



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**AKUT TÜKENME EGZERSİZİ YAPTIRILAN FARELERDE
ANTOSİYANİNİN MİYOSİT ARTTIRICI FAKTÖR VE ENERJİ
DÜZENLEYİCİLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

SERDAR ÇELİK

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**Şanlıurfa
2025**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**AKUT TÜKENME EGZERSİZİ YAPTIRILAN FARELERDE
ANTOSİYANİNİN MİYOSİT ARTTIRICI FAKTÖR VE ENERJİ
DÜZENLEYİCİLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

SERDAR ÇELİK

**FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi SEYHAN TAŞKIN**

**Şanlıurfa
2025**

TEŞEKKÜR

Bu tezin tamamlanmasında bana rehberlik eden ve destekleyen herkese içtenlikle teşekkür etmek isterim.

Öncelikle, değerli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Seyhan TAŞKIN' a her zaman nazik ve sabırlı yaklaşımıyla beni yönlendirdiği, ilham verici tavsiyeleri ve kıymetli katkıları için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Bana bu süreç boyunca gösterdiği güven ve desteği asla unutmayacağım.

Ayrıca, Fizyoloji Ana Bilim Dalındaki tüm hocalarıma, Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK'a, Prof. Dr. Mehmet İRİADAM'a, Prof.Dr. Mustafa ZERİN'e, Prof. Dr. Hakim ÇELİK'e, Doç. Dr. Abdullah TAŞKIN'a araŐtırmalarımın her aşamasında sağladıkları rehberlik ve fikirler için teşekkür ederim. Gerek teorik bilgileriyle, gerekse pratik önerileriyle benim gelişimime katkı sağlayan herkese minnettarım.

Bu süreçte beni motive eden, moral veren ve tüm zorluklarla başa çıkmamda yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma da teşekkür ederim. Özellikle eşim Reyhan Sıla, kızım Fergül Azra, oğlum Mustafa Mirza'ya sürekli destekleyici tutumları ve anlayışları için teşekkür etmek isterim.

Bu tez çalışmasını TÜBİTAK Araştırma Destek Programları Başkanlığı 1002 Hızlı Destek Programı 223S229 nolu proje ile destekleyen TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Herkese teşekkürlerimi sunarım.

Serdar ÇELİK

2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	2
2.1. Antosiyaninler	2
2.1.1. Antosiyaninlerin kimyasal yapısı	2
2.1.2. Antosiyaninlerin fonksiyonları	2
2.1.3. Antosiyaninlerin antioksidan etkileri	3
2.1.4. Antosiyaninlerin sağlık üzerine etkileri	3
2.2. Kas Dokusu	4
2.2.1. İskelet kasında enerji metabolizması ve egzersizin rolü	5
2.2.2. Egzersiz ve kas adaptasyonu	5
2.2.3. Egzersiz ve kas sağlığı: Uygulamalı perspektifler	6
2.3. Antosiyaninlerin Kas Hücrelerinde Etkileri	6
2.3.1. Antosiyaninlerin kas yorgunluğu ve egzersiz performansı üzerindeki etkileri	8
2.3.2. Antosiyaninlerin enerji metabolizmasındaki rolü	9
2.3.3. Kas hipertrofisi ve atrofisi üzerindeki etkileri	11
2.3.4. Antosiyaninlerin oksidatif stres ve enflamasyon üzerindeki etkileri	12
2.3.5. Antosiyaninlerin kas hormonlarıyla etkileşimi	14
2.4. Hayvan Modelleri ve İnsan Çalışmaları	15
2.5. Miyosit Arttırıcı Faktör 2 (MEF2)	18
2.6. Egzersizde Enerji Metabolizması Glikoz ve Laktat Döngüsü	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Deney Hayvanları	23
3.2. Siyanidin-3-glukozit (Cy3G) Takviyesi	23
3.3. Egzersiz Uygulaması	24
3.4. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması ve Saklanması	24
3.5. Biyokimyasal Analizler	24
3.5.1. MEF2, MCT1 ve PDH düzeylerinin ölçülmesi	25
3.6. İstatistiksel Analizler	27
4. BULGULAR	28
4.1. Tükenme egzersizi bulguları	28
4.2. Serum ve kas dokularındaki biyokimyasal analiz bulguları	29
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	37
7. ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	47

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AKUT TÜKENME EGZERSİZİ YAPTIRILAN FARELERDE ANTOSİYANİNİN MİYOSİT ARTTIRICI FAKTÖR VE ENERJİ DÜZENLEYİCİLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

SERDAR ÇELİK

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

Tez Danışman: Dr. Öğr. Üyesi SEYHAN TAŞKIN
Yıl: 2025, Sayfa : 51

İskelet kası, enerji metabolizması, hareketin düzenlenmesi ve kas hipertrofinin sağlanmasında merkezi bir rol oynar. Kas bütünlüğünün ve işlevselliğinin sürdürülmesi fiziksel performans ve metabolik sağlık açısından kritik öneme sahiptir. Araştırmalar, kas hipertrofinin bu süreçle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Farklı egzersiz türlerinin kas hipertrofini indüklemesindeki etkinliği uzun süredir araştırma konusu olsa da, akut tükenme egzersizinin bu süreçteki rolü ve egzersize adaptasyon mekanizmaları hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Egzersizle birlikte alınan antioksidan ve düzenleyici özelliklere sahip takviyelerin, adaptasyon sürecini hızlandırarak kas hipertrofini destekleyebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, akut tükenme egzersizinin biyoenerjetik yollar üzerindeki etkileri ve egzersizle birlikte siyanidin-3-glukozit (Cy3G) takviyesinin kas hipertrofi ile enerji metabolizması adaptasyonlarına olası etkileri araştırıldı. Bu kapsamda 28 adet Balb/c fare; kontrol, Cy3G, egzersiz ve Cy3G+egzersiz olarak 4 gruba ayrıldı. Cy3G takviyesi alan gruplar 2 hafta boyunca oral olarak 5 mg/kg Cy3G ile beslendi. Egzersiz grubundaki farelere 2 haftalık alıştırma egzersizinin ardından koşu bandında akut tükenme egzersizi yaptırıldı. Deney gruplarının kas hipertrofi ve adaptasyon mekanizmalarına etkilerini değerlendirmek için MEF2, glukoz, laktat, MCT1, CK, LDH ve PDH enzim aktiviteleri analiz edildi. Sonuçlar, Cy3G takviyesinin egzersiz performansını anlamlı derecede arttırdığını göstermektedir. Cy3G, tükenme süresi ve katedilen mesafeyi uzatırken kas hipertrofini tetikleyerek MEF2 düzeylerini artırmış, aerobik enerji metabolizmasını güçlendirmiştir. Ayrıca kas içi laktat birikimini azaltarak laktat metabolizmasını düzenlediği ve dayanıklılığın artmasına katkı sağladığı bulundu. Cy3G'nin biyolojik işlevlerine yönelik mevcut bulgular, gelecekte sağlık ve beslenme stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir potansiyele işaret etmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Akut tükenme egzersizi, kas hipertrofi, siyanidin-3-glukozit, biyoenerjetik

ABSTRACT

MASTER THESIS

THE EFFECTS OF ANTHOCYANIN ON MYOCYTE ENHANCER FACTOR AND ENERGY REGULATORS IN MICE UNDERGOING ACUTE EXHAUSTIVE EXERCISE

SERDAR ÇELİK

HARRAN UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY

Thesis Supervisor: Assist. Prof. Dr. SEYHAN TAŞKIN

Year: 2025, Page : 51

Skeletal muscle plays a central role in energy metabolism, regulation of movement, and muscle hypertrophy. Maintaining muscle integrity and functionality is critical for physical performance and metabolic health. Studies show that muscle hypertrophy is closely related to this process. Although the effectiveness of different types of exercise in inducing muscle hypertrophy has long been a subject of research, information on the role of acute exhaustion exercise in this process and the mechanisms of adaptation to exercise is limited. It is thought that antioxidant and regulatory supplements taken with exercise may support muscle hypertrophy by accelerating the adaptation process. In this study, the effects of acute exhaustion exercise on bioenergetic pathways and the possible effects of cyanidin-3-glucoside (Cy3G) supplementation with exercise on muscle hypertrophy and energy metabolism adaptations were investigated. In this context, 28 Balb/c mice were divided into 4 groups as control, Cy3G, exercise and Cy3G+exercise. The groups receiving Cy3G supplementation were orally fed 5 mg/kg Cy3G for 2 weeks. The mice in the exercise group were subjected to acute exhaustion exercise on the treadmill after 2 weeks of acclimation exercise. To evaluate the effects of the experimental groups on muscle hypertrophy and adaptation mechanisms, MEF2, glucose, lactate, MCT1, CK, LDH and PDH enzyme activities were analyzed. The results show that Cy3G supplementation significantly improves exercise performance. Cy3G increased MEF2 levels by triggering muscle hypertrophy while prolonging exhaustion time and distance covered, and enhanced aerobic energy metabolism. It was also found to regulate lactate metabolism by reducing intramuscular lactate accumulation and contribute to increased endurance. The current findings on the biological functions of Cy3G indicate significant potential for the development of future health and nutrition strategies.

KEYWORDS: Acute exhaustive exercise, muscle hypertrophy, cyanidin-3-glucoside, bioenergetic

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Standartların hazırlanması	26
Şekil 3.2. ELISA testlerinin çalışma prosedürünün özeti	26
Şekil 4.1. Egzersiz ve Egzersiz+Cy3G gruplarının tükenme egzersizi süreleri ve katedilen mesafeleri	29

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Deney grupları	23
Çizelge 4.1. Egzersiz ve egzersiz+Cy3G gruplarının egzersiz süreleri ve katedilen mesafeleri	28
Çizelge 4.2. Serum örneklerindeki Glukoz, Laktat, LDH, PDH, MCT1, MEF2 ve CK düzeyleri	30
Çizelge 4.3. Deney gruplarının kas dokularındaki MEF2, PDH ve MCT1 düzeyleri	31

KISALTMALAR

- LDH : Laktat Dehidrogenaz
- AKT : Protein Kinaz B
- AMPK : AMP-activated Protein Kinase
- ATP : Adenozin Trifosfat
- BHA : Butil hidroksi anisol
- BHT : Butil hidroksi tolüen
- CAT : Katalaz
- COX : Siklooksijenaz
- Cy3G : Siyanidin-3-glukozit
- DOMS : Delayed Onset Muscle Soreness (Gecikmiş Kas Ağrısı)
- GH : Büyüme Hormonu
- GPx : Glutatyon peroksidaz
- HDAM : Hayvan Deneyi Uygulama ve Araştırma Merkezi
- HIIT : Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman
- IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
- IL-1 β : İnterlökin-1 Beta
- IL-6 : İnterlökin-6
- LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
- MAPK : Mitojen-aktivasyonlu Protein Kinaz
- MEF2 : Miyosit Arttırıcı Faktör 2
- mTOR : Mechanistic Target of Rapamycin
- mTORC1 : mTOR Kompleks 1
- NF- κ B : Nükleer faktör-Kappa B
- ROS : Reaktif oksijen türleri
- SOD : Süperoksit dismutaz
- TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

1. GİRİŞ

Antosiyaninler, flavonoid ailesine ait, bitkilerde yaygın olarak bulunan doğal bileşiklerdir. Genellikle kırmızı, mor ve mavi renkli meyve ve sebzelerde bulunan bu bileşikler, yalnızca görsel açıdan değil, aynı zamanda sağlık açısından da önemli faydalar sunmaktadır. İnsanlar, özellikle yaban mersini, kırmızı üzüm, mor tatlı patates ve kırmızı lahana gibi gıdalardan bu bileşenleri alır. Antosiyaninler, güçlü antioksidan özellikleri sayesinde vücuttaki serbest radikalleri nötralize ederek hücrel hasarı önlemeye yardımcı olabilir ve bununla birlikte inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi pek çok kronik hastalık riskini azaltma potansiyeline sahiptir.

Son yıllarda, antosiyaninlerin kas sağlığı üzerindeki etkileri giderek daha fazla araştırılmaktadır. Kaslar, vücutta enerji depolamak, hareketi sağlamak ve metabolik fonksiyonları düzenlemek gibi çok sayıda önemli işlevi yerine getirir. Kas dokusu, egzersiz ve fiziksel aktiviteye yanıt olarak çeşitli biyolojik süreçler aracılığıyla adaptasyonlar gösterir. Bu süreçler, kas hücrelerinin hipertrofisini ve atrofisini düzenleyen karmaşık moleküler yollarla yönetilmektedir. Antosiyaninlerin, egzersiz sonrası kas hasarını azaltma ve iyileşme süreçlerini hızlandırma gibi potansiyel faydaları, sporcularda ve yaşlı bireylerde performans artışı sağlama açısından önemlidir.

Antosiyaninler, kas dokusundaki enerji metabolizmasını da etkileyebilir. Kas hücrelerinde enerji üretimi, mitokondriyal fonksiyonlar ve glukoz metabolizması gibi süreçler, kas sağlığının korunmasında kritik rol oynar. Egzersiz sırasında artan oksidatif stres ve inflamasyon, kas dokusunun verimli çalışmasını engelleyebilir. Antosiyaninler, bu zararlı süreçleri modüle ederek kas hücrelerinin daha sağlıklı kalmasını sağlayabilir. Ayrıca, antosiyaninlerin kaslarda büyüme faktörleri ve hormonlar üzerindeki etkileri, kas gelişimi ve iyileşmesi için önemli bir etkiye sahip olabilir.

Bu çalışma, antosiyaninlerin kas dokusu üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır. Özellikle, akut egzersiz sonrası kasların enerji kullanımı, iyileşme süreçleri ve kas hipertrofisi üzerindeki etkileri ele alınacaktır. Antosiyaninlerin kas sağlığını destekleyen potansiyeli, sporcu beslenmesinde ve yaşa bağlı kas kaybının önlenmesinde kullanımını önemli kılmaktadır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Antosiyaninler

Antosiyaninler, insan gözüyle görülebilen en önemli pigment gruplarından biridir ve bitkilerde doğal olarak bulunan flavonoid sınıfı bileşiklerdir. İsimleri, Yunanca 'çiçek' anlamına gelen anthos ve 'koyu mavi' anlamına gelen kyanos kelimelerinden türetilmiştir (Arrigoni-Martelli ve Caso, 2001).

Doğada özellikle mavi yaban mersini, kırmızı üzüm, mor tatlı patates ve kırmızı lahana gibi parlak renkli meyve ve sebzelerde bolca bulunurlar. Beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak antosiyaninlerin günlük alımı bireyler arasında değişiklik göstermektedir (Hou, 2003). Antosiyaninler, tüketildikten sonra hızla emilir ve dolaşım sistemine dağılır; bu, onların biyoyararlanımının yüksek olduğunu göstermektedir (Arrigoni-Martelli ve Caso, 2001).

2.1.1. Antosiyaninlerin kimyasal yapısı

Antosiyaninler, kimyasal yapıları itibarıyla flavonoid sınıfına ait bileşiklerdir ve C15 iskeleti üzerine kuruludur. Bu yapı, bir kroman halkasına 2. pozisyonda bağlanan aromatik bir B halkası içerir. Temel yapı, hidrokillenmiş pozisyonlara bağlı bir veya daha fazla şeker molekülü ile karakterize edilir. Bu moleküller, fenil-2-benzopirilyum tuzlarının glikozit formları olup, bu haliyle antosiyanidinler olarak adlandırılır (Arrigoni-Martelli ve Caso, 2001).

Doğada yaygın olarak bulunan üç ana antosiyanidin türevidir: pelargonidin, siyanidin ve delphinidin. Bu türevler, bitkilere kırmızıdan maviye kadar geniş bir renk yelpazesi kazandırır. Örneğin, pembe, kırmızı ve turuncu renkler pelargonidin; kırmızı ve magenta renkler siyanidin; mor ve mavi tonlar ise delphinidin ile ilişkilidir. Antosiyaninlerin hidrofilik doğası, onları bitki hücrelerinin vakuollerinde yoğunlaşmaya uygun hale getirir. Ayrıca yapraklar, saplar, kökler ve tohumlar gibi farklı bitki dokularında da bulunabilirler. Özellikle sonbahar yapraklarında ve tropikal bitkilerin yapraklarının alt yüzeylerinde gözlemlenebilirler (Cooper-Driver, 2001).

2.1.2. Antosiyaninlerin fonksiyonları

Antosiyaninlerin bitkilerdeki en belirgin işlevi, bitki organlarına renk kazandırmalarıdır. Bu pigmentler, hayvanları cezbederek tozlaşma ve tohum dağılımı süreçlerinde önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, renk verme işlevlerinin ötesinde,

antosiyeninler çeşitli biyokimyasal ve ekolojik işlevlere sahiptir. Antioksidan özelliklerinin yanı sıra fitoaleksinler veya antibakteriyel ajanlar olarak da görev yapabilirler (Kong ve ark., 2003).

Bitkilerdeki rollerine ek olarak, antosiyeninler insan sağlığı açısından da dikkat çekicidir. Özellikle yaşa bağlı bilişsel gerileme ve nörodejeneratif hastalıklarla mücadelede olumlu etkiler sağlayabileceği rapor edilmiştir. Örneğin, antosiyenin içeren meyve ekstraktlarının nöral ve davranışsal parametrelerdeki yaşa bağlı bozulmaları tersine çevirdiği bulunmuştur (Joseph ve ark., 1999).

