

**T.C.
SAKARYA UYGULAMALI BİLİMLER ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**TREADMILL EGZERSİZİ UYGULANAN RATLARDA BIOTİN VE
KROM HISTİDİNAT TAKVİYESİNİN LİPİD METABOLİZMASI
ÜZERİNDE ETKİLİ GENLER İLE İLİŞKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Mine TURĞUT

Enstitü Anabilim Dalı : BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR EĞİTİMİ
Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üye. Sevda BAĞIR
Ortak Danışman : Prof. Dr. Vedat ÇINAR

Aralık 2019

T.C.
SAKARYA UYGULAMALI BİLİMLER ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

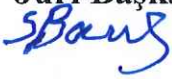
TREADMILL EGZERSİZİ UYGULANAN RATLARDA BIOTİN VE
KROM HISTİDİNAT TAKVİYESİNİN LİPİD METABOLİZMASI
ÜZERİNDE ETKİLİ GENLER İLE İLİŞKİSİ


DOKTORA TEZİ


Mine TURĞUT

Enstitü Anabilim Dalı : BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR
EĞİTİMİ


Bu tez 27/12/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üye.
Sevda BAĞIR
Jüri Başkanı


Doç. Dr.
Özkan IŞIK
Üye


Doç. Dr.
Fikret
RAMAZANOĞLU
Üye


Doç. Dr.
Şebnem ŞARVAN CENGİZ
Üye


Prof. Dr.
Malik BEYLEROĞLU
Üye


BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, yazılırken bilimsel etik kurallara uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanıldığında bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi beyan ederim.



Mine TURĞUT
... / ... / 2019

TEŞEKKÜR

“Treadmill Egzersizi Uygulanan Ratlarda Biotin ve Krom Histidinat Takviyesinin Lipit Metabolizması Üzerinde Etkili Genler ile İlişkisi” konu başlıklı çalışmamızda, Egzersiz ile birlikte biotin+krom histidinat takviye edilen ratlarda lipit metabolizmasında etkili genler (FAS, LXR α , ACLY, PGC-1, SREBP-1c, PPAR Alfa) üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu meşakkatli ve uzun süreçte desteğini daima gönülden hissettiğim kıymetli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunmaktan onur duymaktayım. Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde bana her konuda desteğini esirgemeyen, yol gösteren, beni cesaretlendiren ve çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üye. Sevda BAĞIR’ a ve aynı zamanda ortak danışmanım olan ve akademik hayata adım attığım andan itibaren her türlü desteği sunan çok değerli hocam Prof. Dr. Vedat ÇINAR’ a yürekten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm araştırma boyunca görüş ve önerilerinden faydalandığı; rehberlikleri, tenkitleri ve destekleri için, değerli hocalarım Doç. Dr. Fikret SOYER’e, Doç. Dr. Özkan IŞIK’a ve Arş. Gör. Dr. Taner AKBULUT’ a yürekten teşekkür ederim. Örneklerin analiz edilmesi sürecinde destek olan hocalarım Prof. Dr. Kazım ŞAHİN’ e , Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN’ e, Doç. Dr. Ragıp PALA’ya, Doç. Dr. Cemal ORHAN’a, Doç. Dr. Mehmet TUZCU’ya ve Beşir ER’e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Son olarak bu zorlu çalışma sürecinde kahrımı ve nazımı çeken daima arkamda olan ablalarım Esra TURGUT’ a, Tuba KAYA’ ya ve yoğunluğumdan dolayı kendisine vakit ayıramadığım canım annem Güllü TURGUT’a ne kadar teşekkür etsem azdır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	viii

BÖLÜM 1.

GİRİŞ	1
1.1. Araştırma Problemi ve Alt Problemler.....	3
1.1.1. Araştırma Problemi	3
1.1.1.1. Alt Problemler	3
1.2. Araştırmanın Önemi	4
1.3. Sınırlılıklar	4
1.4. Tanımlar	5

BÖLÜM 2.

ARAŞTIRMANIN KURAMSAL ÇERÇEVESİ.....	6
2.1. Egzersiz Kavramı	6
2.1.1. Akut egzersiz	6
2.1.2. Kronik egzersiz.....	6
2.2. Mineraller	7
2.2.1. Krom.....	7
2.2.2. Krom Histidinat	8
2.2.3. Krom ve Egzersiz İlişkisi	9
2.2.4. Biotin	9
2.2.5. Biotin ve Egzersiz İlişkisi.....	10
2.3. Kan Lipitleri	10
2.3.1. Kolesterol	11
2.3.2. HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein).....	12
2.3.3. LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)	13
2.3.4. Trigliserit	14
2.3.5. Kan Lipitleri ve Egzersiz İlişkisi.....	14
2.4. Lipit Metabolizması Üzerinde Etkili Genler	15

2.4.1. FAS (APO-1 veya CD95) ve Egzersiz ile İlişkisi	15
2.4.2. PGC-1 α Transkripsiyonu ve Egzersiz ile İlişkisi	16
2.4.3. ACLY ve Egzersiz ile İlişkisi	17
2.4.4. LXR α ve Egzersiz İle İlişkisi	18
2.4.5. SREBP-1c Transkripsiyonu ve Egzersiz İle İlişkisi	19
2.4.6. Ppar α Expresyonu ve Egzersiz İle İlişkisi	20
BÖLÜM 3.	
GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Araştırma Modeli	22
3.2. Araştırma Grupları	22
3.3. Veri Toplama Aracı	23
3.3.1. Örneklerin Alınması ve Saklanması	23
3.3.2. Örneklerin Hazırlanması	24
3.4. Laboratuvar Analizleri	24
3.4.1. SDS-Poliakrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE)	24
3.4.2. SDS-PAGE Analizleri	26
3.4.3. Western Blot Analizleri	27
3.5. Verilerin Analizi	30
BÖLÜM 4.	
ÜRETİM YÖNTEMİ	31
BÖLÜM 5.	
TARTIŞMA VE SONUÇ	43
KAYNAKLAR	50
EKLER	60
ÖZGEÇMİŞ	61

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACLY	: ATP citrate liyaze
CrHis	: Krom Histidinat
FAS	: Cell Surface Death Receptor
HDL	: High Density Lipoprotein
LDL	: Low Density Lipoprotein
LXR α	: Liver X Receptors
PGC-1 α	: Peroxisome Proliferator – Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha
SREBP-1c	: Sterol Regulatory Element – Binding Protein (SREBP)-1c
Ppar- α	: Peroxisome Proliferator – Activated Receptor Alfa (Ppar-alpha)
SPSS	: Statistical Package for Social Science
TRIG	: Trigliserit

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Krom'un Yapısı (URL-1)	8
Şekil 2.2: Biotinin Kimyasal Yapısı (URL-2)	10
Şekil 2.3: Kolesterol Biyosentezi (URL-3)	12
Şekil 2.4: HDL Lipoproteini (URL-4)	13
Şekil 2.5: LDL Lipoproteini (URL-4).....	14
Şekil 2.6: FAS Reseptörü (URL-5).....	16
Şekil 2.7: PGC-1 α (URL-6)	17
Şekil 2.8: ATP Citrate Liyaze (URL-6)	18
Şekil 2.9: SREBP-1c proteolitik aktivasyon işlemi (URL-8)	20
Şekil 2.10: PPAR α Expresyonu (URL-9)	21
Şekil 4.1: ACLY, Western Blot Analizine Göre ACLY Parametresi Sonuç Grafiği	31
Şekil 4.2: FAS (Yağ Asidi Sentazı), Western Blot Analizine Göre FAS Parametresi Sonuç Grafiği.....	33
Şekil 4.3: LXR α , Western Blot Analizine Göre LXR α Parametresi Sonuç Grafiği	35
Şekil 4.4: PGC-1 α , Western Blot Analizine Göre PGC-1 α Parametresi Sonuç Grafiği.....	37
Şekil 4.5: PPAR- α , Western Blot Analizine Göre PPAR- α Parametresi Sonuç Grafiği.....	39
Şekil 4.6: SREBP-1c, Western Blot Analizine Göre SREBP-1c Parametresi Sonuç Grafiği.....	41

TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1: SDS-PAGE İçin Jellerin Hazırlanması.....	26
Tablo 4.1: ACLY Parametresinin Gruplar Arası Anova Analiz Sonuçları.....	31
Tablo 4.2: FAS Parametresinin Anova Analiz Sonuçları	33
Tablo 4.3: LXR α Parametresinin Anova Analiz Sonuçları.....	34
Tablo 4.4: PGC-1 α Parametresinin Anova Analiz Sonuçları	36
Tablo 4.5: PPAR- α Parametresinin Anova Analiz Sonuçları	38
Tablo 4.6: SREBP-1c Parametresinin Anova Analiz Sonuçları	40

TREADMILL EGZERSİZİ UYGULANAN RATLARDA BIOTİN VE KROM HISTİDİNAT TAKVİYESİNİN LİPİD METABOLİZMASI ÜZERİNDE ETKİLİ GENLER İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Bu araştırmanın amacı; treadmill egzersizi uygulanan ratlarda biotin ve krom histidinat takviyesinin lipid metabolizması üzerinde etkili genler ile ilişkisini belirlemektir. Araştırma; Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK)' ndan 30.05.2018 tarihli, 09 toplantı sayısı ve 108 karar numarasıyla etik kurul onayı alınarak araştırma etik kurallar esas alınarak yürütüldü. Çalışmada kullanılan ratlar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) 'dan tedarik edildi. Araştırmada her grupta 7 adet olmak üzere toplam 56 adet Spraque-Dawley cinsi (8 haftalık) yaşta erkek rat kullanıldı. Gruplar; Grup 1: (Kontrol), Grup 2: (Krom Histidinat), Grup 3: (Biyotin), Grup 4: (Krom Histidinat + Biyotin), Grup 5: (Egzersiz), Grup 6: (Egzersiz + Krom Histidinat), Grup 7: (Egzersiz + Biyotin).

Deneysel uygulamalar sonrasında; etik kurulun aldığı kararlara uygun olarak servikal dislokasyon yolu ile dekapite edilen ratların yağ dokusu örnekleri alındı. Alınan örnekler darası alınmış olan tüplere aktarıldı. Ağırlıkları hassas terazide tartılarak belirlendi ve PGC-1 α , FAS, SREBP, Ppar α , LXRx ve ACLY protein düzeylerinin analizleri için hızlı bir şekilde soğuk zincire alınıp analizleri yapılmaya kadar (Hettich, Almanya) -80 °C' derin dondurucuda muhafaza edildi.

Veriler, IBM SPSS 22 paket programında normallik analizi için Shapiro Wilk, Histogram, Basıklık Diklik değerlerine bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar için One Way Anova, gruplar arasındaki farklılığı belirlemek için de Tukey HSD kullanıldı. Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerde istatistiksel önemlilik, olasılık değerleri 0.05'den küçük olan değerler için anlamlı olarak tanımlandı.

Elde edilen bulgulara göre; egzersiz ve biotin + krom histidinat takviyesine bağlı olarak PGC-1 α , FAS, SREBP-1c, Ppar α , LXRx ve ACLY değerleri egzersize ve biotin ile krom histidinat takviyelerine bağlı olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p<0.05). Mevcut farklılıkların daha çok egzersiz ile birlikte krom histidinat + biotin takviyesi uygulanan grupta olduğu gözlemlenmiştir (p<0.05).

Sonuç olarak; egzersizin lipid metabolizmasında etkili olan genler üzerinde önemli değişiklikler oluşturabileceği; egzersiz kaynaklı olarak farklılıklar göstermesinin yağ metabolizmasını aktifleştirerek egzersiz ile birlikte özellikle obezite ve sağlık belirteçleri üzerinde olumlu etkiler yaratacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Biotin, Krom Histidinat, Rat ve Yağ Doku

THE RELATIONSHIP BETWEEN BIOTIN AND CHROM HISTIDINATE SUSTENANCE IN THE TREADMILL EXERCISED RATS WITH EFFECTIVE GENES ON LIPID METABOLISM

SUMMARY

The purpose of this study is to determine the relationship between biotin and chromhistidinate supplementation with genes affecting lipid metabolism in rats subject to treadmill exercise. The research was conducted in line with ethical rules by obtaining 30.05.2018 dated approval from the ethics committee of Firat University Animal Experiments Ethics Committee (FÜHADEK) with meeting number 09 and decision numer 108. The rats used in the study were obtained from Firat University Experimental Researches Center (FÜDAM). Total of 56 Spraque-Dawley male rats (8 weeks old) were used in the study, 7 for each group. Groups are as follows; Group 1: (Control), Group 2: (Chromohistidinate), Group 3: (Biotin), Group 4: (ChrominHistidinate + Biotin), Group 5: (Exercise), Group 6: (Exercise + ChrominHistidinate), Group 7: (Exercise + Biotin).

After experimental applications, fat tissue samples of rats decapitated by cervical dislocation in accordance with the decisions of the ethics committee were taken. The samples were transferred to the tared tubes. Their weights were determined through precision balance and taken to the cold chain and stored in -80 ° C in freezer (Hettich, Germany) unless their PGC-1 α , FAS, SREBP, Ppar α , LXR α and ACLY protein evel analysis have been performed.

Data were analyzed for ShapiroWilk, Histogram, kurtosis and peak values for normality analysis in IBM SPSS 22 package program. OneWayAnova was used for comparisons between the groups and Tukey HSD was used to determine the difference between the groups. Data were delivered as mean and standard deviation. In data, statistically significance was defined as significant for probability values less than 0.05.

According to the findings obtained, PGC-1 α , FAS, SREBP-1c, Ppar α , LXR α and ACLY values depending on biotin + chromhistidinate supplementation were found significantly different (p<0.05). Differences were mostly observed in the group treated with chromhistidinate + biotin supplementation together with exercise (p<0.05).

Consequently, we believe that, exercise may compose significant changes in genes that are effective in lipid metabolism; exercise-based differences may activate fat mechanism and have positive effects especially on obesity and health indicators together with exercise.

Key words: Exercise, Biotin, Chromohistidinate, Rat and Fat Tissue

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Gelişen teknoloji ile birlikte günümüz insanları hareketsiz bir yaşam sürmeye başlamış ve günlük işlerini dahi bir takım araç gereçle yapmayı tercih etmeye başlamışlardır. Böylelikle istemeden de olsa hareketsiz yaşamın esiri olmuşlardır (Özer, 2001). Hareketsiz, sedanter bir yaşam tarzı vücudumuzda birçok olumsuz duruma neden olduğu gibi obeziteyi de tetiklemektedir. Obezite organizmaya alınan besin öğelerinin sağladığı enerjinin, sarfedilen enerjiden fazla olması sebebiyle vücut yağ kütesinin, yağsız vücut kütesine oranla artış göstermesi ile açıklanan kronik bir rahatsızlıktır. Özellikle vücut ağırlığının normal sınırları aşması durumunda birçok önemli ve tehlikeli olabileceği düşünülen sağlık sorunlarının yanı sıra bedensel iş gücünün de düşmesine sebep olmaktadır (Carter ve Heath, 1990; Erkan, 1998).

Araştırmacılar, egzersiz ve kilo kaybı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarda genellikle iki yol izlemektedirler: Bunlardan ilki fiziksel aktiviteye katılım sağlayanlara farklı içerikli besin takviyeleri vererek fizyolojik farklılıklarını incelemek, ikincisi ise fiziksel aktivitenin metabolizma üzerindeki etkilerini belirlemektir. Bu nedenle egzersizle birlikte mineral ve elementlerin ya da takviye içeren uygulamaların araştırılması noktasında araştırmacıların ilgisinin arttığı söylenebilir (Çınar, 2011).

Biotin, fizyolojik pH yapısında bulunan karboksilat grubunun varoluşundan ötürü negatif yüklüdür. Bu nedenle biyolojik membranları geçebilmesi için özel transport mekanizmasına gereksinim duymaktadır. Birçok araştırma, biotinin ince bağırsaktan SMVT (Sodium dependent multivitamin transporter) aracılığıyla taşınmakta olduğunu apaçık belirtmiştir. (Mc Mahon, 2002). Biotin egzersiz esnasında enerji açığa çıkarmaya yardım etmekte, folik asit ve B12 vitaminleri ise; kırmızı kan hücre oluşumuna, protein sentezine, doku yapımına ve onarımına yardımcı olmaktadır. B vitaminlerinin, egzersiz ile ilişkisi iki temel nedenden dolayıdır (Ersoy, 2008). Eser elementlerin son yıllarda yapılan araştırmalarda da görüldüğü üzere organizmada önemli görevleri olduğu, çocuk

yaşlarda, normal büyüme ve gelişmeden ziyade, hormon ve enzimlerin rutin işlevlerini sürdürebilmesi açısından da elementlere ihtiyaç duyduğu gözlemlenmektedir.

Krom, ilk defa 1959'da eser element adıyla tanımlanmıştır. Beyaz kristalize yapıya sahip bir element olan kromun, biyolojik sistemler içinde en çok bulunan formu, stabil ve (+3) değerlidir. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında önemli görevleri olan krom, memeliler açısından önemli besin kaynaklarından biridir (Güneral, 1985; Mertz ve diğ. 1978). Bu elementin, insan metabolizmasında birçok etkisi belirlenmeye çalışılmış, krom ile insülin arasında ilişki saptanmıştır. Yine krom eser elementinin insülin ve insüline duyarlı hücre membranlarında etkisi olduğu belirlenmiş, eksikliği görüldüğü takdirde glukoz toleransının bozulmasına sebep olduğu, özellikle Tip II Diyabet oluşum riskinin artması gibi bir buldu bildirilmiştir (Anderson, 1987). Ayrıca kromun farelerde hücre sel antioksidan kapasitesini artırdığı ve çocuklar üzerinde zekâ gelişimine etki ettiği gösterilmiştir (Hopinks ve Schwarz, 1964; Attenburrow ve diğ. 2002).

Obeziteyle mücadele eden insanların günlük yaşamında kardiyovasküler dayanıklılık çok önemli bir yer kaplamaktadır. Bunun yanı sıra dolaşım ve solunum sistemlerinin de direnç kazandığı bir gerçektir. Egzersiz, en nihayetinde temel olarak kas aktivitelerini büyük bir oranda arttırmasıyla karakterize bir faaliyettir. Bundan sebep, kardiyovasküler sistemin egzersiz programı esnasında temel görevi çizgili kas dokusunun artış gösteren oksijen ihtiyacının karşılanmasına karşılık değişiklikler yapabilmek, yani; çizgili kas dokusuna gerçekleşen kan akışını arttırmaktır (Uzun, 2016).

Kaslarımızın 1/6'ini aynı anda ve 5 dk'da çalıştıran zayıflatıcı hareketler, düşük dirence karşı fazla sayıda tekrar edilen ritmik hareketler, dayanıklılık seviyesini arttırmaktadır. Dayanıklılık seviyesi, vücudumuzu dk başına tükettiği O₂ miktarının (VO₂ max) spirometrik ölçümlerle değerlendirilmektedir. Aerobik egzersizler vücuda direnç sağlayan ve O₂ kullanım miktarını yükselten aktiviteler bütünüdür. Bu hareketler kaybedilen kilonun geri alınmasını engeller, yağ yakımını artırır, enerji dengesini sağlar, plazma insülin seviyesini ve yağ dokusunda üretilen leptin düzeyini düşürmektedir (Jurimae J. ve Jurimae T., 2005). Egzersiz; iyi hissetme hali fiziksel ve fizyolojik yeterlilik, formda kalarak sağlıklı olmayan bir yaşam tarzından uzak kalmak açısından

sergilenen bir yaşam tarzıdır (İşleyen, 2018). Egzersiz literatürde karşımıza iki tip olarak uygulanmaktadır: Bunlar aerobik egzersiz ve anaerobik egzersizlerdir.

Aerobik egzersizler; büyük kas gruplarının canlı bir şekilde paralel zamanlı olarak kasılma gösterdiği egzersizlerdir. Düzenli yapılan aerobik egzersizlerin fonksiyonel iş yapma gücünü ve günlük yaşamdaki hareket özgürlüğünde toleransı arttırdığı, anksiyete düzeyini azalttığı, pozitif yönlü hormonal değişikliklere yol açtığı, kardiyovasküler hastalıkları ve diyabet riskini en aza indirdiği ve tüm bu gerçekleşen değişiklikler ile yaşam kalitesini üst seviyeye çıkardığı bilinmektedir (Tosun, 2003).

