daha güçlü, farklı etki gösterdiği belirtilmektedir. Malatın vücutta etkisi aerobik ATP üretimine yardımcı olmak ve asit-baz dengesini sistemik alkalozaya yönlendirmektir (Rodgers et al., 2014).

Pe' Rez-Guisado ve Jakeman'ın sitrülün malat ve atletik performans ile ilgili gerçekleştirdiği çalışmada, CitMal' ın atletik performans üzerine pozitif etkilerinin bulunabileceği ifade etmiştir. Çalışma katılımcılarında kas ağrılarının azaldığı gözlemlenmiştir. CitMal desteğini tek doz olarak kullanan halter sporcularının üst vücut egzersizi çalışması olan bench press performansında anaerobik performans etkisi ve egzersiz sonrası kas ağrılarının azalması için olan etkiler araştırılmak istenmiştir. Erkek katılımcılardan oluşan uygulama 41 birey ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma randomize kontrollü çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada eğitim seansı protokolünün 16 set olarak uygulanmasını esas almaktadır. Yüksek yoğunlukta kısa dinlenme periyotları ile gerçekleştirilen bu egzersizler de CitMal desteği atletik performansı artırmak ve egzersiz sonrası sporcu bireylerde kas ağrısını hafifletmek için etkili olabileceği ifade edilmiştir. Çalışma sonucuna göre, üst vücut egzersiz

uygulamaları için yoğun antrenman gerçekleştiren sporcuların CitMal destek ürünlerinden fayda sağlayabilecekleri belirtilmiştir (Perez-Guisado and Jakeman, 2010). Literatür taraması sonrası dahil etme kriterlerini sağlayan diğer çalışmaların meta analizi sonucuna göre, patlayıcı güç gerektiren egzersizlerde antrenman sonrası CitMal desteğinin, plasebo gruba oranla kan laktat düzeylerinde daha düşük sonuçlar elde ettiklerini göstermektedir. Bu sonuçlara göre, kas yorgunluğunun plasebo gruba göre daha az gözlemlendiği düşünülebilir.

Campbell ve ark. (2006) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, L-Arginin supplementinin etkinliği araştırılmak istenmiştir. Direnç egzersizi tecrübesi olan 35 katılımcının, yaşları 30-50 arası olan erkek bireylere sekiz hafta süresince; toplam 12 g L-Arginin alfa ketoglutarat, günde üç kez olmak üzere verilmiştir. Oksijen tüketimleri, solunum değişiklikleri, yorgunluğun zamana göre artışı gibi durumlar değerlendirilmek istenmiştir. Bu durumlar katılımcılarda kan basıncı üzerinde önemli bir farklılığın gözlemlenmediği fakat verilen destek ürünlerinin bench-press tarzı üst vücut egzersizlerinde tekrar sayısını ve zirve güç performansını geliştirici etkisinin olduğunu belirtmektedir (Bırol , 2018). Bu çalışmada benzer bir destek ürünü çeşidi olan CitMal desteğini inceleyen meta analizi sonuçlarında patlayıcı güç gerektiren egzersizlerde kan laktat düzeylerinin plasebo gruba oranla daha düşük gözlemlendiğini ve böylece kas yorgunluğunun geciktiği belirtilmektedir. Böylece kasın toparlanmasına ve güç performansını geliştirmeye yardımcı olduğu söylenebilir.

Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, yüzme egzersizi sonrası oral olarak verilen L-Malat desteğinin farelerde fiziksel dayanıklılığı artırdığı gözlemlenmiştir. İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışma malat, süksinat ve piridoksin-alfaketoglutarat içeren oral olarak alınan desteğin ürünlerinin bisiklet performansı üzerinde etkisi olmadığı ifade edilmiştir. Zaman içinde bu konu ile ilgili, diğer sitrülün formlarının CitMal desteğine oranla azaltılmış etkinliğini oluşturmak amacıyla güç ve kuvvet sonuçlarının üzerindeki etkilerini değerlendiren literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Literatürdeki çalışmalarda yaklaşık 3-6 g arasında değişen sitrülün dozlarına ulaşılmıştır. Sitrülün dozunun ne kadar yanıt verdiğini değerlendirmek amacıyla meta regresyon veya nicel tekniklerin kullanılması gerekmektedir. CitMal desteğini

araştıran mevcut literatürden sadece bir çalışma bildirilmiştir. Egzersize yanıt ve sitrülün dozu ilişkisini açıklamak için, destek ürünleri üreten firmaların etiket düzenlemelerini tutarlı bir şekilde gerçekleştirmesi gerekmektedir. Destek ürünlerinin içeriğini doğrulamak amacıyla araştırmacıların, bağımsız analiz yolunu kullanmasına teşvik edilmelidir (Chappell et al., 2018).