2.1.3. Antosiyeninlerin antioksidan etkileri

Antosiyeninler güçlü antioksidan özelliklere sahiptir ve bu etkileri kimyasal yapılarından kaynaklanır. Siyanidin gibi aglikonlar, glikozit formuna göre daha yüksek antioksidan aktivite gösterir. Bu, özellikle C3 pozisyonundaki şeker molekülü sayısının antioksidan etkinlikte belirleyici olduğunu göstermektedir. Şeker molekülü sayısının azalması, antioksidan aktivitenin artışına neden olur (Wang ve ark., 1999). Laboratuvar çalışmaları, antosiyeninlerin lipid peroksidasyonunu non-kompetitif bir şekilde inhibe ederek klasik antioksidanlar olan butil hidroksi anisol (BHA), butil hidroksi toluen (BHT) ve alfa tokoferolden daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle antosiyeninler, hem doğal bir renklendirici hem de biyolojik sistemlerde oksidatif stresi azaltıcı ajanlar olarak potansiyele sahiptir (Narayan ve ark., 1999). Antosiyeninlerin, özellikle siyanidin türevlerinin, DNA ile etkileşime girerek oksidatif hasara karşı koruyucu bir mekanizma geliştirdiği gösterilmiştir. Siyanidin-DNA kompleksleri, serbest radikal saldırılarına karşı hem DNA'yı hem de antosiyenini koruma yeteneğine sahiptir. Bu, antosiyeninlerin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini destekleyen önemli bir biyokimyasal mekanizmadır (Sarma ve Sharma, 1999).

2.1.4. Antosiyeninlerin sağlık üzerine etkileri

Antosiyeninler, yalnızca renk özellikleriyle değil, aynı zamanda sağlık üzerinde yarattıkları çok yönlü etkilerle de dikkat çekmektedir. Özellikle antioksidan, anti-inflamatuar, anti-kanserojen ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkileri bilimsel çalışmalarda geniş çapta incelenmiştir (Kong ve ark., 2003). Antosiyeninler, serbest radikalleri nötralize ederek ve lipid peroksidasyonunu önleyerek damar sağlığını destekler. Örneğin, kırmızı şarapta bulunan antosiyenik fraksiyonların düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiği, böylece kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı

belirtilmiştir. Bu etkiler, kırmızı şarap tüketimi ile kardiyovasküler sağlık arasındaki olumlu ilişkiyi açıklayabilir (Ghiselli ve ark., 1998). Hibiscus rosasinensis'in taç yapraklarından elde edilen antosiyaninlerin, karbon tetraklorür kaynaklı karaciğer hasarını önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bileşiklerin, hepatotoksisiteyi azalttığı ve serum aspartat ile alanin aminotransferaz aktivitelerinde anlamlı düşüş sağladığı rapor edilmiştir (Obi ve ark., 1998). Antosiyaninlerin nöroprotektif etkileri, özellikle yaşa bağlı bilişsel gerileme ve nörodejeneratif hastalıklara karşı incelenmiştir. Joseph ve ark., antosiyanin içeren meyve ekstraktlarının, nörolojik işlevlerde yaşa bağlı kayıpları geri çevirebildiğini belirtmiştir. Bu, antosiyaninlerin diyet takviyesi olarak bilişsel işlevi destekleyebileceğini düşündürmektedir (Joseph ve ark., 1999). Antosiyaninlerin antineoplastik etkileri, hücre döngüsü düzenlemesi ve apoptozis yoluyla kanser hücrelerinin büyümesini baskılayabileceklerini ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu bileşiklerin DNA'yı oksidatif hasara karşı koruma potansiyeli de önemli bir savunma mekanizması olarak değerlendirilmektedir (Sarma ve Sharma, 1999).

2.2. Kas Dokusu

Kas dokusu, hem hareket hem de metabolik işlevler açısından vücutta hayati bir rol oynar. İskelet kası, toplam vücut proteinlerinin %50-75'ini içerir ve tüm vücut protein dönüşümünün %30-50'sini sağlar. İnsan vücut ağırlığının yaklaşık %40'ını oluşturan bu doku, enerji metabolizmasında merkezi bir rol üstlenir (Frontera ve Ochala, 2015). İskelet kası, kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürme yeteneği sayesinde hareketin temelini oluşturur. Ayrıca bazal metabolizma, ısı üretimi, besin depolama ve oksijen tüketimi gibi metabolik işlevlerde de görev alır. Kaslar, amino asit rezervi oluşturarak diğer organlar için kritik substratlar sağlar ve açlık dönemlerinde kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesine katkıda bulunur (Wolfe, 2018; Trovato ve ark., 2016). İskelet kası, diğer kas türlerine kıyasla daha geniş bir enerji metabolizması kapasitesine ve fizyolojik plastisiteye sahiptir. Bu özellikler, hem egzersiz hem de patolojik durumlara yanıt verme kabiliyetini artırır (Wolfe, 2018).

İskelet kası, epimisyum adı verilen bağ doku tabakası ile çevrelenmiş kas liflerinden oluşur. Kas lifleri, çok çekirdekli ve post-mitotik hücrelerdir; bu, kas liflerinin doğrudan bölünmeyip mevcut hücrelerden türetildiği anlamına gelir. Bu süreçte, satellit hücreler önemli bir rol oynar. Satellit hücreler, kasın onarımında ve büyümesinde görev alan kök hücrelerdir. Aktive edildiklerinde, proliferasyon ve farklılaşma yoluyla yeni kas lifleri oluştururlar (Frontera ve Ochala, 2015). Kas

lifleri içinde, kontraktil proteinler olan aktin ve miyozin liflerin temel işlevlerini yerine getirir. Sarkolemma ile çevrelenen bu yapılar, kas kasılmasının mekanik temelini oluşturur. Sarkolemma boyunca yer alan protein kompleksleri, kas zayıflığı ve atrofisi gibi bozuklukların anahtar nedenlerinden biridir. Örneğin, distrofin proteini eksikliği Duchenne ve Becker kas distrofisi gibi hastalıklara yol açar (Thomas, 2013).

2.2.1. İskelet kasında enerji metabolizması ve egzersizin rolü

İskelet kası, hem dinlenme hem de fiziksel aktivite sırasında enerji üretiminde kritik bir role sahiptir. Metabolik süreçler, kasın ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlamak için karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin parçalanmasını içerir. Egzersiz sırasında, enerji metabolizması öncelikle glikolitik yolak ve oksidatif fosforilasyon süreçlerine dayanır. Anaerobik egzersizlerde glikoz, laktata dönüşerek hızlı enerji sağlar (laktat döngüsü), buna karşın aerobik egzersizlerde yağ asitleri ve glikojen oksidatif yolla enerjiye dönüştürülür (Wolfe, 2018). Kas dokusundaki glikojen depoları, yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında ana enerji kaynağıdır. Uzun süreli egzersizlerde ise yağ asitleri birincil enerji substratı haline gelir. Bununla birlikte, amino asitlerin enerjiye dönüşümü, uzun süreli açlık veya ekstrem fiziksel stres koşullarında daha belirgin hale gelir (Wolfe, 2018).

2.2.2. Egzersiz ve kas adaptasyonu

Egzersiz, kasın fonksiyonel ve yapısal adaptasyonlarını tetikler. Düşük yoğunluklu ve uzun süreli aerobik egzersizler, mitokondri biyogenezini artırarak oksidatif kapasiteyi geliştirir. Buna karşılık, yüksek yoğunluklu direnç antrenmanları kas hipertrofisini ve kuvvet artışını destekler (Frontera ve Ochala, 2015).

Egzersiz sırasında enerji metabolizmasının düzenlenmesi, kas sağlığını koruma ve geliştirme açısından önemlidir. Düzenli fiziksel aktivite, insülin duyarlılığını artırır ve kas içi glikoz alımını düzenler. Bunun yanı sıra, kas içi mitokondriyal fonksiyonların iyileşmesine ve oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlar (Frontera ve Ochala, 2015).

Kas sağlığının korunması ve yaşlanma, hastalıklar veya sedanter yaşam tarzına bağlı kayıpların önlenmesi için bazı stratejiler önerilmektedir. Bunlardan birincisi düzenli egzersiz, hem aerobik hem de direnç egzersizleri kas gücünü ve dayanıklılığını artırır. İkincisi dengeli beslenme, yüksek kaliteli protein kaynakları, omega-3 yağ asitleri ve antioksidanlarla zenginleştirilmiş bir diyet kas sağlığını

destekler. Son olarak yaşam tarzı yönetimi, yeterli uyku, stres yönetimi ve sedanter yaşamdan kaçınma, kas kütlelerinin korunmasına yardımcı olur (Deutz ve ark., 2014).

2.2.3. Egzersiz ve kas sağlığı: Uygulamalı perspektifler

Egzersiz türü, kas dokusunun fizyolojik yanıtını ve adaptasyonlarını büyük ölçüde etkiler. Aşağıda farklı egzersiz türlerinin kas üzerindeki temel etkileri özetlenmiştir:

Aerobik Egzersiz: Uzun süreli ve düşük-orta yoğunluklu aktiviteler (ör. koşu, bisiklet, yüzme), kasların oksidatif kapasitesini artırır. Bu egzersizler, mitokondri biyogenezini teşvik eder, kas dayanıklılığını artırır ve insülin duyarlılığını iyileştirir. Ayrıca, kas içindeki yağ asitlerinin oksidasyonunu artırarak enerji metabolizmasını destekler (Young ve ark., 2015).

Direnç Egzersizleri: Ağırlık kaldırma ve kuvvet antrenmanları gibi yüksek yoğunluklu aktiviteler, kas hipertrofisini ve kuvvetini artırır. Bu egzersizler, özellikle hızlı kasılan kas liflerinin büyümesine katkıda bulunur. mTOR sinyal yolağı, bu adaptasyonların moleküler temelini oluşturur (Simão ve ark., 2012).

Esneklik ve Denge Egzersizleri: Yoga ve pilates gibi düşük yoğunluklu aktiviteler, kasların elastikiyetini ve genel fonksiyonelliğini iyileştirir. Bu tür egzersizler, kas-iskelet sisteminin dengeli çalışmasına katkıda bulunur ve yaralanma riskini azaltır (Emilio ve ark., 2014).

Yüksek Yoğunluklu Interval Antrenmanları (HIIT): HIIT, kısa süreli yüksek yoğunluklu aktiviteler ile düşük yoğunluklu dinlenme dönemlerinin birleştirilmesinden oluşur. Bu egzersiz türü, hem aerobik dayanıklılığı hem de anaerobik kapasiteyi artırır. Kas glikojen kullanımı ve metabolik adaptasyonları optimize eder (Martin-Smith ve ark., 2020).

2.3. Antosiyaninlerin Kas Hücrelerinde Etkileri

Kas hücrelerinin morfolojik değişimleri: Antosiyaninler, bitkisel kaynaklardan elde edilen güçlü antioksidanlar olarak, kas hücrelerinde çeşitli morfolojik değişimlere yol açabilir. Kas hücreleri (miyositler), egzersizle uyarıldığında büyüme, onarım ve yenilenme süreçlerine girer. Antosiyaninlerin bu süreçleri nasıl etkilediği üzerine yapılan araştırmalar, bu bileşiklerin kas hücrelerinin morfolojisi üzerinde önemli değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir.

Antosiyaninler, kas hücrelerinde hücre büyümesini ve farklılaşmasını teşvik edebilir. Özellikle, kas hücrelerinin hipertrofiye ve yeni hücrelerin oluşumuna yardımcı olabilecek moleküler sinyallerin aktivasyonunu sağlayabilirler. Egzersiz sonrası kaslardaki mikro hasarların onarımında rol oynayan antosiyaninler, hücrelerin daha hızlı çoğalmasını ve onarılmasını destekleyebilir. Bununla birlikte, antosiyaninlerin kas hücrelerinin bölünmesini (mitoz) destekleyerek yeni kas hücrelerinin oluşumuna olanak tanıyabileceği ve böylece kas kütlesinin arttırılmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Kas hücrelerinin yapısal bütünlüğü, özellikle kas liflerinin kalınlığı, uzunluğu ve organize yapısı, antosiyaninlerin etkisiyle iyileşebilir. Antosiyaninler, kas hücrelerinin şekil ve boyutlarını düzenleyerek kas dokusunun daha verimli bir şekilde iyileşmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, hücre yapısının (örneğin, sitoplazma ve çekirdek yapısı) düzenlenmesi de antosiyaninlerin morfolojik etkileri arasında yer alır (Warner ve ark., 2018).

Moleküler seviyedeki etkiler: Antosiyaninlerin kas hücrelerinde en belirgin etkilerinden biri, kas hücrelerinin büyümesini ve yenilenmesini düzenleyen moleküler yollar üzerindeki etkileridir. Özellikle, mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) yolu, kas büyümesini ve hücre büyümesini düzenleyen kritik bir yoldur ve antosiyaninlerin mTOR yolları üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. mTOR, protein sentezi ve hücre büyümesinin merkezi bir düzenleyicisidir ve hücrelerin çevresel sinyalleri algılayarak büyüme ve onarım süreçlerini başlatmasına olanak tanır. Bu yolak, kas dokusunun hipertrofisi için önemli olan IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1) gibi büyüme faktörlerinin aktivasyonunu tetikler. Antosiyaninler, bu yolak üzerinde modülatör bir etkiye sahip olabilir ve kas hücrelerinin protein sentezini artırarak kas büyümesini teşvik edebilirler. Araştırmalar, antosiyaninlerin mTORC1 (mTOR Kompleks 1) aktivitesini artırarak kas hücrelerinde protein sentezinin hızlanmasına yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bu, kas hücrelerinin büyümesini ve kas liflerinin kalınlaşmasını sağlayarak, egzersiz sonrası iyileşme sürecini hızlandırabilir. mTORC1 aktivasyonu, kas hücrelerinin enerji üretimi ve biyomoleküllerin sentezi için gerekli kaynakları sağlamak adına metabolik değişikliklere de yol açar. Antosiyaninlerin, ayrıca AMPK (AMP-activated Protein Kinase) yolları üzerinde de etkili olabileceği düşünülmektedir. AMPK, hücre enerji dengesini düzenleyen bir enzimdir ve düşük enerji durumlarında aktif hale gelir. AMPK, mTOR yollarını baskılayarak, kas hücrelerinin enerji tüketiminden ziyade hücre enerji üretimine odaklanmalarına yardımcı olabilir. Bu süreç, özellikle yoğun egzersiz sonrası kas hücrelerinde enerji dengesinin sağlanmasında kritik rol oynar. Antosiyaninler, bu yolları modüle ederek kas hücrelerinin enerji dengesini düzenlemeye yardımcı olabilir ve böylece kas sağlığını destekleyebilir.

Antosiyaninlerin kas hücrelerindeki oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak mTOR ve AMPK gibi önemli moleküler yollar üzerinde olumlu etkiler yarattığı, kas büyüme ve iyileşme süreçlerini destekleyebileceği düşünülmektedir. Bu etkiler, özellikle kas hasarının onarılmasında ve kas dokusunun uzun vadeli sağlığının korunmasında önemli rol oynamaktadır (Lee ve ark., 2023).

2.3.1. Antosiyaninlerin kas yorgunluğu ve egzersiz performansı üzerindeki etkileri

Egzersiz, özellikle yoğun ve uzun süreli egzersizler, kaslarda mikro hasarlara neden olabilir. Bu hasarlar, kas hücrelerinde inflamasyon, oksidatif stres ve ağrıya yol açarak kas iyileşmesini zorlaştırabilir. Bu durum, egzersiz sonrası kas ağrısı olarak bilinen DOMS (Delayed Onset Muscle Soreness) ve kas yorgunluğuna yol açar. DOMS, egzersiz sonrası 24-72 saat içinde kaslarda hissedilen ağrılar ve sertlik olarak tanımlanır. Bu ağrılar, kas liflerinin mikroskobik düzeyde hasar görmesi ve ardından iyileşme sürecinde ortaya çıkan inflamasyonla ilişkilidir. Antosiyaninlerin bu tür egzersiz sonrası kas iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkileri son yıllarda araştırılmaktadır. Antosiyaninler, güçlü antioksidan özelliklere sahip bileşikler olarak bilinir. Bu özellikleri sayesinde, kaslardaki oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olabilirler. Oksidatif stres, egzersiz sırasında hücrelerin aşırı serbest radikal üretmesiyle ortaya çıkar ve bu durum kaslarda hasara yol açar. Antosiyaninler, bu serbest radikalleri nötralize ederek hücreleri korur ve kas iyileşmesini hızlandırır. Çeşitli araştırmalar, antosiyaninlerin inflamasyon yanıtını düzenlemekte ve egzersiz sonrası kaslardaki iltihaplanmayı azaltmakta etkili olabileceğini göstermektedir. Antosiyaninlerin, inflamasyonla ilişkili sitokinlerin (örneğin, IL-6 ve TNF- α) üretimini baskılayarak kas iyileşme sürecini hızlandırabileceği ve bu sayede DOMS'un şiddetini azaltabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, antosiyaninler kaslarda protein yıkımını inhibe edebilir ve kas dokusunun daha hızlı bir şekilde onarılmasını sağlayabilir. Bu özellikler, antosiyaninlerin egzersiz sonrası kas ağrısı ve yorgunluğu tedavi etme potansiyelini artırmaktadır. Egzersiz sonrası kas hasarının tamiri için gerekli olan kas protein sentezi sürecini desteklemek de antosiyaninlerin olumlu etkileri arasındadır. Bu bileşikler, kas hücrelerinde mTOR gibi büyüme yollarını aktive ederek kas proteinlerinin sentezini teşvik edebilir ve böylece kasların onarımını hızlandırabilir (Kimble ve ark., 2023).