Literatür incelendiğinde; ACLY reseptörü oksidatif etki ile iskelet kasındaki etkilere bağlı olarak tüm vücuttaki insülin direncini kuvvetlendirir. Bu reaksiyonun mekanizmaları açıklığa kavuşmamıştır, ancak lokal lipit kullanılabilirliğinin etkilendiği belirlenmiştir (Bell ve diğ. 1997). Bir başka literatüre bakıldığında; SREBP-1c (sterol düzenleyici-element-bağlayıcı protein), glukoz ve yağ asidi metabolizması ile ilişkisi olan genleri düzenleyen ve insüline ve egzersize duyarlılık gösteren bir transkripsiyon faktör olduğu ifade edilmektedir (Boonsong ve diğ., 2007). Bir diğer reseptör olan PPAR- α obezitede koruyucu bir rol oynayabilir (Chen ve diğ. 2008).

1.1. Araştırma Problemi ve Alt Problemler

1.1.1. Araştırma Problemi

Treadmill Egzersizi Uygulanan Ratlarda Biotin ve Krom Histidinat Takviyesinin Lipit Metabolizması Üzerinde Etkili Genler ile İlişkisi var mıdır?

1.1.1.1. Alt Problemler

1. Treadmill Egzersizi Uygulanan Ratlarda Biotin Takviyesinin Lipit Metabolizması Üzerinde Etkili Genler ile İlişkisi var mıdır?
2. Treadmill Egzersizi Uygulanan Ratlarda Krom Histidinat Takviyesinin Lipit Metabolizması Üzerinde Etkili Genler ile İlişkisi var mıdır?
3. Treadmill Egzersizi Uygulanan Ratlarda Biotin + Krom Histidinat Takviyesinin Lipit Metabolizması Üzerinde Etkili Genler ile İlişkisi var mıdır?

4. Treadmill Egzersizi Uygulanan Ratlarda Egzersiz + Biotin + Krom Histidinat Takviyesinin Lipit Metabolizması Üzerinde Etkili Genler ile İlişkisi var mıdır?

1.2. Araştırmanın Önemi

Günümüz modern dünyasında, dijital oyun bağımlılığından sosyal medya unsurlarına kadar birçok etken 7’den 70’e hemen hemen tüm insanları uzun süre hareketsiz yaşama maruz bırakmaktadır. Sürekli olarak bilgisayar, tablet veya telefon başında geçirilen hareketsiz zaman dilimi; başta obezite olmak üzere kalp-damar hastalıkları ve daha birçok hastalığa davetiye çıkarmaktadır.

İnsanların hareket etmedikleri sürece kan lipitlerinin (Kolesterol ve Trigliserit) yükseldiği bilinmektedir. Sağlıksız beslenme (fast - food vb.) ve hareketsiz yaşam tarzını benimsemiş bir insanda belirli bir süre sonra kötü kolesterolün (LDL) yüksekliği bunun sonucu olarak oluşan damar sertliklerinin beyin damarlarının tıkanmasına yol açtığı literatür incelendiğinde görülmektedir.

Bu çalışmada elde edilen verilerin, spor fizyolojisi alanına yeni bir yaklaşım ve literatür teşkil edeceği düşünülmektedir. Ayrıca literatür incelendiğinde biotin ve krom histidinat takviyesinin birlikte kullanılarak uygulanan egzersiz sonrasında lipit metabolizmasında etkili genler üzerinde oluşan değişimin belirlendiği çalışmalar sınırlı sayıda olsa da ulaşılan bulguların daha sonradan yapılacak olan araştırmalar için ışık tutacağı ve egzersiz ile beraber biotin+krom histidinat takviyesinin kan lipitlerine ve bu lipitler üzerinde etkili genlerde oluşan etkinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

1.3. Sınırlılıklar

Bu araştırma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) ‘da bulunan her grupta 7 adet olmak üzere toplam 56 adet Spraque-Dawley Rat cinsi (8 haftalık) erkek rat ile sınırlıdır.

1.4. Tanımlar

- **Egzersiz:** İskelet kaslarının kasılması neticesinde meydana gelen hareketlilik ile beraber belirli düzeyde enerji tüketimidir. Egzersiz, planlı ve istemli olarak fiziksel özellikleri geliştirmeyi amaçlayan sürekli aktivitelerdir (Packer, 2010)
- **Lipit Metabolizması:** Lipit dokusu yaşam boyunca hücre sayısı ve büyük oluşuşu açısından günlük enerji gereksinimi ve enerji harcamasına göre farklılık gösteren ve yağ hücrelerinin sayıca fazla olduğu bir dokudur (Fernandez ve diğ., 2002)
- **Biotin:** B grubunda yer alan vitamin olarak kabul edilmektedir. Biotin, korboksilasyon reaksiyonlarında bir koenzimdir. Aktive edilmiş karbondioksitin taşınma görevini üstlenmiştir (Pehlivan, 2016)
- **Krom Histidinat:** Krom, insülinin kandan dışarıya doğru ve kas hücrelerine doğru glikozu transfer edilmesinde yardımcıdır (Pehlivan, 2016). Krom histidinat (Cr-His), krom mineralinin histidin aminoasiti ile oluşturulmuş organik bir kompleksi olduğu bilinmektedir. Bu bileşimin güvenilir olması ve kan dolaşımında yüksek oranda absorbe oluşu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Anderson ve diğ., 2004)

BÖLÜM 2. ARAŞTIRMANIN KURAMSAL ÇERÇEVESİ

2.1. Egzersiz Kavramı

Egzersiz; bedensel, zihinsel ve ruhsal sağlığı korumak, geliştirmek ve formda kalmak amacı ile tasarlanmış devamlı ve planlı bir şekilde sürdürülen hareketler bütünüdür. Başka bir ifade ile egzersiz; zinde olma, fiziksel çalışma, fit bir vücut yapısı ve sağlıklı olmayı hedefleyen, düzenli olarak uygulanan fiziksel faaliyetlerin tümüdür. Aynı zamanda egzersiz meslek, eğlence, rekreasyon, müsabaka ile ya da müsabaka olmadan yapılan yürüyüş, koşu, bisiklet sürme, yüzme, kürek çekme, kayak, paten, tırmanma, atma, kaldırma, itme, çekme vb. gibi kas kasılmasını ve koordineli hareketleri gerektiren yöntemlere verilen addır. Egzersizi akut ve kronik olarak ayırmak mümkündür (Tipton, 2006).

2.1.1. Akut egzersiz

Akut egzersiz, insan veya hayvanın daha önceki egzersize katılımına, özelliklerine veya kullanılan egzersiz türüne bakılmadan bir egzersizin yapıldığı esnada meydana gelen fizyolojik cevaplardır (Astrand ve Rodahl, 1986). Akut egzersiz; kas doku hasarı, membranlarda lipit peroksidasyonu ve serbest radikal oluşumuna sebep olmaktadır (Palmer ve ark., 2003). Yüksek yoğunluklu ve uzun süreli egzersiz esnasında kas hasarına sebep olan oksidan sistem daha çok aktive haldeyken, belirli düzende ve kısa süreli olmak üzere submaksimal aktiviteler, antioksidan sistemleri daha çok aktive edebilmektedir (Öztuna, 2004; Yıldırım ve diğ., 2006).

2.1.2. Kronik egzersiz

Kronik egzersiz, uzun süreli ve orta şiddette düzenli olarak devam eden egzersiz türüdür. Yüksek şiddette gerçekleştirilen akut egzersizlere göre zıt etkilere yol açmaktadır. Kronik egzersiz “Hormesis” toksikolojiden gelme bir terim olmakla beraber

maddenin düşük düzeyde iken fayda sağlayan, yüksek seviyede veya konsantrasyonda hasar oluşturabileceğini gösterir ve bu tanım egzersizin etkisini açıklamak için de kullanılabilir (Ji ve ark 2006).

Kronik egzersizin, iki yönlü etkiye sahip olduğu bilinmektedir; Bir yandan oksidan oluşumunu ve oksidatif stresle sonuçlandırabilirken, diğer yandan egzersizin sebep olduğu oksidatif stresin etki seviyesini azaltabilmek için antioksidan enzimlerini faaliyete geçirebilmektedir (Morillas ve diğ.,2006; Silva ve diğ., 2006).

Orta şiddette gerçekleştirilen kronik egzersizler beyin, karaciğer, kalp ve böbrek dokularında TBARS, protein karbonil ve mitokondriyal oksidasyon ürünlerini azaltmaktadır. Bu etki sıçanlarda 24 haftalık antrenman sonucunda daha belirgin olmaktadır (Navarro ve diğ.,2004).

2.2. Mineraller

Mineraller ‘‘karbon’’, ‘‘hidrojen’’, ‘‘oksijen’’ ve ‘‘nitrojen’’ barındırmayan maddelerdir. Bu sebeple inorganiktirler. Mineraller toplam vücut ağırlığımızın yaklaşık %5-6’sını oluşturur. Temel besin maddeleri olan mineralleri vücudumuz üretmediği için gıdalarla almak gerekmektedir. (Applegate ve Özpınar, 2011).

Minerallerin vitaminlere nazaran farklı olduğu konu sporcuların ek besin olarak mineral tercih etme olasılığının fazla olmasıdır (Gürsoy ve Dane, 2002) Adölesan sporcular üzerinde yapılan bilimsel bir çalışmada; sporcu katılımcıların %38’inin vitamin/mineral takviyesi kullandığı ve birçoğunun, özellikle erkek katılımcıların, vitamin/mineral takviyesi kullanımının sportif performans üzerinde güçlü etkisi olduğu ve kassal gelişim göstermelerine yardımcı olduğuna inandığı gözlemlenmiştir (Atabek ve Özdemir, 2010)

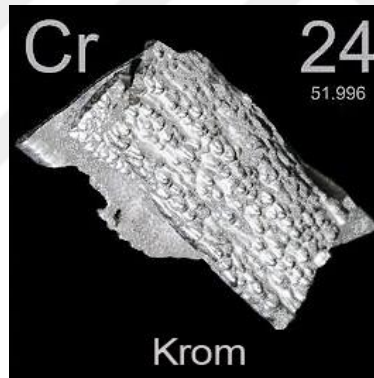
2.2.1. Krom

Krom mineralini 1957'de araştırmacılar Walter Mertz ve Kenneth Schwartz, domuz böbreğinden ekstrakte edilen bir bileşiği izole ettiler ve buna glikoz tolerans faktörü (GTF) dediler. Krom daha sonra 1959'da GTF'nin aktif bileşeni olarak tanımlandı. Artık krom takviyesinin, özellikle kan şekeri kontrol mekanizmaları üzerindeki etkileri nedeniyle, birçok sağlık koşulunda faydalı olduğu bilinmektedir (Mertz, 1993).

Krom periyodik tabloda bulunan VIB grubu bir geçiş metali olarak bilinir. Atom numarası 24 ve atom ağırlığı 51.996'dır. Bu atoma ait bilindik 5 radyo iztopu bulunmaktadır. ⁵¹Cr (yarılanma ömrü 27,8 gündür) deneysel araştırmalarda kullanılan en yaygın izotopudur (Sönmez, 2011). Krom elementi ilk defa 1798 yılında Fransız kimyacı Vauquelin tarafından Sibirya kırmızı kurşun madeninde saptamıştır (Becquer ve diğ., 2003).

Vücutta hemen hemen bütün dokulara yayılmış olarak çok az miktarda bulunur. Karaciğerde 1µg/100 g kuru ağırlık kadardır. Diyetle alınan kromun emilmesi çok zayıftır, emilim oranı %2 'yi aşmaz. C vitamini ve okzalatlara emilimi arttırır.

Krom, insan vücudunda karbonhidrat metabolizması için önemli bir roledir. Krom eksikliği; kilo düşmesi, perifer sinir hastalığı ve diyabet benzeri belirtilere sebep olmaktadır (Tayar ve Korkmaz, 2007).



şekil 2.1: Krom'un Yapısı (URL-1)

2.2.2. Krom Histidinat

Histidin Aminoasiti ve Krom Histidinat esansiyel bir aminoasit olarak bilinir. Histidin metabolizmada deaminasyonla ve hidrolize olarak n-formiminoglutamatı (FIGlu) oluşturmaktadır (Champe ve Harvey, 1997). Histidin hemoglobinin % 10'unu oluşturduğu bilinir. Histidin diyetle alımı bırakıldığında, düşürüldüğünde ya da üriner kaybı fazla olduğu zamanlarda kansızlık oluşmaktadır. Normalde diyetle alınan histidin kansızlık oluşumuna engel olmaktadır. Histidin glomerüllerdeki

infiltrasyonunun diğ er bazı aminoasitlerle karşılaştırıldığı zaman daha yüksek seviyede olduğu belirtilmiştir. Dokulardaki absorbandsı da bayağı kuvvetlidir (Cooperman ve Lopez, 2002; Doolan ve diğ .,1955). Krom histidinat (CrHis), krom mineralinin histidin aminoasitiyle oluşturmuş olduğu organik bir kompleksidir. Bu bileşimin güvenilir olması ve kan dolaşımında yüksek düzeyde absorbe olduğu bilimsel çalışmalarda bildirilmiştir (Anderson, Polansky ve Byrden; 2004).

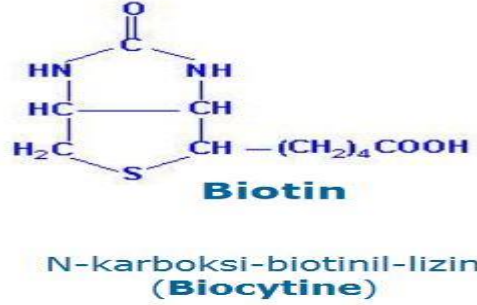
2.2.3. Krom ve Egzersiz İlişkisi

Literatür incelendiğinde; kromun, kilo verme yardımcısı olarak büyük ilgi gördüğü gözlemlenmiştir. Kromun birincil işlevi, insülinin etkilerini güçlendirerek glikoz, amino asit ve yağ metabolizmasına etki etmektir. Bunun yanı sıra kas kütesini arttırmak ve yağ yakımını hızlandırmak için egzersiz ile birlikte krom takviyesi kullanılmıştır. Ancak literatürde krom takviyelerinin uzun vadeli kullanımları ile alakalı yeterince bilgiye rastlanmamaktadır. Bundan dolayı; çıkan sonuçlar yeterince tatmin edici olmamıştır (Clarkson,1997) Yine bir başka çalışmada; Krom, kas hacminde büyüme gerçekleştirip obesite oluşumunu engelleyerek vücut ağırlığını kontrol edebilme mekanizmasında etkin bir rol oynamaktadır (Şahin ve diğ ., 2005). Stres, yetersiz ve dengesiz beslenme krom kaybına sebep olan şiddetli fiziksel aktiviteler krom eksikliğinin en belirgin nedenleri arasında olduğu belirtilmiştir (Sarı, 2017).

2.2.4. Biotin

Biotin molekülü karboksilik asit grubu ile sonlanan alifatik yan zincire bağlı heterosiklik bir halkadan oluşmaktadır (Wolf ve diğ .,1985). Tüm yaşayan organizmalar için Biotin esansiyel olup, yağ ve amino asitlerin kullanılmasında ve üretiminde işlev gören ve B grubunda bulunan vitamindir. Çünkü karboksilasyon ve dekarboksilasyonda kofaktör olarak görev yapar. Bütün canlılar biotine gereksinim duyduğu halde sadece bakteriler, maya, küf mantarları ve su yosunları biotin sentezleme yeteneğine sahiptir (Wolf, 2001). Biyokimyasal olarak 7 karbonlu dikarboksilik asit olan pimelik asitten sentezlenir (Sweetman ve Nyhan, 1986; Wolf ve diğ .,1985). Biotin olmadan, vücut metabolizması ciddi şekilde bozulur. Biotin bağırsaklarda bağırsak bakterileri tarafından

üretilmektedir. Bir vejetaryen diyet, bağırsak bakteriyel florasını, sentezi artıracak ve biyotin emilimini artıracak şekilde değiştirir.



Şekil 2.2: Biotinin Kimyasal Yapısı (URL-2)

2.2.5. Biotin ve Egzersiz İlişkisi

Besin maddelerinin organizmamızda enerjiye dönüşmesine katkı sağlayan biotin; lipid metabolizmasında görev alarak yağ asidi sentezinin normale dönmesine yardımcı olmaktadır (Sghaier ve diğ., 2019) Biotin takviyesi kolesterol ve yağ asidi sentezini normalleştirir ve apoptoz ve otofajiyi (oksiapoftofaji) önler. Yapılan bazı çalışmalar biotin takviyesinin yağ asidi sentezinde bir düşüşe sebep olduğunu; kontrol hücreleri ve biotin arasındaki lipid fraksiyonuna yağ asidi oksidasyonunda ve yağ asidinde önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, bu veriler biotin takviyesinin yağ asidi sentezinde bir azalmaya, oksidasyon ve alımında bir artışa neden olduğunu göstermektedir (Sghaier ve diğ., 2019). Spesifik olarak, biyotin, glikozun kullanımı, yağ asitlerinin enerji metabolizmasında parçalanması ve kullanılması, amino asitlerin metabolizmasında amin grubunun uzaklaştırılması ve hücre büyümesi ve replikasyonu ile ilgilidir (Michael ve Murray, 2001). Egzersiz öncesi veya sonrası alınan biotin takviyesinin performansa olumlu yönde etki edebileceği düşünülmektedir.

2.3. Kan Lipitleri

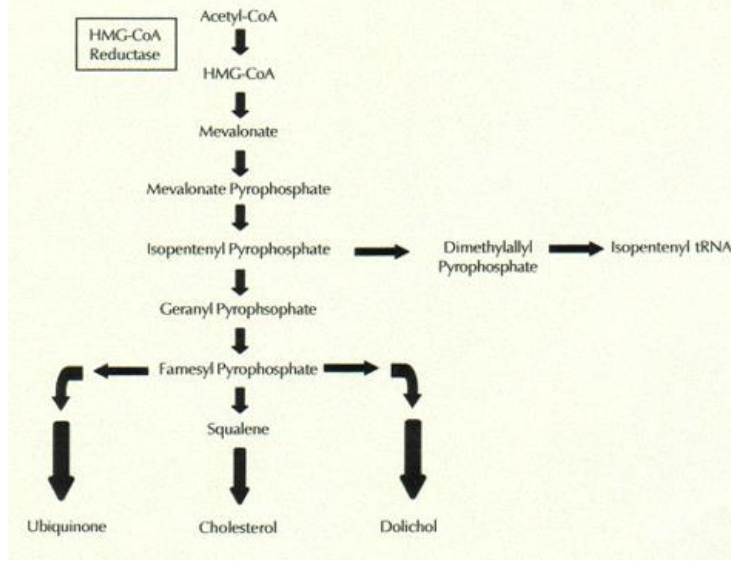
Modern yaşam anlayışının günümüzde insanları geçmişe kıyasla hareketsiz yaşam tarzına maruz bıraktığı söylenebilir. Hareketsiz yaşam tarzının beraberinde getirdiği bir

takım kalp-damar rahatsızlıklarının aktif yaşam tarzını tercih eden insanlarda azaldığı görülmektedir.

Kan lipitleri kolesterol ve trigliserit olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Literatürde bulunan araştırma alanlarının yoğun olarak egzersizin etkilerinin çalışıldığı (kan yağları, kolesterol, HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein), LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) ve trigliserit) gözlemlenmiştir.

2.3.1. Kolesterol

İnsan ve hayvan hücreleri içerisinde mevcut olan yağlı bir maddedir. Organizma tarafından oluşturulur. Hormonların, hücre zarlarının ve diğer maddelerin oluşumu için gereklidir. Üretilen kolesterol kanda gereğinden fazla miktarda bulunuyorsa kan damarlarının duvarlarında birikerek kan akışına engel olur ya da azaltır. Sonuç olarak KKH (kan kolesterol seviyesi yüksekliği) oluşabilmektedir. Kan kolesterol seviyesi, doymuş yağlar içeren besinlerin fazlaca tüketildiği zaman artabilmektedir. Ancak yumurta sarısı, karaciğer ve karides gibi kolesterolden zengin besinler kan kolesterol seviyesinin farklılaşmasında daha az rol oynamaktadır (Zorba, 2001). Kanda dolaşan kolesterolün temel olarak 2 tipi vardır. İyi (HDL) kolesterol ve kötü (LDL) kolesterol olarak tanımlanmaktadır.