Çalışmada değerlendirilen iki gruptan; karışık tipte egzersiz çeşitleri ve patlayıcı güç gerektiren egzersizlerin CitMal kullanımı sonucu bireylerin plasebo gruba oranla kan laktat düzeylerinin daha düşük seviyelerde olduğu belirlendi. Böylelikle sporcu bireylerde kas yorgunluğunu azaltmaya etki sağlamaktadır. Farklı çalışmalardan elde edilen meta analizi sonuçlarında CitMal desteğinin oral olarak kullanılması performans üzerine etkisi ile ilişkilendirilebilir.

5.1.2. Sınırlamalar

Literatür taraması sonucu gerçekleştirilen meta analizi çalışması plasebo grup yerine sitrülünü desteklemeye yönelik istatistiksel olarak önemli etki saptamıştır. Karışık tipte gerçekleşen egzersiz çeşitlerinde % 95 CI, -0.59 ile 0.44, patlayıcı güç gerektiren egzersizlerinde -1.10 ile 0.23 arasında değişiklik gösterdiği belirtilmiştir. Konu ile ilgili literatür genişletildikçe, nokta tahmini büyüklük ve kesinlik açısından farklılık gösterebilmektedir. Dolayısıyla sitrülün desteğinin randomize kontrollü çalışmalarda, yüksek yoğunluk performansları ve güç sonuçları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde etki büyüklüğü noktasının geçerliliği ve hassasiyeti artırılmalıdır.

5.2. Sonuç ve Öneriler

Yüksek yoğunlukta gerçekleştirilen performanslarda ve güç sonuçları üzerinde sitrülün desteğinin etkileri son dönemlerde sıklıkla gözden geçirilmiştir. Günümüzde literatürü özetlemek amacıyla meta çözümleme tekniklerini gerçekleştirebilmek için yeterli sayıda yayınlanmış sonuçlar bulunmaktadır. Halbuki 2015 yılından önce sadece bir bildiri dahil etme kriterini sağlamada mevcut bulunmaktaydı. Literatür taraması sonucu gerçekleştirilen meta analizi sonuçları, CitMal desteğinin plasebo gruba oranla karışık tipte gerçekleştirilen performanslar için -0.07 ve sadece üst vücut egzersiz

performansları için ise -0.44 olarak MD hesaplanmıştır. Bu değerlerin %95 CI sırasıyla, -0.59; 0.44 ve -1.10; 0.23 sınırları içindedir.

Bu çalışma sonucunda gerçekleştirilen hesaplamalar ile sitrülün malat desteğinin patlayıcı güç gerektiren sporlarda pozitif yönde önemli performans avantajı sağladığı belirlenmiştir. Analizden elde edilen etki büyüklükleri küçük olmasına rağmen müsabaka gerektiren durumlardaki sonuçların küçük oranlarla belirlendiği üst düzey sporcularda sonuçları etkili olabilmektedir. Egzersiz çeşitlerinin sınıflandırmasında özellikle patlayıcı güç gerektiren egzersizlerde sitrülün desteğinin etkili olduğu meta analizi sonuçlarına göre belirlenmiştir.

Analiz sonuçları değerlendirildiğinde, sitrülün desteğinin plasebo grup ile karşılaştırıldığında yüksek yoğunluklu güç ve kuvvet performansında artış gösterdiği ortaya çıkmıştır.