Egzersiz sırasında kaslar yüksek miktarda oksidatif strese maruz kalır. Kasların enerji üretimi için glikoz ve yağ asitlerini oksitlemesi, serbest radikal üretiminin artmasına neden olur. Bu serbest radikaller, kas hücrelerine zarar vererek,

kas fonksiyonlarını ve egzersiz performansını olumsuz etkileyebilir. Oksidatif stres, kas yorgunluğunun ve performans düşüşünün başlıca nedenlerinden biridir. Ancak antosiyaninler, oksidatif stresin etkilerini azaltmada oldukça etkili olabilirler. Antosiyaninlerin, kaslardaki oksidatif stresle mücadele ederek egzersiz performansını artırabileceği düşünülmektedir. Bu bileşikler, hücrelerdeki serbest radikalleri nötralize ederek, kas hücrelerinde DNA hasarını, lipid peroksidasyonunu ve protein yıkımını azaltabilirler. Böylece kasların enerji üretim kapasitesini koruyarak egzersiz sırasında daha verimli bir performans sergilenmesine olanak tanır. Antosiyaninlerin egzersiz performansını artırma mekanizmalarından biri, kaslardaki enerji dengesini düzenlemeleridir. Kas hücreleri egzersiz sırasında artan enerji ihtiyacını karşılamak için oksidatif fosforilasyon ve glikoliz gibi yollarla enerji üretir. Oksidatif stresin yüksek olduğu durumlarda bu enerji üretim yolları bozulabilir ve kas performansı düşebilir. Antosiyaninler, bu stresin etkilerini engelleyerek enerji üretim yollarının daha verimli çalışmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, antosiyaninlerin kaslarda inflamasyonu azaltarak kasların daha uzun süreli egzersizlere dayanıklı hale gelmesini sağladığı gözlemlenmiştir. Antosiyaninlerin, kardiyovasküler performans üzerinde de olumlu etkiler gösterebileceği öne sürülmektedir. Egzersiz sırasında kaslara oksijen ve besin taşıyan kan akışı artırılır. Antosiyaninler, kan damarlarını dilatasyona sokarak kan akışını artırabilir ve böylece kaslara daha fazla oksijen ve besin maddesi taşınmasını sağlayabilir. Bu, özellikle dayanıklılık egzersizlerinde performansı artırabilir. Egzersiz öncesi ve sonrası antosiyanin takviyesi almak, kas yorgunluğunu azaltabilir ve egzersiz süresince kasların daha verimli çalışmasını sağlayabilir. Çeşitli çalışmalar, antosiyaninlerin kas yorgunluğunu önleyici ve iyileştirici etkilerini gözlemlemiş, özellikle kaslardaki enerji rezervlerinin korunmasına yardımcı olduğunu göstermiştir. Antosiyaninler, bu etkiyi, kaslardaki oksidatif stresin azaltılması ve iltihaplanmanın önlenmesi yoluyla gösterebilirler (Kimble ve ark., 2023).

2.3.2. Antosiyaninlerin enerji metabolizmasındaki rolü

Mitokondriyal fonksiyonlar: Mitokondriler, hücrelerde enerji üretiminden sorumlu olan organellerdir ve kas hücreleri gibi yüksek enerjiye ihtiyaç duyan hücrelerde bu organellerin fonksiyonu oldukça kritiktir. Egzersiz sırasında, kas hücrelerinin enerji ihtiyacı artar ve bu ihtiyaç büyük ölçüde mitokondriyal fonksiyonlara dayanır. Mitokondriyal fonksiyonların düzgün çalışması, oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretimini sağlamak için gereklidir. Mitokondriyal sağlığın bozulması, kas yorgunluğuna, performans düşüşüne ve kas hasarına yol açabilir. Bu bağlamda, antosiyaninlerin mitokondriyal fonksiyonlar üzerindeki etkileri, egzersiz

performansı ve kas sağlığı açısından önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Antosiyaninler, güçlü antioksidan özellikleri ile bilinirler ve bu özellikleri sayesinde serbest radikalleri nötralize ederek mitokondriyal hasarı azaltabilirler. Egzersiz sırasında kas hücrelerinde oksidatif stres arttığı için mitokondriyal zararlar ve proteinler zarar görebilir. Bu hasar, mitokondriyal işlev bozukluklarına yol açar ve enerji üretim kapasitesini olumsuz etkiler. Antosiyaninler, bu hasarı engelleyerek mitokondriyal işlevini sürdürmelerine yardımcı olabilir. Antosiyaninlerin, mitokondriyal biyogenez ve mitokondriyal fonksiyonları artırma potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Mitokondriyal biyogenez, yeni mitokondriyal üretimi ifade eder ve bu süreç, egzersizle birlikte artan enerji ihtiyacını karşılamak için önemlidir. Antosiyaninler, bu süreci teşvik edebilir ve kas hücrelerinde mitokondriyal sayıyı artırabilir. Ayrıca, mitokondriyal fonksiyonları destekleyerek kaslarda enerji üretiminin sürekliliğini sağlayabilirler. Birçok araştırma, antosiyaninlerin mitokondriyal dinamikleri düzenleyebileceğini ve mitokondriyal stres yanıtını modüle edebileceğini öne sürmüştür. Bu, özellikle egzersiz sırasında kas hücrelerinin verimli bir şekilde enerji üretmesini ve yorgunluğu azaltmasını sağlamak için önemlidir (Skemiene ve ark., 2015).

Glukoz ve yağ metabolizması: Antosiyaninlerin enerji metabolizması üzerinde önemli bir etkisi, özellikle glukoz ve yağ metabolizmasıyla ilişkilidir. Kas hücreleri enerji sağlamak için glukoz ve yağ asitlerini kullanır. Egzersiz sırasında, bu metabolik yolların verimli çalışması, enerji üretiminin sürekliliği açısından önemlidir. Antosiyaninler, bu metabolik yolları düzenleyerek kaslarda daha verimli bir enerji kullanımı sağlama potansiyeline sahiptir. Birçok çalışma, antosiyaninlerin insülin duyarlılığını artırarak glukoz metabolizmasını iyileştirdiğini göstermektedir. İnsülin, glukozun hücrelere girmesini sağlayan bir hormondur ve kas hücreleri, egzersiz sırasında artan enerji ihtiyacını karşılamak için glukozu kullanır. İnsülin duyarlılığının artırılması, glukozun daha verimli bir şekilde kullanılmasını sağlar. Antosiyaninler, insülin sinyal yollarını iyileştirerek, kas hücrelerinde glukoz alımını artırabilir. Bu, özellikle egzersiz sırasında kasların daha hızlı enerji üretmesini sağlar. Ayrıca, antosiyaninler, yağ metabolizması üzerinde de olumlu etkilere sahiptir. Yağ asitleri, egzersiz sırasında kaslara enerji sağlamak için önemli bir kaynaktır. Antosiyaninlerin, yağ dokusundaki lipolizi artırarak, yağ asitlerinin serbest bırakılmasını ve kas hücrelerine taşınmasını sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu süreç, kaslarda daha fazla enerji üretimi sağlayarak egzersiz performansını artırabilir. Antosiyaninlerin mitokondriyal oksidasyonu ve yağ asidi oksidasyonunu destekleyerek, kas hücrelerinin enerji üretim verimliliğini artırabileceği gösterilmiştir. Kas hücrelerinde yağ asidi oksidasyonunun artması,

glukozun yanı sıra yağların da enerji kaynağı olarak kullanılmasını sağlar ve bu da dayanıklılık egzersizlerinde performansı artırabilir. Antosiyaninlerin, glukoz metabolizması ve yağ oksidasyonu üzerindeki etkileri, özellikle egzersizle ilişkili metabolik adaptasyonları desteklemede önemli olabilir. Bu bileşikler, egzersiz sırasında enerji üretiminin dengelenmesine yardımcı olarak, kas yorgunluğunu azaltabilir ve egzersiz sonrası iyileşmeyi hızlandırabilir (Jia ve ark., 2020).

2.3.3. Kas hipertrofisi ve atrofisi üzerindeki etkileri

Kas hipertrofisi: Kas hipertrofisi, kas hücrelerinin boyutunun artmasıyla sonuçlanan bir süreçtir ve bu süreç genellikle kas dokusunun güçlenmesi, dayanıklılığının artması ve egzersizle uyum sağlama süreciyle ilişkilidir. Kas hipertrofisinin temel mekanizması, kas liflerinde protein sentezinin artmasıdır. Bu süreç, büyüme faktörleri, hücre içi sinyal yolları ve anabolik hormonların etkileşimiyle düzenlenir. Antosiyaninlerin bu süreç üzerindeki etkileri, son yıllarda yapılan araştırmalarla giderek daha fazla ilgi görmektedir. Antosiyaninler, güçlü antioksidan özelliklere sahip bileşiklerdir ve bu özellikleri sayesinde kaslardaki oksidatif stresi azaltarak hücresel düzeydeki hasarı en aza indirirler. Egzersiz sırasında, kaslarda oksidatif stres arttığı için bu durum, kas hücrelerinin büyümesi ve onarılması için gerekli olan protein sentezini engelleyebilir. Antosiyaninler, serbest radikallerin nötralize edilmesine yardımcı olarak, kas hücrelerinin anabolik süreçleri daha verimli bir şekilde gerçekleştirmesini sağlayabilir. Antosiyaninlerin kas büyümesini teşvik eden etkileri arasında insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) gibi anabolik moleküllerle olan etkileşimleri öne çıkmaktadır. IGF-1, kas dokusunda protein sentezini teşvik eden önemli bir büyüme faktörüdür. IGF-1'in salınımı, mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) yollarını aktive ederek protein sentezini artırır. Yapılan araştırmalar, antosiyaninlerin IGF-1 düzeylerini artırarak bu sinyal yollarını uyardığını ve böylece kas hücrelerinde protein sentezinin artmasına yol açabileceğini göstermektedir. Bu etki, özellikle egzersiz sonrası kas iyileşmesi ve büyümesi için oldukça önemlidir. Ek olarak, myostatin gibi kas büyümesini baskılayan moleküller üzerinde de antosiyaninlerin etkileri araştırılabilir. Myostatin, kasların aşırı büyümesini engelleyen bir protein olup, kas hipertrofisini sınırlayan önemli bir negatif regülatördür. Antosiyaninlerin, myostatinin ekspresyonunu inhibe ederek kas büyümesini teşvik edebileceği öne sürülmektedir. Bu mekanizma, kasların doğal büyüme süreçlerinin desteklenmesi açısından önemlidir (Kimble ve ark., 2023).

Kas atrofisi: Kas atrofisi, kas liflerinin küçülmesi ve zayıflaması sürecidir ve

genellikle hareketsizlik, yaşlanma veya bazı hastalıklar nedeniyle meydana gelir. Kas atrofi, kas fonksiyonlarında önemli kayıplara yol açabilir ve kişilerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Yaşlanmaya bağlı kas kaybı (sarkopeni), kas atrofi sürecinin bir örneğidir ve bu süreç, kasların işlevselliğini ve gücünü ciddi şekilde azaltabilir. Antosiyaninlerin, kas atrofi süreçlerini engelleme potansiyeli, araştırmalarla giderek daha fazla keşfedilmektedir. Birçok çalışmada, antosiyaninlerin anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle kas atrofisini engelleyebileceği öne sürülmüştür. Oksidatif stres ve inflamasyon, kas atrofi süreçlerinde önemli rol oynayan faktörlerdir. Antosiyaninler, bu iki faktörü modüle ederek kas dokusundaki hasarı azaltabilir ve kas hücrelerinin küçülmesini engelleyebilir. Özellikle yaşlanmaya bağlı sarkopeni durumunda, antosiyaninlerin antioksidan etkileri sayesinde kas dokusundaki zararlı etkiler azaltılabilir, bu da kasların korunmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, antosiyaninlerin kaslardaki protein yıkımını düzenleyen yollar üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Kas atrofi genellikle ubiquitin-proteozom yolu veya kas proteinlerinin yıkımı ile ilişkilidir. Bu yıkım yolları, kas hücrelerinde proteinin bozulmasını teşvik eder. Antosiyaninlerin, bu yolları inhibe ederek kas proteinlerinin yıkımını azaltabileceği ve dolayısıyla kas atrofi süreçlerini engelleyebileceği öne sürülmektedir. Antosiyaninlerin ayrıca, kas hücrelerinde anti-katabolik etkiler göstererek kas kaybını önleyebileceği düşünülmektedir. Kas hücrelerinde yıkım süreçlerini inhibe ederek kas dokusunun korunmasına yardımcı olurlar. Bu mekanizmalar, özellikle yaşlanmaya bağlı olarak kas kaybı yaşayan bireyler için potansiyel bir tedavi aracı olabilir (Copetti ve ark., 2022).

2.3.4. Antosiyaninlerin oksidatif stres ve enflamasyon üzerindeki etkileri

Antioksidan etkinlik: Egzersiz sırasında, özellikle yoğun fiziksel aktiviteler sırasında, vücutta aşırı miktarda serbest radikal ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretilebilir. Bu serbest radikaller, oksidatif stres oluşturur ve kas dokusundaki hücrelerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü tehdit edebilir. Oksidatif stres, hücresel bileşenlere zarar vererek kas liflerinde protein, lipid ve DNA hasarına yol açabilir. Bu durum, kas yorgunluğunun artmasına, kas hasarının derinleşmesine ve kas iyileşmesinin yavaşlamasına neden olabilir. Antosiyaninler, güçlü antioksidan özelliklere sahip bileşikler olarak bilinir. Bu bileşikler, serbest radikallerle doğrudan etkileşime girerek onları nötralize eder ve oksidatif stresi azaltır. Antosiyaninlerin antioksidan etkisi, egzersiz sırasında kaslarda oluşan oksidatif hasarı en aza indirmeye yardımcı olabilir. Superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak hücresel düzeyde oksidatif stresin etkilerini daha etkili bir şekilde kontrol ederler. Özellikle,

egzersiz sonrası kaslardaki oksidatif stresin yoğunluğu, DOMS yani egzersiz sonrası kas ağrıları ile ilişkilidir. Antosiyaninlerin, kaslarda oksidatif stresin neden olduğu zararları en aza indirerek DOMS şiddetini azaltabileceği ve iyileşme sürecini hızlandırabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, antosiyaninlerin egzersiz sonrası iyileşme sürecini iyileştirici etkileri, kas yorgunluğunun giderilmesinde önemli bir rol oynayabilir. Bununla birlikte, antosiyaninlerin kas dokusundaki serbest radikal sayısını düşürmesinin yanında, kas hücrelerinde oksidatif stresin neden olduğu apoptoz (programlı hücre ölümü) ve nekroz gibi hücrel hasar süreçlerini de engelleyebileceği öne sürülmektedir. Bu süreçlerin engellenmesi, kas dokusunun daha uzun süre sağlıklı kalmasını sağlayarak egzersiz sonrası iyileşme sürecine katkıda bulunabilir (Bloedon ve ark., 2019; Gomes ve ark., 2019).

İnflamasyonun modülasyonu: Egzersiz sırasında, özellikle yüksek yoğunluklu egzersizler sonrasında, kas dokusunda iltihaplanma genellikle doğal bir iyileşme yanıtı olarak ortaya çıkar. Ancak, aşırı inflamasyon kas hasarını daha da kötüleştirebilir ve iyileşme sürecini engelleyebilir. Egzersiz sonrası inflamasyonun, kas ağrısı ve yorgunluğunun ana nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. O nedenle, inflamasyonun modülasyonu, kas iyileşmesi ve egzersiz performansı için kritik bir faktördür. Antosiyaninler, inflamasyonu düzenleyici etkiler gösteren doğal bileşiklerdir. Bu etkiler genellikle NF- κ B (nükleer faktör kappa B) ve MAPK (mitojen-aktivasyonlu protein kinaz) gibi inflamasyonla ilişkili sinyal yollarını inhibe ederek gerçekleştirilir. NF- κ B, inflamasyonun başlatılmasında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Antosiyaninler, NF- κ B'nin aktivasyonunu inhibe ederek, iltihaplanma sürecini azaltabilir. Ayrıca, pro-inflamatuar sitokinler olan TNF- α (tümör nekroz faktörü alfa), IL-1 β (interlökin-1 beta) ve IL-6 (interlökin-6) gibi moleküllerin üretimini de sınırlayarak inflamasyonu daha etkili bir şekilde kontrol edebilirler. Bu sitokinlerin aşırı salınımı, kas hasarının şiddetini artırabilir ve iyileşme sürecini yavaşlatabilir. Antosiyaninler, bu sitokinlerin üretimini inhibe ederek inflamasyonu yatıştırabilir ve kas dokusunun daha hızlı iyileşmesine katkı sağlayabilir. Egzersiz sonrası kas dokusundaki inflamasyon, kas iyileşmesinin hızını ve kas gücünün yeniden kazanılmasını doğrudan etkileyen bir faktördür. Antosiyaninlerin, inflamasyonla mücadele ederek kas iyileşmesini hızlandırmaları, egzersiz sonrası performansın artırılmasına da yardımcı olabilir. Bu bağlamda, antosiyaninlerin iltihap karşıtı etkisi, kaslarda oluşan mikro düzeydeki hasarın onarılmasında ve fonksiyonel iyileşmenin sağlanmasında önemli bir rol oynar. Bazı araştırmalar, antosiyaninlerin aynı zamanda kas hücrelerinde prostaglandinlerin ve siklooksijenaz (COX) enzimlerinin aktivitesini de azaltabileceğini göstermektedir. Bu moleküller, inflamasyonun ilerlemesine neden

olabilen önemli bileşiklerdir. Antosiyaninlerin bu moleküllerle etkileşime girerek inflamasyonun şiddetini azaltmaları, kaslardaki iyileşme sürecini hızlandırabilir (Bloedon ve ark., 2019; Gomes ve ark., 2019).