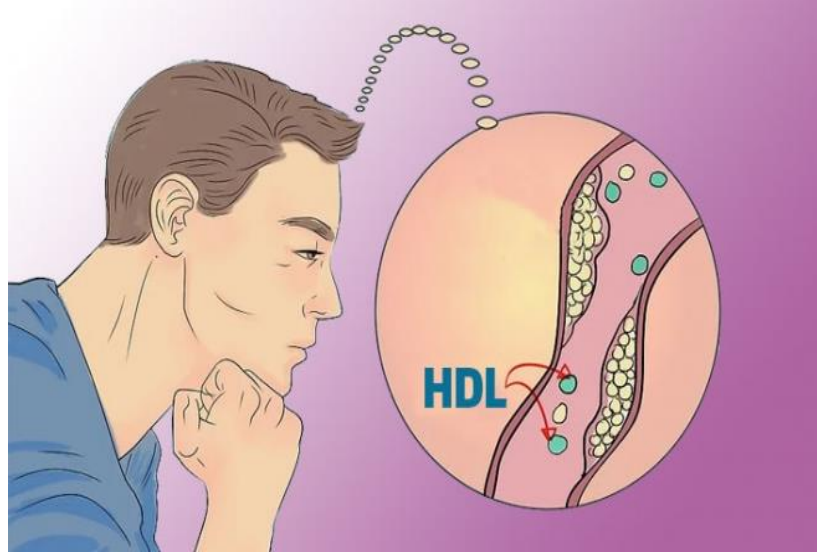


Şekil 2.3: Kolesterol Biyosentezi (URL-3)

2.3.2. HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein olarak nitelendirilen HDL kolesterol total kolesterolün %20-30'unu oluşturur. Karaciğer ve ince bağırsakta sentezlenen HDL, yüksek konsantrasyonda %50 kadar protein, fazlaca düşük seviyede kolesterol ve fosfolipit içeren lipoprotein türüdür. Fraksiyonunda daha fazla protein bulundurduğundan dolayı yoğunluğu daha yüksektir (Tietz, 1986).

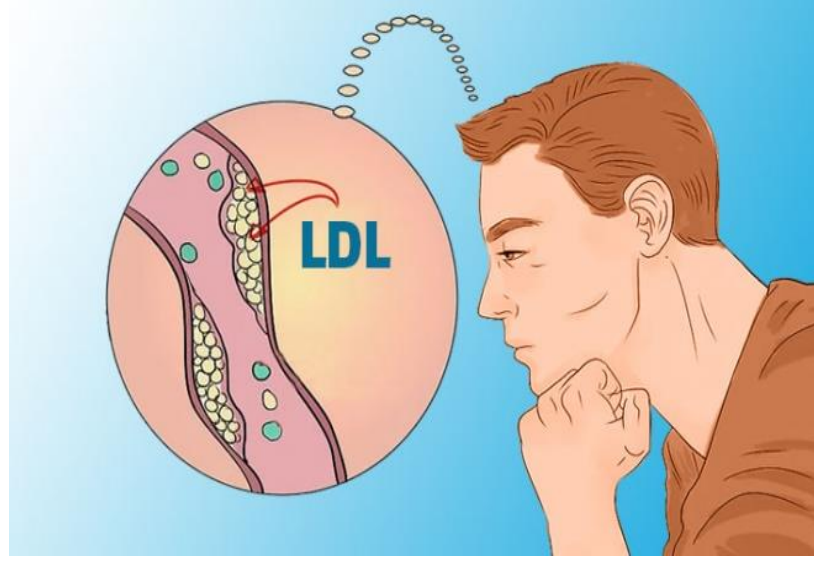
HDL diğer lipoproteinlerin kanda bıraktığı veya ölü hücrelerden gelen serbest kolesterolleri toparlayarak karaciğere geri iletmektedir (Başkal, 2005). Karaciğere iletilen kolesterol safra oluşumunda kullanılmaktadır. HDL'nin iyi kolesterol olarak bilinmesinin asıl sebebi kolesterolü hücrelere taşımamasıdır (Applegate ve Özpınar, 2011).



Şekil 2.4: HDL Lipoproteini (URL-4)

2.3.3. LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) kolesterol “kötü kolesterol” karaciğerde üretilen kolesterolü kan yoluyla atardamar bölgesindeki hücreler dâhil diğer tüm hücrelere dağıtmaktadır. LDL (kötü kolesterol) kirlenen damarları, içeriden, uzunluğunca kaplayarak, atardamarda tıkanmaya sebep olur ve kardiyovasküler rahatsızlıklara neden olabilir, ayrıca organlarda arterlerin tıkanması, göğüs ağrısı veya miyokard enfarktüsü, beyne giden damarın tıkanmasıyla felç oluşumunu gerçekleştirebilir (Zorba, 2008). Bu nedenle LDL, kötü kolesterol olarak bilinmektedir. Düzenli fiziksel aktivitenin (her gün, veya çoğu gün, 30 dakika) HDL düzeyini yükseltip LDL'yi azalttığı söylenebilir.



Şekil 2.5: LDL Lipoproteini (URL-4)

2.3.4. Trigliserit

Trigliserit hem besinler ile alınabilir hem de vücut tarafından sentezlenebilir. Vücudumuzda önemli derecede bir enerji kaynağı olup yağ asitlerinin depo edilme şeklidir (Adam ve Ardıçoğlu, 2002; Adam, Yiğitoğlu ve Göker, 1990; Onat, Emerk ve Sözmen, 2002). Total lipitin büyük bir bölümünü trigliserit oluşturduğundan kan trigliserit düzeyi lipit metabolizmasını büyük oranda yansıtmaktadır (Mehmetoğlu, 2004). Bitkisel ve hayvansal yağların ana bileşeni olarak bilinir. Trigliseritler metabolizmada enerji kaynağı olarak itina ile kullanılırlar. Trigliseritler, enerji depolaması için kullanılan ve özünde karaciğerde sentezlenen ve bağırsaktaki alım yoluyla dış 16 kaynaklardan türetilen lipit fraksiyonlarıdır (Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G.2007).

2.3.5. Kan Lipitleri ve Egzersiz İlişkisi

Egzersiz biyokimyasal parametreler üzerine etkisi süren bir araştırma alanı oluşturmuştur. Düzenli olarak yapılan egzersizin lipit profili üzerine pozitif yönlü etkilerinin olduğu söylenmektedir; Egzersizin kan yağları ve karbonhidrat metabolizmasına olumlu etki ettiği, vücut ağırlığında, yağ depolarında, toplam

kolesterol ve trigliserit düzeylerinde de ciddi ölçütte azalmalara yol açtığı gözlemlenmiştir (Çakmakçı ve Pulur 2008).

2.4. Lipit Metabolizması Üzerinde Etkili Genler

Günümüzde yapılan birçok araştırma insanların genetik yapılarının ne düzeyde değişiklik gösterip göstermediğini ve bu durumun vücudumuzun temel mekanizmaları üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır.

2.4.1. FAS (APO-1 veya CD95) ve Egzersiz ile İlişkisi

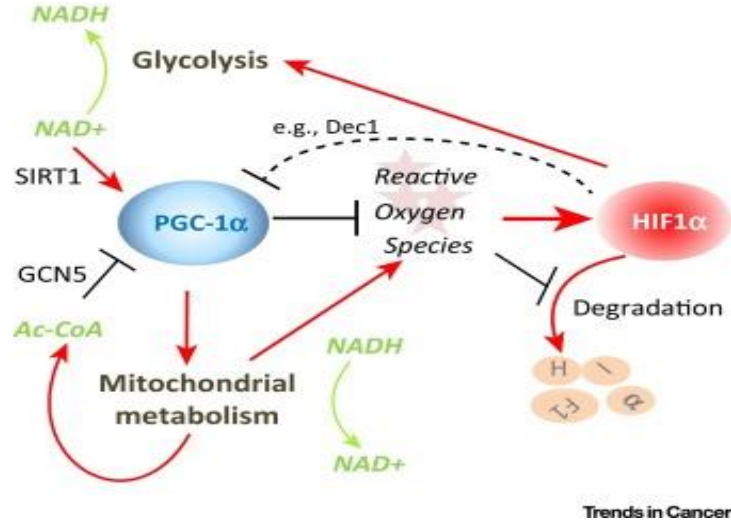
1989 yılında Trauth ve arkadaşları Apo-1 olarak adlandırdıkları bu proteinin lenfosit apoptozisini başlattığını tespit etmişlerdir. 1992 yılında farelerde bu protein eksikliği gösterilmiş ve Fas (CD95) olarak adlandırılmıştır (Trauth ve diğ.,1989). Fas (CD95) ,24 üyeli TNF reseptör ailesinin tanımlaması en iyi olan üyesidir. Bağışıklık sisteminde hücre ölümünü kontrol eden Fas hücre reseptörü sitotoksik T hücreleri ve naturel killer hücreleri üzerinde bulunur. 43 kDa molekül ağırlığındaki Fas proteini hücre yüzeyinde kendi reseptörüne bağlanır ve reseptör trimerizasyonunu sağlar. Aktive olmuş reseptörler FADD reseptör molekülü ile birleşir. Böylelikle; Fas reseptörünün karboksil ucuna (C) yakın 80 aminoasitlik bölgenin uyarılmasıyla prokaspazlar aktive olur ve apoptoz başlar. Fas ve TNF alfa dışında TRAIL reseptörleri de benzer şekilde apoptozu uyarabilir (Spierings, Vries ve Vellenga 2004; Curtin ve Corter, 2003). Literatür incelendiğinde; egzersizin lipit alımında ve novo lipogenezde (FAS) yer alan genlerin ekspresyonunu azalttığı gözlemlenmiştir. Egzersizin sedanter yaşam tarzı süren bireylerin metabolik olarak iyileşmesini sağlarken; HIIT egzersiz programının uygulandığı bir araştırmada bu programın yağ kütlesi yüzdesini önemli ölçüde değiştirmiştir; ayrıca karaciğer lipogenezinde yer alan genlerin (FAS) mRNA seviyelerini geri yükleyerek karaciğer lipid birikimini önlediği görülmektedir (Wang ve diğ., 2017)



Şekil 2.6: FAS Reseptörü (URL-5)

2.4.2. PGC-1 α Transkripsiyonu ve Egzersiz ile İlişkisi

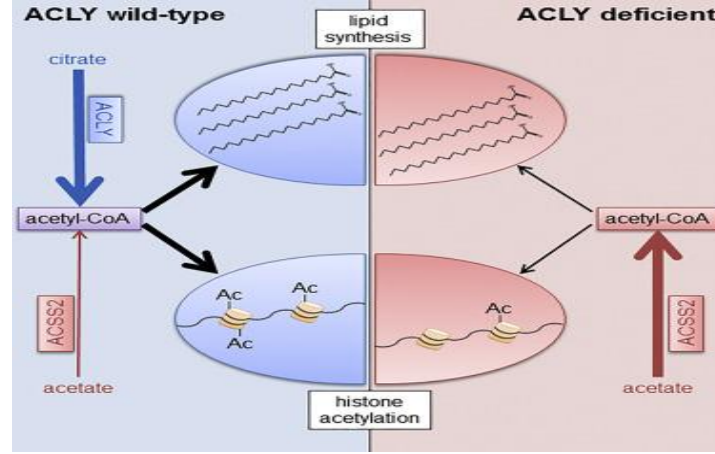
PGC-1 α nükleer reseptörlerin koaktivasyonu yoluyla hedef dokularda oksidatif fosforilasyonu ve ATP üretiminde görev yapan genlerin ekspresyonunu düzene sokan önemli bir faktördür. PGC-1 α genel olarak kas metabolizmasında ve MND boyutlarının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Ross ve diğ. 2017). PGC-1 α 'nın kaslarda etkili olması, sporcuların zorlayıcı egzersizler esnasında performanslarının artmasını desteklemektedir. Gerçekleştirilen bir çalışmada PGC-1 α 'nın transgenik sıçanlarda oksidatif kapasite ve tüm vücut oksijen alımının en fazla olduğu noktada max VO₂ egzersiz testi esnasında üst düzey bir performans göstermelerine neden olmuştur (Calvo ve ark., 2008).



Şekil 2.7: PGC-1 α (URL-6)

2.4.3. ACLY ve Egzersiz ile İlişkisi

ATP sitrat liyazı (ACLY), sitozolik asetil-CoA ve oksaloasetatın üretilmesinden sorumlu olan *de novo* yağ asidi sentezinin temel bir enzimi olan ve ACLY, katalizörü katalizleyen sitozolik enzimdir (Granchi ,2018). ACLY, Gelişmiş glikoz ve lipid metabolizması, malign hücrelerin en yaygın özelliklerinden biridir. (Szutowicz ve diğ., 1979; Halliday ve diğ., 1988; Yahagi ve diğ., 2005). Aynı zamanda ATP sitrat liyazı, birçok dokudaki sitozolik asetil-CoA'nın sentezinden sorumlu olan birincil enzimdir. Enzim, görünüşte özdeş alt birimlerden oluşan bir tetramerdir (göreceli molekül ağırlığı yaklaşık 440,000). ATP'nin ADP'ye ve fosfata birlikte hidrolizi ile sitrat ve CoA'dan asetil-CoA ve oksaloasetat oluşumunu katalize eder. Ürün, asetil-CoA, lipogenez ve kolesterogenez de dâhil olmak üzere birçok önemli biyosentetik yolağa hizmet eder. Sinir dokusunda ATP sitrat-liyaz, asetilkolinin biyosentezine dâhil olabilir. Bu gen için değişik izoformları kodlayan çoklu transkript varyantları tanımlanmıştır (URL-7).



Şekil 2.8: ATP Citrate Liyaze (URL-6)

Enerjik moleküler, asetil-CoA, artan talebe bağlı olarak EMT' nin gelişimi ve ilerlemesi hücrelerin hızlı çoğalması sırasında enerji ve makromoleküller ATP sitrat liyazı (ACLY), sitrik asit tarafından asetil-CoA oluşumunu katalize eder, bölünme ve bu nedenle, asetil-CoA'nın en büyük asetil-CoA kaynaklarından biridir. Hanai ve diğ., 2012).

2.4.4. LXRx ve Egzersiz İle İlişkisi

Karaciğer X reseptörü (LXR) iki izoformlu bir nükleer reseptördür. Bu reseptörler LXRa ve LXRb'dir (Schulman, 2017). LXR agonistleri güçlü bir şekilde anti-enflamatuar ve anti-aterojeniktir. (Joseph ve diğ.,2002)

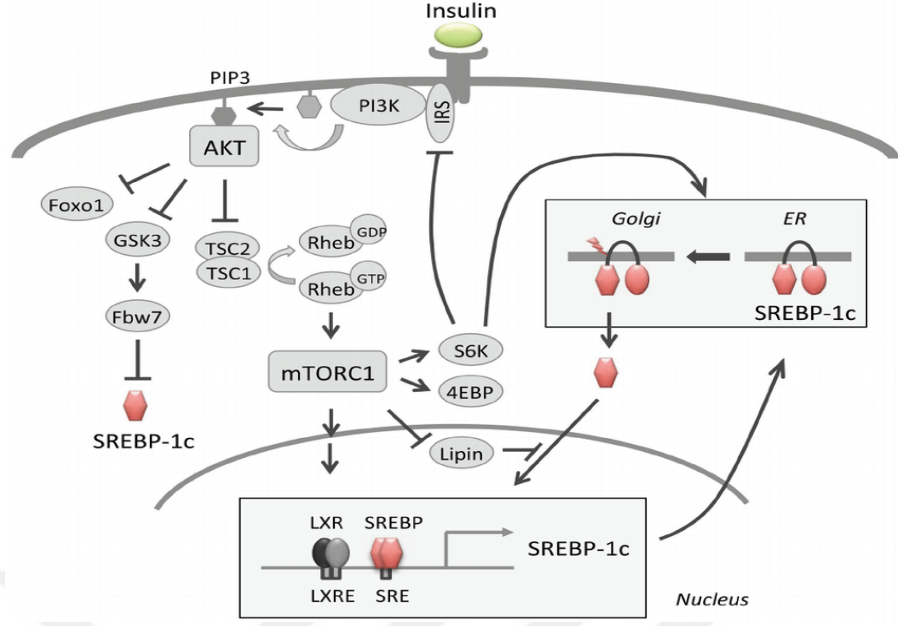
Nükleer reseptör ailesinin bir parçası olan LXR'lerin, lipit metabolizmasında önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. LXR'ler ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı ailesinin hücrelerinde biriken kolesterolü dışlayan ekspresyonunu kontrol ederler (Venkateswaran ve diğ.,2000). LXR'ler , etkilerini gerçekleştirmek için bir başka nükleer reseptör, retinoid X reseptörüyle birlikte çalışırlar (Willy ve diğ.,1995). Endojen olarak sentezlenmiş bir agonist olarak görev yapan okside kolesterol, aşağı akış genlerinin ekspresyonunu kontrol etmek için LXR'lere bağlanır (Janowski ve diğ.,1996).

LXR'ler yağ asidini ve kolesterol homeostazını düzenler ve temel olarak karaciğerde ve lipit metabolizmada yer alan diğer dokularda eksprese edilir (Lu ve diğ., 2013).

Enerjinin metabolik homeostazisinin ana düzenleyicisi olan AMP ile aktive olan kinaz (AMPK), yağ asitleri, kolesterol, glukoz ve hepatik glukoneogenez sentezinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (Liu ve diğ., 2017)

2.4.5. SREBP-1c Transkripsiyonu ve Egzersiz İle İlişkisi

Bu gen ailesi üzerindeki insülin etkisine SREBP-1c adı verilen bir transkripsiyon faktörünün aracılık ettiği gözlemlenmiştir. SREBP-1c, başlangıçta kolesterolün hücre varlığı ile genlerin düzenlenmesinde rol oynayan bir transkripsiyon faktörleri ailesine aittir (Wang ve diğ.,1994). SREBP-1c, karaciğerde, beyaz yağ dokusunda, adrenal bezinde ve beyinde özellikle yüksek seviyelerde olan farelerin ve insan dokularının çoğunda ifade edilir (Shimmomuna ve diğ.,1997). SREBP-1c, yetişkin sıçanlarda ve insanlarda çeşitli kaslarda kayda değer seviyelerde eksprese edilir (Ducluzeau ve diğ.,2001; Guilet ve diğ.,2002). SREBP-1c, glikoz kullanımı ve yağ asidi sentezinde bulunan genlerin bir grubunun ekspresyonu üzerinde etkisi olan bir gen olarak kabul edilebilir. Bu genin insülinin spesifik genlerin ekspresyonu yoluyla, glikoz ve lipit metabolizması üzerinde uzun vadeli etkileri bulunmaktadır. Ayrıca insüline duyarlı dokularda ve özellikle karaciğerde transkripsiyon faktörü sterol düzenleyici olarak görülmekte ve SREBP-1c insülin sinyalini dönüştürmektedir. İnsan vücudunda yüksek düzeyde lipit bulunması insülin duyarlılığı ve salgısı için zararlı olduğundan dislipitemi ve tip 2 diyabette SREBP-1c lipoproteini etkin bir role sahiptir (Ferre ve Fougelle, 2007). Bu nedenle egzersiz ile beraber yağ yakımında etkili olabileceği düşüncesindeyiz.