Araştırmalar arasında sitrülün desteği ile ilgili temel çalışmaların gün geçtikçe hızlı bir şekilde artış gösterdiği belirtilmektedir. Güç performansı üzerine olan etkilerini tam olarak açıklamak amacıyla daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır. Merak uyandıran araştırma sorularını çözümlemek amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Örneklerini kadın ve erkek katılımcılar olarak seçen çalışmalarda cinsiyet farkı nedeniyle potansiyel farklılıkların daha fazla araştırılmasını sağlamak için cinsiyete özgü raporlamalar yapılmalıdır. Bunun yanı sıra örneklerinde kadın bireyleri ele alan daha fazla çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Sitrülün kaynaklarından CitMal dışındakileri ele almak için, ergojenik sonuçlarda CitMal literatürde bağımsız ve / veya sinerjistik bir katkı sağlayıp sağlamadığını tespit etmek amacıyla yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Ek olarak yaşlı popülasyonda yeterli sayıda sitrülün ile ilgili araştırmalar gerçekleştirilmemiştir. Yaşlılarda sarkopeni tedavisinde kas gücü ve performansı artıran bu destek ürünlerinin etkili klinik uygulamaları olabileceği düşünülmüştür.

Kategorize edilirse alt grup analizleri için literatürde şu anda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Dolayısıyla, güç analizleri gibi potansiyel olarak olumlu görülen çalışma özelliklerinin; sitrülün desteği, dozu, cinsiyet, yaş ve güç etkileri vb. detaylı

şekilde açıklanmalıdır. Ayrıca sitrülin desteğinin kas gücü etkisini doğrulamak için daha ileri klinik araştırma çalışmaları gerekmektedir.



6. KAYNAKLAR

- Akashi, K., Miyake, C., & Yokota, A. (2001), Citrulline, a novel compatible solute in drought-tolerant wild watermelon leaves, is an efficient hydroxyl radical scavenger. *FEBS Letters*, 438-442.
- Akgöz, S. (2004), Meta-analizi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(2), 107-112.
- Allerton, TD., Proctor, DN., Stephens, JM., Dugas, TR., & Spielman, G. (2018), L-Citrulline Supplementation: Impact on Cardiometabolic Health. *Nutrients*, 921.
- Alsop, P., & Hauton, D. (2016), Oral nitrate and citrulline decrease blood pressure and increase vascular conductance in young adults: a potential therapy for heart failure. *Eur J Appl Physiol*, 116, 1651–1661.
- Apostol, AT., & Tayek, JA. (2003), A Decrease in Glucose Production Is Associated With an Increase in Plasma Citrulline Response to Oral Arginine in Normal Volunteers. *Metabolism*, 22(11), 1512-1516.
- Bahri, Curis, E., El Wafi, FZ., Aussel, C., Chaumeil, JC., Cynober, L., & Zerrouk, N. (2008), Mechanisms and kinetics of citrulline uptake in a model of human intestinal epithelial cells. *Clinical Nutrition.*, 27(6), 872-80.
- Barazzoni, R., Short, K.R., Asmann, Y., Coenen-Schimke, J.M., Robinson, M.M., & Nair, K.S. (2012), Insulin fails to enhance mtor phosphorylation, mitochondrial protein synthesis, and ATP production in human skeletal muscle without amino acid replacement. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 303, E1117–E1125.
- Birol, A. (2018), Akut L-Arjinin Suplementasyonunun Tekrarlı Sprint Yeteneği Performansına Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*. Kırıkkale.
- Breuillard, C., Cynober, L., & Moinard, C. (2015), Citrulline and nitrogen homeostasis: an overview. *Amino Acids*, 685-691.
- Burke LM., & Deakin, V. (2006), Clinical Sports Nutrition. McGrawHill, Sydney, 188.
- Callis, A., Magnan de Bornier, B., Serano, JJ., Bellet, Het., & Saumade, R. (1991), Activity of citrulline malate on acid-base balance and blood ammonia and amino acid levels. Study in the animal and in man. *Arzneimittelforschung.*, 41(6), 660-3.
- Castillo, L., Chapman, TE., Yu, YM., Ajami, A., Burke, JF., & Young, VR. (1993), Dietary arginine uptake by the splanchnic region in adult humans. *Am. J. Physiol*, 265: E532-E539.