2.3.5. Antosiyaninlerin kas hormonlarıyla etkileşimi

Testosteron ve büyüme hormonu: Testosteron ve büyüme hormonu (GH), kas gelişimi, büyümesi ve iyileşmesinde kritik bir rol oynayan hormonlardır. Testosteron, kas hücrelerinde protein sentezini artırarak kas kütlesinin artmasına katkı sağlarken, büyüme hormonu da benzer şekilde kas dokusunun onarımında ve büyümesinde önemli bir etkiye sahiptir. Her iki hormon da kaslardaki anabolik süreçleri teşvik eder, bu da kasların egzersiz sonrası onarımını ve adaptasyonunu destekler. Antosiyaninlerin bu hormonların seviyeleri üzerinde nasıl bir etkisi olduğu, kas sağlığı ve egzersiz performansı açısından önemli bir araştırma konusudur. Antosiyaninlerin testosteron seviyeleri üzerinde düzenleyici bir etkisi olduğu birkaç çalışmada öne sürülmüştür. Testosteron, kas büyümesinin anahtar hormonlarından biri olarak, kas hücrelerinin protein sentezini artırır ve kas iyileşmesini hızlandırır. Antosiyaninlerin, oksidatif stresi azaltarak testosteron üretimini artırabileceği düşünülmektedir. Oksidatif stresin testosteron üretimini inhibe edebileceği ve düşük testosteron seviyelerinin kas kaybına yol açabileceği bilinir. Antosiyaninler, serbest radikalleri nötralize ederek bu olumsuz etkiyi engelleyebilir ve dolaylı yoldan testosteron seviyelerinin korunmasına yardımcı olabilir. Benzer şekilde GH, kas dokusunun onarım ve büyüme süreçlerinde önemli bir role sahiptir. GH'nin anabolik etkisi, protein sentezini ve hücre büyümesini teşvik eder. Antosiyaninlerin, GH salınımını artırarak kas gelişimini destekleyebileceği düşünülmektedir. GH'nin salınımını etkileyebilen faktörler arasında oksidatif stres ve inflamasyon yer alır. Antosiyaninlerin antioksidan özellikleri, GH'nin salınımını artırarak kas iyileşmesini hızlandırabilir ve kas dokusunun güçlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, bazı çalışmalar, antosiyaninlerin GH'nin hedef hücrelerine etkisini artırarak kas onarımını destekleyebileceğini göstermektedir (Hu ve ark., 2023).

İnsülin ve kas glukoz alımı: İnsülin, kas hücrelerinde glukoz alımını ve kullanımı üzerinde önemli bir düzenleyici rol oynar. İnsülin duyarlılığının artması, kas hücrelerinin glukozu daha verimli bir şekilde almasını sağlar ve bu da enerji metabolizmasını iyileştirir. Egzersiz sırasında, kasların glukozu enerji kaynağı olarak kullanması, performans ve dayanıklılığın artırılması açısından kritik bir rol oynar. İnsülin duyarlılığı azaldığında, kaslar glukozu etkili bir şekilde kullanamaz, bu da enerji kaybına ve kas yorgunluğuna neden olabilir. Antosiyaninlerin insülin

duyarlılığını artırma potansiyeli, kas sağlığı ve egzersiz performansı açısından önemlidir. Yapılan bazı çalışmalarda, antosiyaninlerin insülinin kas hücrelerine bağlanmasını ve glukoz alımını kolaylaştıran etkiler gösterdiği bulunmuştur. Özellikle insülin reseptörlerinin duyarlılığını artırarak, kas hücrelerinde daha verimli bir glukoz alımı sağlanabilir. Bu süreç, kasların daha fazla enerji üretmesini ve dolayısıyla egzersiz performansının artmasını destekler. Ayrıca, antosiyaninlerin serbest yağ asitlerinin kas hücrelerine girişini sınırlayarak, kasların daha fazla glukoz kullanmasını sağladığı gösterilmiştir. Bu mekanizma, yağ oksidasyonunun sınırlanması ve glukoz metabolizmasının artması yoluyla, kaslarda enerji üretiminin iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Böylece, kas hücreleri, egzersiz sırasında daha verimli bir enerji kaynağı kullanarak performansı artırabilir. İnsülinin etkileri, aynı zamanda kas hücrelerindeki protein sentezini de olumlu yönde etkiler. İnsülinin, kas hücrelerinde protein sentezini teşvik edici etkisi, kas gelişimi ve onarımı için önemlidir. Antosiyaninlerin, insülinin bu anabolik etkilerini artırarak kas büyümesini ve iyileşmesini hızlandırması mümkündür (Chen ve ark., 2019).

2.4. Hayvan Modelleri ve İnsan Çalışmaları

Fare ve rat modelleri: Hayvan modelleri, biyolojik süreçlerin anlaşılması ve yeni tedavi yaklaşımlarının test edilmesi açısından önemli bir araştırma aracıdır. Fare ve rat modelleri, antosiyaninlerin kas dokusu üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan araçlardır. Bu modeller, kas büyümesi, yorgunluk ve iyileşme süreçlerini incelemek için laboratuvar ortamında kontrol edilebilir koşullar sunar. Hayvan modelleri üzerinden yapılan araştırmalar, antosiyaninlerin kas dokusuna doğrudan etkilerini anlamak ve olası biyolojik mekanizmaları keşfetmek için çok faydalıdır. Fare ve ratlarda yapılan çalışmalarda, farklı antosiyanin dozları ve uygulama yöntemleri kullanılarak, bu bileşiklerin kas büyümesi ve kas iyileşmesi üzerindeki etkileri test edilmiştir. Özellikle, egzersiz sonrası kas yorgunluğu ve iyileşme süreçleri üzerinde yapılan araştırmalar, antosiyaninlerin kas dokusunun oksidatif stresle mücadelesine yardımcı olduğunu ve kas hasarını azaltabileceğini göstermektedir. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, egzersiz sonrası kas iltihaplanması ve oksidatif hasar üzerine antosiyaninlerin etkisi incelenmiş, antosiyaninlerin bu tür olumsuz etkileri engellediği gözlemlenmiştir. Ayrıca, fare ve ratlarda yapılan çalışmalarda, antioksidan aktivite, kas hücre büyümesi ve protein sentezi gibi faktörlerin antosiyaninlerle nasıl etkilendiği üzerine araştırmalar yapılmıştır. Örneğin, antosiyaninlerin mTOR yolları üzerinden kas hücrelerinin büyümesini teşvik edebileceği, kaslarda protein sentezini artırabileceği ve kas iyileşmesini hızlandırabileceği tespit edilmiştir. Bu tür hayvan modelleri,

antosiyeninlerin kas hipertrofisi ve atrofisi üzerindeki etkilerini anlamak için önemli verilere sahiptir. Öte yandan, hayvan modellerindeki yorgunluk ve toparlanma süreçlerine dair yapılan çalışmalar, antosiyeninlerin kaslardaki enerji metabolizmasını iyileştirmede etkili olabileceğini ortaya koymuştur. Mitokondriyal fonksiyonlar, enerji üretimi ve kas yorgunluğunun üstesinden gelme süreçlerinde antosiyeninlerin olumlu etkileri araştırılabilir. Bunun yanı sıra, insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Bu modeller, antosiyeninlerin kas dokusu üzerindeki etkilerinin doz bağımlı olarak nasıl değişebileceğini test etme imkânı sağlar (Cooke ve ark., 2003; Yamada ve ark., 2018; Liu ve ark., 2022).

İnsan çalışmalarına geçiş: Hayvan modellerindeki bulgular, insanlarda yapılacak klinik çalışmalara temel teşkil eder. İnsan çalışmalarında, antosiyeninlerin kas dokusu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, antosiyenin içeren besinlerin egzersiz sonrası iyileşme ve performans üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. İnsan klinik çalışmaları, antosiyeninlerin kaslar üzerindeki etkilerini doğrulamak ve bu bileşiklerin insan sağlığındaki potansiyel faydalarını anlamak için gereklidir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda, antosiyenin içeren besinlerin sporcular ve aktif bireyler üzerindeki etkileri daha fazla ilgi görmüştür. Bu çalışmalarda, antosiyeninlerin egzersiz sonrası kas hasarını azaltma, kas yorgunluğunu engelleme ve kas iyileşmesini hızlandırma gibi faydaları araştırılmaktadır. DOMS yani gecikmiş başlangıçlı kas ağrısı, egzersiz sonrası kaslardaki iltihaplanma ve mikro hasarların yol açtığı yaygın bir durumdur. Antosiyeninlerin bu tür kas ağrıları ve hasarları üzerinde anti-inflamatuar ve antioksidan etkilerle kas onarımını hızlandırdığı gözlemlenmiştir. Birçok klinik çalışmada, yaban mersini, mor üzüm gibi antosiyenin bakımından zengin besinlerin, spor sonrası kas fonksiyonlarını iyileştirdiği ve performansı artırdığı bildirilmiştir. Antosiyeninlerin oksidatif stresi azaltarak kas hücrelerinde meydana gelen hasarı engellediği ve kas iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür. Örneğin, yapılan bazı çalışmalar, egzersiz sonrası antosiyenin takviyesi alan bireylerin kas hasarı ve yorgunluk semptomlarının daha hızlı bir şekilde iyileştiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, antioksidan kapasite ve inflamasyon yanıtı üzerinde yapılan araştırmalar, antosiyeninlerin egzersiz sonrası kas dokusunda oksidatif hasarı nasıl engellediğini ve inflamasyon süreçlerini nasıl modüle ettiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, antosiyeninlerin, egzersizle ilişkilendirilen kas hasarını engellemeye yardımcı olarak sporcuların performanslarını iyileştirmede potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Bars-Cortina ve ark., 2020; Tiwari ve ark., 2023; Sandoval-Ramírez ve ark., 2019).

Hipertrofiye etki eden mekanizmalar

Kas hipertrofisi, kas liflerinin büyümesi ve kas kütlesinin artması sürecidir. Bu süreç, çeşitli biyolojik ve moleküler mekanizmalarla düzenlenir ve egzersiz, beslenme ve genetik faktörler gibi etkenlerden etkilenir. Hipertrofi, genellikle kaslardaki protein sentezinin artması, hücre büyümesi ve kas liflerinde yeniden yapılanma ile ilişkilidir. Kas hipertrofisine etki eden başlıca mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır:

Mekanik Gerilim: Kas hipertrofisinin en temel itici gücü mekanik gerilimdir. Kaslar, ağırlık kaldırma gibi egzersizlerle gerildiğinde, kas hücreleri fiziksel gerilime maruz kalır. Bu gerilim, kas hücrelerinde bir dizi biyokimyasal yanıtı başlatır. (i)Kas liflerinin hasar görmesi: Mekanik gerilim, kas liflerinin mikroskobik düzeyde hasar görmesine neden olabilir. Bu hasar, kasın iyileşmesi ve yeniden yapılanması için bir sinyal gönderir. (ii)Yüksek gerilim sinyalleri: Gerilim, hücre zarındaki mekanosensörler aracılığıyla hücre içi sinyalleri başlatır. Bu sinyaller, kasın iyileşmesini ve büyümesini destekleyen moleküler yollara yol açar (Pearson ve Hussain, 2015).

mTOR Yolu: Kas hipertrofisinin en kritik biyolojik yollarından biri mTOR yoludur. mTOR, protein sentezini düzenleyen ve hücre büyümesini kontrol eden bir kinazdır. Bu yolak, kas hipertrofisinde önemli bir rol oynar. Egzersiz sırasında, mekanik gerilim ve diğer faktörler mTOR'yu aktive eder. Bu, kas hücrelerinde protein sentezinin artmasına yol açar. mTOR, kas hücrelerinde ribozomal proteinlerin üretimini artırarak, kas dokusunun büyümesini sağlar. mTOR'un aktif olduğu durumlarda, kas hücrelerinin büyüme ve yenilenme kapasitesi artar (Lee ve ark., 2007).

Akt / mTOR Yolu: mTOR yolu, Akt (Protein Kinaz B) gibi diğer önemli sinyal yolları tarafından da tetiklenebilir. Akt, hücre içindeki enerji seviyelerini ve büyüme sinyallerini kontrol eder. Akt'in rolü; egzersiz sırasında insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve insülin gibi büyüme faktörleri, Akt'i aktive eder. Akt, mTOR yolunun çalışmasını başlatarak kas hipertrofisini teşvik eder. Akt, glukoz alımını ve enerji üretimini düzenleyerek, kas hücrelerinin büyümesi için gerekli kaynakları sağlar (Bodine ve ark., 2001).

Myostatin ve Negatif Regülasyon: Myostatin, kas büyümesini engelleyen bir

moleküldür ve kas hipertrofisini sınırlayan bir negatif regülatördür. Egzersiz ve bazı doğal bileşikler (örneğin, antosiyaninler gibi) myostatin düzeylerini azaltabilir. Myostatin baskılandığında, kas hücrelerinin büyümesi hızlanır, çünkü kasların gelişmesini sınırlayan bu engel ortadan kalkar. Ancak, aşırı myostatin aktivasyonu, kas büyümesini engelleyebilir ve kas zayıflığına yol açabilir (Zhu ve ark., 2000).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1): IGF-1, kas hipertrofisini teşvik eden önemli bir büyüme faktörüdür. IGF-1, özellikle mTOR ve Akt yolları üzerinde etkili olan güçlü bir stimülatördür. IGF-1, kas hücrelerinde protein sentezini artırır, hücrelerin bölünmesini teşvik eder ve kasların büyümesini destekler. IGF-1'in etkileri, özellikle GH ile birlikte çalışarak kas hipertrofisini daha da güçlendirir (Yoshida ve Delafontaine, 2020).

Kas Hücrelerinde Hücrel Teşvik ve Yenilenme: Kas hipertrofisi, kas hücrelerinde yenilenme süreçlerinin hızlanması ile de ilişkilidir. Kas hücrelerinin çoğalması ve onarılması, satellite hücrelerinin aktive edilmesiyle başlar. Egzersiz sırasında satellite hücreleri uyarılır ve kas dokusunda yeni hücrelerin oluşmasına yardımcı olur. Ayrıca satellite hücreler, kas hasarını onarmak için mevcut kas liflerine eklenir ve böylece kas kütlesi artar (Schiaffino ve ark., 2020).

İnflamasyon ve Kas İyileşmesi: Kas hipertrofisi, bazı derecelerde inflamasyon süreçlerini de içerir. Ancak bu inflamasyonun kontrollü ve kısa süreli olması gereklidir. Kas egzersizi sırasında kas hasarına yol açan küçük yaralanmalar inflamasyonla sonuçlanabilir. Bu inflamasyon, kas onarımı için gerekli hücrel yanıtları başlatır. Akut inflamasyonun ardından, kas iyileşmesi ve hipertrofisi süreci başlar. Bu süreç, kas hücrelerinin yeniden yapılanmasını ve büyümesini sağlar (Britto ve ark., 2020).

Diğer Moleküller ve Etkileşimler: Bazı hormonal ve genetik faktörler, kas hipertrofisi sürecini daha da destekler. Testosteron, kas büyümesini teşvik eden güçlü bir anabolik hormondur. Kas hücrelerinde testosteron reseptörlerine bağlanarak, protein sentezini artırır ve kas kütlesini artırır. GH ise, IGF-1'in üretimini artırarak kas hücrelerinin büyümesini destekler. GH ve IGF-1 arasındaki etkileşim, kas hipertrofisinin temel düzenleyicilerindendir (Schiaffino ve ark., 2020).

2.5. Miyosit Arttırıcı Faktör 2 (MEF2)

MEF2 (Myocyte Enhancer Factor 2), kas hücrelerinde, özellikle de miyosit

gelişimi ve fonksiyonu ile ilgili önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Miyosit güçlendirici faktör olarak da bilinen MEF2, kas büyümesi, adaptasyonu, hasar onarımı ve kas hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. MEF2, kas hücreleri tarafından üretilen bir grup transkripsiyon faktörü ailesinin parçasıdır ve gen ekspresyonunu kontrol eder (Lu ve ark., 2021).

MEF2, MADS-box adı verilen bir yapısal domaine sahip bir protein ailesine aittir. Bu domain, gen ekspresyonunu düzenlemek için diğer proteine bağlanabilme kapasitesine sahiptir. MEF2, kas hücrelerinde bulunan DNA'ya bağlanarak, gen ekspresyonunu yönlendirir ve kas gelişimi ile ilgili genlerin açılmasını sağlar. MEF2'nin işlevleri, genellikle kas hücrelerinin büyümesi ve adaptasyonu, kas hasarının onarılması, kas hücrelerinin enerji metabolizması ve kas hücrelerinde apoptoz gibi süreçlerin düzenlenmesiyle ilişkilidir (Yang ve ark., 1988; Lei ve ark., 2018).