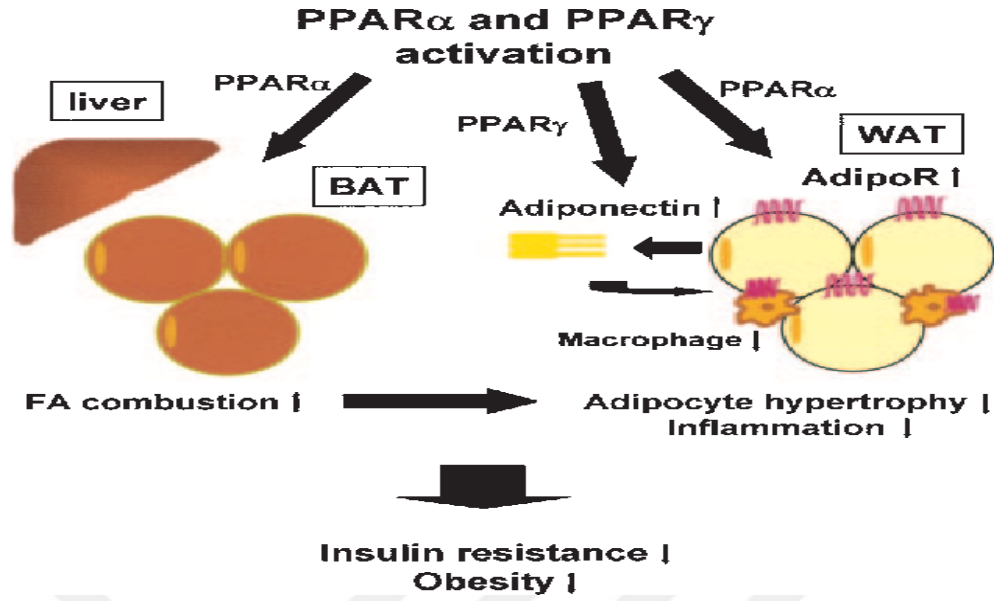


Şekil 2.9: SREBP-1c proteolitik aktivasyon işlemi (URL₂-8)

2.4.6. Ppar α Ekspresyonu ve Egzersiz İle İlişkisi

Nükleer reseptör süper ailesi üyelerinin ve özellikle peroksizom proliferatör-aktif reseptörlerin (PPAR), bu süreçlerin en önemli düzenleyicileri olduğu ortaya çıkmıştır. PPAR'lar, yağ asidi ve karbohidrat metabolizmasını düzene sokan kuvvetli transkripsiyon faktörleri ve diyetel lipit sensörleridir. Üç alt tipi (alfa, beta/delta, gama) ayrı genler tarafından kodlanır ve farklı dokular tarafından eksprese edilir. PPAR α lipit metabolizması, monosit toplanması/adezyonu ve köpük hücre oluşumunda yer alan genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir (Aydoğan ve diğ., 2013).

PPAR'lar Retinoik X reseptörü (RXR) ile heterodimer oluşturarak PPRE (PPAR yanıt elemanı) üzerinden DNA'ya bağlanmaktadır. Bu reseptörler özgül ligandlar ile aktive olmaktadır. Ligand hedef hücrenin zarında, sitoplazmasında veya nükleus zarında bulunan, reseptörlere bağlanarak beklenen etkiyi göstermesini sağlayan maddeler olarak ifade edilmektedir. Kofaktörler (koaktivatör veya korepresör) nükleer reseptörlerin transkripsiyonu aktive etmesine veya baskılamasına aracılık etmektedirler. Böylelikle hedef genlerin transkripsiyonu gerçekleşmektedir (Kota ve diğ., 2005).



Şekil 2.10: PPAR α Ekspresyonu (URL-9)

PPAR α özellikle karaciğer, kalp, böbrek, iskelet kası, ince bağırsak ve pankreas olmak üzere birçok dokuda düşük oranda eksprese olmakla beraber serbest yağ asidi oksidasyonunu, lipoprotein düzeyini ve inflamasyonu düzenleyen yaklaşık 100 genin ekspresyonunun kontrolünde görev yapmaktadır. Ayrıca, PPAR α agonisti fibratlar trigliserit yüksekliğinde ve düşük HDL düzeyi tedavisinde de kullanılmaktadır (Ahmed ve diğ.,2007). PPAR α , metabolizmada ve enflamatuvar kontrolde önemli rol oynamaktadır. Egzersiz ile birlikte iskelet kası, yağ dokusu ve makrofajlarda PPAR α ekspresyonu modüle edilebilmektedir. Akut egzersiz sonrası PPAR α 'nın metabolik profil üzerindeki etkileri ve sitokin salgılanması hakkında çok az şey bilinmektedir. Literatür incelendiğinde konu ile alakalı yeterli sayıda çalışmaya rastlanmadığı tespit edilmiştir.

BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Modeli

Araştırma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK)' ndan 30.05.2018 tarihli, 09 toplantı sayısı ve 108 karar numarasıyla etik kurul onayı alınarak araştırma etik kurallar esas alınarak yürütüldü. Çalışmada kullanılan ratlar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) 'dan tedarik edildi. Araştırmada her bir grupta 7 adet olacak şekilde toplamda 56 adet Sprague-Dawley cinsi (8 haftalık) erkek rat kullanıldı. Deney Hayvanlarına günlük 12 saat karanlık; 12 saat aydınlık oluşturabilecek şekilde bir aydınlatma çizelgesi oluşturuldu. Ratlar; 22±2°C sıcaklık, %55±5 nispi nem bulunan havalandırılmalı ortamda düzenli olarak her gün yemleri yeniden koyularak altları temizlendi. Deney Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (FÜDAM) yürütüldü.

Ratlar; başlangıçta 10 m/dk hızla koşmaya başlayarak ve kontrollü artışlarla 2 haftalık alışma süresinin sonunda 30 m/dk %0 eğim, 30 dakika koşu egzersizi uygulandı. (Koşu Bandı, MAY-TME 0804, Commat Limited, Ankara). Ratlar, diyetle Krom histidinat ve Biotin uygulamasına başladıktan sonra 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere koşu testine tabi tutuldu. Koşu testi 13:00-16:00 saatleri arasında yapıldı. (bazal glikokortikoid etkinliğini göz ardı etmek için). Kontrol grubu hayvanlarına egzersiz uygulanmayarak, sadece bandın üzerinde bekletildi. Günlük olarak ratlar 30 dk'lık bir koşu testine tabi tutuldu.

3.2. Araştırma Grupları

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

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

- Grup 2 (Krom Histidinat): Bu gruptaki ratlar 400 mcg/kg Krom Histidinat ilave edilmiş standart diyetle beslenerek egzersiz yaptırılmamıştır.
- Grup 3 (Biyotin): Bu gruptaki ratlar 6mg/kg/gün Biyotin ilave edilmiş standart diyetle beslenerek ve egzersiz yaptırılmamıştır.
- Grup 4 (Krom Histidinat + Biyotin): Bu gruptaki ratlar 400 mcg/kg Krom Histidinat ve 6mg/kg/gün biyotin ilave edilmiş standart diyetle beslenerek ve egzersiz yaptırılmamıştır.
- Grup 5 (Egzersiz): Bu gruptaki ratlar standart diyetle beslenerek ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz yaptırılmıştır.
- Grup 6 (Egzersiz+Krom Histidinat): Bu gruptaki ratlar 400 mcg/kg Krom Histidinat ilave edilmiş diyetle beslenerek ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz yaptırılmıştır.
- Grup 7 (Egzersiz+Biyotin): Bu gruptaki ratlar 6mg/kg/gün biyotin ilave edilmiş standart diyetle beslenerek ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz yaptırılmıştır.
- Grup 8 (Egzersiz+KromHistidinat+Biyotin): Bu gruptaki ratlar 400 mcg/kg Krom Histidinat ve 6mg/kg/gün biyotin ilave edilmiş standart diyetle beslenerek ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz yaptırılmıştır.

Araştırmada; Dayanıklılık testi (süre), koşu öncesi ve 8 haftalık canlı ağırlıklar tespit edilmiştir.

3.3. Veri Toplama Aracı

3.3.1. Örneklerin Alınması ve Saklanması

Deneysel uygulamaların sonucunda etik kurulun almış olduğu kararlara uygun olacak şekilde servikal dislokasyon yolu ile dekapite edilen ratların yağ dokusu örnekleri alındı. Alınan örnekler darası alınmış olan tüplere aktarıldı. Ağırlıkları hassas terazide tartılarak belirlendi ve PGC-1 α , FAS, SREBP, Ppar Alfa, LXR α ve ACLY protein düzeylerinin analizleri için hızlı bir şekilde soğuk zincire alınıp analizleri yapılmaya kadar (Hettich, Almanya) –80 °C’ derin dondurucuda muhafaza edildi

3.3.2. Örneklerin Hazırlanması

Yağ doku örneklerinin hazırlanmasında, Tuzcu (2010), tarafından uygulanan homojenizasyon yöntemi kullanıldı. Taze veya dondurulmuş dokular 1:10 (w/v) oranında homojenizasyon solüsyonunda [10mM Tris- HCl (pH=7.4), 0.1 mM NaCl, 0.1mM fenil metil sülfonil florid (PMSF), 5µM soybean (bir tripsin inhibitörü olarak)] doku cam homojenizatör yardımıyla soğuk ortamda homojenize edildi. Homojenatlar soğutmalı santrifüjde +4 °C' de 60 dakika süreyle 15.000 x g'de santrifüj edildi. İlk süpernatantlar eppendorf tüplere alınarak -80 °C' de saklandı. Pelletler, eşit hacimde ilave edilen homojenizasyon solusyonunda [25 mM Tris-HCl (pH= 7.4), 0.1mM PMSF, % 2'lik TritonX -100 ve % 1'lik SDS] yeniden süspansiyon edildi. +4 °C' de 2 saat inkübasyona bırakıldı ve homojenatlar soğutmalı santrifüjde +4 °C' de 60 dakika süreyle 15.000 x g'de santrifüj edildi. Elde edilen 2. süpernatantlar mikrosantrifüj tüplere alınarak SDS-PAGE ve Western blot analizleri için -80 °C' de saklanarak daha sonra çalışıldı.

3.4. Laboratuvar Analizleri

3.4.1. SDS-Poliakrilamid Jel Elektforezi (SDS-PAGE)

SDS-PAGE elektforez jel modelinde akrilamid monomerlerinden faydalanılmıştır. Amonyum persülfat (APS) tarzı serbest bir radikal ile TEMED gibi stabilizatörü sağlayıcı ortamda akrilamid monomerleri uzun zincirler oluşturabilecek tarzda polimerleşmekte ve daha sonradan oluşan bu uzun zincirler arasında yanal bağlantı oluşturduktan sonra jel meydana gelir. SDS-PAGE analizinde; jelin yapısında bulunan sodyum dodesil sülfat (SDS), deterjanının bulunması ile proteinler kendilerini oluşturan monomer alt birimlerine ayrılırlar. Böylelikle protein agregasyonu önlenmektedir. SDS moleküllerine bağlanan denatüre polipeptidler negatif yük kazanmaktadırlar. SDS bağlantılı polipeptid kompleksleri, molekül ağırlıklarına bağlı olacak şekilde jel içinde hareket etmektedirler. Hareket halinde olan moleküllerin ağırlıkları; aynı jel üzerinde bulunan bir standartla karşılaştırıldıktan sonra tespit edilir. Mutasyona uğramış veya çeşitli olumsuz çevre faktörleri neticesinde canlı organizmanın normal haline göre bir

bir kısım proteinlerinden kopan parça ve parça eklenmesi ya da proteinlerin yeteri kadar sentezlenememesi gibi özellikler bu jel sistemi ile saptanmaya çalışılır.

Protein moleküllerinin hareketi enerji kaynağından gelen elektrik akımına göre negatif (-) kutuptan pozitif (+) kutuba doğru olur. İncelenecek protein molekülleri şayet 0–43 kDa aralığına tekabül ediyorsa akrilamidin konsantrasyonu %15, 40 kDa'dan fazla ise akrilamidin konsantrasyonu %10 veya daha aşağı çekilir. Başka bir ifadeyle molekülün ağırlığı yükseldikçe akrilamidin konsantrasyonu alçaltılır. Akrilamid konsantrasyonunun yükselişi jel içinde daha sık ara boşluk oluşmasına neden olur. Bu nedenle; protein moleküllerinin hareket hızı da düşmektedir (Tuzcu, 2010).

Kullanılan Çözeltiler

- “1.5 M Tris-HCl (pH 8.8)”
- “0.5 M Tris-HCl (pH 6.8)”
- “% 10 Sodyum dodesilsülfat çözeltisi (SDS)”
- “%30 Akrilamid/Bisakrilamid çözeltisi”
- “%10 Amonyum persülfat çözeltisi (APS)”
- “N, N, N', N', -tetrametil-etilendiamin (TEMED)”
- “Gliserin , “
- “Glisin 43.0 gr”
- “2-β-merkapttoethanol”
- “%0,05 Bromofenol blue çözeltisi”
- “Boyama çözeltisi (Stain solusyon/100 ml):”
- “%0.1 Coomassie blue R-250”
- “%45 Metanol”
- “%10 Glasiyal asetik asit”
- “%45 Distile su”
- “Boya çıkarma çözeltisi (Destain solusyon/100ml):”
- “%45 Metanol”
- “%10 Glasiyal asetik asit%45 Distile su”
- “Tank solusyonu (Running buffer, pH 8.3): “
- “Tris base 9.0 gr, “
- “Distile su 600 ml “

Tablo 3.1: SDS-PAGE İçin Jellerin Hazırlanması

Separating (ayırma) jelinin hazırlanması (%12)		Miktar
Distile su		3.35 ml
1,5 M Tris-HCl (pH 8.8)		2.5 ml
% 10 SDS		100 µl
Akrilamid /Bis (%30)		4.0 ml
Amonyum persülfat (%10)		50 µl
TEMED		5 µl
Toplam		10.0 ml
Stacking jelin hazırlanması (%4)		Miktar
Distile su		6.1 ml
0.5 M Tris-HCl (pH 6.8)		2.5 ml
SDS (%10)		100 µl
Akrilamid-Bis (%30)		1.3 ml
Amonyum persülfat (%10)		50 µl
TEMED		10 µl
Toplam		10.0 ml
Solusyon Örneklerinin Hazırlanması		Miktar
1 M Tris-HCl (pH6.8)	1.25 ml	0.125 M
% 10 SDS	1.6 ml	%4
%0.05 bromofenol blue	0.2 ml	%0.002
Gliserol	0.8 ml	% 20
2-β-merkaptoethanol	0.4 ml	%10
Distile su	3.75 ml	-
Toplam	8.0 ml	-

3.4.2. SDS-PAGE Analizleri

Serbest olan ve olmayan protein örnekleri Laemmli (1970) tarafından gösterildiği tarzda hazırlanmış olan SDS-PAGE ile incelemeye alındı. Jel oluşturabilmek için uygun bir tarzda sabitlenen iki adet cam arasına yerleştirilecek şekilde 10 ml' lik ayırma jel solusyonu hazır hale getirildi. Hazırlanmış olan bu jel solusyonu iyi derecede karıştırıldı ve uygun bir otomatik pipet aracılığı ile belirli bölgelerden sıkıştırılarak kaset haline getirilen iki cam levha arasına bırakıldı. İki cam levha arasına jel eklenirken üst bölgede tarak dişlerinin yüksekliği kadar (≈ 1 cm) bir boşluk bırakıldı. Kaset şeklinde hazırlanan bu iki cam levha arasındaki jel tahmini olarak 30 dakika oda sıcaklığında bekletilip aralarındaki akrilamid monomerlerinin polimerleşmesi sağlandı. Daha sonra iki cam levhanın üst bölümüne örnek sayısını karşılayacak sayıda dişe sahip tarak yerleştirildi.

Tarak dişlerinin ara dolgu maddesi olarak nitelendirilen 10 ml kadar yükleme jeli hazır hale getirildi. Hazırlanan bu jel solusyonu iyi ölçüde karıştırıldı ve uygun bir otomatik pipet aracılığıyla, jel kasetine yerleştirilen tarak dişleri arasındaki boşluklar dolduruldu.

Doluluk oranı iki camın en üst seviyesinde olmasına dikkat edildi. Çabuk polimerize olan yükleme jeli işlemlerinin en hızlı şekilde yapılmasına önem verildi. Polimerleşme için oda sıcaklığında 2-30 dk bekletildi. Polimerleşmesi tamamlanan tarak, jelden çıkarıldı. Gerçekleştirilen işlem esnasında yuvaların bozulmamasına jelde oluşan değişikliklerin ve örneklerin bırakılması açısından dikkat edildi. Cam levhalardan oluşan kaset elektroforez tankına yerleştirildi. Protein çözücü solusyonu; 0,125 M Tris (pH 6.8), %2'lik SDS, %0.002 seviyesinde Bromofenol mavisi, %20'lik gliserol, %10'luk merkaptoethanol tarzında hazır hale getirildi. Yaklaşık 150 µl olarak alınan her bir protein örneği ile eşit seviyede çözücü solusyondan eklendi ve iyi derecede karıştırıldı. Tarak dışının genişliğine bağlı olarak, hazırladığımız karışımdan 10–20 µl kadar transfer edildi. Tank içerisine yeteri düzeyde tank solusyonu eklendi

Enerji kaynağından önce düşük bir voltajla (150 V) akım elektroforeze verildi. 5–10 dakika sonra voltaj değeri arttırıldı (180–200 V). Çıplak gözle takip edilebilen mavi boya bandı jelin alt kısmına geldiğinde elektroforez cihazı kapatıldı.

Elektroforez işleminin sonlanmasının ardından aradaki jelin çıkarılması için kaseti meydana getiren iki cam birbirinden ayrıldı. Protein bantlarının görünebilmesi için bu jel % 1.25'lik Coomassie blue boya ortamına alındı. Burada yaklaşık 30 dk. ve en fazla bir gece süresince oda sıcaklığında bekletildi.

Boya solusyonundan alınan jel boyayı giderici solusyon (destaining solution) ortamına alındı. Boya maddesinin uzaklaştırılması için protein bantları arasına çalkalandı. Boya giderici solusyonda 5'er dk. bekletildi ve solusyon döküldü. Jel tekrardan boya giderici ortama alındı ve bu işleme 2–3 kez devam edildi. Böylelikle jel üzerinde mevcut olan protein bantlarının dışındaki boya temizlenmiş oldu.

3.4.3. Western Blot Analizleri

Tuzcu'ya (2010) göre yapılan western blot yönteminin prosedürü; elektroforez işlemi ile poliakrilamid jelde göç ettirilen proteinlerin, nitroselüloz membrana transferi ve membrandaki proteinlerin immünolojik yöntemlerle belirtilmesidir. Blotlama işleminden önce çalışılan örneklerdeki proteinler elektriksel ortamda poliakrilamid jel üstünde göç ettirilmektedir. Proteinlerin elektroforezleri SDS-PAGE'de tamamlanır. Western blot yöntemi, elektroforez işlemini izleyen 4 basamakta

tamamlandı. Bunlar; jeldeki proteinlerin nitroselüloz membrana aktarımı (blotlama), spesifik olmayan reaksiyonları engel olmak için nitroselüloz membranda protein bağlanmamış bölgelerin alakasız proteinlerle kaplanması (bloklama), özgül antikolarla tepkime ve en son basamakta ise proteinlerin görüntülenme aşamalarıdır. Nitroselüloz membrana transfer sırasında jel ile nitroselüloz membran karşı karşıya getirilerek filtre kâğıtları arasında yerleştirilir. Jelin büyüklüğü ile dengeli olarak belirli bir süre elektrik akımı uygulanıp proteinlerin transferi gerçekleştirilmektedir. Albumin tercihi nitroselüloz membranın özgül olmayan proteinlerle bloklanmasında yapılmaktadır. Monoklonal ya da poliklonal antikolar spesifik antikor olarak kullanılmaktadır. Monoklonal antikoların tercih edilme sebebi, sadece tek bir epitopa özgül oluşları ve oldukça güçlü immünokimyasal köprüler oluşturduklarından avantaj sağlamalarıdır. Böylelikle, monoklonal antikolar antijene özel olarak bağlanırlar. Fakat, çalışılan proteinler arasında benzer epitop bölgeleri var ise çapraz reaksiyonlar sonucunda sahte pozitiflikler meydana gelebilmektedir. Bir diğer antikor olan oliklonal antikolar kullanıldığı zaman ise benzer sebepten ötürü oluşan sahte pozitiflik olasılığının arttığı bilinmektedir. Bu blotlama yönteminde monoklonal antikoların kullanımındaki en mühim dezavantaj, SDS-PAGE ve blotlama esnasında polipeptid yapılarıdaki epitopların yok olmasıdır. Tespit edilmeye çalışılan epitopun yok edilmesi halinde ise monoklonal antikor-epitop bağlanması şekillenememektedir. Bu sebepten ötürü monoklonal antikor kullanıldığı zaman, poliklonal antikorla çalışılmasına kıyasla, sahte negatiflik olasılığı yükselmektedir. Radyoaktif izotoplar veya enzimler özgül antikolarda raportör madde olarak kullanılır. Enzim olarak ise genellikle alkalen fosfat ve peroksidaz enzimleri tercih edilir. Bu enzimlerin substratları ve kromojen maddeleri birbirleri ile değişiklik gösterir. Testin duyarlılığını arttırmak için son yıllarda enzimle işaretlemeye peroksidazla işaretli avidin biyotin yönteminin kullanımı tercih edilmeye başlanmıştır. Kullanılan kromojenlerin en önemli özelliği çözünmeyen renkli ürünler oluşturmalarıdır. Yağ dokusu homojenatlarının Western blot analizi Tuzcu (2010) tarafından yapılan yöntem ile uygulandı.