- Crenn, P. (2000) Post-absorptive plasma citrulline concentration is a marker of intestinal failure in short bowel syndrome patients. *Gastroenterology*, 119:1496-1505
- Chappell, AJ., Allowood, DM., Johns, R., Brown, S., Sultana, K., Anand, A., & Simper, T. (2018), Citrulline malate supplementation does not improve German Volume Training performance or reduce muscle soreness in moderately trained males and females. *Journal of the International Society of Sports Nutrition volume*, 15(42).
- Cheng, IS., Wang, Y., Chen, IF., Hsu, GS., Hsueh, CF., & Chang, CK. (2016), The Supplementation of Branched-Chain Amino Acids, Arginine, and Citrulline Improves Endurance Exercise Performance in Two Consecutive Days. *Journal of Sports Science and Medicine*, 15, 509-515.
- Climbing Nutrition*. (2020). Sodium Bicarbonate Supplement Guide: <https://www.climbingnutrition.com/>
- Collier, SR., Casey, DP., & Kanaley, JA. (2005), Growth hormone responses to varying doses of oral arginine. *Growth Horm IGF Res*, 15(2), 136-9.
- Cormio, L., Siati, MD., Lorusso, F., Selvaggio, O., Mirabella, L., Sanguedolce, F., & Carrieri, G. (2011), Oral L-Citrulline Supplementation Improves Erection Hardness in Men With Mild Erectile Dysfunction. *Urology*, 77(1).
- Cunniffe, B., Papageorgiou, M., O'Brien, B., & Davies, NA. (2016), Acute Citrulline-Malate supplementation and high-intensity cycling performance. *Journal of Strength and Conditioning Research Publish Ahead of Print*, 30(9), 2638-47.
- Curis, E. (2007), Citrulline and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*, 10(5), 620-6.
- Curis, E., Nicolis, I., Moinard, C., Osowska, S., Zerrouk, N., Bénazeth, S., & Cynober, L. (2005), Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids*, 29(3), 177-205.
- Cutrufello, PT., Gadowski, SJ., & Zavorsky, GS. (2015), The effect of l-citrulline and watermelon juice supplementation on anaerobic and aerobic exercise performance. *Journal of Sports Sciences*, 33(14), 1459-66.
- DeWeese, BH., Hornsby, G., Stone, M., & Stone, MH. (2015), The training process: Planning for strength–power training in track and field. Part 1: Theoretical aspects. *J Sport Health Sci*, 4(4), 308-317.
- Dhanakoti, SN., Brosnan, JT., Herzberg, GR., & Brosnan, ME. (1990), Renal arginine synthesis: studies in vitro and in vivo. *American Physiological Society*, 0193-1849.

- Dubnov-Raz, G., Lahav, Y., & Constantin, NW. (2011), Non-nutrients in sports nutrition: Fluids, electrolytes, and ergogenic aidsq. *Clinical Nutrition and Metabolism*, 6, e217-e222.
- Faure, C., Morio, B., & Chafey, P. (2013), Citrulline enhances myofibrillar constituents expression of skeletal muscle and induces a switch in muscle energy metabolism in malnourished aged rats. *Proteomics*, 13, 2191-201.
- Ferrari, R., Umpierre, D., Vogel, G., Vieira, PJC., & Santos, LP. (2017), Effects of concurrent and aerobic exercises on postexercise hypotension in elderly hypertensive men. *Experimental Gerontology*, 1-7.
- Fragkos, KC., & Forbes, A. (2018), Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*, 6(2), 181–191.
- Giannesini, B., Le Fur, Y., Cozzone, PJ., Verleye, M., Le Guern, ME., & Bendahan, D. (2011), Citrulline malate supplementation increases muscle efficiency in rat skeletal muscle. *Eur J Pharmacol.*, 667(1-3), 100-4.
- Ginguaya, A., & De Bandt, JP. (2019), Citrulline production and protein homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 22(5), 371–376.
- Glenn, JM., Gray, M., Jensen, A., Matthew, S., & Stone, J. (2016), Acute citrulline-malate supplementation improves maximal strength and anaerobic power in female,masters athletes tennis players. *European Journal of Sport Science*, 16(8), 1536-7290.
- Gutierrez, I.M., Fisher, J.G., Ben-Ishay, O., Jones, B.A., & Kang, K. (2014), Citrulline levels following proximal versus distal small bowel resection. *Journal of Pediatric Surgery*, 741-744.
- Hickner, RC., Tanner, CJ., Evans, CA., Clark, PD., Haddock, A., Fortune, C., Geddis, H., Waugh, W., & McCammon, M. (2006), L-citrulline reduces time to exhaustion and insulin response to a graded exercise test. *Med Sci Sports Exerc.*, 38(4), 660-6.
- Higgins, JP., Thompson, SG., Deeks, JJ., Altman, DG. (2003), Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.*, 6(327), 557-60.
- Hirst, DG., & Robson, T. (2011), Nitric oxide physiology and pathology. *Methods in molecular biology*, 1-13.
- Hsueh, CF., JuneWu, H., Tsai, TS., Wu, CL., & Chang, CK. (2018), The Effect of Branched-Chain Amino Acids, Citrulline, and Arginine on High-Intensity, Interval Performance in Young Swimmers. *Nutrients*, 10, 1979.
- Hwang, P., Morales Marroquín, FE., Gann, J., Andre, T., McKinley-Barnard, S., Kim, C., Morita, M., & Willoughby, DS. (2018), Eight weeks of resistance training in conjunction with glutathione and L-Citrulline supplementation increases