MEF2'nin Kas Büyümesi ve Kas Gelişimi Üzerindeki Etkileri: MEF2'nin kas hücrelerinde büyüme ve gelişme üzerindeki rolü oldukça belirgindir. Kas gelişimi ve kas hipertrofisi sırasında, MEF2'nin kas hücrelerindeki çeşitli hedef genleri aktive ederek kasların büyümesini teşvik ettiği görülmüştür. MEF2, kas hücrelerinin olgunlaşmasına yardımcı olan bir dizi kas geni olan myogenin gibi faktörleri aktive eder. Bu genler, kas hücrelerinin diferansiyasyonu ve olgunlaşmasını teşvik eder. Aynı zamanda MEF2, kas hücrelerinde protein sentezini arttıran moleküllerin, özellikle de mTOR yolları gibi, düzenlenmesine yardımcı olabilir. Bu, kasın büyümesine ve kas kütlesinin artmasına yol açar. Kas yenilenmesi ve hasar onarımıyla ilgili süreçleri de düzenler. Kas dokusu hasar gördüğünde, MEF2'nin aktivasyonu, kas hücrelerinin onarım süreçlerini başlatan ve kas fonksiyonlarını tekrar kazandıran bir süreçtir (Black ve ark., 1998).

MEF2 ve Kas Yorgunluğu: MEF2, kas yorgunluğunun gelişiminde de önemli bir rol oynayabilir. Egzersiz sırasında kas hücrelerinde meydana gelen mikro travmalar ve aşırı yüklenme, MEF2'nin aktive olmasına neden olabilir. Bu aktivasyon, kas hücrelerinde iyileşme ve yeniden yapılanma süreçlerini tetikler. Ayrıca, MEF2'nin yüksek aktivasyonu, kas hücrelerinde aşırı stres altında bulunan myostatin gibi negatif regülatörlerin düzenlenmesine yardımcı olabilir. Myostatin, kas büyümesini engelleyen bir molekül olarak bilinir. MEF2'nin myostatin düzeylerini modüle etmesi, kas büyümesi ve iyileşme süreçlerini teşvik eder (Black ve ark., 1998).

MEF2 ve Oksidatif Stres ile Mücadele: Kas yorgunluğu, genellikle oksidatif stres ile ilişkilidir. Egzersiz sırasında serbest radikallerin birikmesi, kas hücrelerine zarar verebilir ve bu da kasların fonksiyonlarını bozar. MEF2, oksidatif stresle mücadele etmek için antioksidan genlerin ekspresyonunu artırabilir. Bu sayede, kas hücreleri, oksidatif hasara karşı daha dirençli hale gelir ve egzersiz sonrası iyileşme süreci hızlanabilir(Wang ve ark., 2019).

MEF2'nin Kas Hücrelerindeki Diğer Etkileri: MEF2'nin kas hücrelerinde başka önemli fonksiyonları da vardır. MEF2, kas hücrelerinin çevresel değişikliklere (örneğin, egzersiz sırasında artan enerji talebi) adapte olmalarına yardımcı olur. Bu adaptasyon, kas hücrelerinin sağlıklı bir şekilde işlev görmesini sağlar. Ek olarak MEF2, kas hücrelerinde apoptozu da düzenler. Normalde bu süreç, hücrelerin yaşlanması veya hasar görmesi durumunda aktive edilir. MEF2'nin bu süreci düzenlemesi, kasların daha verimli onarılmasına olanak tanır (Black ve ark., 1998).

Antosiyaninlerin MEF2 Aktivasyonu Üzerindeki Etkileri: Antosiyaninlerin, kas dokusunda MEF2'yi aktive ederek, kas büyümesini ve iyileşmesini desteklemesi olasıdır. Antosiyaninlerin antioksidan özellikleri sayesinde, kas hücrelerindeki oksidatif stresin azaltılması ve MEF2'nin aktive edilmesi, kas onarımını ve adaptasyonunu teşvik edebilir. Bu durum kas hipertrofisi, kasın enerji metabolizması ve kas dokusunun yenilenmesi için önemli bir faktör olabilir (Fakhri ve ark., 2020).

2.6. Egzersizde Enerji Metabolizması Glikoz ve Laktat Döngüsü

Egzersiz sırasında enerji metabolizması, kasların sürekli enerji ihtiyacını karşılamak için çeşitli biyokimyasal yollarla düzenlenir. Bu süreçler, kas hücrelerinin glikoz ve laktat gibi maddeleri nasıl kullandığını ve LDH (laktat dehidrogenaz) enziminin bu döngülerdeki rolünü içerir. Bu enerji üretim süreçlerinin, kas fonksiyonları ve egzersiz performansı üzerindeki etkileri oldukça önemlidir (Brenmoehl ve ark., 2023).

Glikoz Metabolizması ve Anaerobik Enerji Üretimi: Egzersiz sırasında kaslar, enerji üretmek için öncelikle glikozu kullanır. Glikoz, glikoliz yoluyla enerjiye dönüştürülür. Glikoliz, glikozun hücre içinde parçalanarak enerji üretmesini sağlayan bir dizi kimyasal reaksiyondan oluşur. Glikoz, bu süreçte pirüvata dönüştürülür ve bu reaksiyonlar sırasında ATP, hücrenin enerji para birimi olarak üretilir. Glikoliz, oksijenin yeterince bulunmadığı (anaerobik) koşullarda da çalışabilir. Bu durumda, pirüvat, laktat (laktik asit) formuna dönüştürülür. Bu süreç, oksijensiz enerji üretimi

sağlar ve kısa süreli, yüksek yoğunluklu egzersizler sırasında kasların enerji ihtiyacını karşılar (Halling ve ark., 2020).

Glikoliz Aşamaları: Glikoz, glikoz-6-fosfata dönüşür. Ardından fruktoz-1,6-bisfosfat olarak devam eder. Nihayetinde bu bileşikler pirüvata dönüşür. Anaerobik koşullarda pirüvat, laktata dönüştürülür. Bu anaerobik enerji üretimi, kısa süreli egzersizler ve yüksek yoğunluklu aktiviteler sırasında kritik öneme sahiptir (Halling ve ark., 2020).

Laktat ve LDH Döngüsü: Laktat, glikoliz sırasında pirüvatın oksijensiz ortamda dönüşümüdür ve kaslarda birikmesi, laktik asidoz (kanın asidik hale gelmesi) gibi durumlara yol açabilir. Ancak laktat enerji üretimi için de yeniden kullanılabilir (Manoj ve ark., 2021).

LDH : LDH, laktat üretiminde ve tüketiminde yer alan bir enzimi ifade eder. Bu enzim, pirüvatı laktata dönüştüren bir reaksiyonun hızlandırıcısıdır. Aynı zamanda, laktatı pirüvata dönüştüren ters reaksiyonu da katalize edebilir. Bu, Lactate Shuttle olarak bilinen bir döngüdeki rolünü yerine getirir. Egzersiz sırasında, glikoliz yoluyla üretilen pirüvat, oksijen yetersizliğinden dolayı LDH enzimi aracılığıyla laktata dönüştürülür. Laktat, kaslarda geçici birikim yaparak kas yorgunluğuna yol açabilir. Egzersiz sonrası ya da düşük yoğunluklu egzersizlerde, kaslardaki laktat, kan yoluyla karaciğere taşınır ve burada yeniden pirüvata dönüşür. Karaciğer bu pirüvatı glukoz üretmek için kullanılabilir (Ding ve ark., 2017).

Laktat Döngüsü (Cori Döngüsü): Laktatın kaslardan alınarak karaciğere taşınması ve orada yeniden glukozla dönüştürülmesi, Cori Döngüsü olarak bilinir. Bu döngüde, kaslarda biriken laktat, kan yoluyla karaciğere taşınır, burada pirüvata dönüşür ve bu pirüvat, glukoz üretmek için kullanılır. Glukoz, sonra kaslara geri taşınarak egzersiz için kullanılabilir. Bu döngü, vücudun enerji dengesini korumasına yardımcı olur, çünkü hem kaslar hem de karaciğer, egzersiz sırasında ortaya çıkan laktatı enerji için yeniden kullanılabilir (Manoj ve ark., 2021).

Enerji Üretiminin Oksidatif ve Anaerobik Yollarla Denetimi: Egzersiz sürecinde, kaslarda oksijen miktarının arttığı koşullarda, aerobik enerji üretimi devreye girer. Oksijen yeterli olduğunda, pirüvat mitokondriye taşınarak burada oksidatif fosforilasyon yoluyla daha fazla enerji üretir. Ancak, oksijenin yetersiz olduğu durumlarda, anaerobik yollar devreye girer ve glikolizden üretilen laktat, kaslarda hızla birikmeye başlar. Oksidatif fosforilasyon, uzun süreli düşük ve orta

şiddetli egzersizlerde daha fazla kullanılırken, glikoliz ve laktat üretimi, yüksek şiddetli ve kısa süreli egzersizlerde ön planda olur (Buckel, 2021).

Egzersiz Sonrası İyileşme: Egzersiz sonrası, kaslardaki oksidatif stres ve laktat birikimi gibi olumsuz etkiler, kasların iyileşmesi için önemli bir faktördür. Laktat, kaslardaki pH seviyelerini düşürerek kas yorgunluğuna yol açabilir. Bu nedenle, egzersiz sonrası laktat temizlenmesi ve enerji rezervlerinin yenilenmesi gereklidir. Aerobik koşullarda, oksijen desteği ile laktat hızla pirüvata dönüşür ve vücut, bu pirüvatu enerjiyi yeniden sağlamak için kullanır. Bu süreç, Lactate Shuttle döngüsünü ve Cori Döngüsünü içerir ve kasların iyileşmesine yardımcı olur (Manoj ve ark., 2021).

Sunulan çalışmada, antosiyaninlerin kas dokusu üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır. Özellikle, akut egzersiz sonrası kasların enerji kullanımı, iyileşme süreçleri ve kas hipertrofisi üzerindeki etkileri ele alınacaktır. Ayrıca, antosiyaninlerin kaslardaki enerji metabolizması üzerindeki düzenleyici rolleri değerlendirilecektir. Antosiyaninlerin kas sağlığını destekleyen potansiyeli, sporcu beslenmesinde ve yaşa bağlı kas kaybının önlenmesinde kullanımını önemli kılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan 2023/006 nolu oturumunda 2023/006/03 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışmamızda Harran Üniversitesi Hayvan Deneyi Uygulama ve Araştırma Merkezi (HDAM)' nden temin edilen, 28 adet 8-10 haftalık Balb/c soyu erkek fareler kullanılmıştır. Deney hayvanları ışık periyodu 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsü sağlanan, oda sıcaklığı 21 ± 2 °C, bağıl nemi %50-60 ortamda, şeffaf kafeslerde HDAM laboratuvarlarında barındırılmıştır. Çalışma boyunca farelerin su ve yeme erişimi ad libitum (serbest) olarak sağlanmıştır. Her gün düzenli olarak yem ve su kontrolleri yapılmış olup ve çalışma süresince haftalık olarak vücut ağırlıkları takip edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 28 adet fare rastgele seçilmek suretiyle 4 gruba ayrılmış olup grupların dağılımı aşağıdaki gibi gerçekleştirilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Deney grupları

Kontrol	n=7	Standart rodent yemi ile 2 hafta boyunca beslendi.
Egzersiz	n=7	Standart rodent yemi ile beslendi. 2 haftalık alıştıırma egzersizinin ardından 15. gün akut tükenme egzersizi yaptırıldı.
Cy3G	n=7	2 hafta boyunca farelere 5 mg/kg Cy3G oral olarak uygulandı.
Cy3G + Egzersiz	n=7	2 hafta boyunca farelere 5 mg/kg Cy3G oral olarak uygulandı. Eş zamanlı olarak 2 haftalık alıştıırma egzersizinin ardından 15. gün akut tükenme egzersizi yaptırıldı.

3.2. Siyanidin-3-glukozit (Cy3G) Takviyesi

Ticari olarak satın alınan Cy3G (TargetMol, USA) distile su içerisinde çözdürüldü. İlgili gruplara 5 mg/kg Cy3G hayvan besleme iğneleri kullanılarak 100 µl hacim içerisinde oral olarak (gavaj ile) 2 hafta boyunca uygulandı (Song ve ark., 2016). Egzersiz yaptırılan gruplara ise egzersizden 1 saat önce takviye uygulaması yapıldı.

3.3. Egzersiz Uygulaması

Egzersiz gruplarına, kemirici hayvanlar için tasarlanmış, her bir hayvan için ayrı kulvarlara sahip, hızı ve eğimi ayarlanabilen özel koşu bandında (Ugo Basile, Animal Treadmill, ITALY) koşu egzersizi yaptırıldı. Egzersiz eğitimi haftanın 5 günü (Pazartesi-Cuma) sabah saatlerinde uygulanmıştır. Egzersiz protokolüne dahil edilen tüm hayvanlara spor kaynaklı oluşan akut stresleri önlemek amacıyla 2 hafta boyunca her gün 10 dakika 10 m/dk hızda alıştırma egzersizi yaptırılmıştır (Yan ve ark., 2022). 2 haftalık alıştırma egzersizinin ardından 15. günde farelere akut tükenme egzersizi yaptırılmıştır. Fareler 5 dakika 10 m/dk koşuktan sonra 1 dakikalık aralıklarla hız 2 m/dk'lık arttırılarak koşturulmuştur. Ardından hız 32 m/dk'ya ulaştıktan sonra hız sabitlenerek fareler tükeninceye kadar koşurmaya devam edilmiştir (Yanve ark., 2022; Liang ve ark., 2016). Tükenme durumu, farelerin tekrar koşmaya çalışmadan elektrik şok uygulanan ızgara üzerinde 5 sn'den fazla zaman harcadıkları nokta olarak kabul edilmiş olup (Perez-Riverol ve ark., 2022) farelerin toplam tükenme süreleri kaydedilmiştir.

3.4. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Egzersiz programını tamamladıktan sonra intramuscular ketamin klorohidrat (90 mg kg⁻¹; Ketalar) ve ksilazin (10 mg kg⁻¹; Rompun) uygulaması ile anestezi altına alınan fareler, diseksiyon tahtasına alınarak intrakardiyak kan alımı yapılarak kansızlaştırma yöntemi ile sakrifiye edilmiştir. Farelerden alınan kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alınarak 1500 x g'de 5 dk santrifüj edilmiştir. Gastrocnemius kasları ise hızlıca disseke edilerek kriyotüplere aktarılmıştır. Bütün örnekler analiz zamanına kadar -80 °C'de saklanmıştır.

3.5. Biyokimyasal Analizler

Cy3G takviyesi ve akut tükenme egzersizinin kas hipertrofisi üzerine etkilerini değerlendirebilmek için MEF2 düzeyi, enerji düzenleyicileri üzerine etkisini analiz edebilmek için Glukoz, Laktat, MCT1, CK, LDH ve Pürivat dehidrogenaz (PDH) enzim aktivitesi analiz edilmiştir.

Glukoz, Laktat, CK ve LDH düzeyleri serum örneklerinde otomatik kolorimetrik yöntemle (Beckman Coulter AU5800, ABD) analiz edilmiş olup sonuçlar glukoz mg/dL, laktat mmol/L, CK ve LDH için U/L olarak ifade edilmiştir.

3.5.1. MEF2, MCT1 ve PDH düzeylerinin ölçülmesi

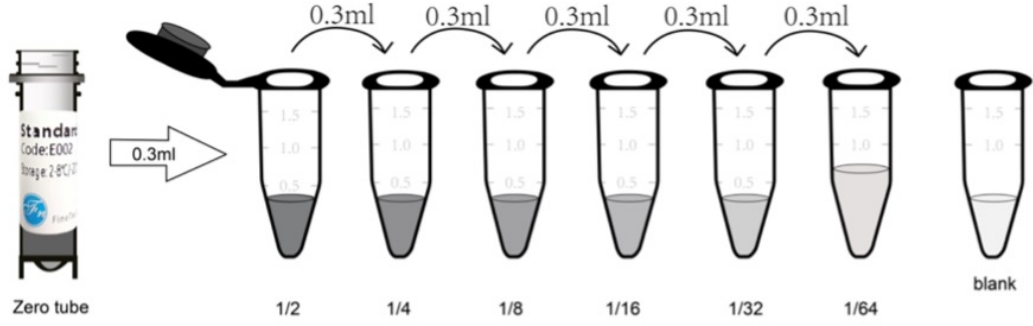
MEF2 (Fine Test, Inc., Cat No: EM7629), MCT1 (Fine Test, Inc., Cat No: EM0793) ve PDH (Fine Test, Inc., Cat No: EM1274) düzeyleri serum ve kas dokusunda ticari olarak sağlanan ELISA kiti kullanılarak ölçüldü.

-Doku Homojenizasyonu

Öncelikle kit protokolünde tarif edilen şekilde (tüm testler için ortak protokol) doku homojenizasyonu işlemi gerçekleştirilmiştir. Farelerden alınan M. gastrocnemius kas dokuları buzlu ortamda tüp içerisinde doku ağırlığının 10 katı olacak hacimde fosfat tamponu (pH:7.4, PBS) ve proteaz inhibitörü kokteyli (Thermo Scientific, ABD) ile sulandırılarak bilyeli homojenizasyon cihazında (Retsch MM 400, Almanya) birlikte homojenize edilmiştir. Homojenizatlar -20°C’de dondurulup hücre zarlarını parçalamak için iki kez dondurma-çözme döngüsü gerçekleştirildikten sonra 5 dk, 5000 x g de santrifüj (Hettich, Almanya) edilmiştir. Süpernatant pipet yardımıyla toplanarak ependorflara aktarılmıştır. Örneklerin protein konsantrasyonu μ drop plate (Varioskan™ LUX; ThermoFisher Scientific) yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar mg/mL olarak sunulmuştur.