Jeldeki proteinlerin nitroselüloz membrana (Schleicher and Schuell, Inc., USA), aktarımı (blotlama): SDS-PAGE tamamlanmasının ardından poliakrilamid jel blotlanmak için alındı. Nitroselüloz membrana transferin gerçekleştirilmesi için poliakrilamid jel ile nitroselüloz membran yüzeyleri arasında boşluk oluşmayacak

şekilde karşı karşıya getirildi ve bunlar filtre kâğıtları ile sarılmış bir halde blotlama düzeneğine yerleştirilerek tampon solusyonuyla doyuruldu. Soğutulmuş tampon solusyonuyla doldurulmuş tanka yerleştirilen düzenek için 60 dk. süresince 150 mA elektrik akımı uygulandı. Böylelikle proteinlerin transferi sağlandı.

Spesifik olmayan reaksiyonlara engel olmak için nitroselüloz membranda protein bağlanmamış bölgelerin ilgisiz proteinlerle kaplanması (bloklama): Blotlama işlemi bittikten sonra petri kutularına alınan nitroselüloz membranlar tampon solusyonla [NaH₂PO₄.2H₂O (0.025 M), Na₂HPO₄.12H₂O (0.075 M), NaCl (1.45 M)], çalkalayıcı üzerinde 3 kez 5 dakika olacak şekilde yıkandı. Spesifik olmayan bağlanmalar, 100 mM NaCl, 20 mM Na₂HPO₄, 20 mM NaH₂PO₄ (pH: 7.2) tamponunda % 1'lik taze sığır serum albumini (BSA) ile 37 °C'de 90 dk inkübasyonla bloklama yapıldı.

- Özgül antikörlerle tepkime: Primer antikör olarak poliklonal rat PGC-1 α , LXR α , ACLY, FAS, SREBP, PPAR Alfa antikörleri kullanıldı. Primer antikörler % 0.05 oranında Tween-20 bulanan tamponda 1:1000 seviyesinde hazırlandıktan sonra kullanıldı. Nitroselüloz membranlar PGC-1 α , LXR α , ACLY, FAS, SREBP, PPAR Alfa antikörleri ile +4 °C'de gece boyunca inkübasyona bırakıldı. Daha sonraki aşamada nitroselüloz membranlar 5 defa 5 dk. tampon solüsyonuyla yıkandı. Yıkama işleminin tamamlanmasının ardından nitroselüloz membranlar % 0.05 oranında Tween-20 bulanan tamponda 1:1000 oranında hazırlanan, peroksidazla konjuge edilmiş goat-anti-rabbit immünoglobulinle 37 °C'de 90 dk. süre ile inkübasyona bırakıldı. Sonraki aşamada nitroselüloz membranlar 5 defa 5 dk. tampon solusyonuyla yıkandı.
- Bantların görüntülenmesi: Bantlardan görüntü alınabilmesi için 1 M Tris (pH: 7.4) tamponunda % 0.03–0.05 oranında hazırlanmış diamin benzidin (DAB) solusyonu kullanıldı. DAB'la reaksiyon sonucu nitroselüloz membranlar üzerindeki bantlar kısa bir süre geçtikten sonra görüntü alındı. 5–10 dk.'lık bir reaksiyon süresi neticesinde nitroselüloz membranlar DAB'la renklendirilen bantlar net olarak görüldükten hemen sonra iyice temizlendi. Nitroselüloz membranlar iyice kuruması sağlandıktan, bantların rölatif yoğunlukları analiz edilmek için alındı. Bantların rölatif yoğunlukları Image Analyses System (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) yazılım programı ile analiz edildi.

3.5. Verilerin Analizi

Veriler, IBM SPSS (versiyon 22) paket programında normallik analizi için Shapiro Wilk, Histogram, Basıklık Diklik değerlerine bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar için One Way Anova, gruplar arasındaki farklılığı belirlemek için de Tukey HSD kullanıldı. Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerde istatistiksel önemlilik, olasılık değerleri 0.05'den küçük olan değerler için anlamlı olarak tanımlandı.

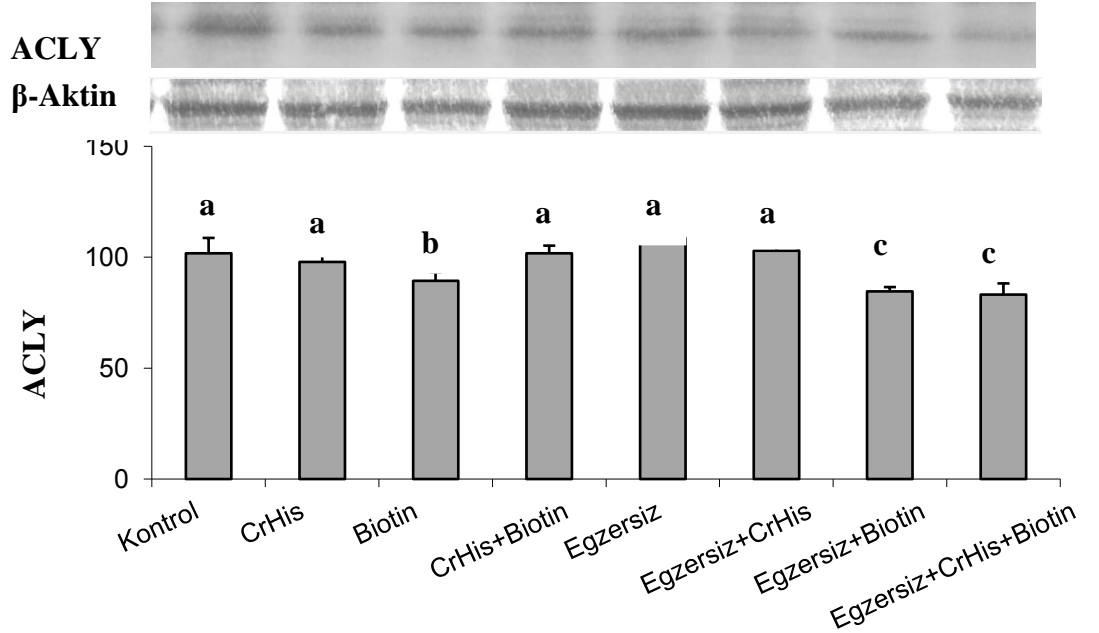


BÖLÜM 4. ÜRETİM YÖNTEMİ

Tablo 4.1: ACLY Parametresinin Gruplar Arası Anova Analiz Sonuçları

Gruplar	FAS
Kontrol	101,81±6,88 ^a
CrHis	97,85±4,31 ^a
Biotin	89,39±3,86 ^b
CrHis+Biotin	101,83±3,38 ^a
Egzersiz	108,76±2,63 ^a
Egzersiz+CrHis	102,92±3,03 ^a
Egz+Biotin	84,65±1,89 ^c
Egzersiz+CrHis+Biotin	83,16±5,03 ^c

Veriler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. a-c Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için gruplara arası fark anlamlıdır (P<0.05).



Şekil 4.1: ACLY, Western Blot Analizine Göre ACLY Parametresi Sonuç Grafiği

Veriler ortalama \pm standart hata olarak belirtilmiştir. (a-c) Farklı harfler ile belirtilen gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan önemlidir. Kontrol: Egzersiz uygulanmayan ratlar; CrHis 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar; Biotin: 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar CrHis+Biotin; 400 mcg/kg Krom Histidinat ve biotin takviyesi ile beslenen ratlar; Egzersiz: sadece egzersiz uygulaması yapılan ratlar; Egzersiz+ CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen diyetle beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin+CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beraber Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar.

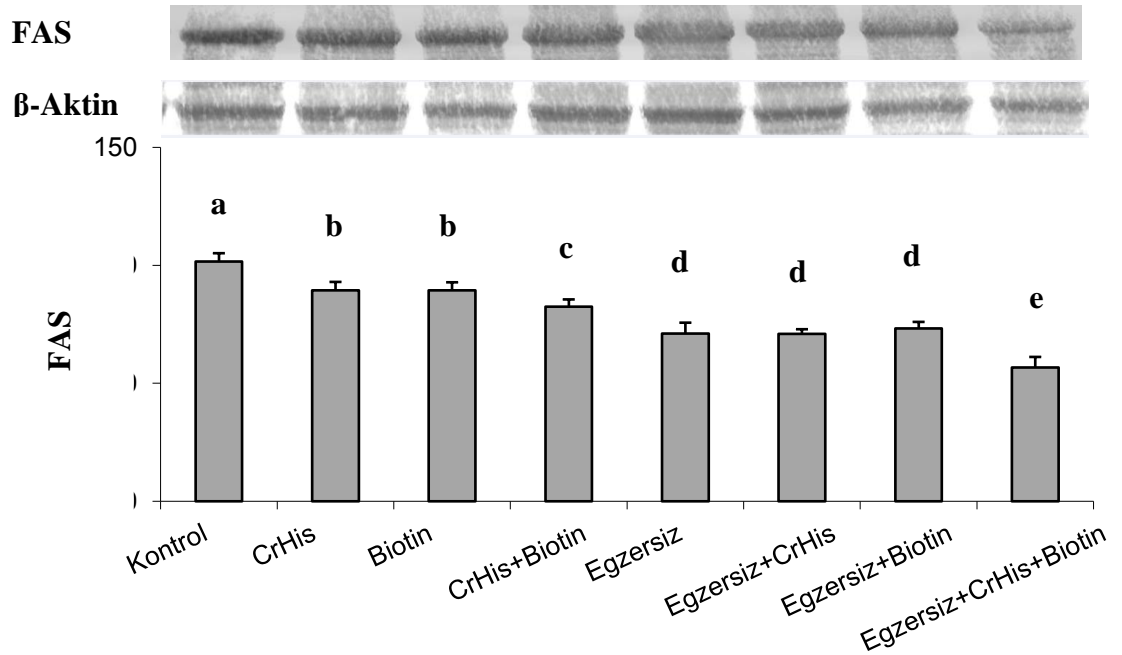
Tablo 4.1 ve Şelik 4.1'de görüldüğü üzere; ACLY parametresi bakımından Gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($P<0.05$). Kontrol grubunun değeri $101,81\pm 6,88$ olarak, Krom histidinat takviyesi yapılan grubun ortalaması $97,85\pm 4,31$ olarak, Biotin takviyesi yapılan grubun ortalaması $89,39\pm 3,86$ olarak, krom histidinat ile beraber biotin takviyesi yapılan grubun ortalaması $101,83\pm 3,38$ olarak, sadece egzersiz uygulaması yapılan grup ortalaması $108,76\pm 2,63$ olarak, krom histidinat ile beraber egzersiz uygulaması yapılan grup ortalaması $102,92\pm 3,03$ olarak, egzersiz uygulaması yapılan grup ile beraber biotin takviyesi yapılan grup ortalaması $84,65\pm 1,89$ olarak ve egzersiz ile beraber biotin ve krom histidinat takviyesi yapılan grup ortalaması $83,16\pm 5,03$ olduğu görülmektedir. Gruplar arasındaki farklılıklara bakıldığında; Kontrol grubu, Krom histidinat takviyeli grup, Krom Histidinat ve Biotin Takviyeli grup, Egzersiz uygulamalı grup ile Egzersiz uygulamalı Krom histidinat ve biotin takviyeli gruplara göre Biotin takviyeli grup, Egzersiz ile birlikte biotin takviyeli grup ve Egzersizle birlikte krom histidinat ve biotin takviyeli gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$). En önemli farklılıklar ise; Egzersiz ile birlikte biotin takviyeli grup ve Egzersizle birlikte krom histidinat ve biotin takviyeli gruplarda olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.2: FAS Parametresinin Anova Analiz Sonuçları

Gruplar	FAS
Kontrol	101,61±3,52 ^a
CrHis	89,44±3,53 ^b
Biotin	89,40±3,41 ^b
CrHis+Biotin	82,42±3,13 ^c
Egzersiz	71,11±4,58 ^d
Egzersiz +CrHis	70,89±2,01 ^d
Egzersiz +Biotin	73,24±2,77 ^d
Egz+CrHis+Biotin	56,72±4,44 ^e

Veriler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. a-e Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için gruplara arası fark anlamlıdır (P<0.05).

Western Blot Analizine Göre FAS Parametresi Sonuç Grafiği



Şekil 4.2: FAS (Yağ Asidi Sentazi), Western Blot Analizine Göre FAS Parametresi Sonuç Grafiği

Veriler ortalama ± standart hata olarak belirtilmiştir. (a-e) Farklı harfler ile belirtilen gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemlidir. Kontrol: Egzersiz uygulanmayan ratlar; CrHis 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar; Biotin: 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar CrHis+Biotin; 400 mcg/kg Krom Histidinat ve biotin takviyesi ile beslenen ratlar; Egzersiz: sadece egzersiz uygulaması

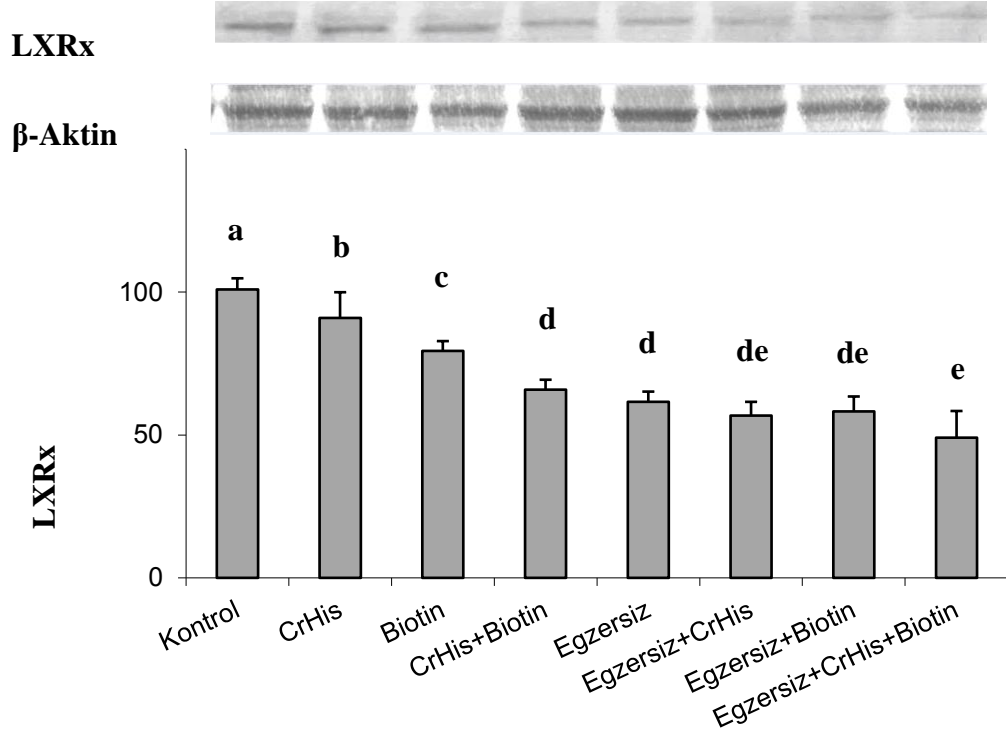
yapılan ratlar; Egzersiz+ CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen diyetle beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin+CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beraber Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar.

Tablo 2 ve Grafik 2' ye baktığımız zaman; FAS parametresi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunun değeri $101,61\pm 3,52$ olarak, Krom histidinat takviyesi yapılan grubun ortalaması $89,44\pm 3,53$ olarak, Biotin takviyesi yapılan grubun ortalaması $89,40\pm 3,41$ olarak, krom histidinat ile beraber biotin takviyesi yapılan grup ortalaması $82,42\pm 3,13$ olarak, sadece egzersiz uygulaması yapılan grup ortalaması $71,11\pm 4,58$ olarak, krom histidinat ile beraber egzersiz uygulaması yapılan grup ortalaması $70,89\pm 2,01$ olarak, egzersiz uygulaması yapılan grup ile beraber biotin takviyesi yapılan grup ortalaması $73,24\pm 2,77$ olarak ve egzersiz ile beraber biotin ve krom histidinat takviyesi yapılan grup ortalaması $56,72\pm 4,44$ olarak gözlemlendiği belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklara bakıldığında; Kontrol Grubuna Göre Tüm Gruplar (Krom Histidinat Takviyeli Grup, Biotin Takviyeli Grup, Krom Histidinat ve Biotin Takviyeli Grup, Egzersiz Uygulamalı Grup, Egzersiz Uygulamalı Krom Histidinat ve Biotin Takviyeli Grup, Egzersiz ile Birlikte Biotin Takviyeli Grup ve Egzersizle Birlikte Krom Histidinat ve Biotin Takviyeli Grup) arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$). Tablo ve grafikte gözlemlenen en önemli farklılığın ise; egzersizle birlikte krom histidinat ve biotin takviyeli grupta olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.3: LXR α Parametresinin Anova Analiz Sonuçları

Gruplar	LXR α
Kontrol	$100,90\pm 3,93^a$
CrHis	$90,99\pm 8,97^b$
Biotin	$79,42\pm 3,44^c$
CrHis+Biotin	$65,87\pm 3,47^d$
Egzersiz	$61,58\pm 3,60^d$
Egzersiz +CrHis	$56,79\pm 4,81^{de}$
Egzersiz +Biotin	$58,24\pm 5,23^{de}$
Egz+CrHis+Biotin	$49,08\pm 9,32^e$

Veriler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. a-e Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için gruplara arası fark anlamlıdır (P<0.05).