- lean mass and has no adverse effects on blood clinical safety markers in resistance-trained males. *J Int Soc Sports Nutr.*, 15(1), 30.
- Jacobs, I. (1986), Blood Lactate Implications for Training and Sports Performance. *Sports Medicine*, 3, 10-25.
- Jeukendrup, AE. (2017), Periodized Nutrition for Athletes. *Sports Med*, S51–S63.
- Jonathan, JD., Higgins, JPT., & Altman, DG. (2019), Analysing data and undertaking meta-analyses. A. DG içinde, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.
- Jourdan, M., Nair, K.S., Carter, R.E., Schimke, J., & Ford, G.C. (2015), Citrulline stimulates muscle protein synthesis in the post-absorptive state in healthy people fed a low- protein diet. A pilot. *Clinical Nutrition*, 449-456.
- Kaore, SN., & Kaore, NM. (2016), Arginine and Citrulline as Nutraceuticals: Efficacy and Safety in Diseases. *Nutraceuticals*.
- Kaore, SN., & Kaore, NM. (2019), Citrulline: Pharmacological Perspectives and Role as a Biomarker in Diseases and Toxicities. *Biomarkers in Toxicology*, 1073-1093.
- Kaorea, SN., Amanea, HS., & Kaore, NM. (2012), Citrulline: pharmacological perspectives and its role as an emerging biomarker in future. *Fundamental and Clinical Pharmacology*.
- Karakuş, M. (2014), Sporcularda Ergojenik Destek. *Spor Hekimliği Dergisi*, 155-167.
- Kawasaki, S., Miyake, C., Kohchi, T., Fujii, S., & Uchida, M. (2000), Responses of Wild Watermelon to Drought Stress: Accumulation of an ArgE Homologue and Citrulline in Leaves during Water Deficits. *Plant and Cell Physiology*, 864-873.
- Khumalo, NP., Stone, J., Gumedze, F., McGrath, E., Ngwanya, M.R., & de Berker, D. (2010), ‘Relaxers’ damage hair: evidence from amino acid analysis. *J. Am. Acad. Dermatol*, 62402–408.
- Kılıç, S. (2016), Meta Analizi Anlama ve Yorumlama. *Journal of Mood Disorders*, 6(2).
- Kiyici, F., Eroğlu, H., Kishali, NF., & Burmaoglu, G. (2017), The Effect of Citrulline/Malate on Blood Lactate Levels in Intensive Exercise. *Biochem Genet*, 55(5-6), 387-394.
- Laurentius, A., Wikanendra, GB., Cong, TH., & Arozal, W. (2018), L-citrulline as Alternative Pharmacological Substance in Protecting Against Cardiovascular Disease. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(2), 72 - 80.
- Martínez-Sánchez, A., Alacid, F., Rubio-Arias, JA., Fernández-Lobato, B., Ramos-Campo, DJ., & Aguayo, E. (2017), Consumption of Watermelon Juice

Enriched in l-Citrulline and Pomegranate Ellagitannins Enhanced Metabolism during Physical Exercise. *J Agric Food Chem.*, 65(22), 4395-4404.

McKinley-Barnard, S., Andre, T., Morita, M., & Willoughby, DS. (2015), Combined L-citrulline and glutathione supplementation increases the concentration of markers indicative of nitric oxide synthesis. *J Int Soc Sports Nutr.*, 12(27).

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, DG. (2009), Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.*, 6(7).

Moinard, C., Nicolis, I., Neveux, N., Darquy, S., Bénazeth, S., & Cynober, L. (2008), Dose-ranging effects of citrulline administration on plasma amino acids and hormonal patterns in healthy subjects: the Citrudose pharmacokinetic study. *Br J Nutr.*, 99(4), 855-62.