-Standartların hazırlanması

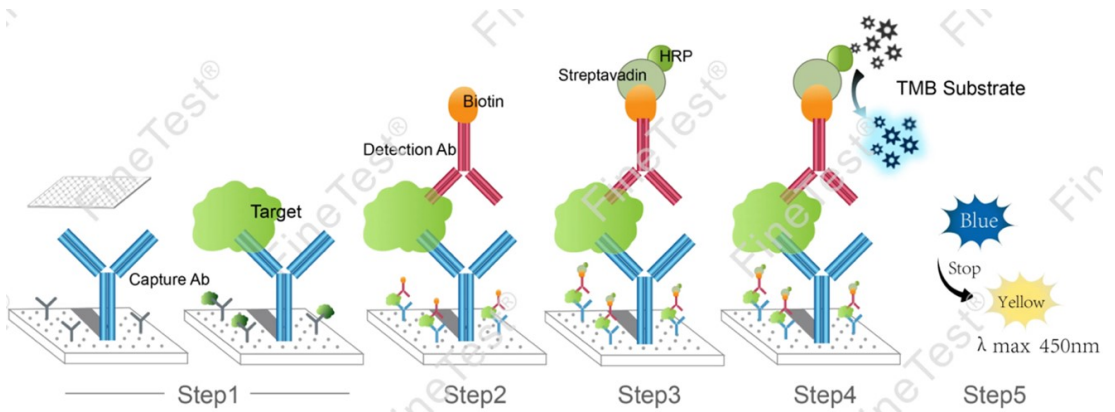
MEF2 düzeyi analizi için; referans standart tüpü 1 mL standart seyreltici (Standard Diluent) ile sulandırılıp hafifçe çalkalanarak 2 dakika oda sıcaklığında bekletilmiştir. Kit protokolünde belirtilen şekilde seri dilüsyonlar yapılarak sırasıyla 5000 pg/mL, 2500 pg/mL, 1250 pg/mL, 625 pg/mL, 312.5 pg/mL, 156.25 pg/mL, 78.125 pg/mL olacak şekilde 7 seyreltilmiş standart konsantrasyonu hazırlanmıştır. Standart diluent ise “blank” (0 pg/mL) olarak kabul edilmiştir (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Standartların hazırlanması

- ELISA testi çalışma protokolü

MEF2 düzeyi ve diğer testler için ortak çalışma protokolü aşağıda özetlenmiştir. Kitte bulunan multipleyte standart ve numunelerden her bir kuyucuğa 100 µl olarak eklenmiştir. Multipleytin üzeri membran ile kapatılıp 37°C'de 90 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon bitince multipleytin üzerindeki membran çıkarılıp 2 kez kitte tarif edilen şekilde yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Ardından her kuyucuğa 100 ul biyotin etiketli antikor çalışma solüsyonu ekleyip 37°C'de 60 dakika süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon bitince 3 kez yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Ardından her bir kuyucuğa 100 ul SABC çalışma solüsyonu ekleyip 37°C'de 30 dakika süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda 5 kez yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Her kuyuya 90 ul TMB substrat solüsyonu ekleyip 37°C'de karanlıkta 10-20 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda substrat eklenen bütün kuyucuklara 50 ul stop solüsyonu eklenmiştir. Ardından Mikroplaka okuyucu (Varioskan Lux, Thermo Scientific, ABD) ile 450 nm'de optik dansiteler ölçülmüştür (Şekil 3.2.). Standart ve blank örneklerinin absorbanslarından kalibrasyon eğrisi oluşturularak sonuçlar hesaplanmıştır.



Şekil 3.2. ELISA testlerinin çalışma prosedürünün özeti

3.6. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 25.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılımını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (mean \pm standart deviation) olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ise ortanca (çeyrekler açıklığı) (median[interquartile range]) şeklinde ifade edildi. İki grup arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren veriler için bağımsız örneklem t-testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Çoklu karşılaştırmalarda One way-ANOVA ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı; post-hoc ikili karşılaştırmalarda, Tukey HSD ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Parametreler arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile araştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu projede; antioksidan bir bileşik olan Cy3G'nin akut tükenme egzersizi yaptırılan farelerde kas hipertrofisi ve enerji düzenleyicileri üzerine etkileri ve bu parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

4.1. Tükenme egzersizi bulguları

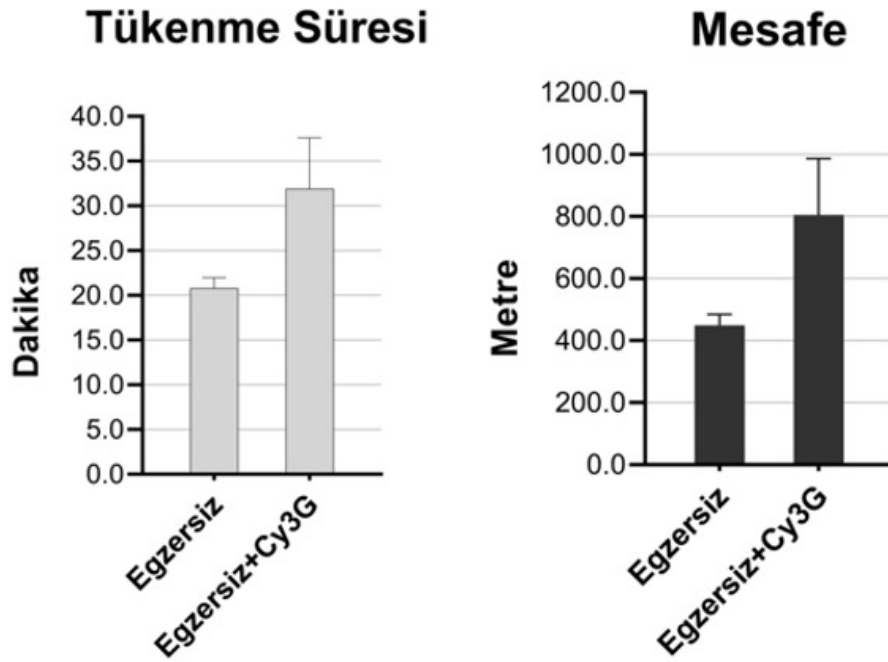
Egzersiz protokolüne dahil edilen egzersiz ve egzersiz+Cy3G gruplarındaki hayvanlara spor kaynaklı oluşan akut stresleri önlemek amacıyla 2 hafta boyunca her gün 10 dakika 10 m/dk hızda alıştırma egzersizi yaptırıldı. İki haftalık alıştırma egzersizinin ardından 15. günde farelere akut tükenme egzersizi yaptırıldı. Egzersiz protokolü sonunda egzersiz ve egzersiz+Cy3G gruplarının tükenme egzersizi süreleri ve katedilen mesafe Çizelge 4.1. ve Şekil 4.1. de sunulmuştur.

Çizelge 4.1. Egzersiz ve egzersiz+Cy3G gruplarının egzersiz süreleri ve katedilen mesafeleri

	Egzersiz	Egzersiz + Cy3G	p
Tükenme egzersizi süresi, dakika	20.80 ± 1.17	31.90 ± 5.71	<0.001
Katedilen mesafe, metre	448.00 ± 36.09	804.57 ± 181.60	<0.001

Ortalama±standart sapma (Mean±SD).

Egzersiz grubundaki farelerin ortalama tükenme süreleri 20.80±1.17 dakika, egzersiz+Cy3G grubunun tükenme süresi ise 31.90±5.71 dakika olarak ölçüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Egzersiz grubundaki farelerin bu süre boyunca katettikleri ortalama mesafe 448±36.09 m, egzersiz+Cy3G grubunun ortalama katettiği mesafe ise 804.57±181.60 metre olarak ölçüldü. Egzersiz ve egzersiz+Cy3G grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).



Şekil 4.1. Egzersiz ve Egzersiz+Cy3G gruplarının tükenme egzersizi süreleri ve katedilen mesafeleri

4.2. Serum ve kas dokularındaki biyokimyasal analiz bulguları

Egzersiz ve Cy3G takviyesinin serum örneklerindeki aerobik/anaerobik mekanizma ve kas hasarı üzerine etkileri glukoz, laktat, LDH, PDH, MCT1 ve CK düzeyleri ile araştırıldı (Tablo 3). Non-parametrik analiz sonuçlarına göre glukoz, laktat, LDH ve PDH düzeylerinin gruplar arasında anlamlı olduğu bulundu (Sırasıyla, $p=0.021$, $p=0.018$, $p=0.022$, $p=0.028$). MCT1 ve CK enzim aktivitesi düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel bir farkın olmadığı bulundu (Sırasıyla, $p=0.205$, $p=0.146$). Akut egzersizden hemen sonra sakrifiye edilen deney gruplarının serum örneklerinde, glukoz düzeyinin kontrol ve egzersiz gruplarında aynı olduğu Cy3G ve Egzersiz+Cy3G gruplarında ise glukoz düzeyinin daha yüksek olduğu bulundu. Cy3G grubu ile egzersiz grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.028$). Bu sonuçlar Cy3G takviyesinin kan glukoz düzeyini yükselttiğini, yakıt metabolizmasına substrat sağlayarak biyoenerjetik yolu desteklediğini düşündürmüştür. Bununla ilişkili olarak anaerobik glikolizin son ürünü olan laktat düzeyi, egzersiz+Cy3G grubunda kontrol grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.012$). Bu bilgi Cy3G'nin biyoenerjetik yolu desteklediği (düşük laktat seviyesiyle özellikle aerobik glikoliz yolununun tercih edildiği) yönündeki hipotezimizi desteklemektedir. Bununla birlikte, egzersiz uygulaması yapmadan sadece Cy3G takviyesi alan gruptaki laktat düzeyi egzersiz grubundan daha yüksek olduğu bulundu ($p>0.05$).

Çizelge 4.2. Serum örneklerindeki Glukoz, Laktat, LDH, PDH, MCT1, MEF2 ve CK düzeyleri

Parametreler	Kontrol	Egzersiz	Cy3G	Egzersiz + Cy3G	p*
Glukoz, mg/dL	225.8 ± 39.1	225.7 ± 25.2 ^α	274.8 ± 26.3	243.7 ± 24.0	0.021
Laktat,mmol/L	8.05 ± 1.05 ^γ	6.52 ± 1.44	7.40 ± 1.75	5.20 ± 1.75	0.018
LDH, U/L	1675.0 [1857.0] ^γ	851.0 [180.0]	1061.0 [525.0]	521.0 [585.0]	0.022
PDH, ng/mL	2.87 [0.2]	1.84 [0.9] ^β	2.84 [7.1]	9.41 [11.8]	0.028
MCT1, ng/mL	7.70 [1.3]	4.90 [4.0]	5.35 [22.4]	23.40 [31.7]	0.205
CK, U/L	4333.0 [5617]	1099.0 [19025]	561 [1615]	241.0 [1095]	0.146
MEF2, pg/mL	2055.5 [491]	1722.5 [734]	2036.2 [2628]	4010.1 [3857]	0.139

Parametreler, dağılımlarının özelliğine göre ortalama±standart sapma (Mean±SD) veya ortanca-çeyrek değerler genişliği (median [Interquartile range]) olarak ifade edildi. *: Non-parametrik değişkenlerin analizi için Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Post-Hoc karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli metod ile yapıldı. α: Egzersiz grubu ile Cy3G grubu arasında fark var. β: Egzersiz grubu ile Egzersiz+Cy3G grubu arasında fark var. γ: Kontrol grubu ile Egzersiz+Cy3G grubu arasında fark var.

Glikoliz metabolik yolunun son ürünü olan pürivatın laktata dönüşümünü katalizleyen LDH aktivitesinin grupların serum laktat düzeyleri ile doğrusal bir ilişki gösterdiği bulundu. LDH enzimi anaerobik glikolizin kilit enzimidir. En düşük LDH enzim aktivitesinin egzersiz+Cy3G grubunda olduğu bulundu (Çizelge 4.2.). Egzersiz+Cy3G ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.012). Egzersiz+Cy3G grubunda diğer gruplara göre LDH enzim aktivitesi ve laktat düzeyinin düşüklüğü biyoenerjetik yolda aerobik mekanizmanın tercih edildiğini göstermektedir. Egzersiz+Cy3G grubundaki PDH enzim aktivitesi sonuçları bu bulguları destekler niteliktedir. Pürivat dehidrogenaz enzimi, glikoliz metabolik yolunun son ürünü pürivatın asetil KoA'ya dönüşümünü katalizleyen allosterik enzimlerden biridir. Glikoliz metabolik yolu ile Krebs siklusu arasındaki köprü enzimdir. Yakıt oksidasyonunun aerobik mekanizma üzerinden devam ettiğinin göstergelerinden biri kabul edilir. Egzersiz+Cy3G grubundaki PDH enzim aktivitesi düzeyi tüm gruplara göre yüksektir. Egzersiz grubu ile egzersiz+Cy3G arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.028). Cy3G takviyesi alan egzersiz uygulaması yapılmayan gruptaki PDH düzeyi egzersiz grubuna kıyasla daha yüksek fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar Cy3G takviyesinin egzersizle birlikte kombine edildiğinde aerobik mekanizmayı geliştirdiğini göstermektedir.

MCT1, laktat, keton cisimleri ve pirüvat gibi tek karboksilat moleküllerinin hücre içine ve dışına hareketinden sorumlu olan proton bağlantılı membran taşıyıcıları ailesindedir. Serum MCT1 düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu ($p=0.205$). Bununla birlikte egzersiz+Cy3G grubundaki MCT1 düzeyi kontrol, egzersiz ve Cy3G gruplarına göre daha yüksek olduğu bulundu. Cy3G takviyesi egzersiz esnasında enerji substratlarının düzenlenmesine de katkı sağlamıştır. Kas hasarı belirteci olarak da kabul edilen CK enzim aktivitesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu ($p=0.146$). En düşük CK aktivitesinin egzersiz+Cy3G grubunda olduğu bulundu. Kontrol ve egzersiz gruplarına göre yalnızca Cy3G takviyesi alan gruptaki düşük CK düzeyi, Cy3G'nin kas hasarını azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Proje önerisinde, mevcut literatürlerle desteklenerek hipotize edilen durum (Cy3G'nin kas hasarını azaltabileceği varsayımı) mevcut bulgularla doğrulanmıştır.

Deney gruplarında, kas hipertrofindeki değişiklikleri değerlendirmek için serum örneklerinde analiz edilen MEF2 düzeyleri Çizelge 4.2. de sunulmuştur. MEF2 düzeylerinin gruplar arasında anlamlı olmadığı bulundu ($p=0.139$). Bununla birlikte MEF2 düzeyinin kontrol grubuna göre egzersiz grubunda azaldığı, Cy3G takviyesi alan grupta ise MEF2 düzeylerinin kontrol grubuna göre görece azaldığı bulundu. Egzersiz+Cy3G grubunda ise en yüksek MEF2 düzeyi bulundu. Egzersiz+Cy3G grubundaki serum MEF2 düzeylerinin yüksekliği Cy3G takviyesinin egzersizle birlikte kas hipertrofini geliştirdiğini göstermektedir.

Çizelge 4.3. Deney gruplarının kas dokularındaki MEF2, PDH ve MCT1 düzeyleri

Parametreler	Kontrol	Egzersiz	Cy3G	Egzersiz + Cy3G	p^*
MEF2, pg/mg protein	285.9 [223.9]	247.8 [150.4] ^{α,β}	446.7 [118.6]	559.2 [270.0]	0.005
PDH, ng/mg protein	0.60 [0.4]	0.39 [0.2]	0.55 [0.1]	0.48 [0.9]	0.470
MCT1, ng/mg protein	1.11 [0.8]	0.49 [0.8] ^β	1.49 [0.9]	1.92 [1.68]	0.010

Tüm veriler ortanca-çeyrek değerler genişliği (median [Interquartile range]) olarak ifade edildi. *: Non-parametrik değişkenlerin analizi için Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Post-Hoc karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli metod ile yapıldı. α: Egzersiz grubu ile Cy3G grubu arasında fark var. β: Egzersiz grubu ile Egzersiz+Cy3G grubu arasında fark var.

Doku homojenatlarındaki MEF2, PDH, MCT1 düzeyleri fare için özelleştirilmiş ticari ELISA kitleri ile analiz edildi. Tüm sonuçlar mg protein başına

sonuç olarak ifade edildi. Çizelge 4.3. incelendiğinde gruplar arasındaki MEF2 ($p=0.005$) ve MCT1 ($p=0.010$) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlıyken PDH ($p=0.470$) düzeylerinin anlamlı olmadığı bulundu. MEF2 düzeyi kontrol grubuna göre egzersiz grubunda azalırken Cy3G ve egzersiz+Cy3G grubunda yükseldiği bulundu. Cy3G, MEF2 düzeyini yükseltmiştir. Özellikle en yüksek MEF2 düzeyi egzersiz+Cy3G grubunda bulunmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda egzersiz grubu ile Cy3G ve egzersiz+Cy3G grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla $p=0.035$, $p=0.010$). Bu sonuçlar serum sonuçları ile uyumludur. MCT1 düzeyleri incelendiğinde kontrol grubuna göre egzersiz grubunda MCT1'in iki kattan daha fazla düştüğü bulundu. Gruplar arasında en yüksek MCT1 düzeyine sahip egzersiz+Cy3G grubu ile egzersiz grubu arasındaki farkın önemli olduğu bulundu ($p=0.007$). Cy3G takviyesi serum sonuçları ile ilişkili olarak egzersize adaptasyon esnasında enerji substratlarının düzenlenmesinde etki olmuştur.