Şekil 4.3: LXRx, Western Blot Analizine Göre LXRx Parametresi Sonuç Grafiği

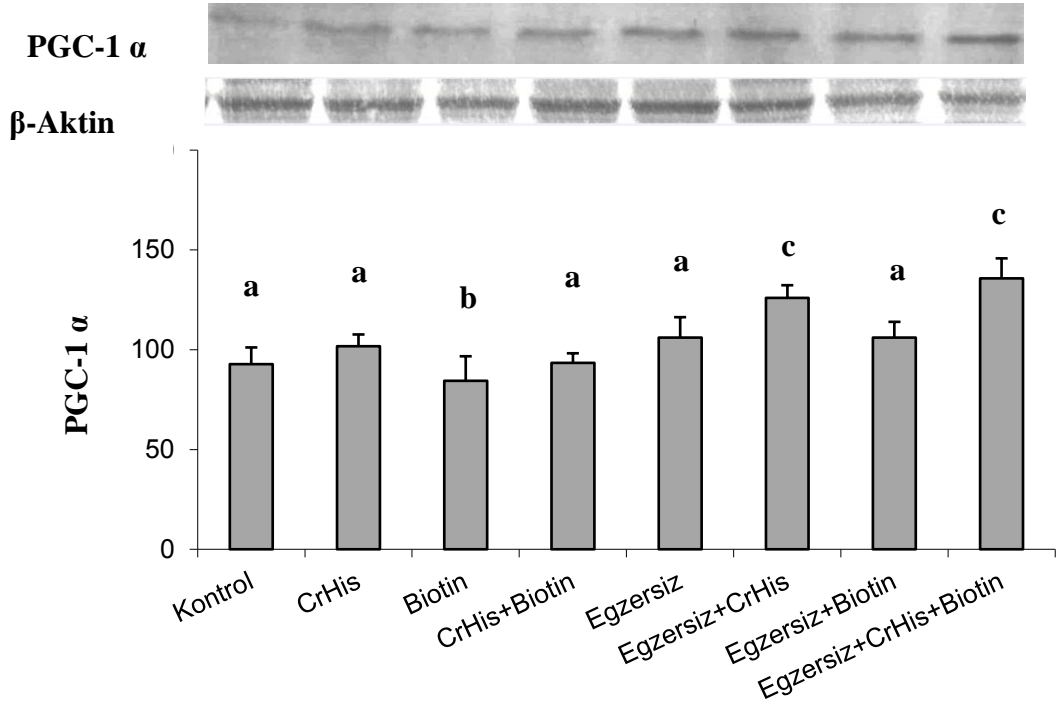
Veriler ortalama \pm standart hata olarak belirtilmiştir. (a-e) Farklı harfler ile belirtilen gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önem teşkil etmektedir. Kontrol: Egzersiz uygulanmayan ratlar; CrHis 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar; Biotin: 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar CrHis+Biotin; 400 mcg/kg Krom Histidinat ve biotin takviyesi ile beslenen ratlar; Egzersiz: sadece egzersiz uygulaması yapılan ratlar; Egzersiz+ CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen diyetle beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin+CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beraber Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar.

Tablo 3 ve Grafik 3' e baktığımızda; LXR α parametresi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar belirlenmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubunun değeri $100,90\pm 3,93$ olarak, Krom histidinat takviyesi yapılan grubun ortalaması $90,99\pm 8,97$ olarak, Biotin takviyesi yapılan grubun ortalaması $79,42\pm 3,44$ olarak, krom histidinat ile beraber biotin takviyesi yapılan grup ortalaması $65,87\pm 3,47$ olarak, sadece egzersiz uygulaması yapılan grup ortalaması $61,58\pm 3,60$ olarak, krom histidinat ile beraber egzersiz uygulaması yapılan grup ortalaması $56,79\pm 4,81$ olarak, egzersiz uygulaması yapılan grup ile beraber biotin takviyesi yapılan grup ortalaması $58,24\pm 5,23$ olarak ve egzersiz ile beraber biotin ve krom histidinat takviyesi yapılan grup ortalaması $49,08\pm 9,32$ olarak analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular sonucunda tüm gruplar açısından istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Gruplar arasındaki farklılıklara baktığımız zaman kontrol grubu, krom histidinat takviyeli grup, biotin takviyeli grup, krom histidinat ve biotin takviyeli grup, egzersiz uygulanan grup, egzersiz ile beraber krom histidinat takviyeli grup, egzersiz ile beraber biotin takviyeli ve son olarak egzersiz ile birlikte krom histidinat ve biotin takviyeli gruplar arasında anlamlı farklılıkların olduğu gözlemlenirken ($p<0.05$); en önemli farklılığın egzersiz ile birlikte krom histidinat ve biotin takviyeli grupta olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Tablo 4.4: PGC-1 α Parametresinin Anova Analiz Sonuçları

Gruplar	PGC-1 α
Kontrol	$92,76\pm 8,36^a$
CrHis	$101,79\pm 5,84^a$
Biotin	$84,45\pm 12,24^b$
CrHis+Biotin	$93,41\pm 4,78^a$
Egzersiz	$106,01\pm 10,28^a$
Egzersiz +CrHis	$125,89\pm 6,40^c$
Egzersiz +Biotin	$106,13\pm 7,81^a$
Egz+CrHis+Biotin	$135,81\pm 9,95^c$

Veriler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. a-c Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için gruplara arası fark anlamlıdır ($P<0.05$).



Şekil 4.4: PGC-1 α , Western Blot Analizine Göre PGC-1 α Parametresi Sonuç Grafiği

Veriler ortalama \pm standart hata olarak belirtilmiştir. (a-c) Farklı harfler ile belirtilen gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli olduğu gözlemlenmiştir. Kontrol: Egzersiz uygulanmayan ratlar; CrHis 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar; Biotin: 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar CrHis+Biotin; 400 mcg/kg Krom Histidinat ve biotin takviyesi ile beslenen ratlar; Egzersiz: sadece egzersiz uygulaması yapılan ratlar; Egzersiz+ CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen diyetle beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin+CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beraber Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar.

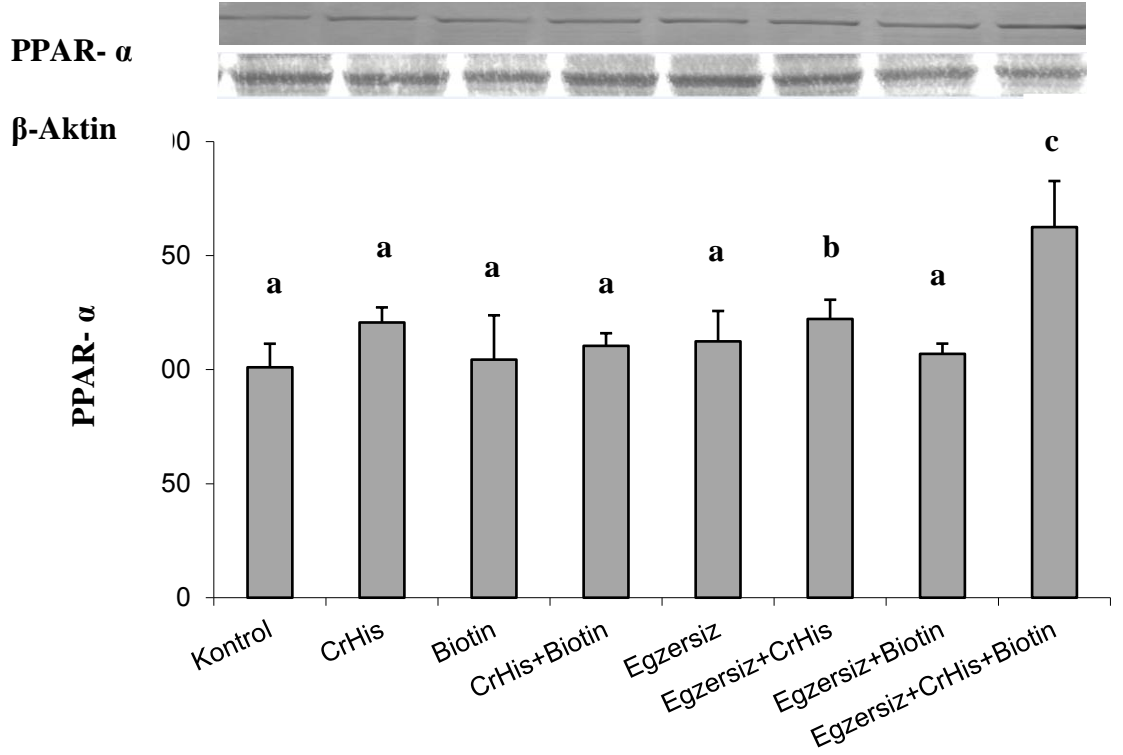
Tablo 4 ve Grafik 4 incelendiği zaman; PGC-1 α parametresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Kontrol grubunun değeri $92,76 \pm 8,36$ olarak, Krom histidinat takviyesi yapılan grubun ortalaması $101,79 \pm 5,84$ olarak, Biotin takviyesi yapılan grubun ortalaması $84,45 \pm 12,24$ olarak, krom histidinat ile beraber biotin takviyesi yapılan grup ortalaması $93,41 \pm 4,78$ olarak, sadece egzersiz uygulaması

yapılan grup ortalaması $106,01 \pm 10,28$ olarak, krom histidinat ile beraber egzersiz uygulaması yapılan grup ortalaması $125,89 \pm 6,40$ olarak, egzersiz uygulaması yapılan grup ile beraber biotin takviyesi yapılan grup ortalaması $106,13 \pm 7,81$ olarak ve egzersiz ile beraber biotin ve krom histidinat takviyesi yapılan grup ortalamasının $135,81 \pm 9,95$ olduğu görülmektedir. Grafikte gruplar arasındaki farklılıklara bakınca; kontrol grubu, krom histidinat takviyeli grup, biotin takviyeli grup krom histidinat ve biotin takviyeli grup, egzersiz uygulanan grup, egzersiz ile beraber krom histidinat takviyeli grup, egzersiz ile beraber biotin takviyeli ve son olarak egzersiz ile birlikte krom histidinat ve biotin takvileli gruplar arasında anlamlı farklılıkların olduğu gözlemlenebilmektedir ($p < 0.05$). Yine grafiğe baktığımız zaman; gruplar arasındaki en önemli farklılığın egzersiz ile birlikte krom histidinat takviyeli grup ile egzersiz ile birlikte krom histidinat ve biotin takvileli grupta olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 4.5: PPAR- α Parametresinin Anova Analiz Sonuçları

Gruplar	PPAR- α
Kontrol	$101,02 \pm 10,35^a$
CrHis	$120,66 \pm 6,64^a$
Biotin	$104,46 \pm 19,36^a$
CrHis+Biotin	$110,43 \pm 5,53^a$
Egzersiz	$112,40 \pm 13,31^a$
Egzersiz +CrHis	$122,23 \pm 8,42^b$
Egzersiz +Biotin	$106,98 \pm 4,43^a$
Egz+CrHis+Biotin	$162,49 \pm 20,23^c$

Veriler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. a-c Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için gruplara arası fark anlamlıdır ($P < 0.05$).



Şekil 4.5: PPAR- α , Western Blot Analizine Göre PPAR- α Parametresi Sonuç Grafiği

Veriler ortalama \pm standart hata olarak belirtilmiştir. (a-c) Farklı harfler ile belirtilen gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemlidir. Kontrol: Egzersiz uygulanmayan ratlar; CrHis 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar; Biotin: 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar CrHis+Biotin; 400 mcg/kg Krom Histidinat ve biotin takviyesi ile beslenen ratlar; Egzersiz: sadece egzersiz uygulaması yapılan ratlar; Egzersiz+ CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen diyetle beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin+CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beraber Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar.

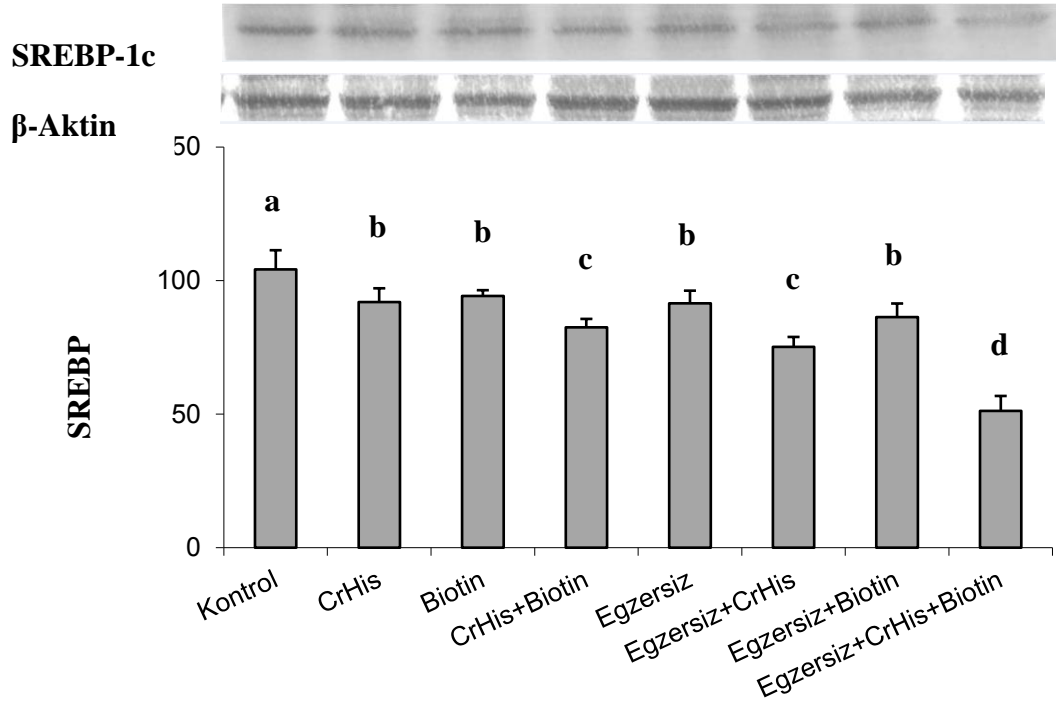
Tablo 1 ve Grafik 5' e bakıldığı zaman; PPAR- α parametresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildiği görülmektedir ($p < 0.05$). Kontrol grubunun değeri

101,02±10,35 olarak, Krom histidinat takviyesi yapılan grubun ortalaması 120,66±6,64 olarak, Biotin takviyesi yapılan grubun ortalaması 104,46±19,36 olarak, krom histidinat ile beraber biotin takviyesi yapılan grup ortalaması 110,43±5,53 olarak, sadece egzersiz uygulaması yapılan grup ortalaması 112,40±13,31 olarak, krom histidinat ile beraber egzersiz uygulaması yapılan grup ortalaması 122,23±8,42 olarak, egzersiz uygulaması yapılan grup ile beraber biotin takviyesi yapılan grup ortalaması 106,98±4,43 olarak ve egzersiz ile beraber biotin ve krom histidinat takviyesi yapılan grup ortalamasının 162,49±20,23 olduğu görülmektedir. Grafik incelendiğinde gruplar arasındaki farklılıklarda; kontrol grubu, krom histidinat takviyeli grup, biotin takviyeli grup krom histidinat ve biotin takviyeli grup, egzersiz uygulanan grup, egzersiz ile beraber krom histidinat takviyeli grup, egzersiz ile beraber biotin takviyeli ve son olarak egzersiz ile birlikte krom histidinat ve biotin takvileli gruplar arasında anlamlı farklılıkların olduğu gözlemlenebilmektedir (p<0.05). En önemli farklılığın gruplar arasındaki en önemli farklılığın egzersiz ile birlikte krom histidinat takviyeli grup ile egzersiz ile birlikte krom histidinat ve biotin takvileli grupta olduğu tespit edilmiştir (p<0.05).

Tablo 4.6: SREBP-1c Parametresinin Anova Analiz Sonuçları

Gruplar	SREBP-1c
Kontrol	104,15±7,22 ^a
CrHis	91,96±5,15 ^b
Biotin	94,24±2,17 ^b
CrHis+Biotin	82,51±3,14 ^c
Egzersiz	91,55±4,68 ^b
Egzersiz +CrHis	75,23±3,66 ^c
Egzersiz +Biotin	86,29±5,14 ^b
Egz+CrHis+Biotin	51,22±5,59 ^d

Veriler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur. a-d Aynı satırda farklı harfi taşıyan ortalamalar için gruplara arası fark anlamlıdır (P<0.05).



Şekil 4.6: SREBP-1c, Western Blot Analizine Göre SREBP-1c Parametresi Sonuç Grafiği

Veriler ortalama \pm standart hata olarak belirtilmiştir. (a-d) Farklı harfler ile belirtilen gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemlidir. Kontrol: Egzersiz uygulanmayan ratlar; CrHis 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar; Biotin: 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar CrHis+Biotin; 400 mcg/kg Krom Histidinat ve biotin takviyesi ile beslenen ratlar; Egzersiz: sadece egzersiz uygulaması yapılan ratlar; Egzersiz+ CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg Krom Histidinat takviyesi ile beslenen diyetle beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beslenen ratlar. Egzersiz+ Biotin+CrHis: Egzersiz uygulanan ve 400 mcg/kg biotin takviyesi ile beraber Krom Histidinat takviyesi ile beslenen ratlar.

Tablo 6 ve Grafik 6'ya bakıldığı zaman; SREBP-1c parametresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildiği belirlenmiştir ($p < 0.05$). Kontrol grubunun değeri $104,15 \pm 7,22$ olarak, Krom histidinat takviyesi yapılan grubun ortalaması $91,96 \pm 5,15$ olarak, Biotin takviyesi yapılan grubun ortalaması $94,24 \pm 2,17$ olarak, krom histidinat ile beraber biotin takviyesi yapılan grup ortalaması $82,51 \pm 3,14$ olarak, sadece

egzersiz uygulaması yapılan grup ortalaması $91,55 \pm 4,68$ olarak, krom histidinat ile beraber egzersiz uygulaması yapılan grup ortalaması $75,23 \pm 3,66$ olarak, egzersiz uygulaması yapılan grup ile beraber biotin takviyesi yapılan grup ortalaması $86,29 \pm 5,14$ olarak ve egzersiz ile beraber biotin ve krom histidinat takviyesi yapılan grup ortalamasının $51,22 \pm 5,59$ olduğu görülmektedir. Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde; kontrol grubu, krom histidinat takviyeli grup, biotin takviyeli grup krom histidinat ve biotin takviyeli grup, egzersiz uygulanan grup, egzersiz ile beraber krom histidinat takviyeli grup, egzersiz ile beraber biotin takviyeli ve son olarak egzersiz ile birlikte krom histidinat ve biotin takvileli gruplar arasında anlamlı farklılıkların olduğu gözlemlenebilmektedir ($p < 0.05$). En önemli farklılığın gruplar arasındaki en önemli farklılığın egzersiz ile birlikte krom histidinat ve biotin takvileli grupta olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu kısımda elde ettiğimiz araştırma bulguları farklı araştırma bulguları ile belirli bir sıralama içerisinde tartışılarak sunulmuştur. Araştırmada altı hafta süresince Treadmill Egzersizi ile birlikte biotin + krom histidinat takviye edilen ratlarda lipid metabolizmasında etkili genler (FAS, LXR α , ACLY, PGC-1A, SREBP-1c, PPAR α) üzerinde gerçekleştirdiği etkiler incelenmiştir.

ACLY parametresi bakımından; Anova ve Western analiz sonuçlarına göre; Gruplar arasında ACLY düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur (Figür 1; $p < 0.05$). Böylelikle, en düşük ACLY düzeyi Egzersiz + Biotin ve Egzersiz + Biotin + Krom Histidinat gruplarında görülmüştür. En yüksek ACLY düzeyi ise kontrol, krom histidinat, krom histidinat + biotin ve egzersiz grubunda tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Sonuç olarak akut egzersizin yağ dokusu üzerinde etkili olan ACLY geni düzeyinde kontrol grubuna göre egzersiz ile beraber takviye edilen biotin ve egzersiz ile beraber takviye edilen krom histidinat + biotin gruplarında anlamlı bir düşüşe sebep olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca figür ayrıntılı incelendiğinde kontrol grubuna göre egzersiz grubunda artış gözlemlenmiştir. Sonuç olarak; Egzersiz ve krom histidinat ACLY seviyesini yükseltme eğilimi varken, biotin takviyesi ACLY seviyesinde düşüş yönünde etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır. Buradan yola çıkarak uygulanan egzersiz programının ACLY düzeylerinde anlamlı değişikliklere yol açtığını söyleyebiliriz ($p < 0.05$).

Şahin ve diğ. (2018) 8 hafta boyunca 28 adet Wistar Albino cinsi erkek rat üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada; düzenli egzersizde kas sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (SREBP-1c), karaciğer X reseptörleri (LXR), ATP sitrat liyaz (ACLY) ve yağ asidi sentaz (FAS) düzeyleri + CAP grubu tüm gruplardan daha düşük olduğunu belirlemişlerdir ($p < 0.05$). Bu araştırma sonucu bizim yapmış olduğumuz çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Bir diğ er araştırma da; Griffiths ve diğ . (1995) akut egzersizi ile beraber yüksek yağlı diyet uyguladıkları ratlarda egzersiz grubu ACLY değ erlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık gösterdiğ ini saptamışlardır ($p < 0.05$). Bizim araştırma bulgularımızda da egzersiz uygulanan grupta ACLY değ erlerinin kontrol grubuna anlamlı farklılık gösterdiğ i belirtilmiştir .