Mulhall, JP., Goldstein, I., Bushmakina, AG., Cappelleri, JC., & Hvidsten, Ket. (2007), Validation of the erection hardness score. *J Sex Med.*, 4(6), 1626-34.

Nakata, M., & Yada, T. (2003), Endocrinology: nitric oxide-mediated insulin secretion in response to citrulline in islet beta-cells. *Pancreas.*, 27(3), 209-13.

Nakata, M., Yada, T., & Nakagawa, K. (1997), Citrulline-argininosuccinate-arginine cycle coupled to Ca²⁺-signaling in rat pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun.*, 235(3), 619-24.

Osowska, S., Duchemann, T., Walrand, S., Paillard, A., & Boirie, Y. (2006), Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 582-586.

Papadia, C., Osowska, S., Cynober, L., & Forbes, A. (2018), Citrulline in health and disease. Review on human studies. *Clin Nutr.*, 37(6), 1823-1828.

Papadia, C., Sherwood, R.A., Kalantzis, C., Wallis, K., & Volta, U. (2007), Plasma Citrulline Concentration A Reliable Marker of Small Bowel Absorptive Capacity Independent of Intestinal Inflammation. *American Journal of Gastroenterology*, 1474-1482.

Perez-Guisado., & Jakeman, PM. (2010), Citrulline Malate Enhances Athletic Anaerobic Performance and Relieves Muscle Soreness. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 24(5), 1215–1222.

Poll, MC., Siroen, MPC., Leeuwen, PA., Soeters, PB., Melis, GC., Boelens, PG., Deutz, NE., & Dejong, CH. (2007), Interorgan amino acid exchange in humans: consequences for arginine and citrulline metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 167–172.

Porrini, M., & Del Bro, C. (2016), Ergogenic Aids and Supplements. *Sports Endocrinology*, 47, 128–152.

- Püye, ÖY. (2015), Bazı Hastalıkların Tanısı İçin Sitrülin Baskılı Ve Modifiye Nanosensör Geliştirilmesi. *Doktora Tezi*.
- Rimandoa, AM., & Perkins-Veazie, PM. (2005), Determination of citrulline in watermelon rind. *Journal of Chromatography*, 196–200.
- Rodgers, AL., Webber, D., de Charmoy, R., Jackson, GE., & Ravenscroft, N. (2014), Malic acid supplementation increases urinary citrate excretion and urinary pH: implications for the potential treatment of calcium oxalate stone disease. *J Endourol.*, 28(2), 229-36.
- Romero, MJ., Platt, DH., Caldwell, RB., & Caldwell, RW. (2006), Therapeutic Use of Citrulline in Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Drug Reviews*, 24(3-4), 275–290.
- Rougé, C., Des Robert, C., Robins, A., Le Bacquer, O., Volteau, C., De La Cochetière, MF., & Darmaun, D. (2007), Manipulation of citrulline availability in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 293(5), G1061-7.
- Roux-Mallouf, T., Pelen, F., Vallejo, A., Halimaoui, I., Doutreleau, S., & Verges, S. (2010), Effect of chronic nitrate and citrulline supplementation on vascular function and exercise performance in older individuals. *Eur J Appl Physiol.*, 110(2), 341-51.
- RStudio, The R Project for Statistical Computing, (Erişim tarihi: 08.01.2020), <https://www.r-project.org/>
- Sağlık Bakanlığı. (2018), Sağlık: <https://www.saglik.gov.tr/>
- Saitoh, W., Takada, S., Hirao, J., Shirai, M., & Iguchi, T. (2018), Plasma citrulline is a sensitive safety biomarker for small intestinal injury in rats. *Toxicology Letters*, 416-423.
- Schulze-Neick, I., Li, J., Penny, DJ., & Redington, AN. (2001), Pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in infants: effect on postoperative recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg.*121:1033-9.
- Shirai, M., Hiramatsu, I., Aoki, Y., Shimoyama, H., Mizuno, T., Nozaki, T., Fukuhara, S., Iwasa, A., Kageyama, S., & Tsujimura, A. (2018), Oral L-citrulline and Transresveratrol Supplementation Improves Erectile Function in Men With Phosphodiesterase 5 Inhibitors: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Pilot Study. *International Society for Sexual Medicine*, 6, 291-296.
- Smith, HA., Canter, JA., Christian, KG., Drinkwater, DC., Scholl, FG., & Christman, BW. (2006), Nitric oxide precursors and congenital heart surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 132(1), 58-65.