5. TARTIŞMA

İskelet kası dokusunun egzersize verdiği moleküler yanıtlar hem doku içinden hem de doku dışından gelen çok çeşitli sinyallerin etkileşimi ile şekillenir ve nihayetinde fizyolojik adaptasyonları yönlendirir. Bu sinyaller arasında mekanik stres, substrat ve oksijen düzeylerindeki değişiklikler, dolaşımdaki hormonlar, hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki dalgalanmalar, metabolik ve oksidatif stres ile kas sıcaklığındaki artış gibi faktörler bulunur (Furrer ve ark., 2023). Reseptörler, kinazlar ve fosfatazlar gibi sensör proteinler, moleküler bilgiyi ileterek translasyon sonrası modifikasyonları ve protein-protein etkileşimlerini içeren karmaşık sinyal iletim kaskadlarını başlatır. Bu hücresel sinyal yolları, gen transkripsiyonu, protein sentezi, proteoliz ve diğer enzimatik aktiviteleri kontrol eden düzenleyicilerin aktive edilmesiyle sonuçlanır. Son yıllarda araştırmacıların bu karmaşık düzenleyici ağları aydınlatmaya yönelik ortak çabaları, egzersize bağlı adaptasyon süreçlerinde rol oynayan çok sayıda faktörün tanımlanmasını sağlamıştır (Furrer ve ark., 2023; Hoppeler, 2016; Eganve ark., 2023).

Son yıllarda egzersize bağlı iskelet kası adaptasyonlarını yönlendiren sinyalizasyon yolları ve moleküler mekanizmaların anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu süreçte, Ca²⁺/kalmodulin-bağımlı protein kinazlar, p38 mitojen aktive protein kinaz (MAPK), AMPK, MEF2, PGC-1 α gibi birçok sinyal yolu ve gen düzenleyici mekanizma rol oynar (Geng ve ark., 2010). Kas adaptasyonları tekrarlayan egzersiz seanslarından sonra meydana gelse de, tek bir tükenme egzersiz seansının iskelet kasındaki MEF2/PGC-1 α sinyal yolu üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir.

MEF2, kalp ve iskelet kasları başta olmak üzere birçok dokuda gen ifadesini düzenleyen kritik bir transkripsiyon faktörü ailesidir. MEF2 proteinleri, hücresel gelişim, farklılaşma, rejenerasyon ve çevresel sinyallere adaptasyon gibi birçok biyolojik süreçte merkezi roller oynar. Özellikle, iskelet kası ve kalp dokusunun gelişiminde, bu dokuların doğru biçimde işlev görmesi için gerekli genlerin ekspresyonunu düzenler. MEF2'nin fonksiyonları, kas gelişimi sırasında miyojenik hücrelerin çoğalması ve olgunlaşması için önemli bir rol oynar. MEF2, miyojenik farklılaşma 1 gibi temel miyojenik faktörlerle etkileşim kurarak kas hücrelerinin olgunlaşmasında kritik bir düzenleyici ortak görevi üstlenir. Bu etkileşimler, kas hücrelerinin miyotüpler oluşturmaya ve kas liflerine farklılaşmasına izin verir. MEF2, aynı zamanda kas hücrelerinin yenilenmesi ve rejenerasyonu gibi süreçlerde de işlevseldir (Molkentin ve ark., 1995; Piasecka ve ark., 2021).

MEF2A, kas gelişimi ve işlevi için gerekli olan MEF2 transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesidir. Egzersizin, metabolik kapasiteyi artıran gen ifadesindeki değişiklikler de dahil olmak üzere iskelet kasında çeşitli fizyolojik adaptasyonları tetiklediği bilinmektedir. Son araştırmalar, egzersizin MEF2A aktivitesini önemli ölçüde etkilediğini ve glikoz taşıyıcı ifadesinde ve kas lifi bileşiminde değişikliklere yol açtığını göstermiştir (Achúcarro ve ark., 2011). Bir başka çalışmada da iskelet kasında yüzme egzersizinin MEF2A gen ifadesini artırdığı bildirilmiştir (Joseph ve ark., 2017). Bu epigenetik değişiklik, iskelet kasının egzersize adaptif yanıtı için çok önemlidir. Dahası, egzersize yanıt olarak MEF2A'nın yukarı regülasyonu kas hipertrofisine ve rejenerasyonuna katkıda bulunabilir ve bu da onu yaşlanan popülasyonlarda kas fonksiyonunu iyileştirmeyi amaçlayan müdahaleler için bir hedef haline getirir (Carrillo ve ark., 2023). Ancak eldeki bilgilere göre MEF2 düzeyi üzerine akut tükenme egzersizi ve Cy3G takviyesinin etkileri belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışma ile elde edilen veriler bu alandaki öncü bilgiler olacaktır. Çalışmamızın sonuçları Cy3G takviyesinin kasta MEF2 düzeyinde artışa sebep olduğunu göstermektedir. Özellikle egzersiz+Cy3G grubunda bu durum belirgin olarak ortaya koyulmuştur. Bu bilgi egzersizle birlikte Cy3G takviyesinin kas hipertrofisini indüklemeye etkili ve destekleyici rolünü vurgulamaktadır.

Egzersiz performansı üzerinde etkili olan önemli faktörlerden biri de kan laktat ve glikoz seviyelerinin düzenlenmesidir. Egzersiz sırasında kaslar enerji için glikozu kullanır ve yoğun aktivitelerde laktat üretimi artar. Bu nedenle, kan laktat ve glikoz seviyelerinin dengelenmesi, kasların enerji ihtiyacının karşılanmasını ve yorulma sürecinin geciktirilmesini sağlar. Bu seviyelerin etkin bir şekilde düzenlenmesi, performansın artmasına ve sürdürülebilirliğin sağlanmasına katkıda bulunur. Egzersiz sırasında kan laktat düzeyleri, laktat üretimi ve klirensi arasındaki oranla ilişkilidir. Bu nedenle, kan laktat düzeyleri egzersiz performansı ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (Facey ve ark., 2013). Araştırmamızda deney gruplarının serum örneklerinde, glukoz düzeyinin kontrol ve egzersiz gruplarında aynı olduğu Cy3G ve Egzersiz+Cy3G gruplarında ise glukoz düzeyinin daha yüksek olduğu bulundu. Cy3G grubu ile egzersiz grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlar Cy3G takviyesinin kan glukoz düzeyini yükselttiğini, yakıt metabolizmasına substrat sağlayarak biyoenerjetik yolu desteklediğini düşündürmüştür. Bununla ilişkili olarak anaerobik glikolizin son ürünü olan laktat düzeyi, egzersiz+Cy3G grubunda kontrol grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bilgi Cy3G'nin biyoenerjetik yolu desteklediği (düşük laktat

seviyesiyle özellikle aerobik glikoliz yolununun tercih edildiği yönündeki hipotezimizi desteklemektedir. Bununla birlikte, egzersiz uygulaması yapmadan sadece Cy3G takviyesi alan gruptaki laktat düzeyi egzersiz grubundan daha yüksek olduğu bulundu. Bu bulgular, Cy3G'nin yoğun egzersiz sonrası kas içi asiditenin artmasını düzenleyerek egzersiz performansını iyileştirme potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, aerobik/anaerobik mekanizmayı düzenleyen LDH ve PDH düzeyleri bu bulguları destekler nitelikte bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu sayede Cy3G, laktat birikimini ve buna bağlı kas yorgunluğunu azaltarak performansın sürdürülebilirliğini artırabilecektir. Halihazırda egzersiz süresi ve katedilen mesafe ile ilgili elde edilen bulgularımız bu öngörülerini doğrulamaktadır.

Laktat homeostazını kontrol eden majör metabolik enzimler ve taşıyıcılar olarak MCT'ler, LDH, mitokondriyal pirüvat taşıyıcıları ve PDH sıralanabilir. Proton bağlantılı bir monokarboksilat taşıyıcısı olan MCT1, laktatın hücre zarından hızlı bir şekilde aktarılmasını kolaylaştırır ve bu da kas dokusunda mitokondriyal solunum için yakıt olarak kullanılabilir (Halestrap ve ark., 2012). MCT'lerin akut egzersize yanıtı belirsizdir; bazı çalışmalar MCT içeriğinde artış olduğunu (Green ve ark., 2008; Wang ve ark., 2000), bazıları ise değişiklik olmadığı veya azalma olduğunu bildirmektedir (Bishop ve ark., 2007). Genel olarak, Thomas ve ark. egzersizin başlangıcından 45 saniye ile 10 dakika sonra MCT1 ve MCT4 içeriklerinde hızlı bir azalma olduğunu, 30 ile 80 dakika arasında bir değişiklik gözlenmediğini ve egzersizin başlangıcından 2 saat sonra MCT1 içeriğinde artış meydana geldiğini öne sürmektedir (Thomas ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda akut tükenme egzersizinin MCT1 düzeyinde (serum ve kas dokuları) azalmaya sebep olduğunu ancak egzersizle birlikte Cy3G takviyesi alan grupta ise MCT1 düzeyinde artış olduğunu bulduk. Matsukawa ve ark. da Cy3G nin takviyesine bağlı MCT1 ekspresyonunda artış bulmuş olması çalışmamız destekler niteliktedir. İskelet kasında PGC-1 α düzeyinin yükselmesinin MCT1 ekspresyonunu artırdığı ve bu durumun laktat ve keton cisimlerinin homeostazında merkezi bir rol oynadığı ifade edilmiştir (Matsukawa ve ark., 2017). Enerji metabolizmasında kritik bir rol oynayan PDH enzimlerinin aktivitesindeki değişiklikler de dikkate değerdir. Egzersiz sırasında, PDH'nin aktif formu olan PDHa'nın aktivitesinin insan iskelet kasında arttığı, ilk olarak Ward ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (Ward ve ark., 1982). Daha sonraki çalışmalar da ise egzersizle indüklenen PDHa aktivasyonu, egzersiz yoğunluğu ve güç çıkışı ile orantılı olarak artmakta ve egzersizin ilk aşamasında karbonhidrat kullanımının da artmasıyla birlikte PDHa aktivitesinin yukarı düzenlenmesi gerçekleştiği ifade edilmiştir (Howlett ve ark., 1998; Kiilerich ve ark., 2011). Egzersizin devam eden

bölümlerinde ise, özellikle düşük yoğunluklu uzun süreli egzersizlerde ve yüksek yoğunluklu egzersizlerde, PDHa aktivitesinde bir azalma gözlemlendiği ve bu azalmanın potansiyel olarak karbonhidrat oksidasyonunun azalmasını yansıttığı ifade edilmiştir. (Kiilerich ve ark., 2011; Kiilerich ve ark., 2008; Mourtzakis ve ark., 2006). Çalışmamızda ise, Cy3G takviyesinin PDH aktivitesini artırdığı ve bu sayede karbonhidrat kullanımının optimize edildiği gözlemlenmiştir. Bu, Cy3G takviyesinin egzersiz sırasında enerji üretimini artırarak performansı destekleyebileceğini ve enerji metabolizmasını daha verimli hale getirebileceğini düşündürmektedir. Cy3G etkisiyle PDH aktivitesindeki bu artış, egzersiz sonrası toparlanmayı hızlandırabilir ve glikojen depolarının daha hızlı yenilenmesine olanak tanıyabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada antioksidan bir bileşik olan Cy3G'nin akut tükenme egzersizi yaptırılan farelerde kas adaptasyonları üzerine etkilerinin kapsamlı bir şekilde araştırılması hedeflenmiştir. Bu kapsamda kas hipertrofisi ve aerobik/anaerobik enerji düzenleyicileri üzerine etkileri ve bu parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmamızın bulguları, Cy3G takviyesinin, tükenme süresini ve katedilen mesafeyi belirgin şekilde uzatarak egzersiz performansını anlamlı ölçüde artırdığını göstermiştir. Ayrıca, Cy3G'nin akut egzersiz sırasında kas hipertrofisini tetikleyici bir etkide bulunduğu ve kas içi laktat birikimini azaltarak laktat metabolizmasını iyileştirici etkiye sahip olduğu ve bu sayede dayanıklılığı artırarak performansın sürdürülebilirliğine katkıda bulunmuştur. Tüm bu bulgular, Cy3G'nin spor performansını artırıcı ergojenik bir bileşik olarak önemli bir potansiyele sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu etkiler, Cy3G'nin sağlık ve beslenme stratejilerinde kullanımını içeren gelecek çalışmalar için umut vaat etmektedir.

7. ÖNERİLER

KAYNAKLAR

- Achúcarro, A., Gong, J. O., Hardeman, S., Palma, G. A., & Patil, S. P. (2011). Features of heavy physics in the CMB power spectrum. *Journal of Cosmology and Astroparticle Physics*, 2011(1). <https://doi.org/10.1088/1475-7516/2011/01/030>
- Arrigoni-Martelli, E., & Caso, V. (2001). Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics. In *Drugs under Experimental and Clinical Research* (Vol. 27, Issue 1, pp. 27–49).
- Bars-Cortina, D., Sakhawat, A., Piñol-Felis, C., & Motilva, M. J. (2022). Chemopreventive effects of anthocyanins on colorectal and breast cancer: A review. *Seminars in Cancer Biology*, 81(January), 241–258. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.12.013>
- Bishop, D., Edge, J., Thomas, C., & Mercier, J. (2007). High-intensity exercise acutely decreases the membrane content of MCT1 and MCT4 and buffer capacity in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 102(2), 616–621. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00590.2006>
- Black, B. L., & Olson, E. N. (1998). Transcriptional control of muscle development by myocyte enhancer factor-2 (MEF2) proteins. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 14, 167–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.14.1.167>
- Bloedon, T. K., Braithwaite, R. E., Carson, I. A., Klimis-Zacas, D., & Lehnhard, R. A. (2019). Impact of anthocyanin-rich whole fruit consumption on exercise-induced oxidative stress and inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 77(9), 630–645. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz018>
- Bodine, S. C., Stitt, T. N., Gonzalez, M., Kline, W. O., Stover, G. L., Bauerlein, R., Zlotchenko, E., Scrimgeour, A., Lawrence, J. C., Glass, D. J., & Yancopoulos, G. D. (2001). Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nature Cell Biology*, 3(11), 1014–1019. <https://doi.org/10.1038/ncb1101-1014>
- Brenmoehl, J., Brosig, E., Trakooljul, N., Walz, C., Ohde, D., Noce, A., Walz, M., Langhammer, M., Petkov, S., Röntgen, M., Maak, S., Galuska, C. E., Fuchs, B., Kuhla, B., Ponsuksili, S., Wimmers, K., & Hoeflich, A. (2023). Metabolic Pathway Modeling in Muscle of Male Marathon Mice (DUhTP) and Controls (DUC)—A Possible Role of Lactate Dehydrogenase in Metabolic Flexibility. *Cells*, 12(15). <https://doi.org/10.3390/cells12151925>
- Britto, F. A., Gnimassou, O., De Groote, E., Balan, E., Warnier, G., Everard, A., Cani, P. D., & Deldicque, L. (2020). Acute environmental hypoxia potentiates satellite cell-dependent myogenesis in response to resistance exercise through the inflammation pathway in human. *FASEB Journal*, 34(1), 1885–1900. <https://doi.org/10.1096/fj.201902244R>
- Buckel, W. (2021). Energy Conservation in Fermentations of Anaerobic Bacteria.

- Cândice L. K. Copetti, Fernando Diefenthaler, Patricia F. Di Pietro, Fernanda Hansen, F. G. K. V. (2022). Fruit-Derived Anthocyanins: Effects on Cycling-Induced Responses and Cycling Performance. *Antioxidants*, 11(2), 1–12. <https://doi.org/10.3390/antiox11020387>
- Carrillo, E. D., Hernández, D. I., Clara, M. V., Lezama, I., García, M. C., & Sánchez, J. A. (2023). Exercise increases MEF2A abundance in rat cardiac muscle by downregulating microRNA-223-5p. *Scientific Reports*, 13(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41696-z>
- Chen, Z., Li, W., Guo, Q., Xu, L., Santhanam, R. K., Gao, X., Chen, Y., Wang, C., Panichayupakaranant, P., & Chen, H. (2019). Anthocyanins from dietary black soybean potentiate glucose uptake in L6 rat skeletal muscle cells via up-regulating phosphorylated Akt and GLUT4. *Journal of Functional Foods*, 52(September 2018), 663–669. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.11.049>
- Cooke, D., Schwarz, M., Boocock, D., Winterhalter, P., Steward, W. P., Gescher, A. J., & Marczylo, T. H. (2006). Effect of cyanidin-3-glucoside and an anthocyanin mixture from bilberry on adenoma development in the ApcMin mouse model of intestinal carcinogenesis - Relationship with tissue anthocyanin levels. *International Journal of Cancer*, 119(9), 2213–2220. <https://doi.org/10.1002/ijc.22090>
- Cooper-Driver, G. A. (2001). Contributions of Jeffrey Harborne and co-workers to the study of anthocyanins. *Phytochemistry*, 56(3), 229–236. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00455-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00455-6)
- Crewther Blair, Justin Keogh, J. C. and C. C. (2006). New formulation of resonance scattering theory for a dielectrically coated conducting cylinder. *Asia-Pacific Microwave Conference Proceedings, APMC*, 2(3), 464–467. <https://doi.org/10.1109/apmc.2001.985413>
- Deutz, N. B. Jb. R. et al. S. more. (2014). Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical Nutrition*, 33(6), 929–936. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.007>
- Ding, J., Karp, J. E., & Emadi, A. (2017). Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. *Cancer Biomarkers*, 19(4), 353–363. <https://doi.org/10.3233/CBM-160336>
- Egan, B., & Sharples, A. P. (2023). Molecular Responses To Acute Exercise and Their Relevance for Adaptations in Skeletal Muscle To Exercise Training. *Physiological Reviews*, 103(3), 2057–2170. <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2021>
- Emilio J. Martínez-López Emilio , Fidel Hita-Contreras , Pilar M. Jiménez-Lara ,

- Pedro Latorre, R. and A. M.-A. (2014). The association of flexibility, balance, and lumbar strength with balance ability: Risk of falls in older adults. *Journal of Sports Science and Medicine*, 13(2), 349–357.
- Emily F. Warner 1, Ildefonso Rodriguez-Ramiro 1, Maria A. O’Connell 2 and Colin D. Kay 1, 2018. (2018). Cardiovascular mechanisms of action of anthocyanins may be associated with the impact of microbial metabolites on heme oxygenase-1 in vascular smooth muscle cells. *Molecules*, 23(4), 1–7. <https://doi.org/10.3390/molecules23040898>
- Facey, A., Irving, R., & Dilworth, L. (2013). Overview of Lactate Metabolism and the Implications for Athletes. *American Journal of Sports Science and Medicine*, 1(3), 42–46. <https://doi.org/10.12691/ajssm-1-3-3>
- Fakhri, S., Khodamorady, M., Naseri, M., Farzaei, M. H., & Khan, H. (2020). The ameliorating effects of anthocyanins on the cross-linked signaling pathways of cancer dysregulated metabolism. *Pharmacological Research*, 159, 104895. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104895>
- Frontera, W. R., & Ochala, J. (2015). Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Behavior Genetics*, 45(2), 183–195. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y>
- Furrer, R., Hawley, J. A., & Handschin, C. (2023). The molecular athlete: Exercise physiology from mechanisms to medals. *Physiological Reviews*, 103(3), 1693–1787. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2022>
- Geng, T., Li, P., Okutsu, M., Yin, X., Kwek, J., Zhang, M., & Yan, Z. (2010). PGC-1 α plays a functional role in exercise-induced mitochondrial biogenesis and angiogenesis but not fiber-type transformation in mouse skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 298(3), 572–579. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00481.2009>
- Ghiselli, A., Nardini, M., Baldi, A., & Scaccini, C. (1998). Antioxidant Activity of Different Phenolic Fractions Separated from an Italian Red Wine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(2), 361–367. <https://doi.org/10.1021/jf970486b>
- Gomes, J. V. P., Rigolon, T. C. B., Souza, M. S. da S., Alvarez-Leite, J. I., Lucia, C. M. Della, Martino, H. S. D., & Rosa, C. de O. B. (2019). Antiobesity effects of anthocyanins on mitochondrial biogenesis, inflammation, and oxidative stress: A systematic review. *Nutrition*, 66, 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.05.005>
- Green, H. J., Duhamel, T. A., Holloway, G. P., Moule, J. W., Ranney, D. W., Tupling, A. R., & Ouyang, J. (2008). Rapid upregulation of GLUT-4 and MCT-4 expression during 16 h of heavy intermittent cycle exercise. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 294(2), 594–600. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00699.2007>
- Halestrap, A. P., & Wilson, M. C. (2012). The monocarboxylate transporter family-

- Role and regulation. *IUBMB Life*, 64(2), 109–119. <https://doi.org/10.1002/iub.572>
- Halling, P. J. (2020). Thermodynamic Favorability of End Products of Anaerobic Glucose Metabolism. *ACS Omega*, 5(26), 15843–15849. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00790>
- Hoppeler, H. (2016). Molecular networks in skeletal muscle plasticity. *Journal of Experimental Biology*, 219(2), 205–213. <https://doi.org/10.1242/jeb.128207>
- Hou, D.-X. (2003). Potential mechanisms of cancer chemoprevention by anthocyanins. *Current Molecular Medicine*, 3(2), 149–159.
- Howlett, R. A., Parolin, M. L., Dyck, D. J., Hultman, E., Jones, N. L., Heigenhauser, G. J. F., & Spriet, L. L. (1998). Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH at varying exercise power outputs. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 275(2 44-2), 418–425. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.275.2.r418>
- Jia, Y. (2020). A dietary anthocyanin cyanidin-3-O-glucoside binds to PPARs to regulate glucose metabolism and insulin sensitivity in mice. *Communications Biology*, 3(1), 2–11. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01231-6>
- Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B., Denisova, N. A., Bielinski, D., Martin, A., McEwen, J. J., & Bickford, P. C. (1999). Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. *Journal of Neuroscience*, 19(18), 8114–8121. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-18-08114.1999>
- Joseph, J. S., Ayeleso, A. O., & Mukwevho, E. (2017). Exercise increases hyperacetylation of histones on the Cis-element of NRF-1 binding to the Mef2a promoter: Implications on type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 486(1), 83–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.002>
- Jun Hu, X. L. and W. B., & , Naijun Wu , Cuijuan Zhu , Xinwei Jiang , Kailan Yuan, Yue Li, J. S. (2023). Anthocyanins Prevent AAPH-Induced Steroidogenesis Disorder in Leydig Cells by Counteracting Oxidative Stress and StAR Abnormal Expression in a Structure-Dependent Manner. *Antioxidants*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/antiox12020508>
- Kiilerich, K., Birk, J. B., Damsgaard, R., Wojtaszewski, J. F. P., & Pilegaard, H. (2008). Regulation of PDH in human arm and leg muscles at rest and during intense exercise. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 294(1), 36–43. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00352.2007>
- Kiilerich, K., Ringholm, S., Biensø, R. S., Fisher, J. P., Iversen, N., Van Hall, G., Jørgen, F. P. W., Saltin, B., Lundby, C., Calbet, J. A. L., & Pilegaard, H. (2011). Exercise-induced pyruvate dehydrogenase activation is not affected by 7 days of bed rest. *Journal of Applied Physiology*, 111(3), 751–757. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00063.2011>

- Kong, J. M., Chia, L. S., Goh, N. K., Chia, T. F., & Brouillard, R. (2003). Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry*, *64*(5), 923–933. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00438-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00438-2)
- Kristina Skemiene, Julius Liobikas, V. B. N. (2015). Anthocyanins as substrates for mitochondrial complex i - Protective effect against heart ischemic injury. *FEBS Journal*, *282*(5), 963–971. <https://doi.org/10.1111/febs.13195>
- Lee, C. H., Inoki, K., & Guan, K. L. (2007). mTOR pathway as a target in tissue hypertrophy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *47*, 443–467. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105359>
- Lei, X., Shi, H., Kou, Y., Rajashekar, N., Wu, F., Sen, C., Xu, J., & Chen, L. (2018). Crystal Structure of Apo MEF2B Reveals New Insights in DNA Binding and Cofactor Interaction. *Biochemistry*, *57*(28), 4047–4051. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00439>
- Liang, X., Liu, L., Fu, T., Zhou, Q., Zhou, D., Xiao, L., Liu, J., Kong, Y., Xie, H., Yi, F., Lai, L., Vega, R. B., Kelly, D. P., Smith, S. R., & Gan, Z. (2016). Exercise inducible lactate dehydrogenase B regulates mitochondrial function in skeletal muscle. *Journal of Biological Chemistry*, *291*(49), 25306–25318. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.749424>
- Liu, Y., Zhang, M., Zhang, H., Qian, X., Luo, L., & He, Z. (2022). Anthocyanins Inhibit Airway Inflammation by Downregulating the NF- κ B Pathway via the miR-138-5p/SIRT1 Axis in Asthmatic Mice. *International Archives of Allergy and Immunology*, *183*(5), 539–551. <https://doi.org/10.1159/000520645>
- Lu, Y. W., Martino, N., Gerlach, B. D., Lamar, J. M., Vincent, P. A., Adam, A. P., & Schwarz, J. J. (2022). *HHS Public Access*. *41*(3), 1105–1123. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314978.MEF2>
- Manoj, K. M., Nirusimhan, V., Parashar, A., Edward, J., & Gideon, D. A. (2022). Murburn precepts for lactic-acidosis, Cori cycle, and Warburg effect: Interactive dynamics of dehydrogenases, protons, and oxygen. *Journal of Cellular Physiology*, *237*(3), 1902–1922. <https://doi.org/10.1002/jcp.30661>
- Matsukawa, T., Motojima, H., Sato, Y., Takahashi, S., Villareal, M. O., & Isoda, H. (2017). Upregulation of skeletal muscle PGC-1 α through the elevation of cyclic AMP levels by Cyanidin-3-glucoside enhances exercise performance. *Scientific Reports*, *7*(August 2016), 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep44799>
- Min-Gu Lee, H.-J. H. and K.-S. N. 2023. (2024). Anthocyanin Oligomers Induce Apoptosis and Autophagy by Inhibiting the mTOR Signaling Pathway in Human Breast Cancer Cells. *Pharmaceuticals*, *17*(1). <https://doi.org/10.3390/ph17010024>
- Molkentin, J. D., Black, B. L., Martin, J. F., & Olson, E. N. (1995). Cooperative activation of muscle gene expression by MEF2 and myogenic bHLH proteins. *Cell*, *83*(7), 1125–1136. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90139-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90139-6)
- Mourtzakis, M., Saltin, B., Graham, T., & Pilegaard, H. (2006). Carbohydrate

- metabolism during prolonged exercise and recovery: Interactions between pyruvate dehydrogenase, fatty acids, and amino acids. *Journal of Applied Physiology*, *100*(6), 1822–1830. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00571.2005>
- Narayan, M. S., Naidu, K. A., Ravishankar, G. A., Srinivas, L., & Venkataraman, L. V. (1999). Antioxidant effect of anthocyanin on enzymatic and non-enzymatic lipid peroxidation. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *60*(1), 1–4. <https://doi.org/10.1054/plef.1998.0001>
- Obi, F. O., Usenu, I. A., & Osayande, J. O. (1998). Prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in the rat by *H. rosasinensis* anthocyanin extract administered in ethanol. *Toxicology*, *131*(2–3), 93–98. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(98\)00119-X](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(98)00119-X)
- Pearson, S. J., & Hussain, S. R. (2015). A Review on the Mechanisms of Blood-Flow Restriction Resistance Training-Induced Muscle Hypertrophy. *Sports Medicine*, *45*(2), 187–200. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0264-9>
- Perez-Riverol, Y., Bai, J., Bandla, C., García-Seisdedos, D., Hewapathirana, S., Kamatchinathan, S., Kundu, D. J., Prakash, A., Frericks-Zipper, A., Eisenacher, M., Walzer, M., Wang, S., Brazma, A., & Vizcaíno, J. A. (2022). The PRIDE database resources in 2022: A hub for mass spectrometry-based proteomics evidences. *Nucleic Acids Research*, *50*(D1), D543–D552. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1038>
- Piasecka, A., Sekrecki, M., Szcześniak, M. W., & Sobczak, K. (2021). MEF2C shapes the microtranscriptome during differentiation of skeletal muscles. *Scientific Reports*, *11*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82706-2>
- Potthoff, M. J., Wu, H., Arnold, M. A., Shelton, J. M., Backs, J., McAnally, J., Richardson, J. A., Bassel-Duby, R., & Olson, E. N. (2007). Histone deacetylase degradation and MEF2 activation promote the formation of slow-twitch myofibers. *Journal of Clinical Investigation*, *117*(9), 2459–2467. <https://doi.org/10.1172/JCI31960>
- Rachel Kimble, K. J. and G. H. T. (2023). The effect of dietary anthocyanins on biochemical, physiological, and subjective exercise recovery: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *63*(9), 1262–1276. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1963208>
- Rhona Martin-Smith, Ashley Cox , Duncan S. Buchan, J. S. B., & Sculthorpe, and N. (2020). High intensity interval training (HIIT) improves cardiorespiratory fitness (CRF) in healthy, overweight and obese adolescents: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(8). <https://doi.org/10.3390/ijerph17082955>
- Roberto Simaño, 1 Belmiro Freitas de Salles, 1 Tiago Figueiredo, 1 Ingrid Dias1 and Jeffrey M. Willardson2 2012. (2012). Exercise order in resistance training. *Sports Medicine*, *42*(3), 251–265.

<https://doi.org/10.2165/11597240-000000000-00000>

- Sandoval-Ramírez, B. A., Catalán, Ú., Fernández-Castillejo, S., Pedret, A., Llauradó, E., & Solà, R. (2020). Cyanidin-3-glucoside as a possible biomarker of anthocyanin-rich berry intake in body fluids of healthy humans: A systematic review of clinical trials. *Nutrition Reviews*, 78(7), 597–610. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz083>
- Sarma, A. D., & Sharma, R. (1999). Anthocyanin-DNA copigmentation complex: Mutual protection against oxidative damage. *Phytochemistry*, 52(7), 1313–1318. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00427-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00427-6)
- Schiaffino, S., Reggiani, C., Akimoto, T., & Blaauw, B. (2021). Molecular Mechanisms of Skeletal Muscle Hypertrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 8(2), 169–183. <https://doi.org/10.3233/JND-200568>
- Song, N., Zhang, L., Chen, W., Zhu, H., Deng, W., Han, Y., Guo, J., & Qin, C. (2016). Cyanidin 3-O- β -glucopyranoside activates peroxisome proliferator-activated receptor- γ and alleviates cognitive impairment in the APP^{sw}/PS1 Δ E9 mouse model. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1862(9), 1786–1800. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.05.016>
- Thomas, C., Bishop, D. J., Lambert, K., Mercier, J., & Brooks, G. A. (2012). Effects of acute and chronic exercise on sarcolemmal MCT1 and MCT4 contents in human skeletal muscles: Current status. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 302(1). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00250.2011>
- Thomas, G. D. (2013). Functional muscle ischemia in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Frontiers in Physiology*, 4 DEC(December), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00381>
- Tiwari, V., Sharma, S., Tiwari, A., Sheoran, B., Kaur, S., Sharma, A., Yadav, M., Bhatnagar, A., & Garg, M. (2024). Effect of dietary anthocyanins on biomarkers of type 2 diabetes and related obesity: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(21), 7517–7534. <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2186121>
- Trovato, F. M., Imbesi, R., Conway, N., & Castrogiovanni, P. (2016). Morphological and functional aspects of human skeletal muscle. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 1(3), 289–302. <https://doi.org/10.3390/jfmk1030289>
- Wang, L., Xie, Y., Yang, W., Yang, Z., Jiang, S., Zhang, C., & Zhang, G. (2019). Alfalfa polysaccharide prevents H₂O₂-induced oxidative damage in MEFs by activating MAPK/Nrf2 signaling pathways and suppressing NF- κ B signaling pathways. *Scientific Reports*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38466-7>
- Wang, S. Y., & Lin, H. S. (2000). Antioxidant activity in fruits and leaves of

- blackberry, raspberry, and strawberry varies with cultivar and developmental stage. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(2), 140–146. <https://doi.org/10.1021/jf9908345>
- Ward, G. R., Sutton, J. R., Jones, N. L., & Toews, C. J. (1982). Activation by exercise of human skeletal muscle pyruvate dehydrogenase in vivo. *Clinical Science*, 63(1), 87–92. <https://doi.org/10.1042/cs0630087>
- Wolfe, R. R. (2018). The underappreciated role of muscle in health and disease 1 X 3. *Robert R Wolfe, February*, 475–482.
- Yamada, S., Zaima, N., Yoshimura, Y., Inaba, S., Fujimori, T., Sogon, T., & Moriyama, T. (2018). Visualization of the distribution of anthocyanin species in mice eyeball by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 32(5), 380–384. <https://doi.org/10.1002/rcm.8050>
- Yan, K., Gao, H., Liu, X., Zhao, Z., Gao, B., & Zhang, L. (2022). Establishment and identification of an animal model of long-term exercise-induced fatigue. *Frontiers in Endocrinology*, 13(August), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.915937>
- Yang, C. C., Ornatsky, O. I., McDermott, J. C., Cruz, T. F., & Prody, C. A. (1998). Interaction of myocyte enhancer factor 2 (MEF2) with a mitogen-activated protein kinase, ERK5/BMK1. *Nucleic Acids Research*, 26(20), 4771–4777. <https://doi.org/10.1093/nar/26.20.4771>
- Yoshida, T., & Delafontaine, P. (2020). Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells*, 9(9), 1–25. <https://doi.org/10.3390/cells9091970>
- Young J, Angevaren M, Rusted J, T. N. 2015. (2015). Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N This*, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005381.pub4>
- Zhu, X., Hadhazy, M., Wehling, M., Tidball, J. G., & McNally, E. M. (2000). Dominant negative myostatin produces hypertrophy without hyperplasia in muscle. *FEBS Letters*, 474(1), 71–75. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01570-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01570-2)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

İsim Soyisim : SERDAR ÇELİK
Doğum Tarihi : 1983-11-15
Doğum Yeri : ŞANLIURFA
Telefon : 05331223063
E-Posta : ecz_serdarcelik@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Okul	Bölüm	Baş. Yılı	Bit. Yılı
ANADOLU NİVERİTESİ	ECZACILIK	2001	2005
ANADOLU NİVERİTESİ	ADALET	2012	2014
ANADOLU NİVERİTESİ	SİYASET BİLİMİ VE KAMU YÖNETİMİ	2019	2022
ANADOLU NİVERİTESİ	MENKUL KIYMETLER VE SERMAYE PİYASASI	2022	2024