Konu ile ilgili araştırma sonuçları ve literatür sonuçlarına göre; egzersiz ve krom histidinatin; yağ asidi ve kolesterol biyosentezi için sitrattan asetil-CoA üreterek karbonhidratı lipit metabolizmasına bağlayan önemli bir enzim olan ACLY'nin salınmasında katkı sağlayarak Feng ve diğ . (2019), düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-C) düşürücü ve kardiyovasküler koruma için umut verici bir çözüm olacağını; ayrıca LDL reseptörü (LDLr) ekspresyonunu ve aktivitesini düzenleyerek lipit metabolizmasını düzenlemede katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Başka bir çalışmada; Griffiths, Baker ve Novakofski (1993) 8 hafta boyunca egzersiz ile birlikte karbonhidrat bakımından zengin diyet takviyesi uyguladığı Sprague- Dawley cinsi ratlarda gerçekleştirdikleri egzersiz uygulamasının tüm gruplarda vücut yağını önemli düzeyde azalttığını belirtirken ve egzersizin yağ asidi sentazı, ATP –sitrata liyaz değ erlerini etkilediğini ve bunların yanı sıra yine egzersizin yağ azaltıcı etkisinden başka enzim düzenleyici etkisinden de söz etmişlerdir.

Sonuç olarak; ATP-sitrata liyazın lipid metabolizmasında etkili olduğ unun gözlemlendiğı bu çalışma bizim çalışma sonucumuz ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda FAS (yağ asidi sentazı) açısından bakıldığı takdirde; Biotin, krom histidinat, krom histidinat+biotin takviyesi; egzersiz ve yine beraberinde Biotin, krom histidinat, krom histidinat+biotin takviyesinin FAS (yağ asidi sentazı) seviyesine etkisi incelenmiştir. Elde ettiğimiz bulguların değerlendirilmesi sonucu kontrol grubuna göre diğ er tüm takviye gruplarının ve egzersiz + takviye gruplarının , FAS (yağ asidi sentazı) seviyesinde anlamlı farklılık oluşturduğ u belirlenmiştir ($p < 0.05$). Egzersiz ile birlikte takviye edilen krom histidinat + biotin takviyesinin olduğ u grupta kontrol grubuna nazaran önemli bir azalma meydana geldiğini söyleyebiliriz ($p < 0.05$).

Corsetto ve diğ . (2019) fiziksel aktivite ve beslenme uygulaması yapılan yaşlı hastalarda FA profilini ve antioksidan durumunu belirlemeyi ve kliniksel bulgularla ilişkisini belirlemek amacıyla yapmış olduğ u bir çalışmada 30 gün boyunca uygulanan

fiziksel aktivite ve beslenme programının sonucunda sarkopenik, zayıf, yaşlı hastalarda beslenme takviyesi ve fiziksel aktivitenin plazma FA durumu ve antioksidan sistem üzerinde olumlu rolü olduğunu tespit etmiştir.

Kalaki ve diğ. (2019) yüksek yağlı diyet takviye ettiği sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada sekiz hafta boyunca yüksek yoğunluklu (HIIT) egzersiz uygulamasının olumlu etkilerinden bahsetmişlerdir. Kontrol grubuna kıyasla egzersiz grubunun FAS , ACC, SREBP-1c düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlılık tespit etmişlerdir. Bu araştırma sonucunda; bizim araştırmamızda olduğu gibi benzer bulgulara rastlanmıştır.

Araştırmamızda; biotin ve krom histidinat, egzersiz, ve bu egzersizlerle birlikte uygulanan Biotin ve krom histidinat takviyesinin LXR α seviyesine etkisi incelenmiştir. Elde edilen bulgular sonucunda kontrol grubuna kıyasla egzersiz uygulaması olmayan takviye grupları arasındaki farklılığın anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Yine tabloya bakınca egzersiz uygulanan gruba göre egzersiz + biotin+ krom histidinat takviyesi uygulanan gruplar arasındaki farklılık da istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$). Bu bilgilerden yola çıkarak araştırmada uygulanan egzersiz programının LXR α seviyesine olumlu yönde etki ederek azalma sağladığını söyleyebiliriz.

Hong ve Tontonoz (2014) yapmış oldukları çalışmada Karaciğer X reseptörleri (LXR'ler), memelilerde lipid homeostazının önemli düzenleyicileri olduğunu belirtmişlerdir. Bu transkripsiyon faktörleri, dokuya bağlı bir şekilde kolesterolün alımı, taşınması ve atılmasında rol alan bir genler pilinin ekspresyonunu kontrol ettiğini göstermişlerdir. Bu bilgi doğrultusunda bizim çalışma sonucumuza bakıldığında LXR α reseptörü değerlerine egzersiz ile birlikte krom histidinat + biotin takviyesinin anlamlı farklılık gösterdiğini söyleyebiliriz ($p < 0.05$).

Hajighasem ve diğ. (2018) sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada; egzersizin karaciğer X reseptörü (LXR) genlerinin ekspresyonunu önemli derecede arttırırken; AST-ALT enzim değerlerini de anlamlı derecede azalttığını göstermişlerdir ($p < 0.05$).

Bir başka çalışmada; Rahmati ve diğ. (2018) gerçekleştirdikleri çalışmada; Wistar cins, ratlara HIIT egzersiz programı uygulamışlardır. Bu egzersiz programı ile ratların karaciğer enzim değerlerinde değişiklik olup olmadığını belirlemeyi amaçlamışlardır.

Sonuç olarak; HIIT egzersizi sonrası karaciğer x reseptörü (LXR) üzerinde anlamlı değişiklikler saptamışlardır ($p < 0.05$).

Yine Kazeminasab ve diğ. (2017) yapmış oldukları araştırmada; egzersiz uyguladıkları sıçanlarda LXRa transkript düzeylerinde önemli artış gözlemlediklerini belirtmişlerdir.

Yapılan bir başka çalışmada Moon ve diğ. (2013) egzersizin obezite ve NAFLD üzerine önemli etkileri olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca Karaciğer X reseptörü (LXR) sebep olduğu lipid birikimini de azalttığını saptamışlardır. Bu araştırma sonucu ile bizim araştırma sonucumuz arasında pozitif bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz.

Yapmış olduğumuz çalışmada; kontrol grubuna kıyasen biotin takviyeli grup, egzersiz + krom histidinat takviyeli ve egzersiz+ krom histidinat + biotin takviyeli gruplar arasındaki farklılığın PGC-1 α seviyesini olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır ($p < 0.05$). Çalışmada egzersiz uygulanmayan takviye gruplarının kontrol grubuna göre önemli farklılık göstermediği anlaşılırken ($p > 0.05$); egzersiz + krom histidinat ve egzersiz + krom histidinat + biotin takviyeli grubun kontrol grubuna göre PGC-1 α seviyesi üzerinde anlamlı farklılık gösterdiği ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Huang ve diğ. (2017) yaptıkları çalışma sonucunda PGC-1 α 'nın kayda değer bir etkisi olarak uzun zincirli ve çok uzun zincirli FA'lerin oksidasyonu gibi peroksizomal aktiviteyi uyarması olduğunu söylemişlerdir. Yani PGC-1 α seviyesi, kas içi lipid birikmesini azaltabilecek ve doku insülin duyarlılığını artırabilen bir etki olarak hücrelerin FA'yi tamamen oksitleyebilme kabiliyetiyle pozitif bir şekilde ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır Supruniuk ve diğ. (2017). Son yıllarda yapılan çalışmalardan dolayı egzersizin, lipid birikimini azalttığı ve PGC-1 α promoter metilasyonunda egzersize bağlı anlamlı farklılıklar görüldüğü belirtilmektedir Barrès ve diğ. (2012). Bu araştırma sonuçlarına baktığımızda bizim çalışma sonucumuz ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

Araştırmada uygulanan egzersiz programı ile takviye edilen biotin, krom histidinat, biotin + krom histidinat takviyelerinin Ppar Alfa düzeyine etkisi araştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda kontrol grubu ile egzersiz uygulaması olmayan takviye grupları arasında ve sadece egzersiz uygulanan grup arasında herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ($p > 0.05$). Ancak egzersiz + krom histidinat ve egzersiz + krom

histidinat + biotin takviyeli grup kontrol grubuna kıyasen önemli farklılık göstermiştir ($p < 0.05$). Böylece Ppar Alfa düzeyinin en yüksek olduğu grubun egzersiz + krom histidinat + biotin takviyeli grup olduğu araştırma bulgularımızdan anlaşılmaktadır.

Xu ve diğ. (1999) yapmış oldukları bir araştırmada PPAR α , PPAR β / PP, PPAR γ 1 ve PPAR γ 2'nin hücre içi yağ asidi içeriğindeki değişikliklere cevap veren yağ asidiyle aktive olan nükleer reseptörler olduğuna değinmişlerdir.

Zhang ve diğ. (2018)'in 2 gruba (kontrol – egzersiz) ayırdıkları 49 adet 4 haftalık erkek rat üzerinde yapmış oldukları araştırmada; Ppar- α ' nın ratlar üzerinde oksidatif strese etkisini araştırmışlardır. Elde ettikleri bulgular sonucunda, egzersizin Ppar- α ekspresyonunu uyararak oksidatif stresi azaltabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada; Ppar- α ekspresyonunun egzersiz uygulaması ile uyarılabileceğini gözlemlemişlerdir. Bir diğer çalışmada; Silveira ve diğ. (2017) Akut egzersizin yağ dokusunda Ppar- α ekspresyonunu etkilediğini gözlemlediklerini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak egzersizin lipid metabolizmasında etkili Ppar- α ekspresyonununun araştırıldığı bu çalışma sonucunun bizim çalışma sonucumuz ile benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz.

Diğer bir araştırmada; Marillia ve diğ. (2016) egzersiz uygulaması ile birlikte Ppar- α ekspresyonunun fonksiyonlarını iyileştirdiğini tespit etmişlerdir.

Zhang ve diğ. (2011) gerçekleştirdikleri çalışmada; sıçanların karaciğerlerinde artan Ppar- α ekspresyonunun tüm vücut metabolizmasında egzersize bağlı gelişmelere katkıda bulunan bir faktör olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışma; bizim çalışma sonucumuzu destekler niteliktedir

Çalışmamızda; SREBP-1c seviyesinin kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda önemli derecede farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bulguları incelediğimizde; SREBP -1c seviyesindeki azalmanın en çok olduğu grup egzersiz + krom histidinat + biotin takviyeli grup olduğu gözlemlenirken ($p < 0.05$); SREBP seviyesinin en yüksek olduğu grubun kontrol grubu olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Bu sonuç bize egzersiz uygulaması ile beraber yapılan takviyelerin SREBP seviyesini önemli derecede etkilediğini göstermektedir ($p < 0.05$).

Santos ve diğ. (2019) 'nin ratlar üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada kuvvet antrenmanının, karaciğerdeki glikojen ve lipid birikimin azalttığını göstermiştir. Hepatositlerde depolanan yağ asidinin (FA) bu azalması, SREBP gibi lipojenezlere bağlı proteinlerin azaltılması ile ilgili olduğunu tespit etmiştir.

Sertie ve diğ. (2019) 'nin ratlar üzerinde yapmış olduğu bir başka çalışmada egzersiz grubunun kontrol grubuna göre sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (SREBP - 1c), Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama (PPAR γ) ve Perilipin A mRNA ifadelerinin S (Kontrol) grubundan daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışma sonucumuzda da kontrol grubuna göre sadece egzersiz uygulanan grupların ve egzersiz + krom histidinat + biotin takviyesi yapılan grubun değerlerinde farklılık olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla bu çalışma sonucu da bizim çalışma sonucumuzu desteklemektedir.

Yapılmış olan başka bir araştırmada; Musial ve diğ. (2019) gebeliğin tetiklediği obez dişi farelere haftada 5 gün gebeliğin 17. haftalarından 17 gün sonrasına kadar 20 dakikalık koşu bandı egzersizi uygulamışlardır. Uyguladıkları bu program sonucunda egzersizin karaciğer, iskelet kası ve sedanter obez gebelerin beyaz adipoz dokusunda lipid metabolizmasında etkili bazı gen (SREBP-1c) düzeylerinde önemli değişikliklere sebep olduğunu vurgulamışlardır.

Bu alanda yapılmış diğer bir araştırmada Zheng ve diğ. (2019) ratlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada egzersiz uygulamasının yağ asidi sentezi ile ilişkili genlerin (SREBP-1c) etki gösterdiğini belirlemişlerdir. Başka bir çalışmada; Walhin ve diğ. (2016) 24 kilolu sedanter erkek ve menopoza girmiş 14 kadın üzerinde yapmış oldukları araştırmada; egzersiz uyguladıkları bireylerin SREBP-1c ve FAS (yağ asidi sentazı) düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğunu belirlemişlerdir ($p < 0.05$).

Sonuç olarak; egzersiz uygulaması ile kron histidinat ve biotin takviyesinin ayrı ayrı kullanıldıklarında lipid metobolizması üzerinde pozitif etki gösterebileceğini; egzersizle birlikte kullanıldığında lipid metabolizması üzerinde etkili genler üzerine etki göstererek lipid metabolizmasında etkili genler (ACLY, FAS, LXR α , Ppar – α , PGC-1 α ve SREBP-1c) üzerinde yağ birikimini önleyici etkisi olacağını söyleyebiliriz.

Hem obezitenin çözümünde hem toplum sağlığının sağlanması ve sporcu performansının artırılmasında egzersiz ile birlikte biotin + krom histidinat takviyesinin yağ metabolizmasına etki göstererek performansı arttırıcı farmakolojik bir ajan olabilir.. Egzersiz, biotin ve krom histidinatin etki metabolizmasını tama olarak belirleyebilmek için alanda konu ile farklı egzersiz uygulamaları ile farklı araştırma grupları dizayn edilerek incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

- Adam, B., Ardiçoğlu, Y. (2002). *Klinik Biyokimya Analiz Metotları*: 1. Baskı: Atlas Kitapçılık
- Adam, B., Yiğitoğlu, R., Göker, Z. (1990). *Biyokimya & Klinik Biyokimya UTS Serisi*. 2. Baskı: Atlas Kitapçılık
- Ahmed W, Ziouzenkova O, Brown J, Devchand P, Francis S, Kadakıam. (2007). PPARs and their metabolic modulation: new mechanisms for transcription Regulation. *J. Intern. Med.*, 262: 184-189.
- Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA. (2004). Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidinat complexes by humans. *Biol Trace Elem Res* 101: 211-218.
- Anderson, R.A. (1987). *Trace elements in human and animal nutrition*. 1,5 th Ed, Orlando: Academic Press, 225-244.
- Anderson, R.A., Polansky, M.M., Bryden, N.A., 2004, Stability and Absorption of Chromium and Absorption of Chromium Histidinat Complexes by Humans, *Biological Trace Element Research*, 101, 211-218
- Applegate Dr.L. ve Özpınar H. (2011). ‘‘ Beslenme ve Diyet’’ Medikal Yayıncılık İstanbul.
- Astrand, P-O. & Rodahl, K. (1986). *Textbook Of Work Physiology*, 3rd Edition. New York: Mc-Graw – Hill.
- Atabek, H. Özdemir Ç. (2010). C Vitamini İlavesinin Egzersiz Performansına ve Kas Hasarına Etkisi. *CBÜ Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*,5 (20-69.), 6
- Attentburrow MJ, Odantis J, Murray J. (2002). Chromium treatment decreases the sensitivity of 5 - HT2A receptors. *Psychopharmacology (berl)*, 159 (4): 432-436.
- Aydoğan, H. Y., Kurt, Ö., Kurnaz, Ö., Teker, B. A., & Küçüküseyin, Ö. (2013). Koroner kalp hastalığında peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) izoformları. *Turkish Journal of Biochemistry/Turk Biyokimya Dergisi*, 38 (4).
- Barres, R., Yan, J., Egan, B., Treebak, J. T., Rasmussen, M., Fritz, T., ... & Zierath, J. R. (2012). Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell metabolism*, 15 (3), 405-411.

- Başkal, N. (2005). *Lipit Metabolizması Bozuklukları*. In Erdoğan G (ed). Koloğlu Endokrinoloji, Temel ve Klinik, 2nd ed. Ankara, MN Medikal&Nobel, 755 – 773.
- Becquer, T., Quantin, C., Sicot, M., Boudot, J.P., (2003). Chromium availability in ultramafic soils from New Caledonia. *The Science of the Total Environment* 301, 251-261.
- Boonsong T, Norton L, Chokkalingam K, Jewell K, Macdonald I, Bennett A, Tsintzas K. (2007). Effect of exercise and insulin on SREBP-1c expression in human skeletal muscle: potential roles for the ERK1/2 and Akt signalling pathways. *Biochemical Society Transactions Nov;35 (Pt 5):* 1310-1.
- Calvo, J. A., Daniels, T. G., Wang, X., Paul, A., Lin, J., Spiegelman, B. M., ... & Rangwala, S. M. (2008). Muscle-specific expression of PPAR γ coactivator-1 α improves exercise performance and increases peak oxygen uptake. *Journal of applied physiology*, 104 (5), 1304-1312.
- Carter, J.E.L., Heath, B.H. (1990). *Somatotyping-Development and Application*, Cambridge University Press.
- Champe, P.C, Harvey R.A. (1997). *Lippincott's Illustrated Reviews serisinden Biyokimya*. 2. Baskı. Çeviri ed: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri,
- Chen, S., Li, Y., Li, S., & Yu, C. (2008). A Val227Ala substitution in the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR alpha) gene associated with non-alcoholic fatty liver disease and decreased waist circumference and waist-to-hip ratio. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 23 (9), 1415-1418.
- Clarkson, P.M. (1997). Effects of exercise on chromium levels. *Is supplementation required Jun;23 (6):*341-9.
- Cooperman JM, Lopez R. (2002). The role of histidine in the anemia of folate deficiency. *Exp Biol Med (Maywood)* 227: 998-1000.
- Corsetto, PA, Montorfano, G., Klersy, C., Massimino, L., Infantino, V., Iannello, G., ... & Rizzo, AM (2019). Sarkopenik Yaşlı Hastalarda Yağ Asit Profili ve Antioksidan Durum Parmak İzi: Diyet ve Egzersizin Rolü. *Besinler* , 11 (11), 2569.
- Curtin JF, Cotter TG. (2003). Live and let die: regulatory mechanism in Fas mediated apoptosis. *Cell Signal* 15:983-92.
- Çakmakçı E, Pulus A. (2008). Milli takım kamp döneminin bayan taekwondocularda bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkileri, *Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilim Dergisi* 10 (1):39- 47.
- Çınar, V. (2011) *Sporcu ve Sedanterlerde Ağırlık Antrenmanları ile Çinko Takviyesinin Bazı Fiziksel ve Hematolojik Parametrelere Etkisi*. Elazığ: Fırat Üniversitesi

- Doolan P.D, Harper H.A, Hutchin M.E. (1955). Shreeve WW. Renal clearance of eighteen individual amino acids in human subjects. *J Clin Invest* 34: 1247-1255.
- Dos Santos, G. F., Veras, A. S. C., de Freitas, M. C., McCabe, J., Seraphim, P. M., & Teixeira, G. R. (2019). Strength training reduces lipid accumulation in liver of obese Wistar rats. *Life sciences*, 235, 116834.
- Ducluzeau, P. H., Perretti, N., Laville, M., Andreelli, F., Vega, N., Riou, J. P., & Vidal, H. (2001). Regulation by insulin of gene expression in human skeletal muscle and adipose tissue: evidence for specific defects in type 2 diabetes. *Diabetes*, 50 (5), 1134-1142.
- Erkan, N. (1998). *Yaşam Boyu Spor*, Bağırhan Yayımevi, Ankara.
- Feng, X. Zhang, L., Xu, S., & Shen, A. Z. (2019). ATP-citrate lyase (ACLY) in lipid metabolism and atherosclerosis: An updated review. *Progress in lipid research* 1276-1291.
- Fernández-López, J. A., Remesar, X., Foz, M., & Alemany, M. (2002). Pharmacological approaches for the treatment of obesity. *Drugs*, 62 (6), 915-944.
- Ferre, P., & Foufelle, F. (2007). SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Hormone Research in Paediatrics*, 68 (2), 72-82.
- Granchi C. (2018). ATP citrate lyase (ACLY) inhibitors: An anti-cancer strategy at the crossroads of glucose and lipid metabolism. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1276-1291.
- Griffiths, M. A., Baker, D. H., Novakofski, J. E., & Ji, L. L. (1993). Effects of exercise training on diet-induced lipogenic enzymes and body composition in rats. *Journal of the American College of Nutrition*, 12 (2), 155-161.
- Griffiths, M. A., Baker, D. H., Yu, X. X., Novakofski, J., Oscai, L., & Ji, L. L. (1995). Effects of acute exercise on hepatic lipogenic enzymes in fasted and refed rats. *Journal of Applied Physiology*, 79 (3), 879-885.
- Guillet-Deniau, I., Mieulet, V., Le Lay, S., Achouri, Y., Carré, D., Girard, J., & Ferré, P. (2002). Sterol regulatory element binding protein-1c expression and action in rat muscles: insulin-like effects on the control of glycolytic and lipogenic enzymes and UCP3 gene expression. *Diabetes*, 51 (6), 1722-1728.
- Güneral, F. (1985). Eser elementler. *Katkı Dergisi*, 6 (3): 249-250.
- Gürsoy, R., & Dane, Ş. (2002). Beslenme ve Besinsel Ergojenikler Iı: Vitaminler ve Mineraller/Noutrions and Noutrionals Ergojenics. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 4 (1).
- Hajighasem, A., Farzanegi, P., Mazaheri, Z., Naghizadeh, M., & Salehi, G. (2018). Effects of resveratrol, exercises and their combination on Farnesoid X receptor, Liver X receptor and Sirtuin 1 gene expression and apoptosis in the liver of elderly rats with nonalcoholic fatty liver. *PeerJ*, 6, e5522.

- Halliday, K. R., Fenoglio-Preiser, C., & Sillerud, L. O. (1988). Differentiation of human tumors from nonmalignant tissue by natural-abundance ^{13}C NMR spectroscopy. *Magnetic resonance in medicine*, 7 (4), 384-411.
- Hanai, J. I., Doro, N., Sasaki, A. T., Kobayashi, S., Cantley, L. C., Seth, P., & Sukhatme, V. P. (2012). Inhibition of lung cancer growth: ATP citrate lyase knockdown and statin treatment leads to dual blockade of mitogen-activated protein Kinase (MAPK) and Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/AKT pathways. *Journal of cellular physiology*, 227 (4), 1709-1720.
- Hong, C., & Tontonoz, P. (2014). Liver X receptors in lipid metabolism: opportunities for drug discovery. *Nature reviews Drug discovery*, 13 (6), 433-444.
- Hopkins LL, Jr and Schwarz K, (1964). Chromium binding to serum proteins, specifically siderophilin. *Biochim. Biophys. Acta.*, 28: 70-79.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/47/> (Erişim Tarihi: 04.05.2019)
- Huang, T. Y., Zheng, D., Houmard, J. A., Brault, J. J., Hickner, R. C., & Cortright, R. N. (2017). Overexpression of PGC-1 α increases peroxisomal activity and mitochondrial fatty acid oxidation in human primary myotubes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 312 (4), E253-E263.
- İşleyen G. (2018). *Sedanter Erkeklerde Aerobik Egzersizin Solunum Fonksiyonları ve Aerobik Kapasite Üzerine Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı.
- Janowski, B. A., Willy, P. J., Devi, T. R., Falck, J. R., & Mangelsdorf, D. J. (1996). An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR α . *Nature*, 383 (6602), 728.
- Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. (2006). Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway. *Ann N Y Acad Sci*. 1067:425-35.
- Joseph, S. B., McKilligin, E., Pei, L., Watson, M. A., Collins, A. R., Laffitte, B. A., ... & Tran, J. (2002). Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99 (11), 7604-7609.
- Jurimae J, Jurimae T. (2005). Leptin responses to short term exercise in college level male rowers. *Br J Sports Med*. 39, 6-9.
- Kalaki-Jouybari, F., Shanaki, M., Delfan, M., Gorgani-Firouzjae, S., & Khakdan, S. (2018). High-intensity interval training (HIIT) alleviated NAFLD feature via miR-122 induction in liver of high-fat high-fructose diet induced diabetic rats. *Archives of physiology and biochemistry*, 1-8.
- Kazeminasab, F., Marandi, M., Ghaedi, K., Esfarjani, F., & Moshtaghian, J. (2017). Effects of a 4-week aerobic exercise on lipid profile and expression of LXR α in rat liver. *Cell Journal (Yakhteh)*, 19 (1), 45.

- Kota, B. P., Huang, T. H. W., & Roufogalis, B. D. (2005). An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacological research*, 51 (2), 85-94.
- Laemmli, U. T.-6. (1970.). Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage . *T4, Nature*, 227, 680-685.
- Liu, C., Ma, J., Sun, J., Cheng, C., Feng, Z., Jiang, H., & Yang, W. (2017). Flavonoid-rich extract of *Paulownia fortunei* flowers attenuates diet-induced hyperlipidemia, hepatic steatosis and insulin resistance in obesity mice by AMPK pathway. *Nutrients*, 9 (9), 959.
- Lu, Y., Xi, W., Ding, X., Fan, S., Zhang, Y., Jiang, D., ... & Zhou, Z. (2013). Citrange fruit extracts alleviate obesity-associated metabolic disorder in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mouse. *International journal of molecular sciences*, 14 (12), 23736-23750.
- McMahon, R.J.2002 - Ramanathan, S.,Pooyan, S., Stein, S., Prasad, P.D., Wang, J., Leibowitz, M.J., Ganapathy, V., Sinko, P.J 2001
- Mehmetoğlu, İ. (2004). *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. Yelken Basım Dağıtım, 3. Baskı, Konya.
- Mertz, W. (1993). Chromium in human nutrition:A review. *J Nutr* 123, 626-633.
- Mertz, W., Anderson, R. A., Wolf, W. R., & Roginski, E. E. (1978). Progress of chromium nutrition research. In Trace Element Metabolism in Man and Animals-3. *Proceedings of the 3rd International Symposium Freising-Weihenstephen*, Tech. Univ. München. W. Germany 272-278.
- Michael T., Murray, N. D., (2011). ‘‘Encyclopedia of Nutrition Supplements’’ California, pg:111-112
- Moon, H. Y., Song, P., Choi, C. S., Ryu, S. H., & Suh, P. G. (2013). Involvement of exercise-induced macrophage migration inhibitory factor in the prevention of fatty liver disease. *The Journal of endocrinology*, 218 (3), 339.
- Morillas-Ruiz JM., Villegas Garcia JA., Lo’pez FJ., Vidal -Guevara ML. Zafrilla P. (2006). Effects of polyphenolic antioxidants on exercise induced oxidative stress. *Clin Nutr*.25:444-453.
- Musial, B., Fernandez-Twinn, D. S., Duque-Guimaraes, D., Carr, S. K., Fowden, A. L., Ozanne, S. E., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2019). Exercise alters the molecular pathways of insulin signaling and lipid handling in maternal tissues of obese pregnant mice. *Physiological reports*, 7 (16), e14202.
- N. D., Bell, K. S., Furler, S. M., Camilleri, S., Saha, A. K., Ruderman, N. B. & Kraegen, E. W. (1997). Diet-induced muscle insulin resistance in rats is ameliorated by acute dietary lipid withdrawal or a single bout of exercise: parallel relationship between insulin stimulation of glucose uptake and suppression of long-chain fatty acyl-CoA. *Diabetes*, 46 (12), 2022-2028.

- Navarro A, Gomez C, López-Cepero JM, Boveris A. (2004). Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 286:505-11.
- Onat, T., Emerk K., Sözmen, E. (2002). *İnsan Biyokimyası*. Palme Yayınları, Ankara.
- Özer, K. (2001). *Fiziksel Uygunluk*, 1. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara
- Öztuna F. (2004). Sigaranın hücrenel etkileri. *Akciğer Arşivi*, 2004, 2: 111-116.
- Packer L. (2010). Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *Journal of Sports Sciences*, 15: 353-363.
- Palmer FM, Nieman DC, Henson DA, Mcanulty SR, Mcanulty L, Swick, NS, Utter AC, Vinci DM, Marrowet JD. (2003). Influence of vitamin C supplementation on oxidative and salivary iga changes following an ultramarathon. *European Journal of Applied Physiology*, 89: 100-107.
- Pehlivan A. (2016). ‘‘Sporda Beslenme’’ Ergün Yayınevi 3. Baskı İstanbul, pg:120-135
- Prof. Dr. Gülgün Ersoy Dr. Dyt. Aylin Hasbay Büyükkaragöz ‘‘Sporcu Beslenmesi’’ Sağlık Bakanlığı- 2012 Ankara
- Rahmati-Ahmadabad, S., Shirvani, H., Ghanbari-Niaki, A., & Rostamkhani, F. (2018). The effects of high-intensity interval training on reverse cholesterol transport elements: A way of cardiovascular protection against atherosclerosis. *Life sciences*, 209, 377-382.
- Ross JA, Pearson A, Levy Y, Cardel B, Handschin C, Ochala J (2017). Exploring the role of PGC-1alpha in defining nuclear organisation in skeletal muscle fibres. *J Cell Physiol* 232:1270–1274
- Sahin N, Sahin K, Onderci M, et al (2005). Chromium picolinate, rather than biotin, alleviates performance and metabolic parameters in heat-stressed quail. . *Brit Poul Sci* , 46: 457-463.
- Sahin, K., Orhan, C., Tuzcu, M., Sahin, N., Erten, F., & Juturu, V. (2018). Capsaicinoids improve consequences of physical activity. *Toxicology reports*, 5, 598-607.
- Santos, M. H. H., Higuchi, M. D. L., Tucci, P. J., Garavelo, S. M., Reis, M. M., Antonio, E. L., ... & Maranhão, R. C. (2016). Previous exercise training increases levels of PPAR- α in long-term post-myocardial infarction in rats, which is correlated with better inflammatory response. *Clinics*, 71 (3), 163-168.
- Santos, M. H. H., Higuchi, M. D. L., Tucci, P. J., Garavelo, S. M., Reis, M. M., Antonio, E. L., ... & Maranhão, R. C. (2016). Previous exercise training increases levels of PPAR- α in long-term post-myocardial infarction in rats, which is correlated with better inflammatory response. *Clinics*, 71 (3), 163-168.

- Sarı, M. A. (2017). Egzersiz uygulanan ratlarda krom pikolinat takviyesinin glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkisi. *Yükseklisans Tezi*.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, (2007). Triglycerides and the risk of coronary heart disease 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation* 115: 450-458.
- Schulman, I. G. (2017). Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation. *FEBS letters*, 591 (19), 2978-2991.
- Sertie, R. A., Curi, R., Oliveira, A. C., Andreotti, S., Caminhotto, R. O., de Lima, T. M., ... & Lima, F. B. (2019). The mechanisms involved in the increased adiposity induced by interruption of regular physical exercise practice. *Life sciences*, 222, 103-111.
- Sghaier R, Zarrouk A, Nury T, Badreddine I, O'Brien N , Mackrill JJ, Vejux A, Samadi M, Nasser B, Caccia C, Leoni V, Moreau T, Cherkaoui-Malki M, Salhedine Masmoudi A, Lizard. G. (2019). Biotin attenuation of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, lipid metabolism alteration and 7 β -hydroxycholesterol-induced cell death in 158N murine oligodendrocytes. *Free radical research* 53 (5):535-561.
- Shimomura, I., Shimano, H., Horton, J. D., Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (1997). Differential expression of exons 1a and 1c in mRNAs for sterol regulatory element binding protein-1 in human and mouse organs and cultured cells. *The Journal of clinical investigation*, 99 (5), 838-845.
- Silva EM, Souza JNS, Rogez H, Rees JF, Larondelle Y. (2006). Antioxidant activities and polyphenolic contents of fifteen selected plant species from the Amazonian region. *Food Chemistry*. 101 (3):1012-1018.
- Silveira, L. S., Pimentel, G. D., Souza, C. O., Biondo, L. A., Teixeira, A. A. S., Lima, E. A., ... & Lira, F. S. (2017). Effect of an acute moderate-exercise session on metabolic and inflammatory profile of PPAR- α knockout mice. *Cell biochemistry and function*, 35 (8), 510-517.
- Sönmez, D. (2011). Krom, Nikel ve Krom-Nikel Etkileşimlerinin Triticum Aestivum L. Cv. Basribey-95 ve Guadalupe'nin Çimlenme Ve Erken Fide Gelişimine Etkileri (Yüksek Lisans Tezi) Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- Spierings DC, de Vries EG, Vellenga E. et al: Tissue distribution of the death ligand TRAIL and its receptors. *J Histochem Cytochem* 52 (6): 821-831; 2004.
- Supruniuk, E., Mikłosz, A., & Chabowski, A. (2017). The implication of PGC-1 α on fatty acid transport across plasma and mitochondrial membranes in the insulin sensitive tissues. *Frontiers in physiology*, 8, 923.
- Sweetman L, Nyhan WL. (1986). Inheritable biotin-treatable disorders and associated phenomena. *Annu Rev Nutr*. 317-43.

- Szutowicz, A., Kwiatkowski, J. A., & Angielski, S. (1979). Lipogenetic and glycolytic enzyme activities in carcinoma and nonmalignant diseases of the human breast. *British journal of cancer*, 39 (6), 681.
- T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, (2010). http://www.beslenme.saglik.gov.tr/content/files/home/turkiye_obeziye_sismanlik_ile_mucadele_ve_kontrol_programi_2010_2014.pdf Erişim Tarihi: 02.05.2018.
- Tayar M., Korkmaz, N.H. (2011). ‘‘Beslenme Sağlıklı Yaşam’’ 2. Baskı Aralık, Nobel Yayınevi, Ankara.
- Tietz, NW. (1986). *Textbook of Clinical Chemeistry*, WB Souders Company pp:829-895,
- Tipton, C. M., & American College of Sports Medicine. (2006). *ACSM's advanced exercise physiology*. Lippincott Williams & Wilkins..
- Tosun K.A. (2003). *Sağlıklı Genç Kadınlarda Ağırlıklı ve Ağırlıksız Tek Aerobik Egzersiz Seansının Kemik Döngüsü Üzerine Etkisi*, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara.
- Trauth, B. C., Klas, C., Peters, A. M., Matzku, S., Moller, P., Falk, W., & Krammer, P. H. (1989). Monoclonal antibody-mediated tumor regression by induction of apoptosis. *Science*, 245 (4915), 301-305.
- Tuzcu M, S. N. (2010). The effects of selenium supplementation on the spontaneously occurring fibroid tumors of oviduct, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels, and heat shock protein 70 response in Japanese quail. *Nutr Cancer*, 62: 495-500
- URL-1 <<https://www.lafsozluk.com> >, erişim tarihi 27.11.2019
- URL-2 <<https://pt.slideshare.net> >, erişim tarihi 28.11.2019
- URL-3 <<http://thescienceexperts.com> >, erişim tarihi 28.11.2019
- URL-4 <<http://www.piramithaber.com> >, erişim tarihi 29.11.2019
- URL-5 <<https://docplayer.biz.tr>>, erişim tarihi 02.12.2019
- URL-6 <<https://www.cell.com> >, erişim tarihi 06.12.2019
- URL-7 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/47>>, erişim tarihi 11.11.2019
- URL-8 <<https://www.researchgate.net> >, erişim tarihi 08.12.2019
- URL-9 <<https://www.semanticscholar.org> >, erişim tarihi 11.12.2019
- Uzun, M. (2016). Kardiyovasküler Sistem ve Egzersiz. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 7 (Sup 2), 48-53.

- Venkateswaran, A., Laffitte, B. A., Joseph, S. B., Mak, P. A., Wilpitz, D. C., Edwards, P. A., & Tontonoz, P. (2000). Control of cellular cholesterol efflux by the nuclear oxysterol receptor LXR α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97 (22), 12097-12102.
- Wang, N., Liu, Y., Ma, Y., & Wen, D. (2017). High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. *Life sciences*, 191, 122-131.
- Wang, X., Sato, R., Brown, M. S., Hua, X., & Goldstein, J. L. (1994). SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis. *Cell*, 77 (1), 53-62.
- Willy, P. J., Umesono, K., Ong, E. S., Evans, R. M., Heyman, R. A., & Mangelsdorf, D. J. (1995). LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes & development*, 9 (9), 1033-1045.
- Wolf B, Grier RE, Secor McVoy JR, Heard GS. (1985). Biotinidase deficiency: a novel vitamin recycling defect. *J Inherited Metab Dis* 8: 53-8.
- Wolf B. (2001). *Disorders of biotin metabolism*. In: Scriver C, William S, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill Professional, 395-362.
- Xu, H. E., Lambert, M. H., Montana, V. G., Parks, D. J., Blanchard, S. G., Brown, P. J., ... & Kliewer, S. A. (1999). Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Molecular cell*, 3 (3), 397-403.
- Yahagi, N., Shimano, H., Hasegawa, K., Ohashi, K., Matsuzaka, T., Najima, Y., ... & Iizuka, Y. (2005). Co-ordinate activation of lipogenic enzymes in hepatocellular carcinoma. *European Journal of Cancer*, 41 (9), 1316-1322.
- Yıldırım A, Şahin YN, Süleyman H. (2006). Sıçan eritrosit ve mide dokusunda oksidatif stres parametreleri üzerine adrenalectominin etkisi. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 38: 19-23
- Zhang, C., Wang, Q., Liu, S., Ding, X., Wang, S., & Wang, H. (2018). Influence of aerobic exercise on oxidative stress and PPAR α in myocardium in metabolic syndrome rats. *Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research*, 47 (5), 789-797.
- Zheng, W., Rogoschin, J., Niehoff, A., Oden, K., Kulling, S. E., Xie, M., & Diel, P. (2018). Combinatory effects of phytoestrogens and exercise on body fat mass and lipid metabolism in ovariectomized female rats. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 178, 73-81.
- Zheng, W., Rogoschin, J., Niehoff, A., Oden, K., Kulling, S. E., Xie, M., & Diel, P. (2018). Combinatory effects of phytoestrogens and exercise on body fat mass and lipid metabolism in ovariectomized female rats. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 178, 73-81.

Zorba E. (2001). *Fiziksel Uygunluk*. Gazi Kitabevi 2.Baskı Muğla.

Zorba, E. (2008). Yaşam ve egzersiz, *Gazi Haber Dergisi*, 44-47.



EKLER

Ek 1: Etik kurul onayı



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

ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No	Protokol No	Proje Yürütücüsü
30.05.2018	2018/09	108	2018/33	Prof. Dr. Vedat ÇINAR

“Treadmil egzersizi uygulanan ratlarda biotin ve krom histidin takviyesinin lipid metabolizması üzerinde etkili genler ile ilişkisi” başlıklı araştırma projenizde daha önceden onay aldığımız 2014/19 protokol nolu projede kullanılan *56 Adet Sprague-Dawley Rat* tan alınan dokuların kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacılara ait bu çalışmanın “Firat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi” hükümleri yönünden uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

1. Prof. Dr. Vedat ÇINAR
2. Dr. Öğr. Üyesi Sevda BAĞIR
3. Arş. Gör. Mine TURĞUT
4. Dr. Öğr. Üyesi Mehmet TUZCU
5. Doç. Dr. Cemal ORHAN
6. Doç. Dr. Ragıp PALA
7. Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN
8. Prof. Dr. Kazım ŞAHİN

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

ÖZGEÇMİŞ

Mine TURĞUT, 11.09.1990 yılında Elazığ'da doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini Elazığ/Merkez'de tamamladı. Lisans eğitimini; 2008-2012 yıllarında Fırat Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Beden Eğitimi Öğretmenliği bölümünde, yüksek lisans eğitimini; 2016 yılında Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalında tamamladı. Doktora eğitimini ise, bu tez çalışması ile Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Eğitimi Anabilim Dalında tamamladı. Akademik hayatına 11.12.2014 tarihinde, Bartın Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu'nda Araştırma Görevlisi olarak başladı ve halen devam etmektedir.

E-mail: minetrgt@gmail.com