- Sureda, A., Co'rdova, A., Ferrer, MD., Pe'rez, G., Josep, A., Pons, A. (2010), L-citrulline-malate influence over branched chain amino acid utilization during exercise. *Eur J Appl Physiol.*, 110(2), 341-51.
- Sureda, A., Córdova, A., Ferrer, MD., Tauler, P., Pérez, G., Josep, A., & Pons, A. (2009), Effects of L-citrulline oral supplementation on polymorphonuclear neutrophils oxidative burst and nitric oxide production after exercise. *Free Radical Research*, 43(9), 828-835.
- Takeda, K., & Takemasa, T. (2013), An Overview of Ornithine, Arginine and Citrulline in Exercise and Sports Nutrition. *Nutrition and Enhanced Sports Performance*, Japan: Elsevier Inc.
- Takeda, K., Machida, M., Kohara, A., Omi, N., & Takemasa, T. (2011), Effects of citrulline supplementation on fatigue and exercise performance in mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 57(3), 246-50.
- Thibault, R., Flet, L., Vavasseur, F., Lemerle, M., & Ferchaud-Roucher, V. (2011), Oral citrulline does not affect whole body protein metabolism in healthy human volunteers: results of a prospective, randomized, double-blind, cross-over study. *Clin Nutr*, 30(6), 807-11.
- Trexler, ET., Persky, AM., Ryan, ED., Schwartz, TA., Stoner, L., & Smith-Ryan, AE. (2019), Acute Effects of Citrulline Supplementation on High-Intensity Strength and Power Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*, 49(5), 707-718.
- Ulaş, AG. (2018), ADÜ Beden Eğitimi Ve Spor Yüksekokulu Öğrencilerinin Sporcu Beslenmesi İle İlgili Farkındalıkları. *Yüksek Lisans Tezi*. Aydın, Türkiye.
- World Health Organization. (2020), WHO: <https://www.who.int>
- Yavuz, HU. (2006), Arjinin ve Egzersiz. *Spor Bilimleri Dergisi*, 17(3), 143-157.
- Yokota, A., Kawasaki, S., Iwano, M., Nakamura, C., Miyake, C., & Akashi, K. (2002), Citrulline and DRIP-1 protein (ArgE homologue) in drought tolerance of wild watermelon. *Annals of Botany*, 825-832.

7. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

05.07.2019

Sayın Prof.Dr.Fatma ÇELİK

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu yapılan inceleme sonucunda planladığı “Sitrülin Kullanımının Sporcu Performansı Üzerine Etkisi Meta-Analizi Çalışması” isimli araştırmanızın kurulumuzun 05.07.2019 tarihli toplantısında etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.

Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr.Can Polat EYİĞÜN

Ek 2: PRISMA Rehberi



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ayşe Akgül

Doğum Tarihi ve Yeri : 04.05.1996 Bursa

Mail Adresi: aysea@biruni.edu.tr

Unvanı: Öğretim Görevlisi

Çalıştığı kurum: Biruni Üniversitesi

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Biruni Üniversitesi Biyoistatistik (Tezsiz) Yüksek Lisans	Halen
Yüksek Lisans	Biruni Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik (Tezli) Yüksek Lisans	2020
Lisans	Biruni Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik	2018
Önlisans	Anadolu Üniversitesi Sağlık Kurumları İşletmeciliği	2019
Lise	Yenişehir Ertuğrul Gazi Anadolu Lisesi	2014

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre
Öğretim Görevlisi	Biruni Üniversite MYO	2019-Halen

Yabancı Dil

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Micrososoft Office Word	İyi

Micrososoft Office Excel	İyi
Microsoft Office Powerpoint	İyi
Bebis	İyi



9. İNTİHAL RAPORU

SİTRÜLİN KULLANIMININ SPORCU PERFORMANSI ÜZERİNE ETKİSİ: META-ANALİZİ ÇALIŞMASI

ORJİNALLIK RAPORU

% 5 5/5	% 3	% 4	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	% 2
2	jissn.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	% 1
3	Gal Dubnov-Raz, Yair Lahav, Naama W. Constantini. "Non-nutrients in sports nutrition: Fluids, electrolytes, and ergogenic aids", e- SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 2011 Yayın	% 1
4	Submitted to Setanta College Öğrenci Ödevi	% 1

Alıntılan çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat