T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA EGZERSİZİN ANTİOKSİDAN SİSTEM VE BAZI KAN PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Bekir MEHTAP

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr. Zafer DURGUN

KONYA - 2017

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA EGZERSİZİN ANTİOKSİDAN SİSTEM VE BAZI KAN PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Bekir MEHTAP

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr. Zafer DURGUN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14102035 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA – 2017

ÖNSÖZ

"Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Egzersizin Antioksidan Sistem ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi" isimli doktora tez çalışmasında; başta Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve danışmanım Sayın Prof.Dr. Zafer Durgun'a, çalışma süreci boyunca her zaman desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof.Dr. Ercan KESKİN ve Sayın Prof.Dr. Nurcan Dönmez'e, yine tez çalışma sürecinde yardımlarını esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Doç.Dr. Süleyman PATLAR'a, tez sürecinin başından sonuna kadar yanımda olan ve desteğini her zaman hissettiğim kıymetli eşime ve maddi olarak destekleyip tez çalışmasının tamamlanmasını sağlayan Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR v

1.GİRİŞ 1
1.1. Karaciğer 4
1.2. Glikoz 4
1.2.1. Kan Glikoz Düzeyi 4
1.2.2. Hiperglisemi 5
1.2.3. Hipoglisemi 6
1.2.4. Kan Glikoz Regülasyonu 6
1.3. Karaciğer Enzimleri 7
1.3.1. ALT (alanin aminotransferaz) 8
1.3.2. AST (aspartat aminotransferaz) 8
1.3.3. Kan AST ve ALT Düzeylerinin Klinik Pratikte Önemi 9
1.4. İnsülin 10
1.4.1. İnsülinin Sentezi ve Sekresyonu 10
1.4.2. İnsülinin Etki Mekanizması 11
1.4.3. İnsülinin Fonksiyonları 12
1.4.4. İnsülinin Yıkımı 12
1.5. Diyabetes Mellitus 13
1.5.1. Tanım 13
1.5.2. Diyabetin Tarihçesi 13
1.5.3. Diyabetin Sınıflandırılması 14
1.5.4. Diyabetin Komplikasyonları 18
1.6. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres 19
1.6.1. Malondialdehid (MDA) 22
1.7. Antioksidan Sistem (Antioksidanlar) 23
1.7.1. Enzimatik Antioksidanlar 24
1.7.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar 25
1.8. Egzersiz 26
1.8.1. Aerobik Egzersiz 27
1.8.2. Anaerobik Egzersiz 28
1.9. Egzersiz ve Oksidatif Stres 29
1.10. Diyabet ve Oksidatif Stres 32
1.11. Diyabet ve Egzersiz 35

1.12. Deneysel Diyabet 36
1.12.1. Streptozotosin (STZ) 37
2.GEREÇ VE YÖNTEM 40
2.1. Gereç 40
2.2. Yöntem 40
2.2.1. Yüzme Egzersiz Programı 41
2.2.2. Serum MDA ve Antioksidan Düzeylerinin Belirlenmesi 41
2.2.3. Plazma Glikoz, İnsülin, ALT ve AST düzeylerinin belirlenmesi 41
2.2.4. İstatistiksel Analizler 42
3.BULGULAR 43
4.TARTIŞMA 47
5.SONUÇ VE ÖNERİLER 64
6.KAYNAKLAR 65
7.EKLER 87
Ek A: Etik Kurul Onayı 87
8.ÖZGEÇMİŞ 88

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA : Amerikan Diyabet Derneği
ALT : Alanin Aminotransferaz
AST : Aspartat Aminotransferaz
ATP : Adonezin Trifosfat
ATPaz : Adenin Trifosfataz
Ca^{++} : Kalsiyum
CAT : Katalaz
DL : Desilitre
DM : Diyabetes Mellitus
DNA : Deoksiribonükleik Asit
EKG : Elektrokardiyografi
ER : Endoplazmik Retikulum
FE : Demir
GGT : Gama-glutamyl Transpeptitaz
GLUT : Glikoz Transport Molekülleri
GSH : Glutatyon
GSHPx : Glutatyon Peroksidaz
GST : Glutatyon-S-Transferaz
H_2O_2 : Hidrojen Peroksit
Hb : Hemoglobin
HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HO. : Hidroksil Radikali
IL-1 : İnterlökin-1
İR : İnsülin Reseptörü
K^+ : Potasyum
KG : Kilogram
L : Litre
MDA : Malondialdehit
MG : Miligram
Mg^{++} : Magnezyum
Mmol : Milimol
NADH : Nikotinamin Adenin Dinükleotid Dehidrogenaz

NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NO : Nitrik Oksit

O_2 : Oksijen

O_2^- : Süperoksit

PAF : Platelet Aktive Faktörü

PON1 : Paraoksonaz1

RES : Retiküloendotelyal Sistem

RNS : Reaktif Nitrojen Türleri

SOD : Süperoksit Dismutaz

STZ : Streptozotosin

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

TxA_2 : Tromboksan A_2

UV : Ultraviyole

VO_{2max} : Maksimal Oksijen Tüketimi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Egzersizin Antioksidan Sistem ve Bazı Kan Parametrelerine Etkisi

Bekir MEHTAP

Fizyoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA 2017

Bu çalışmada streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda egzersizin antioksidan sistem ve bazı kan parametreleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada materyal olarak canlı ağırlıkları birbirlerine yakın olan 32 adet yetişkin Wistar Albino ırkı sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar her grupta 8 adet olmak üzere; Kontrol (K), Egzersiz (E), Diyabet (D) ve Diyabet+Egzersiz (DE) şeklinde 4 eşit gruba ayrılmıştır. Tüm gruplardaki hayvanlar deneme süresince standart rat yemi ile ad libitum beslenmiştir. D ve DE gruplarında intraperitoneal enjeksiyonla 60 mg/kg streptozotosin tek doz uygulanarak diyabet oluşturulmuştur. E ve DE gruplarına, diyabet oluşturulduktan sonra, deneme süresini içeren 4 haftalık periyotta, haftada 5 gün olmak üzere 30 dakikalık yüzme egzersizi uygulanmıştır.

Çalışmada, deneme süresi sonrasında tüm gruplardaki deneklerden alınan kan örnekleri incelenerek, plazma insülin, glikoz, ALT ve AST ile serum MDA, SOD ve GSH düzeyleri belirlenmiştir.

D ve DE gruplarında belirlenen ortalama plazma insülin düzeylerindeki azalma, D grubunda K ve E gruplarınınkine göre; DE grubunda ise K grubununkine göre istatistiksel öneme sahipti ($p<0,05$). En düşük plazma insülin düzeyleri D ve DE gruplarında belirlenirken, söz konusu gruplar arasındaki farklılık önemsizdi ve en düşük ortalama değer, D grubunda gözlendi.

Plazma glikoz düzeyinin, D ve DE gruplarında artış gösterdiği; bu gruplardaki artışın D grubunda, K ve E gruplarınınkine, DE grubunda ise K grubununkine göre önemli olduğu gözlendi ($p<0.05$). DE grubuna yaptırılan egzersiz uygulamasının D grubununkine göre plazma glikoz düzeyini düşürmesi istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$).

D ve DE gruplarında belirlenen ortalama plazma ALT ve AST düzeylerinin, diyabet oluşturulmayan K ve E göre arttığı, en yüksek değerin D grubunda olduğu belirlendi ($p<0,05$). Çalışmada diyabet oluşturulan gruplarda egzersiz uygulamasının, D grubununkine göre, DE grubunda plazma ALT ve AST düzeylerini düşürdüğü, bu azalmanın plazma AST düzeyi için istatistiki önemde ($p<0,05$) olduğu belirlendi.

Çalışmada belirlenen ortalama serum MDA düzeylerinin, K ve E gruplarınınkine göre, D ve DE gruplarında arttığı gözlendi ($p<0,05$). En yüksek ortalama serum MDA düzeyi D grubunda belirlendi. Diyabet gruplarında egzersiz uygulamasının D grubununkine göre DE grubunda serum MDA düzeyini azalttığı gözlendi ($p<0,05$).

Araştırmada çalışma gruplarında incelenen ortalama serum SOD ve GSH düzeylerinin, deneysel diyabet oluşturulan gruplarda, K ve E gruplarınınkine göre azaldığı, bu azalmanın serum SOD düzeyi açısından D grubunda, serum GSH düzeyi açısından ise hem D, hem de DE gruplarında önemli olduğu gözlendi ($p<0.05$). Çalışmada tüm gruplar arasında en düşük serum SOD ve GSH düzeyleri, D grubunda belirlendi. Çalışmada belirlenen ortalama serum SOD düzeyinin, D grubuna göre egzersiz uygulaması yaptırılan DE grubunda önem arz etmeksizin arttığı, serum GSH düzeyindeki artışın ise anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Sonuç olarak; çalışmada, düzenli aerobik egzersiz uygulamasının diyabette glisemik kontrolü geliştirdiği; lipit peroksidasyonunu azaltıcı etkiye sahip olduğu, antioksidan sistemi güçlendirme yönünde olumlu etki gösterebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Antioksidanlar; Diabetes Mellitus; Egzersiz; Kan Parametreleri

SUMMARY

REPUPLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCICENCES INSTITUTE

The Effects of Exercise on Antioxidant System and Some Blood Parameters at Experimental Diabetic Rats

Bekir MEHTAP

Department of Physiology

PhD THESIS / KONYA-2017

The aim of this study is to determine the effects of exercise on antioxidant system and some blood parameteres in experimental diabetic rats with streptozotocin (STZ).

Thirty-two adult Wistar Albino rats were used in the study. The animals used in the experiment were divided into 4 equal groups, 8 animals in each group as Control (C), Exercise (E), Diabetes (D) and Diabetes+Exercise (DE). All groups are fed with standart rat food during the experiment. No applications was made to the rats in group C but single dose 60 mg/kg STZ intraperitoneally were injected to the group D and DE. After the diabetes was formed, 30 minutes swimming exercise for 4 weeks, 5 days a week was applied to groups E and DE during the trial period.

In the study, plasma insüline, glucose, ALT, AST and MDA, SOD, GSH levels were determined by examing blood samples taken from subjects in all groups after the experiment.

The decrease in mean plasma insulin levels in the groups D and DE; according to groups C and E in the group D, the DE group also had statistical significance according to the group C ($p<0.05$). While the lowest plasma insulin levels were determined in D and DE groups, the differences between the groups were not significant and the lowest mean value was observed in group D.

Plasma glucose levels were increased in D and DE groups; It was observed that the increase in these groups was more significant in group D than in groups K and E, and in DE group was more important than that of group K ($p <0.05$). Decrease plasma glucose level of the group DE performed exersice was statistically significant according to the group D ($p <0.05$).

The mean plasma ALT and AST levels in D and DE groups were found to be higher than K and E groups and the highest value was found in the D group ($p<0.05$). In the study, it was determined that exercise in the diabetic groups decreased the plasma ALT and AST levels according to the group D in the DE group, and the statistical significance ($p <0.05$) was determined for the plasma AST level of this decrease.

The mean serum MDA levels determined in the study were increased in D and DE groups compared to the K and E groups ($p <0.05$). The highest mean serum MDA level was determined in the group D. Exercise in diabetic groups decreased serum MDA level in group DE compared to group D ($p<0.05$).

It was observed that the mean serum SOD and GSH levels in study groups were decreased in D and DE groups compared to those of K and E groups and this decrease was significant in D group in terms of serum SOD level and in both D and DE groups in terms of serum GSH levels ($p <0.05$). The lowest serum SOD and GSH levels among all groups in the study were determined in the group D. The mean serum SOD level determined in the study was significantly increased in the D group compared to the DE group and the increase in serum GSH level was found to be significant ($p <0.05$).

As a result; in the study it was concluded that regular aerobic exercise improves glycemic control, has a lipid peroxidation-reducing effect and may hava a positive effect on strengthening the antioxidant system in diabetes.

Key Words : Antioxidants; Exercise; Diabetes Mellitus; Blood Parameteres.

1. GİRİŞ

Diyabet (diabetes mellitus, DM), pankreas bezi β hücrelerince gerçekleştirilen insülin sekresyonunun yetersizliği ve/veya ilgili dokuların insüline verdikleri yanıtın bozulması sonucu oluşan; hiperglisemi, glikozüri, poliüri, polidipsi, polifaji, ketozis, asidozis ve dehidrasyon ile karakterize olan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarını olumsuz etkileyen, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden, sürekli izleme ve tedavi gerektiren, akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam süresi ve kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir metabolizma hastalığıdır (Noyan 1993, Öntürk ve Özbek 2007, Türkmen ve Özdemir 2011).

Günümüzde, epidemik bir sağlık sorunu haline gelen diyabetin görülme oranı hızlı bir şekilde artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) bildirimlerine göre, 2030 yılında diyabetli hasta sayısının dünyada 435 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir (Holt ve ark 2010). Diyabet prevalansı, bölgeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte, birçok ülkede ölüme neden olan ilk beş hastalık arasında yer almaktadır. Ülkemizde ise, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından desteklenen bir çalışma olan "Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi" TURDEP-I' de 20 yaş ve üzeri bireylerin %7.2' sinde diyabet belirlendiği bildirilmektedir (Sever 2006).

Diyabette ve diyabetik komplikasyonların açığa çıkmasında, hiperglisemik kaynaklı oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hiperglisemide glikoz ototoksikasyonu, protein glikozilasyonu, poliol yol aktivitesi ile hipoksi ve iskemi sonucu serbest radikallerin oluşum hızının artış göstermesi sonucu oksidan-antioksidan denge, radikaller lehine değişmekte (Baynes ve Thorpe 1999, Ceriello 2003, Urso ve Clarkson 2003) ve artan serbest radikallerin; lipid, protein ve nükleik asitler ile etkileşime girmesi sonucu, hücre ve organel membranlarında biyomoleküler düzeyde hasar oluşmakta, proteinler yapısal ve fonksiyonel değişime uğramaktadır (Akkaya ve Çelik 2010, Nakhjavani ve ark 2010). Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşturabileceği hasarları minimize ederek, radikal oluşum mekanizmalarını önleyerek, üretilen radikalleri notralize ederek, hücre veya dokularda oluşan hasarı onararak ve lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonlarını durdurarak etki yapmaktadırlar (Gutteridge ve Halliwell 1993). Diyabette, çeşitli

dokularda antioksidan aktivitenin azalması ise (Abou-Seif ve Youssef 2004, Bagri ve ark 2009, Braga ve ark 2013, Arya ve ark 2014), hastalığın prognozunun ve komplikasyonlarının (retinopati, nefropati, nöropati ve ateroskleroz gibi) açığa çıkmasını olumsuz etkilemektedir (Venkateswaran ve Pari 2003, Vincent ve ark 2004, Cherubini ve ark 2005).

Egzersizin insan sağlığı üzerine olan olumlu etkileri, günümüzde kabul gören konulardandır. Egzersiz; vücuttaki fazla yağları yakmayı, ideal vücut ağırlığına kavuşmayı, kasların kuvvetlenmesini, kan akışını, kemik yoğunluğu ve de özgüveni arttırmaktadır. Bunun yanında ve belki de daha önemlisi egzersiz; kardiyovasküler hastalıklar, kronik solunum yolu hastalıkları, obezite, kanser, osteoporoz, diyabetes mellitus ve psikolojik hastalıkların gelişim riskinin azalmasına katkıda bulunmaktadır (Bosnak-Güçlü ve ark 2008). Bununla birlikte, egzersizde önemli olan husus, hangi tür egzersizin nasıl ve ne kadar süre ile yapılması gerekliliğidir. Maksimal ve/veya supramaksimal egzersizlerde, aktif dokunun oksijen ihtiyacının yeterince karşılanamaması ve toksik metabolitlerin ortamdan yeterince uzaklaştırılamaması akabinde, sitozolik Ca^{++} konsantrasyonunda artışla başlayan bir seri biyokimyasal olaylar zinciri, birçok dokuda (kas, karaciğer ve kan gibi) serbest radikallerin açığa çıkmasıyla sonuçlanmaktadır. Ayrıca, egzersiz sırasında oluşan hipoksi ve hipertermi de, serbest radikallerin oluşmasını artırabilmektedir. Bu gibi durumlarda, antioksidan sistem ile reaktif oksijen türevi serbest radikaller arasında dengesizlik oluşmakta ve doku hasarı ile karakterize oksidatif stres oluşturmaktadır. Fiziksel egzersizler sırasında oluşabilecek oksidatif hasarın boyutu, sadece serbest radikal üretimi ile değil aynı zamanda SOD, GSH, CAT gibi antioksidanların savunma kapasitesi tarafından da belirlenmektedir. Akut bir egzersizin, bu enzimlerin aktivitelerini olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir (Packer 1997, Deaton ve Marlin 2003, Urso ve Clarkson 2003, Prior ve ark 2005). Süreklilik arz eden, hafif düzeydeki egzersizler ise, hem antioksidan enzimlerin aktivitesini artırmaları hem de serbest radikal üretimini azaltmaları nedeniyle sağlıklı bireyler yanında, hemen hemen tüm hastalarda önerilmektedir (Quindry ve ark 2003, Vollaard 2005, Finaud ve ark 2006).

Diyabetik hastalarda düzenli aerobik egzersizin, kan glikoz regülasyonunu sağladığı, hücrelerin insüline duyarlılığını arttırdığı, lipid düzeyini düşürdüğü, kilo vermeyi kolaylaştırdığı, kardiovasküler sistemi ve metabolik kontrolü iyileştirdiği

bildirilmektedir (Dempsey ve ark 2004, Kim ve ark 2004, Sigal ve ark 2004). Tip I diyabetli bireylerde düzenli egzersizin, ihtiyaç duyulan insülin miktarını azalttığı, insülinin etkisini artırdığı ve dokularda insülin direncini azalttığı kaydedilmektedir (Marwick ve ark 2009, Chimen ve ark 2012, Hayes 2012). Fiziksel inaktivite ve obezitenin ise, bozuk glikoz toleransı gelişmesi riskini arttırdığı ve sonuç olarak, tip II diyabet gelişmesine yol açabileceği belirtilmektedir (Gleeson–Kreig 2006).

Diyabet hastalığının patogenezinin daha iyi ortaya konulması ile hastalıktan korunma ve tedavi seçeneklerinin incelenmesi amacıyla, çeşitli deney hayvanlarından yararlanılarak deneysel diyabet modelleri oluşturulmaktadır (Maele ve ark 2005, Öntürk ve Özbek 2007). Bunlar arasında diyet, cerrahi uygulamalar ya da kimyasal maddeler ile oluşturulan diyabetik modeller yer almaktadır. β hücre kümesinin kimyasal maddeler ile tahribatı amaçlanan modelde, genellikle alloksan ve stresptozotosin (STZ) kullanılmakta olup, deney hayvanlarından genellikle fare ve sıçan tercih edilmektedir (West 2000, Öntürk ve Özbek 2007). Bu maddeler, düşük antioksidan kapasiteye sahip olan β hücrelerinde, oksidatif stres kaynaklı yıkıma sebep olmaktadırlar (Peschke 2000, Kök 2011).

Dünyada ve ülkemizde her geçen yıl diyabetli hasta oranında belirlenen artış, araştırmacıların bu konu üzerinde yoğunlaşmasına neden olmaktadır. Bu bağlamda, araştırmada "deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda egzersizin antioksidan sistem ve bazı kan parametreleri üzerine olan etkisi" incelenmiştir.

1.1. Karaciğer

Karaciğer, vücutta metabolik (karbonhidrat, lipid, protein, hormon, bilirubin), hematolojik (fagositozis ve antijen tanıtımı, plazma proteinlerinin sentezi, pıhtılaşma faktörlerinin üretimi, dolaşım hormonlarının etkisiz kılınması, antikorların etkisizleştirilmesi vb), depolama (yağda eriyen vitaminler, glikojen, Vit B12, demir, bakır, kalsiyum vb), detoksifikasyon ve inaktivasyon (metabolik artık ürünler ve ilaçlar) ile sindirim ve ekskresyon (safra) gibi pek çok fonksiyonu olan önemli bir organdır. Metabolik fonksiyonları arasında; karbonhidrat (glikoneojenez, glikojenez, glikojenoliz), yağ (yağ asidi sentezi, kolesterol sentezi ve atılması, lipoprotein sentezi, ketojenezis, safra asitleri sentezi, Vit D metabolizması), protein (amino asit ve plazma protein sentezi, üre sentezi) ve hormonlar (steroid hormonların metabolizması, yıkımı, peptid ve protein hormon metabolizması) ile bilirubine (bilirubin konjugasyonu ve safra ile atılması) yönelik işlevleri bulunmaktadır (Bölükbaşı 1989).

Karaciğer, glikoz homeostazisinde önemli rol oynamaktadır. Glikojenez yoluyla glikozun depolanmasını sağlarken, açlık durumunda hem glikojenoliz yoluyla glikojeni parçalayarak glikoz üretilmesini hem de glikoneojenez yoluyla laktat, pirüvat, gliserol ve alanin gibi moleküllerden glikozun yeniden sentezlenmesini sağlamaktadır. Sindirim sisteminden kana geçen glikoz, karaciğer toplardamarı ile karaciğere taşınmakta, glikozun karaciğer hücreleri tarafından alınmasını ise insülin kolaylaştırmaktadır. İnsülin, karaciğerde glikojenezi uyarmakta, glikojenolizi ise inhibe etmektedir (Levinthal ve Tavill 1999). Diyabetten kaynaklanan glikoz regülasyonundaki dengesizlik, doku hasarı ve organ yetmezliği ile karakterize; karaciğerde fazla glikojen birikimi, safra kesesi hastalığı, siroz ve/veya alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi çeşitli karaciğer hastalıklarına neden olabilmektedir (Levinthal ve Tavill 1999, Keembiyehetty ve ark 2006).

1.2. Glikoz

1.2.1. Kan Glikoz Düzeyi

Açlık (en az 8 saat) plazma glikoz referans değerleri; çocuklarda 60-100 mg/dL (3,3-5,6 mmol/L), erişkinlerde ise 74-106 mg/dL (4,1-5,9 mmol/L) olarak bildirilmektedir (Altınışık 2010). Kan glikoz düzeyleri, farklı referans

aralıklarındaki değerler çerçevesinde tanımlanmıştır; açlık plazma glikoz değeri <110 mg/dl olarak belirtilirken, 110 – 126 mg/dl değeri ise bozulmuş açlık glikozu (impaired fasting glucose = IFG) olarak kabul edilmektedir. Kan glikoz değerlerinin kesin olarak belirlenebilmesi için "oral glikoz tolerans testi" (OGTT) uygulanması gerekmektedir (ADA 2012).

Glikoz değerleri, bazı fizyolojik ve patolojik durumlarda değişebilmektedir. Yüksek miktarda karbonhidrat alımını izleyen ilk 1 saatlik zaman dilimi sonrasında, kan glikoz düzeyi artış göstermekte, akabinde insülin düzeyinin artması ve glukagon düzeyinin azalmasıyla tekrar düşmektedir. Buna karşın, fazla miktarda protein alındığı durumlarda, kan glikoz düzeyi farklılık arz etmemekte, insülin ve glukagon salınımının artması sonucunda, protein sentezi uyarılmaktadır. Açlık durumlarında, dört saat ve daha fazla sürelerde insülin salınımı azalırken, büyüme hormonu ve glikokortikoidler (stres durumlarında) ile glukagonun kısmi artış göstermesi ile birlikte, glikoz düzeyi yükselmektedir. Hafif veya orta şiddette egzersiz sırasında insülin sekresyonunun uyarılması sonrasında, kan glikoz düzeyinde düşüş meydana gelmesine karşın, egzersiz yoğunluğunun ve şiddetinin fazla olduğu durumlarda, kandaki miktarı artan adrenalinin glikojenolizi uyarmasıyla, kan glikoz düzeyinde yükselme meydana gelebilmektedir (Altınışık 2010). Karbonhidratların emilimi, glikojenoliz ve glikoneojenez olayları sonrasında glikoz düzeyi artarken, direkt ve indirekt oksidasyon işlemleri, glikozdan glikojenin sentezlendiği glikojenez, glikozun yağ asitlerine ve yağa dönüştüğü liponeojenez ve glikozüri gibi durumlarda ise azalmaktadır (Hatemi ve Korugan 1983, Akçay ve ark 2000, Guyton ve Hall 2007).

Kan glikoz düzeyinin artması" hiperglisemi", azalması ise "hipoglisemi" olarak adlandırılmaktadır.

1.2.2. Hiperglisemi

Hiperglisemi, 8-12 saatlik açlığın sonrasında kan glikoz düzeyinin 110 mg/dl değerinden fazla olması durumu olarak tanımlanmaktadır. DM, akut pankreatit, pankreas kanseri ve kisti, hipertroidi, Cushing sendromu, akromegali ve gigantizm ile çeşitli hormonal bozukluklara bağlı olarak insülin salınımının azaldığı durumlarda, gebelikte, karaciğer hastalıklarında ve cerrahi operasyonları takip eden 4-12 saatlik sürede hiperglisemi gözlenebileceği bildirilmektedir (Beers ve Berkow 2002, Altınışık 2010).

1.2.3. Hipoglisemi

Hipoglisemi, kan glikoz düzeyinin 50 mg/dl değerinin altında olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır. Vücutta glikoz kullanımının arttığı ya da kana aktarılan glikoz miktarının azaldığı durumlarda hipoglisemi oluşmaktadır. İnsülin veya türevi ilaçların kullanılması, kan insülin düzeyinin yükselmesi, glikoz-6-fosfataz eksikliği, glikojen sentetaz eksikliği ve glikoneojenezde görev yapan enzimlerin eksikliği gibi durumlar hipoglisemi oluşturmaktadır. Ayrıca nörojenik, besin kaynaklı ve alkol alımına bağlı olarak ortaya çıkan hipoglisemilerde mevcuttur (Altınışık 2010).

1.2.4. Kan Glikoz Regülasyonu

Kan glikoz düzeyinin regülasyonunda, nöral, hepatik ve hormonal sistemler görev üstlenmiştir (Mizock 2001, Guyton ve Hall 2007).

Nöral sistem aracılığıyla glikoz regülasyonunda; sentral ve periferik glikoz reseptörleri, kan glikoz değişimlerini algılamaktadır. Hiperglisemi durumunda, hipotalamusun ventromedial çekirdeğindeki nöronlar aktive olmakta ve parasempatik uyarım ile pankreastan insülin salınımı uyarılmaktadır. Hipoglisemi de ise, lateral hipotalamusta bulunan resöptörlerin aktive olmasıyla splanknik sinirde sempatik uyarı artarak, pankreasın insülin sekresyonu baskılanmaktadır. Portal vende ve ince barsakta bulunan periferik glikoz resöpterleri ise hiperglisemi durumunda aktive olmakta, vagus aracılığı ile hipotalamusa iletilen uyarım, pankreasın insülin sekresyonunu artırmaktadır (Mizock 2001, Smith ve ark 2007).

Hepatik glikoz otoregülasyonunda; kan glikoz düzeyi arttığında karaciğerde glikoz üretimi azaltılmakta, glikojen sentezi artırılmaktadır. Glikoz, hepatik sitoplazmada insülin ve glikoz kontrolünde olan glikokinaz (hekzokinaz D) enzimi ile irreverzibl olarak, glikoz 6 fosfata dönüştürülmekte, bu da glikojen sentaz enziminin katalizörlüğünde glikojene dönüştürülmekte ve böylece glikoz hücre içinde tutulmuş olmaktadır. Glikojen sentaz enziminin, inaktif formu, defosfataz enzimi ile defosforilasyona uğrayarak aktifleşmektedir. Bu basamakta kilit rol oynayan defosfataz enziminin konsantrasyonu insüline, aktivasyonu ise glikoz varlığına bağlıdır. Böylece, yüksek sitoplazmik glikoz konsantrasyonu durumunda ve insülin varlığında glikojenez artmaktadır. Birçok hücreye glikozun girişi insülin varlığına bağlı iken, karaciğer hücrelerine girişi insülinden bağımsız diffüzyon yoluyla gerçekleşmektedir. Hormonal otoregülasyonda ise; kortizol, kortizon gibi

adrenokortikoitler, büyüme hormonu, glukagon, epinefrin ve tiroid hormonları, glikojenoliz ve/veya glikoneojenezi uyararak glikoz düzeyinin yükselmesinde etkili olmaktadır. Somatostatin ise pankreastan glukagon ve insülin sekresyonunu inhibe etmede rolü olan hormonlardır. İnsülin ise kan glikoz düzeyini düşürücü etkiye sahip anabolik bir hormondur (Chatila ve West 1996, Mizock 2001, Smith ve ark 2007).

1.3. Karaciğer Enzimleri

Karaciğerin başlıca enzimleri, ALT (alanin aminotransferaz, eski terminolojide SGPT), AST (aspartat aminotransferaz, eski terminolojide SGOT), GGT (gama-glutamyl transpeptidaz) ve ALP (alkalen fosfataz)'dir. ALT ve AST enzimleri aminotransferazlar (transaminaz) olarak adlandırılmakta olup daha çok karaciğerde hepatositlerde sentezlenmektedir. Bununla birlikte bu enzimler karaciğere özgü değillerdir. ALT ve özellikle AST, iskelet kası ve kalp kasında, GGT böbreklerde, ALT kemikler ve barsak epitel hücrelerinde de sentezlenmektedir. ALT ve AST, karbonhidrat ve nitrojen metabolizmasında rol oynamakta, kofaktör olarak (vitamin B6'dan oluşan) pridoksal fosfata gereksinim duymakta ve bir amin grubunun amino asitten ketoasite reverzibl olarak taşınmasında görev yapmaktadırlar. ALT, vitamin B6 eksikliğinden daha fazla etkilenmekte ve söz konusu vitaminin eksikliği, alkolik karaciğer hastalığında serum ALT aktivitesini daha da azaltarak AST/ALT oranının artmasına neden olmaktadır (Dufour ve ark 2000, Gopal ve Rosen 2000, Pratt ve Kaplan 2000).

Aminotransferazlar RES'deki hücreler tarafından katabolize edilmektedir. Hepatik sinüsoidal hücreler, AST klirensi için önemli yapılardır. Aminotransferazlar idrarda bulunmamakta, safrada ise çok düşük düzeyde belirlenebilmektedir. Bu nedenle de, ALT ve AST' nin klirensinde, biliyer ve üriner atılımın rolü yok gibi gözükmektedir (Pratt ve Kaplan 1999).

Diyabetli hastalarda, serum aminotransferaz düzeylerinin yükselmesi sıklıkla gözlenmekte ve bu durum genellikle karaciğere yağ infiltrasyonundan kaynaklanmaktadır. Söz konusu enzim düzeylerinin yükselmesinin, diyabet hastalığının komplikasyonlarından olan retinopati ve nöropati gibi metabolik bozukluklar ile de ilişkili olduğu belirtilmektedir. Özellikle obezitede, serum amino transferazlardan ALT aktivitesinin arttığı bilinmektedir. Bu sebeple karaciğerde

oluşan çeşitli metabolik bozuklukların belirlenmesinde ALT ve AST düzeylerindeki değişikliklerden yararlanılmaktadır (Maritim ve ark 2003, Miyake ve ark 2003, Çambay 2011).

1.3.1. ALT (alanin aminotransferaz)

ALT, iskelet kası, kalp kası ve özellikle de karaciğerde bulunan sitoplazmik bir enzimdir. Hepatoselüler membran permeabilitesinde artışa neden olabilecek düşük düzeydeki harabiyette dahi, hücre dışına salınımı artmaktadır. Yüksek serum ALT düzeyi, hepatoselüler hasarın şiddetli olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (Jansonius 1998, Pratt ve Kaplan 2000, Turgut 2000).

ALT, hücre sitoplazmasında L-alanin ve α-ketoglutarat'ın piruvat ve L-glutamata geri dönüşümlü transaminasyonunu katalize etmektedir (Jansonius 1998, Pratt ve Kaplan 2000, Turgut 2000).

L-Alanin + α- Ketoglutarat $\rightleftharpoons$ Pirüvat + L- Glutamat

1.3.2. AST (aspartat aminotransferaz)

Aspartat aminotransferaz (AST), organa özgü olmayan bir enzimdir. Hepatositlerde, kalp ve iskelet kaslarında, böbrek dokusunda, beyin, pankreas, plasenta ve eritrositlerde bulunmaktadır. Söz konusu dokularda nekroz geliştiğinde, kan AST konsantrasyonu artmaktadır. AST, L-aspartat ve α-ketoglutarat'ın, okzaloasetat ve L-glutamata geri dönüşümlü transaminasyonunu katalize etmektedir (Lenaerts ve ark 2005, Mckenna ve ark 2006).

.L-Aspartat + α- Ketoglutarat $\rightleftharpoons$ Okzaloasetat + L-Glutamat

Karaciğerdeki AST'nin % 60-80'i hepatositlerde mitokondri içinde, diğer bölümü ise çözünür formda sitoplazmada bulunmaktadır. AST'nin mitokondriyel formunun salınımı için, membran permeabilitesinde değişime neden olan, harabiyetten daha şiddetli bir bozukluğun olması gerekmekte ve bu nedenle AST aktivitesindeki artış, ALT'ninkinden daha geç gerçekleşmektedir. AST düzeyindeki artış, en çok hepatoselüler hastalıklarda görülmekte ve karaciğer hasarının derecesi

hakkında önemli bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (Lenaerts ve ark 2005, Mckenna ve ark 2006).

1.3.3. Kan AST ve ALT Düzeylerinin Klinik Pratikte Önemi

ALT enzimi, hepatosit içinde sadece sitoplamada mevcut olduğundan ve karaciğer dışındaki dokularda düşük konsantrasyonda bulunduğundan; yüksek serum ALT düzeyinin karaciğer hasarı için spesifik olduğu düşünülmektedir. Myopati durumunda ise hem ALT hem de AST enzim değerleri yükselmektedir. ALT'nin hafif veya orta derecede yükselmesi, kronik hepatiti (özellikle hepatit C) ve karaciğer yağlanmasını akla getirmektedir. ALT düzeyinde önemli bir değişiklik olmaksızın, AST yüksekliğinin ekstrahepatik bir tabloyu düşündürmesi gerektiği belirtilmektedir (Rosalki ve McIntyre 1999, Friedman ve ark 2003).

Sitoplazmik AST izoenziminin veya ALT enziminin salınmalarına kıyasla, mitokondriyal AST enziminin salınımı için daha şiddetli hücre hasarı gerekmektedir. Bu bağlamda mitokondriyal/sitoplazmik AST oranı ve/veya mitokondriyal/total AST oranının, özellikle şiddetli hücre nekrozu ve alkolik karaciğer hastalığı için tanıya yardımcı olduğu kaydedilmektedir (Rosalki ve McIntyre 1999).

Aminotransferazların kan düzeylerindeki artışın, özgül olmayan hücre hasarı ve/veya nekrozunu yansıtmasına karşın, birçok hastalıkta yükselebileceği, hastalıkların ayırıcı tanısında yararlarının sınırlı olduğu ve her iki enzimin birlikte değerlendirilmesinin daha doğru olacağı vurgulanmaktadır. Örneğin, aminotransferazların çok yüksek değerlerinin, hepatosellüler sarılıklara, nispeten daha az yükselmelerinin ise obstrüktif sarılığa bağlı olabileceği şeklindeki tanısal yaklaşım her zaman geçerli olmamaktadır. Zira, safra taşlarına bağlı obstrüktif sarılıklarda da aminotransferaz düzeylerinde çok belirgin artışlarla karşılaşılabilmektedir (Rosalki ve McIntyre 1999). Yine asemptomatik karaciğer hastalıklarında, anormal karaciğer test sonuçları gözlenebilirken, ciddi karaciğer hastalığı olanlarda tamamen normal sonuçlar da görülebilmektedir (Giannini ve ark 2005).

Diyabetli hastalarda serum glikoz düzeyi ile birlikte, özellikle serum ALT ve AST düzeylerinin arttığı, bu yükselişin karaciğere yağ infiltrasyonundan

kaynaklandığı bildirilmekte, özellikle serum ALT düzeyindeki yükselme obezite ile ilişkilendirilmektedir (Maritim ve ark 2003, Miyake ve ark 2003).

1.4. İnsülin

İnsülin, pankreas bezinde bulunan Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinden salgılanan ve protein yapısında olan anabolik bir hormondur. İnsülin hormonunun temel görevi, kan glikoz düzeyini düşürmesidir (Noyan 1993).

1.4.1. İnsülinin Sentezi ve Sekresyonu

İlk aşamada, 100 aminoasitli preproinsülin olarak üretilen bu hormon, proteolitik işlemler sonrasında proinsüline dönüştürülmektedir. Proinsülin, insülin ve bağlayıcı peptid (C-peptid) içermekte ve β hücrelerinin golgi kompleksindeki sekretorik granüllerde depolanmaktadır (Berne ve ark 2008, Altınışık 2010, Ünal ve ark 2012).

İnsülin sentezini ve aynı zamanda salınımını da sağlayan en önemli uyaran glikozdur. Kan glikoz seviyesindeki artış (hücre içi metabolizmada otonom sinir sisteminin normal kolinerjik etkileriyle de birleşerek), β hücrelerindeki granüllerden insülin sekresyonunu gerçekleştirmektedir (Anderson ve Thomas 1986, Kumar ve ark 2000).

Glikoz, GLUT2 (glikoz transporter II) olarak tanımlanan glikoz taşıyıcıları ile pankreatik β hücreleri içine alınmakta ve glikokinaz enzimi aracılığıyla glikolize uğratılmaktadır. Glikoliz sonucu, hücre içinde ATP konsantrasyonu yükselmekte ve bu durum, β hücre membranında lokalize olan ATP bağımlı potasyum (K^+) kanallarını kapatarak, depolarizasyona neden olmaktadır. Depolarizasyon, voltaj bağımlı kalsiyum (Ca^{+2}) kanallarının aktive olarak açılmasını ve Ca^{+2}'un hücre içine akmasını sağlamakta; sonuçta insülin salınması gerçekleşmektedir. İnsülin parsiyel ekzositoz ile salınırken, insülin ile birlikte çinko, proinsülin ve C-peptid de salınmakta; C-peptidin varlığı endojen insülini eksojen olandan ayırt etmede önem arz etmektedir (Inoue ve ark 1997).

Glikoz dışında sekretin, vazoaktif intestinal peptit, kolesistokinin gibi gastrointestinal hormonlar, aminoasitler, glukagon, büyüme hormonu, glikokortikoidler, prolaktin, cinsiyet hormonları, plesental laktojen ve

parasempatomimetik ajanların da, insülin sekresyonu üzerine etkili olabilecekleri bildirilmektedir. Düşük dozlarda parathormon (PTH) uygulaması β hücrelerini uyarırken, yüksek dozlarda ise inhibisyona neden olmaktadır. Epinefrin ile somatostatin gibi maddeler de, insülin sekresyonunun baskılanmasını sağlamaktadır (Kayaalp 2000, Onat ve ark 2006, Altınışık 2010).

1.4.2. İnsülinin Etki Mekanizması

İnsülin, hedef hücre membranı üzerinde bulunan yüksek affiniteli reseptörüne bağlanarak etkisini göstermektedir. İnsülin reseptörü (İR), vücutta yaygın olarak bulunan"tirozin kinaz" moleküllerdir. Bu reseptörlerin α ve β olmak üzere alt birimleri bulunmakta ve tek bir polipeptid olarak sentezlenmektedir. İnsülin bağlama bölgesi içeren α ünitesi, hücre membranı dış kısmında yer almaktadır. Reseptörlerin α ünitesindeki spesifik bölgesine insülinin bağlanmasıyla, reseptörde hızlı bir yapısal değişiklik oluşmakta, β ünitesinin intrasellüler bölgesindeki spesifik tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu gerçekleşmekte, otofosforilasyon sonucu da reseptördeki tirozin kinaz aktive olmaktadır. Reseptördeki tirozin kinazın aktivasyonu, tirozin rezidülerindeki substrat proteinlerin fosforilasyonunu sağlamakta, bu ise sinyal ileti yolağının devamını sağlamaktadır. İnsülin-reseptör sinyal yolağı iki ana bölümden oluşmaktadır. Bunlar; mitojen aktive edici protein kinaz (MAP kinaz) ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3-K)'dır. PI3-K yolağının iskelet kası ve adipositlerde glikoz transport edici protein-4 (GLUT-4) içeren veziküllerin hücre membranına hareketinde ve İR aktivasyonu sonucu oluşan biyolojik etkilerin çoğunun (protein sentezi, glikojen sentezi, glikoz transportu, antilipoliz, gen ekspresyonu-mitogenez) gerçekleşmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (Hubbard 1997, Lee ve ark 1997, Ganong 1999, Nnystrom ve Quon 1999, Kayaalp 2000, Ünal ve ark 2012).

İnsülin reseptörlerinin sayı ve duyarlılıkları, açlık ve ağır egzersiz gibi hipoglisemik faktörlerin etkisiyle ve insülin miktarındaki azalma halinde artarken; obezite, karbonhidrat ağırlıklı besinlerle beslenme, yüksek dozda insülin kullanımı gibi hallerde azalmaktadır. İnsülin düzeyinin kandaki miktarının artması, reseptör yıkımını artırarak, "down regülasyon" işlemi ile yüzey reseptörlerinin sayısını azaltmaktadır. Meydana gelen tüm bu değişiklikler hızlı, orta ve gecikmiş etkiler olarak ortaya çıkmaktadır. Glikozun hücre içerisine alımının hızlanması, en erken görülen etkidir. İnsülinin membran reseptörüne bağlanmasının ardından, glikozun

hücre içerisine girişindeki bu artış, saniyeler içerisinde gerçekleşmektedir. İnsülin, aynı zamanda birçok enzimin de aktivasyonunda rol oynamakta ve oluşan bu enzimatik değişiklikler ise dakikalar ya da saatler içerisinde ortaya çıkmaktadır (Yılmaz 1999, Kayaalp 2000, Greenspan ve Gardner 2004, Berne ve ark, 2008, Ünal ve ark 2012).

1.4.3. İnsülinin Fonksiyonları

İnsülin, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında önemli rol oynamaktadır (Yılmaz 1999). İnsülin, glikolizi ve glikojen ile lipid sentezinde rol alan enzimlerin bazılarını, fosforilasyon düzeyini etkileyerek düzenlemektedir (Kahn ve Saltiel 2005).

İnsülin, karaciğerde glikojen sentez ve depolanması, VLDL (Very Low Density Lipoproteins) yapımı ile protein ve trigliserid sentezini artırırken; glikojenolizi, glikoneojenezisi ve hepatik ketojenezi inhibe etmekte, glikolizi uyarmaktadır. Kas hücrelerinde, aminoasit transportunu artırarak protein sentezini uyarmakta, glikoneojenezisi ise azaltmaktadır. İnsülin, hücre içine glikoz girişini sağlamakta, glikojen sentazı aktive, glikojen fosforilazı ise inhibe ederek kas dokusunda glikojen sentezini artırmaktadır. Yağ dokuda, hormon sensitif lipazı inhibe ederek lipolizi engellemekte, lipoprotein lipazı aktive ederek de, dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini kolaylaştırmaktadır. Serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda rol oynayan α-gliserol fosfat düzeyinin artmasında da rol oynayan insülin, karaciğere gelen yağ asidi miktarını azaltmaktadır (Greenspan ve Gardner 2004, Fulop ve ark 2006).

1.4.4. İnsülinin Yıkımı

Karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar başta olmak üzere, yağ dokusu, monosit, eritrosit ve granülositler ile plasentada insülin yıkımı gerçekleşmektedir. Vücuttaki insülin miktarının %50' si ise hepatositlerde yıkımlanmaktadır. Hücre içerisinde oluşan insülin yıkımlarında, glutasyon insulin transhidrojenaz başta olmak üzere birçok farklı lizozomal enzim rol oynamaktadır. Proksimal tübüllerde reabsorbsiyona uğrayan insülin, bu hücrelerde de kısmen yıkıma uğramaktadır (Pedersen ve ark 1990).

1.5. Diyabetes Mellitus

1.5.1. Tanım

Diyabetes mellitus (DM), pankreas bezinin insülin sekresyonunun yetersizliği ve/veya ilgili dokuların insüline verdikleri yanıtın (insülin direnci) bozulması sonucu oluşan; hiperglisemi ile karakterize olan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarını olumsuz etkileyen, kronik metabolik bir hastalıktır (Tanyeri 1996, Öntürk ve Özbek 2007).

1.5.2. Diyabetin Tarihçesi

Halk arasında şeker hastalığı olarak bilinen DM ile ilgili ilk kayıtlara, MÖ 1550 yıllarına ait Mısır'da bulunmuş bir Ebers papirüsünde rastlanmış ve hastalık "idrara çok sık çıkmak" şeklinde tanımlanmıştır. Hastalığın klinik tanılarının antik çağdan (MÖ 700-MS 500) bu yana bilindiği kaydedilmektedir (Hatemi 1996, Bağrıaçık 1997, Yenigün ve Ener 2001, Barnett ve Krall 2008)

"Diyabet" kelime olarak ilk defa MS ikinci yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus tarafından kullanılmıştır. DM, Yunancada "akıp gitmek" anlamındaki "diabetes" ve "bal kadar tatlı" anlamına gelen "mellitus" sözcüklerinden oluşmaktadır. Aretaeus bu hastalığın belirtilerini, idrar miktarında artma, su ihtiyacında aşırılık ve kilo kaybı olarak bildirmiş; hastanın nemli vücut ve uzuvlara sahip olduğunu, su kaybının böbrekler aracılığıyla devamlı ve sürekli olduğunu ve hastalığın yavaş ilerleyerek ölüme sebep olabileceğini belirtmiştir (Bağrıaçık 1997, Barnett ve Krall 2008).

MS 1000'li yıllarda ise İbni Sina şeker hastalığının tanımını yapmış, damarlara ilişkin komplikasyonlarını belirtmiş, bu hastalığı taşıyan hastaların idrarının bal tadında olduğunu kaydetmiş ve öğretileri MS 1500 yıllarına kadar tıp okullarında okutulmuştur (Hatemi ve Korugan 1983, Yenigün 1995, Williams ve Pickup 2004).

Josef von Mering ve Oskar Minkowski, 1889 yılında diyabetin etiyolojisine yönelik pankreatik diyabet teorisini ileri sürmüşler ve insülin üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalar sonucunda, 1921 yılında Nobel ödülünün sahibi olmuşlardır. Harold Himsworth, 1936 yılında henüz insülin ölçümü bile

yapılamazken insüline hassas olan ve olmayan şeklinde iki ayrı diyabet tipi olduğunu kaydetmiştir (Scheuermann-Freestone ve ark 2003, Yang ve ark 2010).

1.5.3. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabetin sınıflandırılması, 1979 yılında NDDG (National Diabetes Data Group, Ulusal Diyabet Veri Grubu), sonra da 1985 yılında WHO (World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü) tarafından klinik belirtiler dikkate alınarak yapılmışsa da bugün kabul edilen en son sınıflandırma ADA (American Diabetes Association/Amerikan Diyabet Derneği) tarafından önerilen etiyolojik sınıflandırmadır (ADA 2012).

ADA' nın yayınladığı kılavuza göre diyabet 4 sınıfa ayrılmıştır:

1. Tip I DM (β hücre yıkımına bağlı insülin eksikliği ile karakterize diyabet).
   a. İmmun aracılıklı
   b. İdiyopatik
2. Tip II DM (insülin direnciyle beraber ilerleyici insülin eksikliğine bağlı diyabet).
3. Gestasyonel DM (GDM) (gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet).
4. Diğer spesifik diyabet tipleri: Genetik β hücre fonksiyonu defektleri, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis, pankreatit vb), endokrinopatiler (Cushing sendromu, akromegali, hipertiroidi vb), ilaç veya kimyasal ajanlar (Antiviral ilaçlar, β adrenerjik agonistler, AIDS tedavisinde veya organ transplantasyonundan sonra kullanılan ilaçlar vb).

Tip I Diyabet

İnsülin yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu diyabet türü, genellikle çocuk (6 yaşlarında) ve 30 yaş altı genç yaşlarda genellikle (13 ve 20 yaş dolayları) görüldüğünden "juvenil diyabet" olarak adlandırılmaktadır (Fiallo-Scharer ve Eisenbarth 2004).

Tip I diyabetin tüm şeker hastaları arasında görülme oranı yaklaşık %5-10 kadardır. Diyabet hastalarının birinci derecede yakınlarında, hastalığın görülme

riskinin 15-20 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (Morales ve ark 2004, İmamoğlu 2006).

Tip I diyabetin etiyolojik olarak iki alt formu bulunmaktadır; hastalığın %90'ını otoimmun Tip IA formu, %10'unun ise ketoasidozis ve insülin eksikliği ile karakterize idiyopatik (nonotoimmun) formu olan Tip IB, oluşturmaktadır (ADA 2012).

Diyabetli bir şahsın pankreasında insülitis gözlenmesi (1965) ile başlayan süreçte daha sonraki yıllarda hastalığın HLA (Human Leukocyte Antigens) allelleri ile ilişkili olduğunun belirlenmesi, HLA moleküllerinin peptidleri bağlama şeklinin diyabet oluşumu ile ilişkili olduğunun anlaşılması, bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların uygulanmasıyla β-hücre fonksiyonunun devamlılığının sağlanması ve vücutta bazı otoantikorların tesbiti gibi bilimsel gelişmeler, tip I diyabetin otoimmun kökenli bir hastalık olduğunu göstermiştir (Atkinson 2002, Slama 2003)

Tip IA diyabette, genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyöz ve/veya çevresel faktörlerin de (viral enfeksiyonlar, toksinler, stres vb) etkisiyle insüline (β hücrelerinin otoantijeni) karşı, ICA (adacık sitoplazmik antikoru), IAA (insülin otoantikoru), GADA (glutamik asit dekarboksilaz antikoru), IA2 (antitirozin fosfataz) gibi bazı antikorlar oluşmakta ve sonuçta otoimmun nedenlere bağlı olarak adacık hücrelerini çevreleyen ve insülitis adı verilen mononükleer enflamatuar infiltrasyon olayları gelişmekte, İL-1, İL-6, süperoksit, alfa interferon ve NO gibi mediyatörlerin de etkisiyle β hücrelerindeki yıkım artmakta ve hücrelerin %80-90 oranında azalmasını takiben hiperglisemiye ilişkin semptomlar (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, kilo kaybı, yorgunluk hissi) aniden ortaya çıkmaktadır. Hastaların ketoasidoza yatkın oldukları bildirilmektedir (Karaçorlu ve İlkova 1997, Akçay ve ark 2000, Devendra ve ark 2004, Fiallo-Scharer ve Eisenbarth 2004, Abacı ve ark 2007, Powers 2008, Tsirogianni ve ark 2009).

Hastalıkta, dolaşımdaki insülin düzeyi hemen hemen yok denecek kadar düşük olup, glukagon düzeyi yükselmemiştir ve tüm insülinojenik uyaranlara karşı β hücrelerinin yanıtı yetersizdir. Kandaki düzeyi artan glikoz, glomerüler reabsorbsiyon sınırını aşmasından dolayı idrarla birlikte atılmaya başlar. Glikoz ozmotik etki sonucunda sıvı çıkışını artırarak, aşırı su içme ihtiyacı oluşturmakta,

iştahın normal olmasına rağmen kilo kaybı da gözlemlenebilmektedir (Akçay ve ark 2000, Beers ve Berkow 2002, Altun 2010, Avcı ve Çakır 2014).

Son yıllarda etiyolojik olarak tip II diyabete benzeyen, insülin direnciyle karakterize, kilolu kişilerde görülen ve tip III diyabet (dual diyabet, duble diyabet, hibrid diyabet) olarak adlandırılan farklı bir Tip I diyabet formu da bildirilmektedir (TEMD 2014).

Tip II Diyabet

Tip II diyabet, başlangıçta genel olarak insülin gereksinimi olmadan kontrol edilebilen bir hastalıktır ve diyabet türleri arasında en yaygın olanıdır. Etiyolojik olarak DM'nin %90 kadarını bu diyabet türü oluşturmaktadır. Genellikle 40-70 yaş aralığında gözlemlenmektedir. Tip II diyabet hastalarının %80'inin obez olduğu ve hastalığın kalıtımla da ilişkili olduğu bildirilmektedir (Porte 1991, Yılmaz ve ark 2000, Özdirenç ve ark 2004, Ahmed ve Goldstein 2006).

Hastalıkta özellikle karaciğer, iskelet kası ve yağ doku gibi hedef dokularda insülinin metabolik etkilerine karşı direnç (insüline karşı bozulmuş biyolojik cevap) gelişmekte ve bu sürecin ardından, pankreatik β hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirememelerine bağlı olarak, yetersiz total insülin salınımı olduğu bildirilmekte ve bu durum hiperglisemiye neden olmaktadır (Ward ve ark 1984, Haring ve Obermaier-Kusser 1990, De Fronzo ve Ferrannini 1991, Porte 1991, Ryan 1995, Östenson 2001, Maritim ve ark 2003, Yki-Jaervinen 2003, Berne ve ark 2008, Ünal ve ark 2012).

Tip II diyabet hastalarında, %85 oranında belirlenen insülin direncinin, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalıkları gibi birçok hastalığın patogenezisinde etkin bir rol oynadığı bildirilmektedir (Caro 1991, De Fronzo ve Ferrannini 1991).

İnsülin direncinin fizyopatolojik, genetik ve/veya edinsel bozukluklarla ilişkili olduğu kaydedilmekte ve başlıca nedenleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır (Haring 1991, Genuth ve ark 1998, Roith ve Zick 2001).

1- β hücresinin anormal ürün sekresyonu
   a) Anormal insülin molekülü
   b) Proinsülinin insüline dönüşmemesi

2- İnsülin antagonistleri

a) Hormonal antagonistler (glikokortikoidler, büyüme hormonu, katekolaminler, glukagon, plasental laktojen)

b)Non-hormonal antagonistler (serbest yağ asitleri, anti-insülin antikorları, antireseptör antikorları, amilin, TNF-α)

3- Hedef doku defektleri

a) İnsülin reseptör defektleri

b) Postreseptör defektleri

İnsülin direncinin nedeni; insülin üretimine, insülinin reseptöre bağlanmasına ve/veya intrasellüler sinyal iletim basamaklarındaki bozukluklardan birine veya birkaçına bağlı olabilmektedir. Tip II diyabette, insülin molekülünü kodlayan gende oluşabilecek mutasyonun, biyolojik etkinliği azalmış olan bir β hücre ürünü sentezlenmesine yol açabileceği veya insülinin reseptörüne bağlandığı bölgede meydana gelen tekli aminoasit değişimlerinin insülin molekülünün reseptöre azalmış affinite ile bağlanmasına neden olarak, biyolojik etkisini azaltabileceği ya da oluşabilecek anti-insülin antikorlarının insülinle kompleks oluşturarak hedef reseptörlere bağlanan insülin miktarını azaltabileceği bildirilmektedir. Bu nedenler dışında, insülin direncinin en sık belirlenen nedeninin postreseptör defektler olduğu ve bozukluğun hücre içi insülin sinyal iletim yollarında ve özellikle de efektif glikoz transportunda olduğu, bu defektlerin kas ve karaciğerde glikojen sentezinde azalmaya yol açtığı belirtilmektedir (Hunter ve Garvey 1998, Cline ve ark 1999, Shulman 1999).

Hedef doku defektleri, ağır insülin direnci gelişimine neden olmaktadır. İnsülin reseptörü mutasyonu sonucu ortaya çıkan insülin direnci tip A, insülin reseptörü antikorlarının neden olduğu insülin direnci tip B, postreseptör defektler sonucu gelişen insülin direnci ise tip C insülin direnci olarak tanımlanmaktadır (Taylor ve ark 1992, Roach ve ark 1994).

Gestasyonel Diyabet

Gebelikle birlikte ilk kez ortaya çıkan ve gebeliğin sonlanması ile genellikle kaybolan diyabet türüdür. Genel olarak bölgesel farklılık göstermekle birlikte, tüm gebelerin %3 kadarında gözlemlenmektedir. İnsülin duyarlılığının azalmasına bağlı

geçici bir durum olmakla birlikte, glikoz toleransının bozulması ve belirtilerin gebelik süreci sonrasında da sürekliliği söz konusu olduğunda tip II diyabete dönüşebilmektedir (Kayaalp 2000, Altuntaş 2001, Beers ve Berkow 2002).

Hastalarda kan glikoz düzeyinin artması, fetusun normalden daha iri olmasına yol açmaktadır. Etiyolojisinde bir önceki gebelikte makrozomi, ölü doğum, ileri yaşlarda hamilelik, glikozüri, hipertansiyon, obezite ve genetik faktörler yer almaktadır (Kühl 1991, Ryan ve ark 1995, Pallardo ve ark 1999, Onat ve ark 2006, Karakurt ve ark 2009, Reece ve ark 2009).

Diğer Spesifik Diyabet Türleri

Tip I ve tip II diyabet özelliği göstermekle birlikte etiyolojisinde genetik β hücre defektleri, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler ve bazı ilaç veya kimyasal ajanların yer aldığı diyabet türleridir (Altuntaş 2001).

1.5.4. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet kaynaklı komplikasyonların gelişmesinde en önemli etkenin, oksidatif stres olduğu bildirilmektedir (Vural ve ark 2001). Reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin oluşumunda artma dışında, intraselüler sinyal transdüksiyonunda değişiklik, aldoz redüktaz aktivitesinde artış, Na^+-K^+ ATP'az aktivitesinde azalma, TxA_2 ve endotelin gibi vazokonstriktörlerde artış, PGI_2 ve NO gibi vazodilatatörlerde azalma, proteinlerin glikolizasyonundaki artış, değişmiş lipoprotein metabolizması, artmış protein kinaz C aktivitesi gibi pek çok faktör komplikasyonların gelişmesinde rol oynamaktadır (Sacks 1999, Lipinski 2001, Ostenson 2001).

Diyabet, akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır. Akut metabolik komplikasyonlar arasında diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz ve hiperglisemi yer alırken, dejeneratif etki gösteren kronik komplikasyonlar arasında kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik noröpati de hastalığın mikrovasküler komplikasyonlarındandır. Hastaların düzenli olarak takip edilmesi ile birlikte, kolesterol ve kan basıncı düzeyleri ve kan glikoz düzeylerinin normale

yakın tutulabilmesinin, diyabetik komplikasyonların gecikmesini sağlayabileceği belirtilmektedir (Yenigün 1995, Yenigün 1997, Öntürk ve Özbek 2007, Çambay 2011, Forbes ve Cooper 2013).

İnsülin, bir taraftan yağ asitlerinin depolanmasını artırırken, diğer taraftan da lipaz aktivitesini inhibe etmektedir. Diyabetik ketozisin nedeni, insülin yetersizliği sonucu hücrelere yeterince glikoz girmediği için, hücrenin enerji ihtiyacını öncelikle yağ asitlerinden sağlamaya yönelmesidir. Yağ asitlerinin oksidasyonunun artması sonucu, hücrelerin kullanma kapasitesini aşan miktarda oluşan asetil-CoA, ortamda yeterince okzaloasetat bulunmamasından dolayı sitrik asit siklusuna girememekte ve önce asetoasetil-CoA'ya, sonra da karaciğerde asetoasetik aside dönüştürülmektedir. Asetoasetik asit ile derivatları olan aseton ve β-hidroksibütirik asit ketozisin oluşmasına neden olan keton cisimcikleridir (Noyan 1993).

Diyabetik asidozisin nedeni ise asetoasetik asit ve β-hidroksibütirik asitlerden köken alan hidrojen iyonlarının kan pH'ını asit yöne kaydırmalarıdır. Bu durumda hızlı ve derin bir solunum tipi görülmekte, idrar pH'ı asit yöne kaymakta, idrar miktarı arttığından idrarla birlikte vücuttan atılımı artan su ile birlikte sodyum, potasyum gibi katyonların da kaybı oluşmakta ve sonuçta dehidrasyon şekillenmektedir. Diyabette gelişebilecek muhtemel komanın nedeninin asidozis ve dehidrasyon olduğu bildirilmektedir (Noyan 1993).

1.6. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Nötr bir atomda, proton sayısı, elektron sayısına eşittir ve bu halde iken atom reaktif değildir. Elektron alan ya da veren atom, elektriksel olarak yüklü hale geçmekte ve iyon olarak adlandırılmaktadır. İyonlar reaktif ve oldukça kararsız yapılar olup, yüksek enerjilerinden kurtulmak için ortamdaki başka iyon ve/veya atomlarla etkileşime girmektedirler. Serbest radikaller de, eşlenmemiş elektron içeren yüksek enerjili ve stabil olmayan bileşiklerdir. Eşlenmemiş elektron, serbest radikallere büyük bir reaktiflik kazandırarak organizmada birçok biyolojik materyale zarar vermekte; ayrıca kalp-damar hastalıkları, çeşitli kanser türleri ve katarakt ile bağışıklık sisteminde zayıflamaya ve sinir sistemi dejenerasyonuna bağlı birçok hastalığa da sebep olmaktadır (Diplock 1998).

Organizmada oluşan serbest radikaller, ya endojen ya da ekzojen kaynaklıdır. Endojen olarak; mitokondriyal elektron taşıma zinciri ile fagositik ve endotelyal hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar, redoks döngüleri, araşidonik asit metabolizması ile otooksidasyon reaksiyonları esnasında ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz) gibi enzimlerin etkisiyle oluşmaktadırlar. Başlıca eksojen kaynaklar ise endüstriyel kirleticiler, ilaçlar, diyet, iyonize radyasyon, ultraviyole (UV) ışık, sigara dumanı ve ksenobiyotiklerdir (Halliwell ve Gutteridge 1999, Sayılan 2008).

Organizmada en fazla oluşan serbest radikaller reaktif nitrojen türleri (RNS) ile reaktif oksijen (ROS) türleridir. Normal metabolizmanın sürdürülmesi, hücrelerde enerji üretimi ve bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizmaları için gerekli olan birçok reaksiyonda serbest radikaller üretilmekte ise de fazla miktarda üretildiklerinde metabolizmaya ciddi zarar verebilmektedirler (Diplock 1998, Altan ve ark 2006, Valko ve ark 2006, Adewole ve ark 2007).

Dışarıdan alınan besin maddelerinden, organizma içerisinde oksijen kullanılarak enerji sağlanması esnasında oluşan reaktif moleküller; "serbest oksijen radikalleri", "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri" olarak tanımlanmaktadır. Bu moleküller, diğer moleküller ile kolaylıkla elektron alışverişine girebilme özelliğine sahip olup, başlıcaları; tekli oksijen (singlet oksijen, $^1O2$), süperoksit anyonu ($\cdot O2^-$), hidroksil ($\cdot OH$), peroksil ($ROO\cdot$) ve alkoksil ($RO\cdot$) radikalleridir (Halliwell 1991, Kaur and Kapoor 2001). Bu moleküllerin aşırı üretimi ve/veya indirgenmelerinin yetersiz kalması, hücrelerin redoks durumlarında değişikliğe yol açmakta ve hücre makro moleküllerinin yüksek enerjili serbest radikaller tarafından okside olmasına neden olmaktadır. Aerobik organizmalarda oluşan bu moleküller protein, lipid ve DNA hasarlarına neden olan metabolik reaksiyonlara yol açmaktadırlar. Bu reaksiyonların sebep olduğu tahribatların engellenemediği ya da savunma sistemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda, serbest radikaller organizmada artış göstererek hücre ve doku hasarları oluşturmaktadır. (Altan ve ark 2006, Yılmaz 2010).

Hücrelerdeki en büyük serbest radikal kaynağı elektron transport zincirinden elektron sızıntısıdır. Mitokondriyal elektron transport zincirinde, hücre için gerekli

enerji sağlanırken çeşitli reaksiyonlardan geçen oksijenin küçük bir kısmı suya dönüşmemekte ve kısmi redüksiyonla hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikallerine dönüşmektedir (Gutteridge ve Halliwell 1993, Niki 1993). Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda ise serbest radikal üretimi membrana bağlı sitokromların (Sitokrom P450, Sitokromb5) oksidasyonundan kaynaklanmaktadır (Öz ve Kurtoğlu 2002).

Serbest radikallerin, hücre membranlarındaki Ca^{++}, Mg^{++} ve ATPaz üzerine etkileri sonucunda hücre içi kalsiyum düzeyini artırdıkları bildirilmektedir. Kalsiyum düzeyindeki artış ise fosfolipaz aktivitesini stimüle ederek serbest araşidonik asit düzeyini yükseltmektedir. Bunu takiben siklooksijenaz ve lipoksijenaz yolakları üzerinden, prostaglandin ve lökotrienlerin yanısıra, toksik lipit peroksitleri oluşmaktadır. Oluşan peroksitler, siklooksijenaz aktivitesi aracılığı ile vazokonstriktör tromboksan oluşumunu artırmaktadır. Lipoksijenaz yolağı üzerinden oluşan lökotrienler ve PAF (platet activating factor) yine vazokonstriksiyona, kemotaksise, lökosit adhezyonuna ve sonuçta endotel hasarına neden olmaktadır (Gower ve ark 1989, Deaton ve Marlin 2003). Hücre içi kalsiyum düzeyinin artışı, proteolitik bir enzim olan "calpain"in şiddetli aktivasyonuna ve buna bağlı olarak da kas proteinlerinin dejenerasyonuna neden olmaktadır. Özellikle kas gelişimi üzerinde rolü olan desmin, bu proteinlerden biridir. Bu şekilde miyofibriler yapıda ortaya çıkan yıkım, kastaki normal gerilimin gerçekleşmesini engellemektedir (Demirel 2002).

Serbest radikaller, doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımına yol açtığından, peroksidasyon ürünleri oluşturmakta ve sonuçta lipozomal membranların (özellikle hücre ve mitokondri) okside olması sonucu bu yapıların fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirmekte, membranın iyon geçirgenliğini bozmakta ve böylece yaygın membran, organel ve hücre hasarına sebep olmaktadır. Lipid peroksidasyonu genellikle doymamış yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomunun transferi sonucunda yağ asidi zincirinin lipid radikali özelliğine sahip olması ile başlamaktadır. Oluşan lipid radikaline ($L^{\cdot}$) oksijen eklenmesi ile oluşan peroksi radikali ($LOO^{\cdot}$) diğer bir yağ asidi (L'H) molekülünden ayrılan bir hidrojen atomu ile birleşerek tekrar hidroperoksitlere ve yeni lipid radikallerine dönüşebilmekte, radikaller de birbirleri ile reaksiyona girerek radikal olmayan ester, eter, aldehit, keton ve alkol gibi stabil bozunma

ürünlerini meydana getirmektedir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin (araşidonik asit, dokosahekzanoik asit, oleik ait, linoleik asit) peroksidasyonu sonucu, küçük bir molekül olan malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünleri meydana gelmektedir (Diel Maestro 1980, Porter 1985, Halliwell 1989, Diplock 1993, Şinoforoğlu 2007).

Serbest oksijen radikalleri, lipidlerin yanı sıra kükürt içeren aminoasitler ile doymamış aminoasitlerin (triptofan, tyrozin, fenilalanin, metiyonin, sistein, histidin) oksidasyonuna neden olarak proteinlerin parçalanmasına, agregasyonuna ve hücre enzimlerinin fonksiyonlarında bozulmalara neden olmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin, nükleer ve mitokondrial DNA' daki heterosiklik bazlarla ve deoksiriboz-fosfatlarla da reaksiyon vermesi sonucunda DNA bazları modifiye olmakta, riboz-fosfat zinciri kırılmakta ve hücrelerin enerji kaybetmeleriyle nekrotik tipte hücre ölümü gerçekleşmektedir (Diel Maestro 1980, Halliwell 1989, Diplock 1993, Akpoyraz ve Durak 1995). Radikal oksijen türlerinin DNA'ya etkisi sonucunda oluşan 8-hidroksi deoksiguanozin (8-OHdG)'in plazmadaki düzeyinin yüksek bulunması, oksidatif DNA hasarının göstergesi olarak kabul edilmektedir (Yu 2005).

1.6.1. Malondialdehid (MDA)

Yağ asitlerinin oksidasyonu, reaktif bir radikal tarafından metilen gruplarından bir hidrojen atomunun koparılması ile başlamaktadır. Karbon merkezli radikal oluşması ve daha sonra moleküler oksijenin bağlanması ile lipit hidroperoksitleri, bunların yıkımı ile de biyoaktif aldehitler meydana gelmektedir. Bunlardan başlıcaları malondialdehit (MDA) ve hidroksi alkenal (4-hidroksi nonenal) dir (Aebi 1984).

MDA, membran iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitelerinin değişmesi gibi birçok olumsuz durumun ortaya çıkmasına neden olabildiği gibi DNA bazları ile de kolayca reaksiyona girebilmektedir. Tüm bu olumsuz etkileri, MDA'ya mutajenik, genotoksik ve konserojenik nitelik kazandırmaktadır (Diel Maestro 1980, Porter 1985, Halliwell 1989, Diplock 1993).

Serbest radikallerin direkt ölçüm yöntemlerinin zorluğu nedeniyle, serbest radikallerin neden olduğu doku hasarının göstergesi olarak daha çok oksidatif hasar

sonucu oluşan ürünlerin ölçülmesi yoluna gidilmektedir. Bu amaçla, lipit peroksidasyonunun yıkım ürünlerinden biri olan MDA, oksidatif hasarın invivo göstergesi olarak en sık ölçülen parametredir (Aktaş ve ark 2004). Egzersize yanıt olarak da yine "oksidatif stres marker"ı olarak genellikle MDA kullanılmaktadır (Aebi 1984).

1.7. Antioksidan Sistem (Antioksidanlar)

Serbest radikallerin oluşumlarını inhibe eden, bunların neden oldukları oksidasyon olaylarını engelleyen, zararlı etkilerini azaltma ve/veya yok etme fonksiyonu gösteren maddeler "antioksidanlar" olarak adlandırılmaktadırlar.

Antioksidanların oksidan maddelerle karşılaştıklarında oksidasyonu geciktirerek, inhibe ederek, serbest radikali zayıf bir moleküle çevirerek veya radikale bir hidrojen iyonu aktararak etkisiz hale getirdikleri bildirilmektedir (Gutteridge ve Halliwell 1993, Memişoğulları 2005, Tabakoğlu ve Durgut 2013).

Antioksidanlar genel olarak serbest radikallerin DNA, protein ve lipidler gibi hücresel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırmakta, bir hücresel bölgeden diğerine geçişini önleyebilmektedirler (Diplock 1998, Elliot 1999, Powell 2000, Ou ve ark 2002, Valko ve ark 2006).

Antioksidanlar, kimyasal yapılarına göre enzimatik olanlar ve enzimatik olmayanlar, kaynaklarına göre endojen ve eksojen olanlar, çözünürlüklerine göre suda çözünenler ve yağda çözünenler ve organizmadaki lokalizasyonlarına göre de intraselluler ve ekstraselluler olanlar şeklinde sınıflandırılmaktadırlar (Tabakoğlu ve Durgut 2013).

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-s-transferaz (GST), Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD), mitokondriyal sitokrom oksidaz ve hidroperoksidaz intrasellüler savunma sisteminin enzimatik antioksidanları olarak tanımlanırken, glutatyon (GSH), bilirubin, seruloplazmin, askorbat, transferin, β- karoten, α-tokoferol, melanin, ürik asit ve albümin ise enzimatik olmayan antioksidanlar olarak sınıflandırılmıştır. (Halliwell 2001, Kleczkowski ve ark 2003).

1.7.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD) : Antioksidan enzimlerin en önemlilerinden biri olan SOD, oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunmaktadır. Memeli dokularında SOD enzimi, temelde hücre içi yerleşimli olup eritrositlerin, hepatositlerin ve beyin hücrelerinin mitokondri matrikslerinde, %10 kadarı ise hücre dışında bulunmaktadır. SOD aktivitesi, dokulara göre değişiklik göstermektedir. Örneğin; karaciğerde kalbe göre dört kat daha fazla bulunmaktadır. SOD, serbest radikallere karşı ilk tepkimeye giren enzimdir. Endojen olarak üretilerek, süperoksit radikalinin hücre hasarı oluşturmasını engellemektedir. SOD, süperoksit radikalinin hidrojen peroksit (H_2O_2) haline dönüşümünü, peroksidazlar aracılığıyla da moleküler oksijene (O_2) indirgenmesini sağlamaktadır (Armstrong 1998, Halliwell ve Gutteridge 1999, Mcintyre 1999, Halliwell 2001, Young ve Woodside 2001, Vincent ve ark 2004, Memişoğulları 2005).

SOD'nin üç farklı formu bulunmaktadır;

A. Bakır ve çinko içeren (Cu-Zn SOD) dismutazlar (Sitozolik SOD): Aktif bölgesinde bakır ve çinko içeren bu enzim, hücrelerin sitoplazmasında bulunmaktadır. Yapısındaki çinkonun stabiliteyi sağladığı, bakırın ise aktiviteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Cu-Zn SOD, karaciğer, beyin ve testiste en yüksek, akciğer ve pankreasta ise en düşük konsantrasyonda bulunmaktadır.

B. Manganez içeren (Mn-SOD) dismutazlar (Mitokondriyal SOD): Mitokondri matriksinde bulunan Mn-SOD, birbirinin aynı olan iki alt birimden oluşur ve her alt birime birer atom mangan bağlıdır. Mitokondri elektron taşıma zincirindeki sızma sonucu açığa çıkan ve mitokondriyal enzimler tarafından oluşturulan süperoksit radikalini uzaklaştırır.

C. Demir içeren dismutazlar (Fe-SOD): Aktif bölgesinde demir iyonu taşımaktadır. Hücre matriksinde yerleşmiştir. Fe-SOD bitkilerde ve bazı bakteri türlerinde bulunmakta olup, insanlarda bulunmamaktadır (Halliwell ve Gutteridge 1999).

Katalaz (CAT) : Hepatositlerin mitokondrilerinde, eritrositlerin sitoplazmalarında ve diğer hücrelerin ise özellikle peroksizomlarında yer almaktadır. Yapısında Fe^{+3} bulunduran 4 hem grubundan oluşmuş bir hemoproteindir. Beyin, kalp ve iskelet

kaslarında az miktarlarda bulunurken, hayvansal organizmaların aerobik hücrelerinde, karaciğer, böbrek ve eritrositlerde yoğun olarak bulunmaktadır. CAT, hidrojen peroksiti (H_2O_2), su ve moleküler oksijene çevirerek etkisiz hale getirmektedir (Garewall 1997, Armstrong 1998, Young ve Woodside 2001, Sezer ve Keskin 2014).

Glutatyon Peroksidaz (GPx): Sitozolde bulunan, 4 selenyum atomu içeren, tetramerik yapıda bir enzim olup, hidroperoksitlerin indirgenmesinde rol oynamaktadır (Aydın ve ark 2001).

Glutatyon Redüktaz (GR): Okside glutatyonu (GSSG), NADPH varlığında redükte glutatyona (GSH) indirgeyen bir enzim olup, etkinliğinin azalması halinde, hücrelerin oksidatif hasardan korunması azalmaktadır (Aydın ve ark 2001).

Glutatyon-S-Transferaz (GST): Hücre içi hidroperoksitlerin yok edilmesinde etkilidir. H_2O_2'yi suya çevirerek, methemoglobin oluşmasını engellemekte, membran lipidlerinin zarar görmesini önleyerek, hücre bütünlüğünün korunmasını sağlamaktadır. Dimerik bir yapıda olup, hücre sitoplazmasında yer almaktadır. Geniş spektrumlu substrat özgüllüğü olan bir enzimdir ve birçok dokuda bulunmaktadır. Kimyasalların toksik etkilerine maruz kalınan durumlarda, savunma görevi yapmaktadır. Çok sayıda izoenzimi ile biyotransformasyonda rol almaktadır. Lipid hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlamaktadır. Selenyum eksikliğinde enzim aktivitesinin azaldığı belirtilmiştir (Armstrong 1998, Brigelius-Flohe 1999, Memişoğulları 2005, Finaud ve ark 2006).

1.7.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Okside olarak başka bir substratın oksidasyonunu geciktiren veya önleyen düşük molekül ağırlığına sahip antioksidanlardır. Endojen (glutatyon, lipoik asit ve Co Q10 vb) olabildikleri gibi dışarıdan besinlerle de (askorbik asit, karotenoidler, α-tokoferol ve polifenoller vb) alınabilmektedirler (Halliwell 2001, Kleczkowski ve ark 2003).

Glutatyon (GSH) : GSH, plazma, kan hücreleri, beyin, akciğer, böbrekler gibi birçok doku ve organda bulunmakla birlikte en yüksek oranda hepatositlerde (10 mM) tespit edilmiş olup büyük oranda karaciğerde depolanmaktadır. Karaciğerde

çözünebilir tripeptid (glutamik asit, sistein ve glisin) bir yapıda sentezlenmektedir. GSH, hücre bütünlüğünün korunmasında esansiyel bir bileşik olup, serbest radikallerle doğrudan reaksiyona girerek toksisitelerini düşürmektedir. Hidroksil radikalleri ile singlet oksijenin temizlenmesinde yararlıdır. Okside edilmiş hali (GSSG) serbest radikallerin inhibe edilmesinde, indirgenmiş hali (GSH) ise hücrelerdeki sülfidril gruplarının stabile edilmesinde; tokoferol ve askorbatın rejenerasyonunda görev yapmaktadır. Bunun yanı sıra GPx'in kofaktörü olarak ta işlev görmektedir. Oksidatif stresin belirlenmesinde en çok kullanılan ve dokularda en fazla miktarda bulunan antioksidandır. Oksidatif durumlarda, GSH oranı azalmaktadır. Peroksitlere karşı okside olarak onları indirgemekte ve serbest radikallerle tepkimeye girerek, dokuları oksidatif hasarın zararlı etkilerinden korumaktadır (Boehme ve ark 1992, Kehrer 1993,Lomaestro ve Malone 1995, Armstrong 1998, Memişoğulları 2005, Valko ve ark 2007, Maher ve ark 2008).

1.8. Egzersiz

Belirli bir plan ve periyot dahilinde istemli olarak gerçekleştirilen bedensel aktivitelerin tümü "egzersiz" olarak tanımlanmaktadır. Bazen bir hayat tarzı bazen de bir eğlence olmasının dışında egzersizde hedeflenen fizyolojik temel unsurlar; kasların potansiyel dayanıklılığı ile kemik mineral yoğunluğunun artırılması, kardiyovasküler, pulmoner ve nöromuskuler kapasite ile kuvvet ve dayanıklılık gibi motorik özelliklerin geliştirilmesi, vücut yağ düzeyinin düşürülmesi ile stresin azaltılmasıdır (Akgün 1989, Özer 2001, Wilmore ve Knuttgen 2003). Bunun yanında kalp damar hastalıkları, kanser ve diyabet gibi birçok hastalığın iyileştirilmesi ve/veya önlenmesinde, kan lipid düzeyi ile sistemik kan basıncının düşürülmesinde programlı egzersizin yararlı olduğu bildirilmektedir (Tanker ve Tanker 1991).

Egzersiz esnasında iskelet kası, ATP üretmek için kas glikojeni, kan glikozu, laktat, yağ dokudaki veya kas içi trigliserit depolarındaki serbest yağ asitleri ile kreatin fosfat (CP) kullanmaktadır. Bu maddelerin kullanımında özellikle önemli olan faktörler, egzersizin şiddeti ve süresidir. Ağır ve uzun süreli egzersizde kasa gelen oksijenin azalmasıyla enerji teminine yönelik metabolizma anaerobik yola kaymakta, bu kaymanın ilk basladığı yere anaerobik eşik adı verilmektedir. Anaerobik eşiğin altındaki şiddet derecesinde gerçekleştirilenler aerobik,

üzerindekiler ise anaerobik egzersiz olarak tanımlanmaktadır (Halliwell ve Gutteridge 1990).

1.8.1. Aerobik Egzersiz

Aerobik egzersiz, uzun süreli, ritmik fakat daha az kuvvet harcanarak gerçekleştirilen aktivitelerdir. Kardiyovasküler ve pulmoner sistemin daha fazla çalışmasına neden olur; yürüme, koşma, merdiven çıkma, bisiklete binme ve yüzme gibi aktiviteler maksimum oksijen tüketimini artıran aerobik egzersiz türleridir. Egzersiz esnasında gerekli olan enerjinin sağlanabilmesi için yeterli miktarda oksijenin aktif kasa sunulabilmesi gereklidir. Artan şiddette ve maksimal bir yüklenme içeren egzersizlerde enerji üretim ve tüketimi yanında aktif kaslarda meydana gelen kan akımı ve oksijen tüketimi de orantılı olarak artmaktadır (McArdle ve ark 2000, Guyton 2007). Bununla birlikte sürekli ve ağır egzersizlerde tüketilen oksijen miktarı belirli bir aşamadan sonra artış göstermemektedir. Egzersiz testlerinde belirlenen ve en yüksek oksijen tüketimini ifade eden bu değer, "maksimal oksijen kullanımı (VO_{2max})" veya "maksimal aerobik kapasite" olarak adlandırılmaktadır (Rowell 1990).

Aerobik kapasite; kardiyovasküler, pulmoner ve nöromüsküler sistem kapasitelerinin önemli bir indeksi olup; kan volümü, alyuvar sayısı ve hemoglobin miktarı gibi bazı hematolojik bileşenlerin fizyolojik kapasiteleri ile kas hücrelerinin egzersiz esnasındaki oksidatif mekanizmalarının etkinliklerine bağlıdır (Astrand 1992, Foss ve ark 1998, McArdle ve ark 2000). Bu sistemlerin fizyolojik fonksiyon kapasiteleri ne kadar yüksek ise maksimal VO_{2max} değerleri de o kadar fazla olmaktadır (Akgün 1994).

Aerobik kapasitenin birim zamandaki değeri, "aerobik güç" olarak ifade edilmektedir. Aerobik güç, bireyin kilogram başına, mililitre cinsinden dakikada tükettiği oksijen miktarı (O_2 mL/kg/dk) olarak tanımlanmaktadır (McArdle ve ark 2000).

Aerobik kapasite, yaygın olarak koşu bandında (treadmill) veya bisiklet ergometresi kullanılarak ölçülmektedir. Uygulanan maksimal veya submaksimal egzersiz testleri esnasında kalp atım hızı, EKG ve kan basıncı değişiklikleri takip edilmektedir. Söz konusu ölçüm testlerinde iş yükü, kişinin maksimal oksijen

tüketimine ya da maksimum kalp atım hızına ulaşıncaya kadar artırılmaktadır. Efor seviyesi yükselirken, artmakta olan iş yüküne paralel olarak oksijen tüketimi de artmaktadır. Ancak egzersiz yoğunluğu arttığı halde, belirli bir noktaya gelindiğinde oksijen miktarı değişiklik göstermemekte ve tükenme noktasında plato çizmektedir. Bu doğrusal çizgi kişinin VO_{2max} değerini vermektedir. Bu esnada, kan laktat düzeyinin %79-80 mg ve üzerinde, kalp atım hızının maksimal düzeyde, solunum değişim oranının da 1,07-1,15 değerine yükselmiş olması gerekmektedir (Foss ve ark 1998, McArdle ve ark 2000, Cooper ve Storer 2003).

Egzersiz sırasında aktif dokuda ısı yükselmekte, bol miktarda asit bileşikler (hidrojen) ile karbondioksit meydana gelmekte, ayrıca aktif dokunun daha çok oksijen kullanması nedeniyle oksijen basıncı düşmektedir. Bu faktörlerin ortamdaki mevcudiyetleri, oksijenin hemoglobinden ayrılmasını kolaylaştırmaktadır. Uzun süreli ağır egzersizlerde egzersizin sürdürülebilmesinde gerekli olan ATP sentezi için yeterli oksijen ve diğer metabolitler dolaşım tarafından sağlanamamakta, oluşan artık ürünler bölgeden uzaklaştırılamamaktadır (Zimmerman ve Granger 1992, Majino ve Jorris 1995).

1.8.2. Anaerobik Egzersiz

Anaerobik egzersizler daha çok kısa süreli ve yüksek yoğunlukta gerçekleştirilen aktiviteleri kapsamaktadır. Maksimal ve/veya supramaksimal düzeyde gerçekleştirilen egzersizlerde, kişinin aldığı oksijen miktarı yetersiz kalmakta (anaerobik eşik düzeyi), bu dönemde ise kasta anaerobik enerji sistemi devreye girmektedir. Anaerobik glikoliz yolunda, glikoz veya glikojen önce pirüvik aside kadar parçalanmakta, pirüvik asit ise laktik aside indirgendiğinden, ortamda sitrik ve laktik asitler ile nikotin amid adenin dinükleotid (NADH) birikimi gelişerek hücre içi pH düşmekte (pH 6.4), metabolik asidozis ve yorgunluk şekillenmekte ve bu nedenlerle anaerobik bir egzersizin uzun süre devam ettirilmesi mümkün olmamaktadır. Anaerobik glikolizin son ürünü olan laktat, kardiyovasküler sistem ile kaslardan uzaklaştırılarak karaciğer ve kalbe taşınmakta; karaciğerde glikoz veya glikojene çevrilmekte, kalpte ise kalp kası tarafından enerji temini amacıyla kullanılmaktadır. (Astrand ve Rodahl 1988, Noyan 1993, Foss ve Keteyian 1998, McArdle ve ark 2007).

Şiddetli ve sürekli egzersizlerde ATP aktivitesinin düşüş göstermesi, zarda sodyum-potasyum ATPaz pompasının yetersizliğine sebep olarak hücre içi sodyum birikimine ve hücre içinden potasyumun dışarı atılmasına yol açmakta ve sonuçta hücre içi su birikimi şekillenerek hücresel şişme oluşmaktadır. Potasyumun yanı sıra, sarkolemmanın kreatin kinaz ve miyoglobini tutma yeteneği de azalmaktadır (Newham ve ark 1988, Morgan ve Proske 2001).

Maksimal ve supramaksimal fiziksel aktiviteler esnasında, iskelet kaslarının anaerobik enerji sistemlerini kullanarak meydana getirdiği iş kapasitesi, "anaerobik kapasite" olarak tanımlanmaktadır. Yapılan işin birim zamandaki değeri ise, anaerobik güç (kg/sn, kg/dk, watt) olarak ifade edilmektedir. Anaerobik güç, patlayıcı gücün ortaya konmasını ifade eden, anaerobik eşik değer üzerinde bir iş yükü olup, yorgunluk ile karakterize fiziksel aktivite tipidir. Anaerobik güç tam olarak ölçülememekle birlikte, bazı testler ve indirekt ölçüm metotları ile kısmen belirlenebilmektedir. Bu uygulamalar, laboratuvar ve saha testlerini içermektedir. Bununla birlikte, anaerobik gücün en önemli göstergelerinden birisi kan laktat düzeyidir. Bu nedenle, çalışmalarda egzersiz öncesi ve sonrasında kan laktat düzeylerinin belirlenmesi önerilmektedir (Jonathan ve Euan 1997, McArdle ve ark 2007).

Kısa süreli ve yüksek şiddetteki sportif aktivitelerde acil enerji kaynağı olarak kastaki yüksek enerjili fosfatlar (kreatin fosfat) kullanılmaktadır. Bu sistemde anaerobik olarak ve laktik asit oluşturulmadan enerji sağlanmaktadır. Kreatin fosfat ADP'yi fosforile ederek, ATP oluşturmaktadır. Bu reaksiyon geri dönüşümlüdür ve kreatin kinaz tarafından katalize edilmektedir (Yukio ve Takashi 1991, Noyan 1993).

1.9. Egzersiz ve Oksidatif Stres

Günümüzde sık tekrarlanan hafif düzeydeki egzersizler, hem antioksidan enzimlerin aktivitesini artırmaları hem de serbest radikal üretimini azaltmaları nedeniyle sağlıklı bireyler yanında hemen hemen tüm hastalarda önerilmektedir. Yaşlanmaya bağlı kas kitlesindeki azalma ve kuvvet kaybı da düzenli ve hafif egzersiz ile iyileştirilebilmektedir. Egzersiz fizyolojisinde kabul gören düşünce, vücutta serbest radikal üretiminin akut ve ağır egzersiz ile arttığıdır (Quindry ve ark 2003, Vollaard 2005).

Egzersiz sırasındaki enerji ihtiyacı, egzersizin süresi ve şiddetine göre değişmekte olup, dinlenme durumuna oranla 35 kat kadar artabilmektedir. Egzersizde, aktivitenin sürekliliğini sağlayabilmek için ATP molekülünün sürekli olarak sentezlenmesi gerekmekte ve artan enerji ihtiyacını karşılayabilmek için özellikle aktif dokularda kan akımı hızlanmakta, oksijen alımı ve tüketimi daha da artmaktadır. Egzersiz sırasında meydana gelen en belirgin biyolojik değişiklik, aktif dokularda oksijen tüketim oranının artmasıdır. Aerobik egzersiz sırasında tüm vücuttaki oksijen tüketiminin, dinlenme durumuna göre 10-20 kat arttığı belirtilmektedir (Ji ve Hollander 2000, İnal ve ark 2001).

Ağır ve akut egzersizlerde aktif dokunun oksijen ihtiyacının yeterince karşılanamaması ve toksik metabolitlerin ortamdan yeterince uzaklaştırılamaması, sitozolik Ca^{++} konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Ca^{++}, hem mitokondri ve ER' dan sitozole geçmekte, hem de membran Ca^{++} pompasının bozulmasından dolayı veya hasarlı kalsiyum kanallarından sızma yoluyla hücre içine girmektedir. Hücre içinde Ca^{++} iyon konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksiktir. Artmış Ca^{++}, fosfolipaz, proteaz, ATP-az, endonükleaz ve fosfataz gibi birçok enzimi aktive etmektedir. Fosfolipazlar membran hasarını başlatmakta, proteazlar membran proteinlerini parçalamakta, ATP-az, ATP'nin azalmasını hızlandırmakta, endonükleaz kromatin parçalanmasına neden olmakta ve sonuçta hücre fonksiyonu bozulmaktadır. Ca^{++} bağımlı proteazların aktivasyonu, tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1(IL-1) ve interlökin-3 (IL-3) sayesinde gerçekleşmektedir. Sonrasında, endoteldeki bazı proinflamatuar ürünlerin (lökosit adhezyon molekülleri, sitokinler) ve biyoaktif ajanların (endotelin, tromboksan A2) üretimi artış gösterirken, diğer bazı koruyucu ürünlerin (yapısal nitrikoksit sentetaz, trombomodulin) ve biyoaktif ajanların (prostosiklin, NO) üretimi baskılanmaktadır. Hücre içerisine giren Ca^{++}, mitokondrilerdeki elektron taşınmasının etkilenmesine sebep olarak, serbest radikalleri açığa çıkarmaktadır. Özellikle mitokondriyal elektron transfer zincirindeki elektron sızıntısı, süperoksit anyonu üretimini artırmaktadır. Ayrıca egzersiz sırasında oluşan hipoksi ve hipertermi de serbest radikallerin oluşmasını artırabilmektedir. Bu gibi durumlarda antioksidan sistem ile reaktif oksijen türevi serbest radikaller arasında dengesizlik oluşmakta ve doku hasarı ile karakterize oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Serbest radikaller ve diğer inflamatuar maddeler vücuttaki kan akışının azalmasına neden olarak doku

hasarının daha da ilerlemesine yol açmaktadır (Sies 1986, Orrenius ve ark 1992, Urso ve Clarkson 2003).

Maksimal ve/veya supramaksimal egzersizlerde, reaktif oksijen türlerinin daha çok oluşmasına bağlı olarak özellikle kas, karaciğer ve kan gibi dokularda oksidatif hasar artışı daha fazla olmaktadır (Witt ve ark 1992, Packer 1997, Deaton ve Marlin 2003).

Yoğun egzersizlerde oluşan kas hasarı ve inflamasyona cevap olarak gelişen nötrofil, monosit ve makrofaj aktivasyonu sonucu bu hücreler, süperoksit ve hidrojen peroksit gibi serbest radikaller üretebilmektedirler (Umegaki ve ark 2000, König ve Berg 2002). Nötrofil sayısının ve nötrofillerde üretilen süperoksit düzeylerinin maksimal koşu bandı egzersizinden hemen sonra yüksek olması, egzersizin yol açtığı nötrofilinin de oksidatif strese katkıda bulunduğunu göstermektedir (Quindry ve ark 2003).

Aerobik-anaerobik ağırlıklı egzersizin daha fazla, aerobik ağırlıklı egzersizin ise daha az oksidatif strese sebep olduğu ve erkeklere göre kadınların oksidatif strese karşı daha toleranslı oldukları bildirilmektedir. Cinsiyete bağlı olan bu farklılık, erkeklerdeki metabolik hızın daha yüksek olmasıyla bağlantılı olarak mitokondriyal elektron sızıntısının fazla olmasına, ayrıca kadınlardaki antioksidan özellik gösteren östrojen hormonuna bağlanmaktadır (Mastaloudis ve ark 2004).

Gerçekleştirilen birçok çalışmada (Nies ve ark 1996, Margaritis ve ark 1997, Palazzetti ve ark 2003, Quindry ve ark 2003, Vollard ve ark 2005, Finaud ve ark 2006), antrenmanın şiddetine, tipine ve kişinin antrenman öncesi durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte; periyodik ve düzenli bir şekilde uygulanan dayanıklılık antrenmanlarının, antioksidan savunma mekanizmasını güçlendirerek lipit peroksidasyonuna karşı direnci artırdığı, oksidatif proteinler ile DNA hasarını azalttığı ve sağlık açısından yararlı olduğu bildirilmektedir.

Yoğun dayanıklılık antrenmanlarının, eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitelerini artırdığı, nötrofillerdeki süperoksit üretimini azalttığı; antioksidan savunmadaki bu upregülasyonun eritrosit membranında egzersizin neden olduğu lipit peroksidasyondaki azalma ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (Miyazaki ve ark 2001).

Egzersiz sayesinde düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyinin (LDL), trigliseridlerin ve kan basıncının azaldığı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinin ise arttığı belirtilmektedir (Bennet ve ark 2008).

1.10. Diyabet ve Oksidatif Stres

Diyabet, kronik bir metabolik bozukluk olması yanında, oksidatif strese de neden olan bir hastalıktır (Akkaya ve Çelik 2010). Serbest radikaller normal koşullar altında, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi endojen antioksidan enzimler ve besin yoluyla vücuda dışarıdan alınan E, C vitaminleri, karotenler ve flavonoidler gibi antioksidan maddelerden oluşan etkili bir sistem sayesinde nötralize edilmektedir. Sağlıklı bireylerde, antioksidanlar ve serbest radikaller arasında hassas bir denge mevcuttur. Hiperglisemide, glikoz ototoksikasyonu, protein glikozilasyonu, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, poliol (sorbitol) yol aktivitesi ile hipoksi ve iskemi sonucu serbest radikallerin oluşum hızının artış göstermesi bu dengeyi bozmaktadır. Bozulan bu denge sonucunda, DNA, lipidler, proteinler ve karbonhidratlar gibi tüm biyolojik moleküllerde oksidatif stres oluşmaktadır (Baynes ve Thorpe 1999, Urso ve Clarkson 2003). Diyabette artan serbest radikallerin, lipidler, proteinler ve nükleik asitler ile etkileşime girmesi sonucu, membran bütünlüğünün bozulmasına, proteinlerin yapısal veya fonksiyonel değişimlerine ve genetik mutasyonlara sebep olduğu bildirilmektedir (Akkaya ve Çelik 2010).

Diyabetik komplikasyonların altında yatan neden olarak değerlendirilen oksidatif stres; serbest radikal üretimi ile radikal üretimini azaltan ya da yok eden antioksidan sistem arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Diyabetiklerde protein glikozilasyonu, glikoz otooksidasyonu ve sonrasında lipid peroksidasyonunu katalizleyen serbest radikaller üretilmektedir (Baynes 1991, Packer 1993).

Diyabette, serbest radikal üretimi artış gösterirken, radikal bağlayıcı sistemler yetersiz kalmakta ve bu durum diyabetin komplikasyonlarının patogenezinde serbest radikallerin taşıdığı rolün önemini göstermektedir (Ganong 1995).

Pankreas hücrelerindeki antioksidan kapasitenin, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularınkine göre oldukça düşük düzeyde olduğu bildirilmektedir (Tiedge ve ark 1997, Tiedge ve ark 1998). Oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu bilinen pankreas β hücrelerinde gözlenen hasarın en önemli sebebinin hipergliseminin toksik etkisi olduğu kaydedilmektedir (Robertson ve ark 2004). Hipergliseminin neden olduğu serbest radikal üretimindeki artış başlıca üç mekanizma ile açıklanmaktadır (Bonnefont-Rousselot 2002).

a. Glikozun Oto-oksidasyonu ve Süperoksit Üretimi

Mitokondriyal elektron transport zincirinde, hücre için gerekli enerji sağlanırken, süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Bununla birlikte hiperglisemi halinde süperoksit radikal üretiminin daha da arttığı bildirilmektedir (Niki 1993, Gutteridge ve Halliwell 1993, Green ve ark 2004).

b. Protein Glikozilasyonu Son Ürünleri

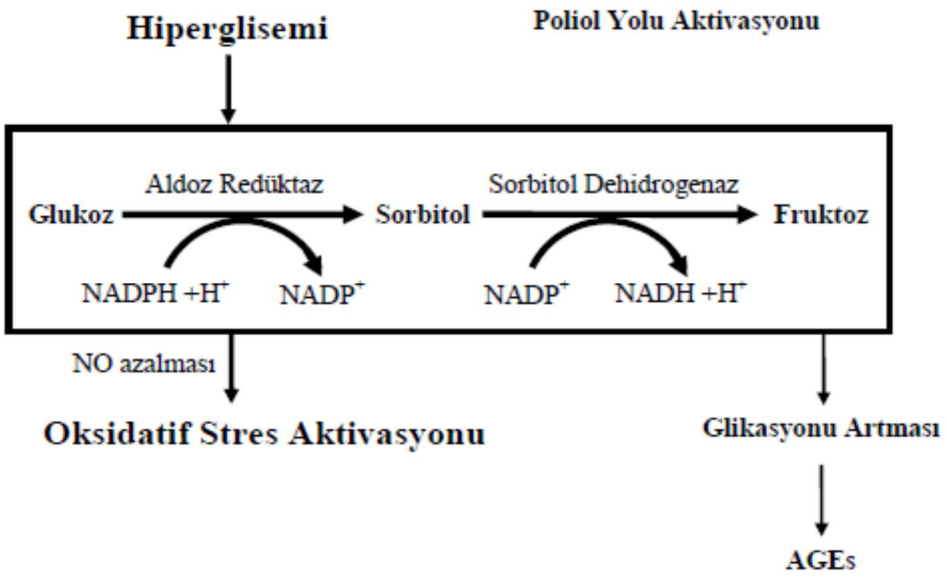
Hiperglisemi halinde, glikoz nonenzimatik olarak proteinlerin amino gruplarına bağlanarak kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olmaktadır. Glikozilasyona uğramış protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşturmaktadır (Gillery ve ark 1988). Glikozilasyon reaksiyonları yoluyla önce schiff bazları, sonra daha stabil olan amadori ürünleri ve akabinde de ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) meydana gelmektedir (Dinçer ve ark 2002). AGE'ler, hem endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu arttırarak endotel hasarına yol açmakta hem de reseptör aracılı mekanizma ile serbest radikal üretimini uyarmaktadırlar (Giardino ve ark 1996).

AGE ve serbest radikallerin, protein kinaz C (PKC)'yi aktive ettiği bildirilmektedir. PKC'nin artması, mitokondriyal NADPH oksidazı aktive ederek süperoksit anyonu üretimini ve dolayısıyla oksidatif stresi artırmaktadır (Altan ve ark 2006, Sharma ve ark 2010). Endotel disfonksiyonu ve insülin direnci olan hiperinsülinemik sıçanlarda, NADPH oksidaz aracılığıyla gerçekleşen süperoksit üretiminin en az 2 kat arttığı bildirilmektedir (Kashiwagi ve ark 1999). İnsanlarda, NADPH oksidaz aracılığıyla olan süperoksit üretiminin klinik risk faktörleri varlığı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Guzic ve ark 2000).

Hücre içi AGE oluşumu ile lipid peroksidasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğu, lipid peroksidasyonunun önlenmesi halinde AGE oluşumunun da önlendiği kaydedilmektedir (Giardino ve ark 1998).

c. Poliol Yol

Beyin, sinir, böbrek, kan damarları, eritrositler, intestinal mukoza, lens ve retina gibi bazı organ ve/veya dokulara glikozun girmesi için insüline ihtiyaç yoktur. Bu nedenle diyabetik hiperglisemide bu dokularda hücre içi glikoz düzeyi kandaki düzeye çok yakındır. Fizyolojik düzeyin çok üstündeki glikoz düzeyi aldoz redüktaz enziminin aktivitesine ve normalde pasif olan poliol (sorbitol) yolunun açılmasına neden olmakta ve bu yolla glikoz, sorbitol ve fruktoza çevrilmektedir. Glikozun sorbitole dönüşmesini katalize eden aldoz redüktaz enziminin aktivitesi için NADPH kullanıldığından hücre içi NADPH tüketilmektedir. NADPH ise okside glutatyonun redükte forma dönüşmesinde ve NO sentezlenmesinde rol üstlenmektedir. Bu nedenle sorbitol yolunun aktif olması ve sonuçta NADPH'ın yokluğu hücrenin antioksidan kapasitesinin sınırlanması anlamına gelmektedir (Cameron ve Cotter 1995). Redükte glutatyon ve vazodilatasyonda görev yapan NO sentezinin azalması diyabetin vasküler komplikasyonlarının ortaya çıkışında rol oynamaktadır (Das ve Chainy 2001). Vasküler komplikasyon sonucu endonöral kan akımı azalmakta, periferal sinirlere hasar veren serbest oksijen radikallerinin üretiminin artması ile bağlantılı hipoksi veya iskemi gelişmektedir (Cameron ve Cotter 1995, Cameron ve Cotter 1997).



Şekil 1.1. Poliol yolu aktivasyonu (Unger 2007).

Diyabette, hiperglisemi kökenli oksidatif stres dışında; plazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipitlerinde ve çeşitli dokularda enzimatik araşidonik asit yolu (lipooksijenaz ve siklooksijenaz) ile ya da nonenzimatik olarak lipid peroksidasyonunun arttığı; plazma lipid peroksitlerindeki artışın, diyabetten ziyade vasküler hastalık ve hipertrigliseridemiden kaynaklandığı bildirilmektedir (Dillard ve ark 1984, Das ve Chainy 2001).

Hem insülin bağımlı (Tip I) hem de insülinden bağımsız (Tip II) diyabette oksidatif stresin arttığı kaydedilmektedir (Rahimi ve ark 2005). Oksidatif stresin insülin direnci ile ilişkili olduğu ve insülin direnci patogenezinde rol oynadığı belirtilmektedir (Wheatcroft ve ark 2003). Tip II diyabetikler üzerinde yapılan çalışmalarda, oksidatif stres ile insülin duyarlılığı arasında ters ilişki olduğu (Paolissa ve ark 1994), diyabetik komplikasyonların gelişiminde reaktif oksijen radikallerinin önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (Giugliano ve ark 1996). İnsülin direnci gelişmiş tip II diyabetlilerde orta derecede kilo kaybının insülin direncini iyileştirdiği görülmüştür (Hainer ve Toplak 2008).

1.11. Diyabet ve Egzersiz

Fiziksel inaktivite ve obezitenin, bozuk glikoz toleransı gelişmesi riskini artırdığı ve sonuç olarak tip II diyabet gelişmesine yol açabileceği belirtilmektedir (Gleeson–Kreig 2006). Diyabetik hastalarda egzersizin, kan glikoz regülasyonunu sağladığı, hücrelerin insüline duyarlılığını arttırdığı, lipid düzeyini düşürdüğü, kilo vermeyi kolaylaştırdığı, kardiovaskuler sistemi ve metabolik kontrolü iyileştirdiği bildirilmektedir (Dempsey ve ark 2004, Kim ve ark 2004, Sigal ve ark 2004).

Tip I diyabetli bireylerde düzenli egzersizin, ihtiyaç duyulan insülin miktarını azalttığı, insülinin etkisini artırdığı ve dokularda insülin direncini azalttığı kaydedilmektedir (Marwick ve ark 2009, Chimen ve ark 2012, Hayes 2012).

Egzersizin, HbA1C düzeyini düşürdüğü (Konca ve Ayvaz 2011), adipoz doku, iskelet kası ve kalpte ise insulin veya insulin dışı (kontraktilite, hipoksi gibi) uyarılarla glikoz transportunda görev yapan GLUT- 4 düzeyini ve aktivitesini arttırdığı kaydedilmektedir (Douen ve ark 1990, Konca ve Ayvaz 2011).

Glikozillenmiş hemoglobin olarak bilinen HbA1C, hemoglobinin glikozla oluşturduğu ve glikoz düzeyine bağlı olarak miktarı değişen bir bileşiktir. Diyabet hastalarında, uzun vadeli glikoz kontrolünde temel index HbA1C düzeyidir ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (Braunwald ve ark 2003, Carl ve ark 2003). Sekiz hafta egzersiz yapılması sonucu, HbA1C düzeyinin ortalama %0,66 oranında azaldığı bildirilmektedir (Peyrot ve ark 2005).

Streptozotosinle deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda, uzun süreli ve orta derecedeki fiziksel egzersizin hiperglisemiyi düzeltmede etkili olduğu, artmış olan lipid peroksidasyonunu azalttığı, antioksidan etkili paraoksonaz-1 (PON1) aktivitesini arttırdığı ve HDL düzeyini yükselttiği bildirilmektedir (Göçmen ve ark 2011). Hu ve ark (2001) da üç ay boyunca yürüyüş, kürek çekme, bisiklete binme ve merdiven çıkma gibi aerobik egzersizler uygulayan tip II diyabetli hastalarda trigliserid düzeylerinde % 20 düşüş, HDL'de ise % 23 artış gözlendiğini belirtmektedirler.

Diyabet hastaları egzersiz programına başlamadan önce mutlaka kalp, damar, göz, böbrek ve sinir sistemine ilişkin fiziki muayenelerden geçirilmeli, 30 yaş ve üzeri diyabetlilere egzersiz tolerans testi yapılmalıdır (Gleeson–Kreig 2006). Ayrıca yaşlı hastalara ve uzun süreli diyabeti olanlara, ağırlık ile yapılan yüksek dirençli egzersizlerden kaçınması önerilmelidir. Yaşlı populasyondaki tip II diyabetli hastalara, daha düşük seviyeli fizik aktivite programları uygulanmasının uygun olacağı bildirilmektedir (Sigal ve ark 2004). Hastalara süreklilik arz edecek şekilde ve haftada 3 kez 20-30 dakika süreli yürüyüş, bisiklet veya yüzme gibi sporları yapmaları önerilmektedir (Görpe 2003, Gleeson–Kreig 2006). Egzersiz öncesi kan şekerinin 100 mg/dL'nin altında olmaması, egzersizin öğünden 1-1.5 saat sonra yapılması, egzersiz sonrasında alınacak olan insülin oranının % 30 kadar azaltılması ve yeterli sıvı dengesinin sağlanması gibi konulara da dikkat edilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (Görpe 2003).

1.12. Deneysel Diyabet

Deneysel diyabet, hastalığın patogenezinin daha iyi ortaya konularak, hastalıklardan korunma ve tedavi seçeneklerinin incelenmesi amacıyla, çeşitli deney hayvanlarından (hamster, fare, kobay, tavşan, kedi, köpek vb.) yararlanılarak

uygulanan bir modeldir (Alarcon-Aguilar ve ark 2000, Maele ve ark 2005, Öntürk ve Özbek 2007).

β hücre kümesinin kimyasal maddeler ile tahribatı amaçlanan bu modelde, genellikle alloksan ve stresptozotosin (STZ) kullanılmakta olup, sıklıkla da deney hayvanlarından fare ve sıçan tercih edilmektedir (West 2000, Öntürk ve Özbek 2007). Bu maddeler, düşük antioksidan kapasiteye sahip olan β hücrelerinde, oksidatif stres kaynaklı yıkıma sebep olmaktadırlar (Peschke 2000, Kök 2011).

1.12.1. Streptozotosin (STZ)

STZ (Metilnitrozokarbonil)-O-D-glikopiranoz), antibakteriyel, karsinojenik ve antitümöral özelliklere sahip, glukozamin-nitrozüre bir bileşik olup, DNA hasarına neden olması sebebiyle hücreler için toksik özellikte bir maddedir (Szkudelski 2001, Yılmaz ve Üstündağ 2002).

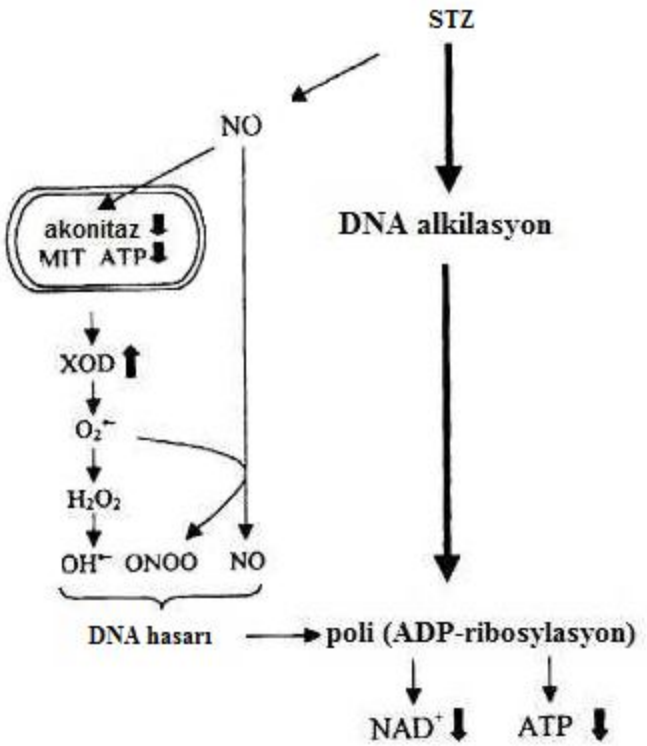
İlk kez 1959 yılında, *Streptomycetes achromogenes* bakterisinden izole edilmiş olan STZ, diyabetojenik özelliği olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir. STZ, pankreas β hücrelerine için spesifik bir toksik glikoz analogu olup (Szkudelski 2001, İrer ve Alper 2004, Lenzen 2008), yapısında glikoz molekülü içermekte ve pankreatik beta hücreleri içine GLUT2 aracılığı ile alınmaktadır (Lenzen 2008). GLUT2 üretiminin azaldığı durumlarda, STZ'nin diyabetojenik etkisinin ortadan kalktığı bildirilmektedir (Schnedl ve ark 1994).

STZ'nin ilk etkisinin, beta hücrelerinin glikoza yanıtını ortadan kaldırmak olduğu (İrer ve Alper 2004), bu olayı kalıcı β hücre hasarı ve kaybı izlediği kaydedilmektedir. Aç bırakılan sıçanlara STZ uygulamasından 2 saat sonra hiperglisemi; 6 saat sonrasında kandaki insülin düzeyindeki yükselmeye bağlı hipoglisemi ve akabinde de insülin düzeyindeki düşüşe bağlı olarak tekrar hipergliseminin geliştiği ve STZ'nin diyabetojenik etkilerinin ortaya çıktığı kaydedilmektedir (West ve ark 1996). STZ'nin, glikoz oksidasyonunu (Bedoya ve ark 1996) ve insülinin biyosentezi ile sekresyonunu da azalttığı bildirilmektedir (Bolaffi ve ark 1987, Nukatsuka ve ark 1990).

STZ'nin hedefi pankreatik β hücresindeki DNA'dır. STZ, yapısındaki metil grubunu nükleik asit nükleobazlarına transfer ederek DNA bazlarında alkilasyona

neden olmakta ve DNA fragmentasyonuna yol açmaktadır (Yamamoto ve ark 1981, Murata ve ark 1999). Bunu izleyen dönemde, DNA onarımında görev alan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP)'ın aktivasyonu, önce hücre içindeki NAD ve sonra da ATP düzeylerini azaltmaktadır. Hücresel enerji depolarının tamamen tükenmesiyle birlikte de, β hücrelerinde nekroz gelişmektedir (Yamamoto ve ark 1981, Uchigatave ark 1982, Pieper ve ark 1999, Konrad ve Kudlow 2002). STZ, proteinleri de metillemesine ve hücrelerde fonksiyon bozukluklarına yol açmasına karşın, β hücrelerinin yıkımlanmasındaki temel nedenin DNA metilasyonu olduğu kabul edilmektedir (Pieper ve ark 1999, Konrad ve Kudlow 2002, Lenzen 2008).

STZ kaynaklı reaktif oksijen radikallerinin oluşumu, intraselüler NO artışını takiben, ksantin oksidaz aktivasyonuna bağlanmaktadır. STZ'nin trikarboksilik asit siklusunu inhibe ettiği, sonuçta mitokondride oksijen kullanımını azaltarak ATP üretimini sınırlandırdığı, artmış ATP defosforilasyonunun ksantin oksidaz için substrat sağladığı ve ATP yıkımının son ürünü olan ürik asit üretimini artırdığı, dokuda belli stres koşulları altında ksantin oksidazın tiyol gruplarını okside eden ve proteolizise neden olan bir oksidaz enzimine dönüştüğü ve sonuçta süperoksit anyonu, buna bağlı olarak da hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin oluştuğu bildirilmektedir. Söz konusu serbest radikaller DNA hasarını artırmaktadır (Nukatsuka ve ark 1988, Nukatsuka ve ark 1990, Delaney ve ark 1995, Lavelli ve ark 2000, Szkudelski 2001).



Şekil 1.2.Streptozotosin'in pankreas β hücrelerindeki etki mekanizması (Szkudelski 2001).

STZ, tip I ve tip II diyabet modelleri oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Szkudelski 2001). STZ, tip I diyabet modeli oluşturmada, genellikle tek doz olarak 40-60 mg/kg miktarda, intraperitoneal ya da intravenöz olarak uygulanmaktadır (Cetto ve ark 2000, Pushparaj ve ark 2000, Vessal ve ark 2003, Abdelmoaty ve ark 2010, Kanter ve ark 2012). Daha az miktarlarda (<40 mg/kg) tek doz uygulanmasının etkili olamayabildiği belirtilmektedir (Katsuma ve ark 1992).

STZ'nin nötral pH'da hızla dekompanse olduğu; uygulanmasından hemen önce pH'ı 4-4,5 olan sitrat tamponu içinde hazırlanması ve hemen kullanılması gerektiği bildirilmektedir (İrer ve Alper 2004).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Araştırma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulu'nun 30.04.2014 tarih ve 2014-043 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmada materyal olarak, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi' nden temin edilen sağlıklı, ortalama 300 gr ağırlığında, 32 adet yetişkin erkek Wistar Albino ırkı sıçandan yararlanıldı. Hayvanlar her grupta 8 adet olmak üzere kontrol (K), Diyabet (D), Egzersiz (E) ve Diyabet+Egzersiz (DE) şeklinde dört gruba ayrıldı. Sıçanlar, deneme hayvan ünitesinde, plastik sıçan kafeslerinde, 23±2 ºC oda sıcaklığında, %50±10 rölatif nemli ortamda, 12/12 gece/gündüz ışık periyodunda ve standart sıçan yemi (%20-22 ham protein, 2600-2650 kcal/kg enerji, % 4-5 ham yağ, %5-7 ham selüloz) ile ad libitum beslenerek barındırıldı. Hayvanların suları ad libitum verildi ve günlük olarak değiştirildi.

2.2. Yöntem

Araştırma gruplarında yer alan sıçanlarda aşağıdaki uygulamalar gerçekleştirilmiştir.

1. **Kontrol Grubu (K) :** Herhangi bir uygulama yapılmamıştır.
2. **Diyabet Grubu (D) :** Grubu oluşturan her hayvana 0.1M sitrat tamponunda (pH:4.5) çözündürülmüş 60 mg/kg STZ (S0130,Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), intraperitoneal enjeksiyonla tek doz uygulanmıştır.
3. **Egzersiz Grubu (E) :** Bu gruptaki sıçanlar 4 haftalık deneme süreci boyunca, haftada 5 gün olmak üzere, günde 30 dakikalık yüzme egzersizi programına alınmıştır.
4. **Diyabet+ Egzersiz Grubu (DE):** Gruptaki her hayvana 0.1M sitrat tamponunda (pH:4.5) çözündürülmüş 60 mg/kg STZ intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulanmıştır. Diyabet oluşturulduktan sonra sıçanlar, 4 haftalık deneme süreci boyunca, haftada 5 gün olmak üzere günde 30 dakikalık yüzme egzersizi programına alınmıştır.

Araştırmada, D ve DE gruplarındaki hayvanlara STZ uygulamasından 3 gün sonra, sıçanların kuyruk uçlarından alınan kapiller kanda açlık glikoz düzeyleri glukometre (PlusMED) ile ölçülerek, diyabetin oluşup oluşmadığı kontrol edilmiştir. Bu gruplardaki tüm hayvanların kan glikoz düzeylerinin 250 mg/dl ve üzerinde olduğu belirlenmiş ve tüm sıçanların diyabetik oldukları teyid edilmiştir. Bu aşamadan sonra, çalışmada 4 haftalık deneme sürecine geçilmiştir.

2.2.1. Yüzme Egzersiz Programı

Çalışmada, E ve DE gruplarında yer alan sıçanlara yaptırılan yüzme egzersizi, sıcaklığı 22-25 ^{0}C olan suyla dolu bir tankta (180 cm çap ve 80 cm derinlik) gerçekleştirilmiştir. Hayvanlara dört hafta süre ile haftada 5 gün ve günde 30 dakika olmak üzere yüzme egzersizi yaptırılmıştır. Su tankında 3-5 dakika aralıklarla dalgalar oluşturularak hareketleri kontrol edilen sıçanlar, egzersiz sonrası tanktan çıkarılarak, havlu ve saç kurutma makinesi ile kurutulmuş ve sıçan kafeslerine yerleştirilmiştir.

Çalışmada, 4 haftalık deneme periyodu sonunda, tüm gruplardaki hayvanlardan genel anestezi (thiopental anestezisi,40 mg/kg) altında kardiak punksiyon ile antikoagulanlı (EDTA) ve antikoagülansız tüplere alınan yeterli miktarda kan örneklerinden serum ve plazmalar elde edilmiştir. Sıçanlar anestezi altında iken servikal dislokasyon yöntemi ile yaşamlarına son verilmiştir.

2.2.2. Serum MDA ve Antioksidan Düzeylerinin Belirlenmesi

Araştırma sonrası elde edilen serum örneklerinde lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, Oxis (ABD) marka ticari kit, antioksidan parametrelerden GSH ve SOD düzeyleri ise " Cayman Chemical Company" (USA) marka kit ile "Biotek ELX 800 ELISA" cihazında belirlenmiştir.

2.2.3. Plazma Glikoz, İnsülin, ALT ve AST düzeylerinin belirlenmesi

Analiz edilene kadar -80^{0}C'de muhafaza edilen plazma örneklerinde insülin, glikoz, ALT ve AST düzeyleri, ticari kitler (Siemens) ile "Siemens CentaurXP İmmunoassay System" cihazında belirlenmiştir.

2.2.4. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonrasında elde edilen verilerin istatistiksel analizleri ve gruplar arası farklılıkların belirlenmesinde, "SPSS 16.0" paket programından, varyans analizinde "Duncan Multiple Range" testinden yararlanılmıştır (Tekin 2010).

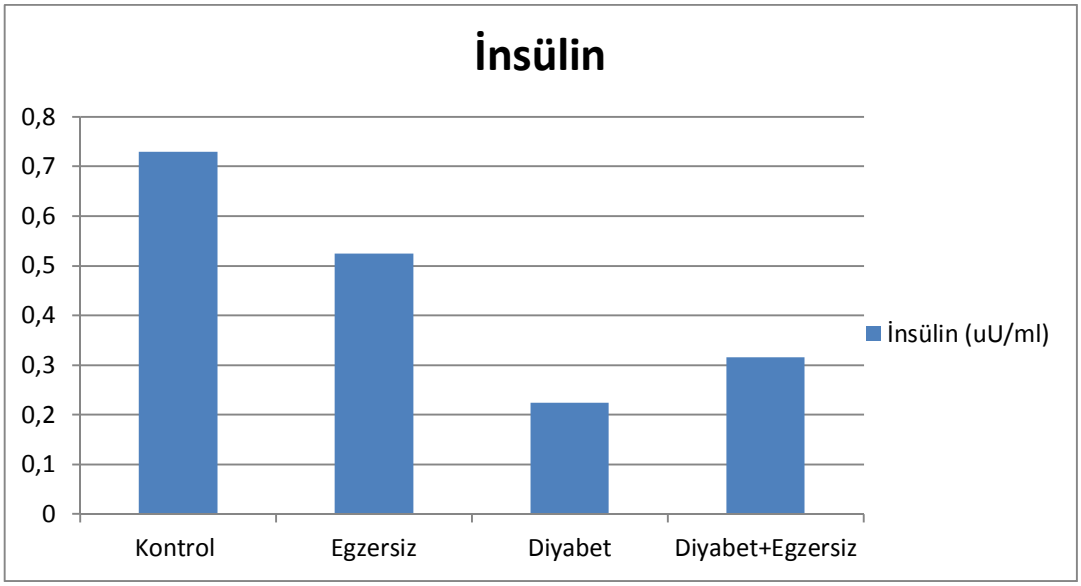
3. BULGULAR

Çalışma gruplarında belirlenen ortalama plazma insülin, glikoz, ALT ve AST düzeyleri ile ortalama serum MDA, SOD ve GSH düzeylerine ait değerler aşağıdaki çizelge (3.1 ve 3.2) ve şekillerde (3.1-3.7) gösterilmiştir.

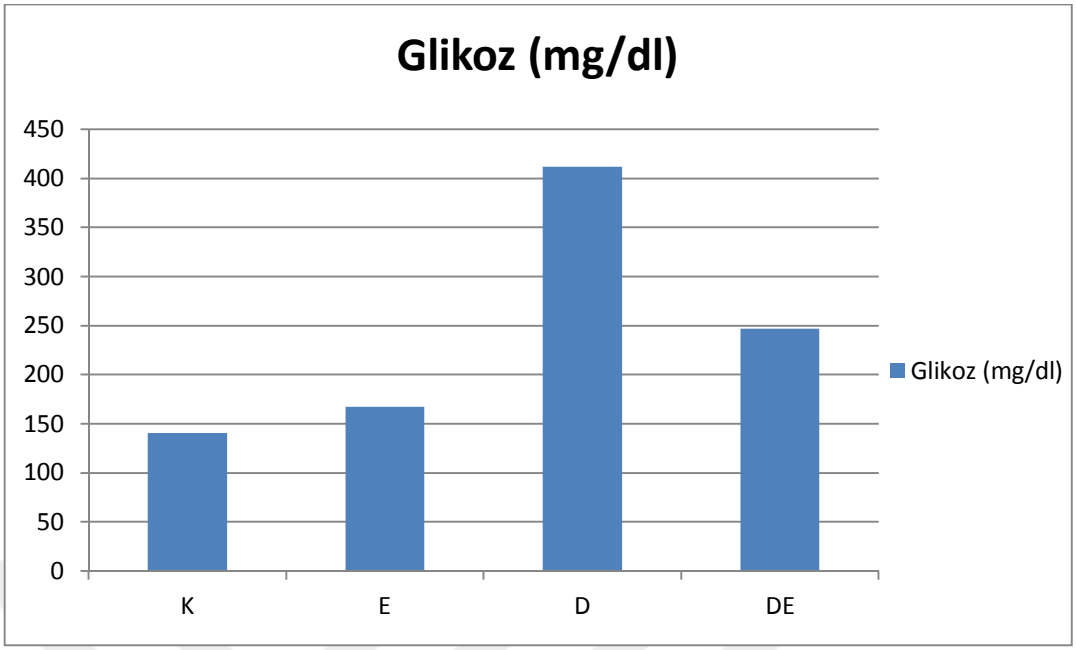
Çizelge 3.1. Çalışma gruplarında belirlenen ortalama plazma insülin, glikoz, ALT ve AST düzeyleri (n=8).

Parametreler	**K**	**E**	**D**	**DE**
İnsülin (uU/ml)	0,73 ± 0,40 ^{a}	0,52 ± 0,14 ^{ab}	0,22 ± 0,84 ^{c}	0,32 ± 0,17 ^{bc}
Glikoz (mg/dl)	140,50± 30,17 ^{c}	167,50± 28,57 ^{bc}	411,67 ± 117,74 ^{a}	246,50± 93,68 ^{b}
ALT (U/L)	57,67 ± 8,07 ^{b}	59,33± 8,59 ^{b}	102,17 ± 26,29 ^{a}	82,83± 20,59 ^{a}
AST (U/L)	88,17 ± 9,28 ^{b}	88,50± 8,87 ^{b}	144,17 ± 45,70 ^{a}	103,00± 21,58 ^{b}

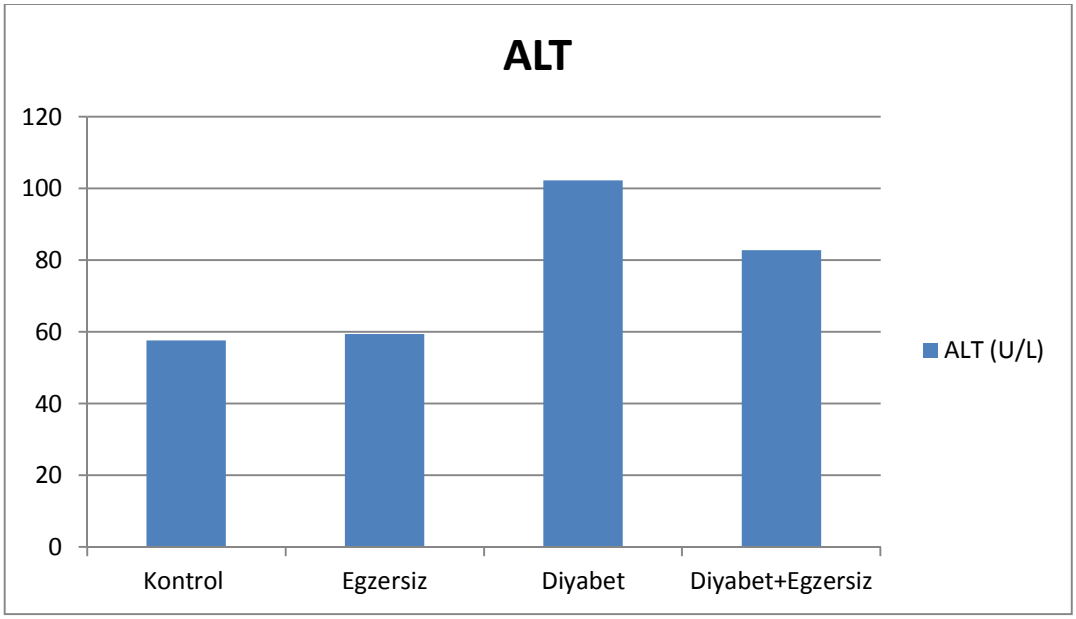
a, b, c :Aynı satırdaki farklı harfler, ilgili parametre açısından gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir ($p<0.05$).



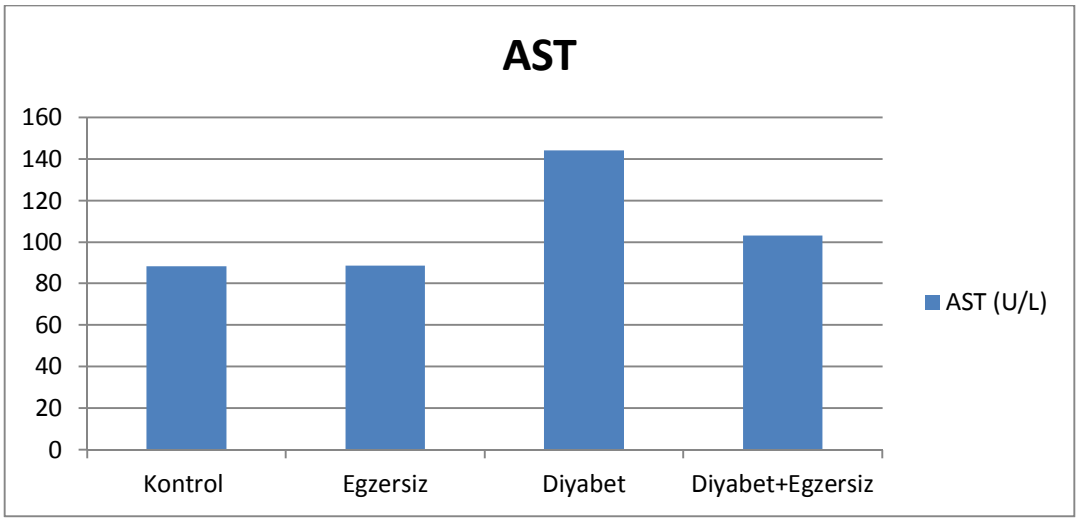
Şekil 3.1. Çalışma gruplarında belirlenen ortalama plazma insülin düzeyleri.



Şekil 3.2. Çalışma gruplarında belirlenen ortalama plazma glikoz düzeyleri.



Şekil 3.3. Çalışma gruplarında belirlenen ortalama plazma ALT düzeyleri.

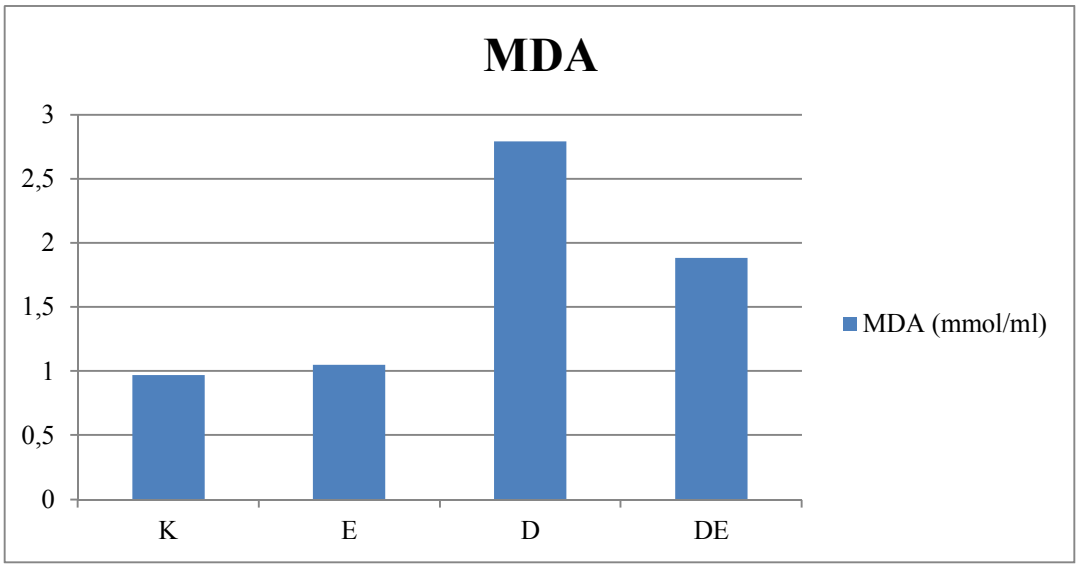


Şekil 3.4. Çalışma gruplarında belirlenen ortalama plazma AST düzeyleri.

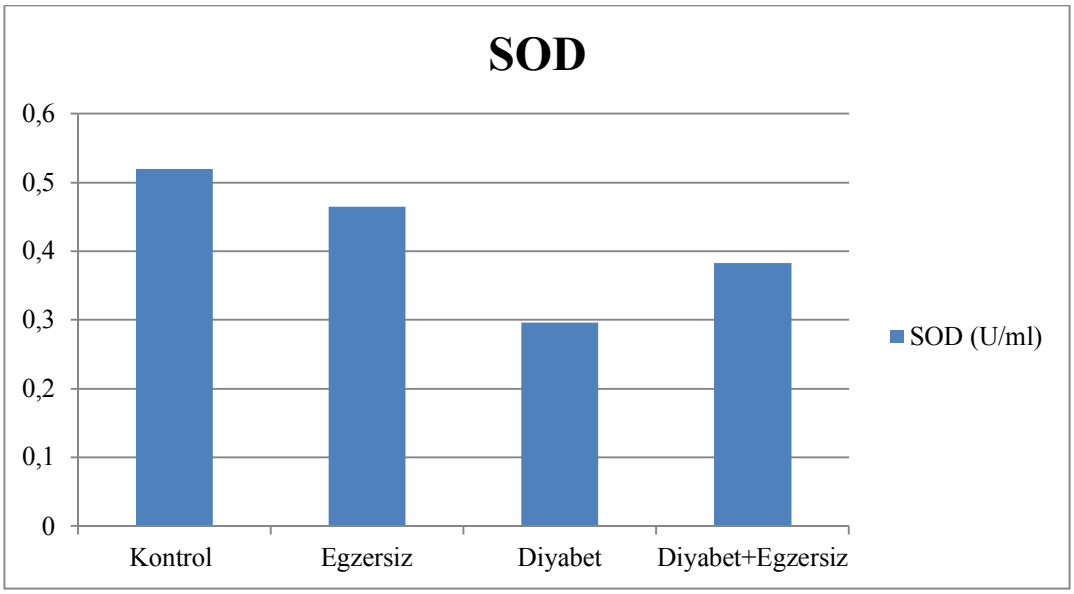
Çizelge 3.2. Çalışma gruplarında belirlenen ortalama serum MDA ve bazı antioksidan (SOD, GSH) düzeyleri (n=8).

Parametreler	**Kontrol (K)**	**Egzersiz (E)**	**Diyabet (D)**	**Diyabet+Egzersiz (DE)**
MDA (nmol/ml)	0,97 ± 0,33 ^{c}	1,05 ± 0,24 ^{c}	2,79 ± 0,05 ^{a}	1,89 ± 0,31 ^{b}
SOD (U/ml)	0,52± 0,12 ^{a}	0,47 ± 0,16 ^{ab}	0,30 ± 0,73 ^{c}	0,39 ± 0,31 ^{bc}
GSH (µM)	5,02 ± 1,32 ^{a}	4,98 ± 1,90 ^{a}	1,07 ± 0,60 ^{c}	2,64 ± 0,96 ^{b}

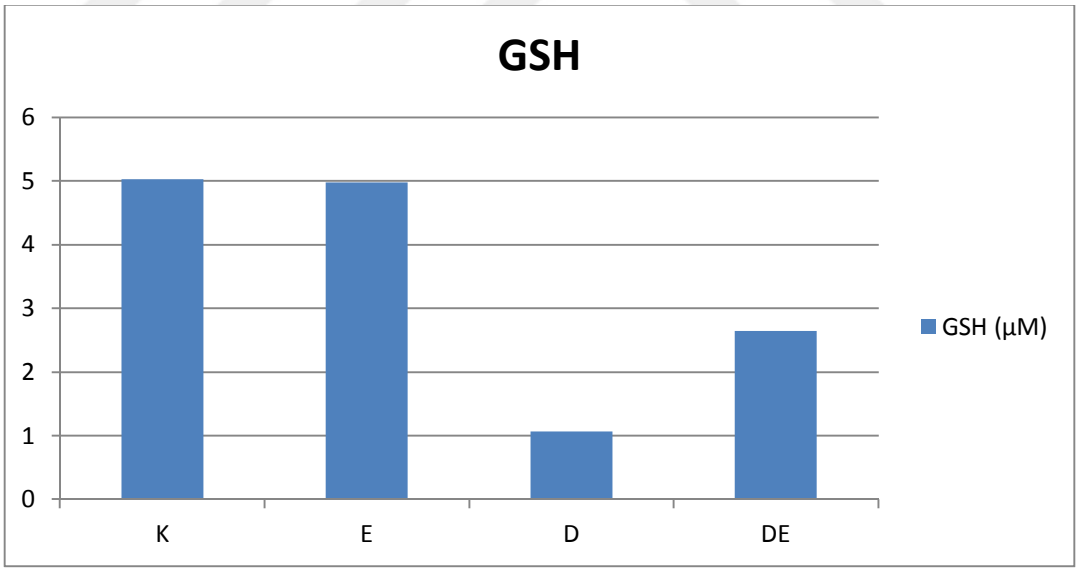
a, b, c : Aynı satırdaki farklı harfler, ilgili parametre açısından gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir ($p<0.05$).



Şekil 3.5. Çalışma gruplarında belirlenen ortalama serum MDA düzeyleri.



Şekil 3.6. Çalışma gruplarında belirlenen ortalama serum SOD düzeyleri.



Şekil 3.7. Çalışma gruplarında belirlenen ortalama serum GSH düzeyleri.

4.TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, insülin yetersizliği ve/veya insülin direnci sonucu gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, retinopati, nefropati, nöropati ve ateroskleroz gibi önemli komplikasyonlara neden olan, hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır (Kikkawa 2000, Hasselbaink ve ark 2003, Abou-Seif ve Youssef 2004, Heydari ve ark 2010). Diyabetin görülme oranı her geçen yıl hızlı bir şekilde artmakta olup, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'na göre, 2030 yılında diyabetli insan sayısının 435 milyon kişiye yükselmesi beklenmektedir (Holt ve ark 2010). Diyabetli hasta sayısının gittikçe artmasıyla birlikte, ülkelerin sağlık harcamaları da orantılı olarak artmakta ve hastalığın ve komplikasyonlarının tedavisi için ekonomik ve etkili alternatif çözüm yolları araştırılmaktadır (Parildar ve ark 2011).

Diyabetten korunma ile hastalığın tedavisi ve komplikasyonlarının incelenmesinde; oluşturulan deneysel diyabet modelleri, bilimsel çalışmalarda önemli bir yer tutmaktadır. Diyabet model oluşturulmasının; ekonomik olması, pankreasta sadece β hücrelerini tahrip etmesi ile ketozis gelişiminin ve mortalitenin kısmen daha az gerçekleşmesi gibi önemli avantajları bulunmaktadır. Deneysel diyabet oluşturmada daha çok STZ ve alloksan gibi kimyasallardan yararlanılmaktadır (Srinivasan ve Ramarao 2007). Birçok araştırmada deneysel diyabet oluşturmada, β hücreleri için spesifik olan STZ tercih edilmiştir (Cetto ve ark 2000, Pushparaj ve ark 2000, Benwahhoud ve ark 2001, Szkudelski 2001).

STZ'nin diyabetojenik etkisi, pankreas β hücrelerinde reaktif oksijen ürünlerini oluşturmasına ve söz konusu hücrelerin yıkımlanmasına bağlı olarak gelişen insülin yetersizliğine bağlanmaktadır (Das ve Chainy 2001, Szkudelski 2001, Altan ve ark 2006, Lenzen 2008, Tahara ve ark 2008, Wu ve Huan 2008). STZ'nin hedefi pankreatik β hücresindeki DNA'dır. STZ'nin, yapısındaki metil grubunu nukleik asit nukleobazlarına transfer etmesi ile başlayan biyokimyasal olaylar zinciri önce DNA fragmentasyonuna yol açmakta (Yamamoto ve ark 1981, Uchigatave ark 1982, Murata ve ark 1999), sonra da hücre içi NAD ve ATP düzeylerinin azalması ve enerjinin üretilememesi akabinde β hücrelerinin yıkımı ile sonuçlanmaktadır (Yamamoto ve ark 1981, Uchigatave ark 1982, Pieper ve ark 1999, Konrad ve Kudlow 2002). Ayrıca, STZ'nin intraselüler NO artışına neden

olduğu; bunun da ksantin oksidaz enzim aktivitesinin artmasına ve sonuçta reaktif oksijen radikallerinin açığa çıkmasına bağlı DNA hasarına yol açtığı belirtilmektedir (Nukatsuka ve ark 1988, Nukatsuka ve ark 1990, Delaney ve ark 1995, Lavelli ve ark 2000, Szkudelski 2001).

STZ'nin tek enjeksiyonluk 40 mg/kg (Vessal ve ark 2003), 50 mg/kg (Cetto ve ark 2000, Abdelmoaty ve ark 2010, Kanter ve ark 2012), 60 mg/kg (Pushparaj ve ark 2000) 65 mg/kg (Benwahhoud ve ark 2001) ve 100 mg/kg (Sanders ve ark 2001) dozlarıyla, sıçanlarda ve/veya diğer laboratuvar hayvanlarında deneysel diyabet oluşturulmuştur. STZ uygulanan hayvanlara ait kan glikoz değerlerinin 250 mg/dl'den daha yüksek olması ise deneysel diyabet geliştiğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Cetto ve ark 2000, Jaouhari ve ark 2000).

Sunulan çalışmada, deneysel diyabet oluşturma amacıyla, literatür bilgiler çerçevesinde 60 mg/kg STZ, hayvanlara intraperitoneal enjeksiyonla ve tek doz olarak uygulanmış olup kan glikoz değerleri 250 mg/dl'den yüksek olan hayvanlar diyabetli kabul edilmiştir.

STZ etkisiyle oluşan DNA hasarı ve gelişen oksidatif stres sonucu β hücreleri yıkımlanmakta, insülin salınım oranı ve plazma insülin konsantrasyonunda önemli oranda azalma meydana gelmekte ve sonuçta hiperglisemi şekillenmektedir (Tiedge ve ark 1997, Kaneto ve ark 2001).

Araştırmada belirlenen ortalama plazma insülin düzeylerinin K ile E grupları, E ile DE grupları ve D ile DE grupları arasında istatistiksel yönden benzer olduğu görüldü. Diyabet oluşturulan gruplarda (D ve DE) belirlenen ortalama plazma insülin düzeylerindeki azalma, D grubunda K ve E gruplarınınkine göre; DE grubunda ise K grubununkine göre istatistiksel öneme sahipti ($p<0.05$). En düşük plazma insülin düzeyleri diyabet gruplarında (D ve DE) belirlenirken, söz konusu gruplar arasındaki farklılık önemsizdi ve en düşük ortalama değer, D grubunda gözlendi (Çizelge 3.1, Şekil 3.1).

Çalışmada kontrol grubununkine göre, diyabet oluşturulan gruplarda (D ve DE) belirlenen plazma insülin düzeylerindeki azalma ve glikoz düzeylerindeki artış ($p<0.05$), pankreas β hücrelerindeki yıkımlanmanın göstergesi olarak kabul edildi. Bu bulgu, STZ'nin diyabetojenik etki mekanizması konulu çok sayıdaki literatür

veriyle (Tiedge ve ark 1997, Das ve Chainy 2001, Kaneto ve ark 2001, Szkudelski 2001, Altan ve ark 2006, Lenzen 2008, Tahara ve ark 2008, Wu ve Huan 2008) ve STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda sonuçlandırılan araştırmalarda (Pawelczyk ve ark 2000, Sanders ve ark 2001, Coşkun ve ark 2005, Adewole ve ark 2007, Edremitlioğlu ve ark 2011) elde edilen sonuçlarla benzerdi.

Çalışmada egzersiz gruplarında belirlenen plazma insülin düzeyleri, E grubunda K grubununkine, DE grubunda ise D grubununkine göre istatistiksel olarak benzerdi (Çizelge 3.1., Şekil 3.1.). Bu bulgu, Ahmadi ve ark (2013)'nın, 20 bayan sporcuda uyguladıkları 8 haftalık, haftada 3 gün ve 45 dk süreli aerobik egzersiz programı içeren çalışmalarında, "egzersiz sonrası insülin düzeylerinin öncesine göre farklılık arz etmediği" bildirimiyle benzerdi. Buna karşın, Aydın ve ark (2001), 30 dakikalık aerobik egzersiz sonrası, yetişkin erkek sporcuların kan insülin değerlerinin 7,72 uU/ml'den, 4,42 uU/ml düzeyine düştüğünü bildirmektedirler. Cicioğlu ve Onay (2002), güreşçilerde yüksek yoğunluklu egzersiz uygulaması sonrasında insülin değerlerinin 8.4 uIU/ml'den, 7.1uIU/ml düzeyine düştüğünü ($p<0.05$) belirtmektedirler. Zeinali ve ark (2012) ise dayanıklılık ve sürat içeren iki farklı akut egzersiz metodu uyguladıkları elit sporcularda gerçekleştirdikleri çalışmada; egzersiz sonrasında sürat grubunda insülin düzeylerinde artış, dayanıklılık egzersizi uygulanan grupta ise düşüş gözlendiğini kaydetmektedirler. RamzanPour ve ark (2014), tip II diyabetik bayanlarda 12 haftalık ve haftada 3 gün olmak üzere artan süre (35-50 dk) ve şiddetlerde (%50-70 maksimum kalp atım hızı) uyguladıkları aerobik yüzme egzersizi programı sonrasında plazma insülin düzeyinin 6,16 mg/dl'den, 4,64 mg/dl'ye düştüğünü ($p<0,05$) belirtmekte; bu düşüşü, "diyabette egzersiz uygulamasının insülin direncini azalttığı" na bağlamaktadırlar.

Yine benzer şekilde, sporcular veya sağlıklı bireyler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda (Khoo ve ark 2010, Günay ve ark 2013, Moghadasi ve ark 2013, Karacabey ve ark 2014), aerobik egzersizin insülin düzeylerini azalttığı belirtilmektedir. Çalışmada elde edilen bulgunun, söz konusu bazı literatür bildirimlerinden farklı olmasının nedeninin, insanlarla deney hayvanları arasındaki metabolik farklılıktan ya da egzersizin tipi, şiddeti ve süresindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği kanaatine varıldı.

Çalışmada plazma glikoz düzeyleri açısından, K ile E grupları arasında istatistiksel farklılık olmamakla birlikte; K grubununkine göre, E grubunda rakamsal bir yükseliş gözlendi (Çizelge 3.1, Şekil 3.2). Nitekim, Aydın ve ark (2001), 30 dakikalık aerobik egzersiz sonrası, yetişkin erkek sporcuların kan glikoz düzeylerinin 82,56 mg/dl'den, 89,56 mg/dl düzeyine yükseldiğini bildirmektedirler. Zeinali ve ark (2012) da, dayanıklılık ve sürat içeren iki farklı akut egzersiz metodu uyguladıkları elit sporcularda her iki grupta da egzersiz sonrası glikoz düzeylerinde anlamlı artış olduğunu gözlemişlerdir. Güreş ve ark (2009), erkek atletlerde 3000 metre aerobik koşu egzersizi sonrasındaki serum glikoz değerlerinin anlamlı olarak, 112,0 mg/dl'den, 147,7mg/dl düzeyine yükseldiğini belirtmektedirler. Çalışmada elde edilen sonuçlar, bu verilerle (Aydın ve ark 2001, Zeinali ve ark 2012) ve sporcularda akut aerobik egzersizler (Phillips ve ark 1985, Howlett ve ark 1998, Ergün ve ark 2006) ile maraton koşucularında (Kratz ve ark 2002) egzersiz sonrası kan glikoz düzeyinin yükseldiğini belirten diğer çalışma sonuçlarıyla benzerdi. Buna karşın, Ahmadi ve ark (2013), 20 bayan sporcuda uyguladıkları 8 haftalık, haftada 3 gün ve 45 dk süreli aerobik egzersiz programı içeren çalışmalarında, egzersiz sonrası glikoz düzeylerinin öncesine göre farklılık arz etmediğini bildirmektedirler.

Söz konusu parametre düzeyinin, diyabet oluşturulan gruplarda (D ve DE) artış gösterdiği; bu artışın D grubunda diğer gruplarınınkine (K ve E), DE grubunda ise K grubununkine göre önemli olduğu gözlendi ($p<0.05$). DE grubuna yaptırılan egzersiz uygulamasının D grubununkine göre plazma glikoz düzeyini düşürmesi istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$) (Çizelge 3.1, Şekil 3.2). Çalışmada K ve E gruplarınınkine göre, deneysel diyabet oluşturulan gruplarda (D ve DE) plazma glikoz düzeylerinin yükselmesi beklenen bir sonuçtu. Zira diyabette, insülin eksikliğine bağlı olarak, glikozun vücut hücreleri tarafından kullanımını azalmakta; ayrıca, organizmada oluşan strese bağlı olarak epinefrin, kortizol, büyüme hormonu ve glukagon hormonlarının sentez ve salgılanmalarındaki muhtemel artış sonucu, glikojenoliz, glikoneojenez, lipoliz ve ketojenez olayları da uyarılmakta ve hiperglisemi şekillenmektedir (Rowland ve ark 2004).

Çalışmada diyabet gruplarından D grubununkine göre, egzersiz uygulaması yaptırılan DE grubunda plazma glikoz düzeyinin azalması; egzersize bağlı artmış

insülin duyarlılığına ve glikojen depolarının tükenmesinden dolayı kaslar tarafından glikoz alınımının artmasına bağlanmaktadır. Ayrıca, diyabetik hastalarda egzersiz sırasında kan glikoz düzeyinin düşmesine sık rastlanıldığı (Herbst ve ark 2006), bu durumun; yetersiz hepatik glikoz üretimi ile ve/veya azalmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile de ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Nordfelt ve Ludvinsson 2005). Bu faktörler dışında egzersizin süresi, türü, diyetin içeriği ve alındığı zaman gibi diğer bazı faktörlerin de plazma glikoz düzeyi üzerine etkili olabileceği kaydedilmektedir (Temple ve ark 1995).

Karaciğer, organizma için gerekli olan birçok maddenin sentez ve metabolize edildiği hayati bir organdır. Karaciğerdeki yapısal ve fonksiyonel bozukluklar organizmadaki metabolik olayları etkilemektedir. Hücre zarının geçirgenliğinin değişmesi veya hücre hasarı sonucu, aminotransferazlar (AST, ALT), alkalen fosfataz ve laktat dehidrojenaz gibi bazı hücresel enzimlerin kandaki düzeyleri artmaktadır (Çömelekoğlu ve Mazmancı 2000). ALT ve AST enzim aktiviteleri, özellikle karaciğer hasarının değerlendirilmesinde yararlanılan rutin biyokimyasal belirteçlerdir (Pratt ve Kaplan 2000, Şentürk ve ark 2004).

Egzersizin karaciğer enzim düzeyleri üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalarda (Rosmarin ve ark 1993, Saha ve Maity 2002, Lenaerts ve ark 2005, Nathwani ve ark 2005) farklı spor dallarındaki sporculara uygulanan çeşitli egzersiz programları akabinde veya müsabaka sonrasında, karaciğer enzim düzeylerinde artış görüldüğü belirtilmesine karşın, bazı çalışmalarda (Marcos Bürger-Mendonça ve ark 2008, Lippi ve ark 2011) ise karaciğer enzim düzeylerinin egzersiz sonrasında değişmediği bildirilmektedir. Kaynar ve ark (2016), kick boks sporu yapan erkek sporcularda kısa süreli yoğun egzersizin karaciğer enzimleri üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmada, serum ALT değerinin 15 U/l'den, 29,5 U/l'ye; AST değerinin ise 26 U/l'den 30,5 U/l'ye yükseldiğini ($p<0.05$) bildirmekte ve bunun nedeninin, karın bölgesine alınan darbelere bağlı olabileceğini belirtmektedirler. Güreş ve ark (2009), erkek atletlerde, 3000 metrelik aerobik dayanıklılık içeren egzersiz uygulamasının ALT ve AST düzeylerini artırdığını, bu artışın 1-4 saat arasında gerçekleştiği, 24 saat sonrasında ise serum ALT ve AST düzeylerinin, egzersiz öncesi değerlere yaklaştığı kaydedilmektedir. Skrypnika ve ark (2016), obez bayanlarda 3 ay süresince ve haftada 3 kez olmak üzere dayanıklılık (bisiklet ergometresinde) ve kuvvet+dayanıklılık egzersizi içeren iki

farklı antrenman uygulamasında; dayanıklılık grubununkine göre, kuvvet+dayanıklılık içeren gruptaki AST ve ALT değerlerinde azalma ($p<0,05$) olduğunu belirtmekte ve farklı egzersiz türünün karaciğer fonksiyonları üzerindeki etkisinin de farklı olabileceğini vurgulamaktadırlar. Bijeh ve ark (2013), sağlıklı bayanlarda 8 hafta süreli, haftada 3 gün ve 60-90 dk uygulanan aerobik yüzme antrenmanları sonrasında ALT ve AST düzeylerinin düşmesine rağmen, bu düşüşün önemli olmadığını bildirmektedirler.

Çalışmada da, K grubu ile E grubu arasında gerek plazma ALT gerekse AST düzeyleri açısından farklılık bulunmadı (Çizelge 3.1, Şekil 3.3 ve 3.4) ve bu bulgu, "egzersiz sonrasında karaciğer enzim düzeylerinin değişmediği" yönündeki bildirimlerle (Marcos Bürger-Mendonça ve ark 2008, Lippi ve ark 2011) benzerdi.

Çalışmada diyabet oluşturulan gruplarda (D ve DE) belirlenen ortalama plazma ALT ve AST düzeylerinin, diyabet oluşturulmayan gruplarınınkine (K ve E) göre arttığı, en yüksek değerin ise diyabet grubunda (D) olduğu belirlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.1, Şekil 3.3 ve 3.4). Bu bulgu, diyabetli bireylerde serum aminotransferaz düzeyinin genellikle yüksek olduğu (Rajasekaran ve ark 2006, Sancheti ve ark 2013) bildirimleri ile uyum içindeydi. Yine bu bulguyla ilgili olarak sonuçlandırılan birçok çalışmada benzer sonuçlara ulaşıldığı belirtilmektedir. Nitekim, Can ve ark (2004), STZ'nin 100 mg/kg dozunda periton içi uygulanması ile deneysel diyabet oluşturdukları ratlarda serum ALT düzeylerinin kontrol grubununkine oranla yüksek olduğunu bildirmektedirler. Tanaka ve ark (1988)'nın gerçekleştirdikleri çalışmada, diyabetli farelerde metabolik bozukluklar ile karaciğer enzim aktiviteleri değerlendirilmiş ve AST aktivitesinin, kontrol grubuna ve ALT aktivitesine oranla daha yüksek olduğu; bu artışın mitokondriyal kaynaklı olmadığı, sitozolik kaynaklı olduğu saptanmıştır. Kusunkoi ve ark (2004), ALT ve AST değerlerinin normal ratlarınkine göre diyabetli ratlarda yükselmiş olduğunu, Zafar ve ark (2009) ise, STZ'nin 45 mg/kg dozunda intraperitoneal uygulanmasıyla diyabet oluşturdukları ratların karaciğerinde AST ve ALT enzim aktivitelerinin arttığını gözlemişlerdir.

Çalışmada diyabet oluşturulan gruplarda egzersiz uygulamasının (D grubununkine göre, DE grubunda) plazma ALT ve AST düzeylerini düşürdüğü, bu azalmanın plazma AST düzeyi için istatistiki önemde ($p<0.05$) olduğu belirlendi (Çizelge 3.2, Şekil 3.4). Diyabette egzersizin; kan glikoz regülasyonunu sağladığı,

hücrelerin insüline duyarlılığını artırdığı, kilo vermeyi kolaylaştırdığı, kardiovasküler sistemi ve metabolik kontrolü iyileştirdiği (Dempsey ve ark 2004, Kim ve ark 2004, Sigal ve ark 2004), adipoz doku, iskelet kası ve kalpte glikoz transportunda görev yapan GLUT- 4 düzeyini ve aktivitesini arttırdığı (Douen ve ark 1990, Konca ve Ayvaz 2011), HbA1C düzeyini düşürdüğü (Konca ve Ayvaz 2011), hiperglisemiyi düzeltmede etkili olduğu, artmış olan lipid peroksidasyonunu azalttığı, antioksidan etkili paraoksonaz-1 (PON1) aktivitesini arttırdığı ve HDL düzeyini yükselttiği (Göçmen ve ark 2011) yönündeki çok sayıda bildirime karşın; diyabet hastalarında egzersizin karaciğer enzimleri üzerine olan etkisine dair sınırlı literatür veriye ulaşılmıştır.

Valizadeh ve ark (2011), karaciğer yağlanması görülen 24 adet erkekte 8 hafta boyunca uyguladıkları haftada 5 gün, 45 dakika süreli ve %50-70 $VO2_{max}$ şiddetindeki yüzme egzersizi sonrasında, ALT ve AST düzeylerinin kontrol grubununkine göre azaldığını ($p<0,05$) ve söz konusu enzim düzeylerinin azalmasında aerobik egzersizin etkili olduğunu belirtmişlerdir. RamzanPour ve ark (2014), tip II diyabetik bayanlarda 12 haftalık ve haftada 3 gün olmak üzere artan süre (35-50 dk) ve şiddetlerde (%50 - %70 maksimum kalp atım hızı) uyguladıkları aerobik yüzme egzersizi programı sonrasında AST ve ALT değerlerinin azaldığını ($p<0,05$) belirtmektedirler. Sunulan çalışmada elde edilen plazma ALT ve AST düzeylerine ilişkin bulgunun; her ne kadar farklı materyal ve farklı egzersiz süreleri söz konusu da olsa; RamzanPour ve ark (2014) ile Valizadeh ve ark (2011)'nın araştırma sonuçlarıyla benzer olduğu görüldü.

Çalışmada, diyabet oluşturulan gruplarda egzersiz uygulamasının plazma ALT ve özellikle AST düzeylerini düşürmesi; "düzenli aerobik egzersizin, diyabette oluşan karaciğer, iskelet kası ve muhtemelen kalp hücrelerinde şekillenen hasarı azalttığı ya da koruyucu bir etkiye sahip olabileceği" şeklinde yorumlandı. Bu yorum yanında, "hastalıkların ayırıcı tanısında, aminotransferazların kan düzeylerinin belirlenmesi işleminin yararlarının sınırlı olduğu ve ciddi karaciğer hastalığı olanlarda bile söz konusu parametrelerin fizyolojik değerler arasında olabileceği" bildiriminin (Giannini ve ark 2005) de dikkate alınması gerekliliği kanısına varıldı.

Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişiminde hipergliseminin indüklediği oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır (Goh ve Cooper 2008).

Diyabette, non-enzimatik glikasyon başta olmak üzere, sorbitol yol aktivitesi, metabolik stres, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu serbest radikal oluşumunun arttığı ve antioksidan enzimlerin etkinliğinin azaldığı bildirilmektedir (Baynes ve Thorpe 1999, Prasath ve Subramanian 2013). Karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz dokuya göre, pankreas adacık hücrelerinde SOD, GSH ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin oldukça düşük düzeyde olması nedeniyle, oksidatif stres halinde, açığa çıkan serbest radikaller; hücresel proteinler, membran lipidleri ve nükleik asitlerin yıkımına ve nihayetinde de hücre ölümüne yol açmaktadır (Tiedge ve ark 1998, Ahmed ve ark 2006, Nakhjavani ve ark 2010).

Serbest radikal düzeylerinin *in vivo* olarak ölçülmesi; yüksek reaktiviteleri, kısa yarı ömürleri, düşük konsantrasyonları ve oluşan ürünlerin kompleksliği nedeniyle zordur. Bu nedenle klinikte, laboratuvarda veya araştırmalarda, plazma ve eritrositlerdeki lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA gibi oksidatif hasarın ikincil reaksiyon ürünlerinin tayin edildiği dolaylı ve spesifik olmayan metotlar kullanılmaktadır (Kuyvenhoven ve Meinders 1999, Mansour ve Mossa 2010, Messarah ve ark 2010).

Egzersizde oluşan serbest radikallerin miktarı, fiziksel egzersizin tipi, ağırlığı ve süresine bağlı olarak farklılık arz etmektedir (Jenkins 2000, Cooper ve ark 2002, König ve Berg 2002). Egzersizin MDA değerleri üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda da, farklı sonuçlar elde edilmiştir; Hara ve ark (1997), sıçanlarda yüzme egzersizinin karaciğer, iskelet kası ve beyinde lipid peroksidasyonunu arttırdığını, Temiz ve ark (2000) ratlarda yorucu ve akut egzersizin lipid peroksidasyonunda artışa yol açtığını, Semin ve ark (2000) farelerde 60 dakikalık koşu egzersizinin iskelet kasında ve böbrekte lipid peroksidasyonunu arttırdığını bildirmektedirler. Dağlıoğlu (2009), elit yüzücülerde ve sedanterlerde aerobik ve anaerobik egzersiz sonrası MDA aktivitesinin tüm sporcularda artığını kaydetmektedir. Belviranlı (2009), sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 6 hafta boyunca ve haftada 5 gün olmak üzere akut (30 m/dk hızda tükeninceye kadar) ve kronik (25 m/dk hızda 45 dakika) yüzme egzersizi uyguladıkları hayvanlarda, plazma MDA düzeylerinin kontrol grubununkine göre akut egzersiz yapan grupta daha yüksek, kronik egzersiz yapan grupta ise daha düşük olduğunu bildirmektedir. Benzeri bazı araştırmalarda (Davies ve ark 1982,

Lin ve ark 2005), akut egzersizde plazma, iskelet kası, karaciğer ve akciğer gibi dokularda lipid peroksidasyonunun ve MDA değerlerinin arttığı bildirilmektedir. Koz ve ark (1992), sıçanlarda periyodik olarak artış gösteren sürelerde (1,1.5 ve 2 saat) uyguladığı akut yüzme egzersizleri sonucu eritrosit MDA düzeylerinin değişmediğini, kaslardaki MDA düzeylerinin ise artış gösterdiğini kaydetmekte ve maksimal akut yüzme egzersizinin kaslardaki lipid peroksidasyonu artırdığını savunmaktadır. Şentürk ve ark (2014), erkek Sprague-Dawley ırkı sıçanlarda 8 hafta süresince, koşu bandında 23m/dk şiddetinde, günde 45 dk olmak üzere, haftada 5 gün uyguladıkları dayanıklılık egzersizi sonunda, kontrol grubununkine göre egzersiz grubunda karaciğer MDA düzeylerinde belirgin bir azalma kaydedildiğini bildirmektedirler. Buna karşın, düzenli yapılan egzersizin, MDA değerlerini düşürdüğü bildirimleri de (Lovlin ve ark 1987, Kretzschmar ve ark 1991, Clarkson 1995, Leeuwenburgh ve ark 1998) mevcuttur. Bunun aksine, bazı çalışmalarda ise (Leaf ve ark 1997, Child ve ark 1999, Dixon ve ark 2003, Husain 2003, Quindry ve ark 2003) egzersizin MDA düzeyleri üzerine etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Birçok çalışmada belirlenen MDA düzeylerine ilişkin farklılığın, ölçüm yöntemlerinin veya uygulanan sportif yüklenme protokollerinin farklılığından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (Hamilton ve ark 2003). Ayrıca, oksidatif stres reaksiyonları ürünlerinin egzersizi takiben direkt olarak artmayabileceği, egzersizi izleyen saatler veya günler sonra da maksimal düzeylerine ulaşabileceği bildirilmektedir (Cooper ve ark 2002). Bu nedenle sportif yüklenmeden hemen sonraki oksidatif stres göstergelerinin düzeylerindeki düşüklüğün, "oksidatif hasar oluşmadığı" şeklinde değerlendirilmesinin yanıltıcı olabileceği de göz önünde tutulmalıdır.

Bu çalışmada, kontrol ve egzersiz gruplarında belirlenen ortalama serum MDA düzeylerinin benzer olduğu görüldü. Bu sonuç, egzersizin MDA düzeyleri üzerine etkisinin olmadığı yönündeki araştırma sonuçlarıyla (Leaf ve ark 1997, Child ve ark 1999, Dixon ve ark 2003, Husain 2003, Quindry ve ark 2003) uyum içindeydi ve hayvanlara uygulanan egzersizin ağır ve tüketici olmayıp, düzenli ve aerobik türde olmasına bağlandı.

STZ ile deneysel diyabet oluşturulan birçok araştırmada (Kuyvenhoven ve Meinders 1999, Zhang ve Tan 2000, Maritim ve ark 2003, Cojocel ve ark 2005, Adewole ve ark 2007, Akkaya ve Çelik 2010, Kumar ve ark 2012, Lim ve ark

2012, Zhou ve ark 2013) kontrol gruplarınınkine göre, diyabetli gruplarda, artan oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna paralel olarak MDA düzeylerinin arttığı belirtmektedir. Diyabetli bireylerde gerçekleştirilen birçok çalışmada da, kontrol gruplarınınkine göre MDA düzeylerinin artmış olduğu bildirilmektedir; Soliman ve ark (2008), diyabet hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, MDA düzeylerinin artmış olduğunu bildirirlerken, hipergliseminin oksidatif stresi artırdığını vurgulamışlardır. Cimbaljevic ve ark (2007), tip I ve tip II diyabet hastalarındaki MDA değerlerinin kontrol grubununkine göre daha yüksek olduğunu belirtmektedirler. Mahboob ve ark (2005), normoglisemiklere göre tip II diyabet hastalarının daha yüksek MDA düzeyine sahip olduklarını kaydetmektedirler.

Bu bildirimlere benzer olarak, sunulan çalışmada belirlenen ortalama serum MDA düzeylerinin de, K ve E gruplarınınkine göre, diyabet oluşturulan gruplarda (D ve DE) arttığı gözlendi ($p<0.05$). En yüksek ortalama serum MDA düzeyi ise diyabet grubunda (D) belirlendi (Çizelge 3.2, Şekil 3.5). Çalışmada diyabetik gruplardaki MDA düzeyinin artmış olması; hiperglisemi kaynaklı glikoz otooksidasyonunun ve glikolize proteinlerin lipid peroksidasyonunu artırmasına, dolayısıyla diyabet ile birlikte organizmada serbest radikal oluşumunun artmasına bağlandı.

Çalışmada STZ ile deneysel diyabet oluşturulan gruplarda (D ve DE) egzersizin serum MDA düzeyleri üzerine olan etkisi incelendiğinde; egzersiz uygulamasının D grubununkine göre DE grubunda serum MDA düzeyini azalttığı gözlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.2, Şekil 3.5). Bu bulgu, diyabette düzenli yaptırılan aerobik egzersizin, serbest oksijen radikalleri üretimini azaltarak lipid peroksidasyonuna karşı direnci artırmış olmasına, dolayısıyla oksidatif protein hasarı ile DNA hasarını azaltmış olmasına bağlandı. Nitekim, akut veya tüketici egzersizin serbest radikal üretimini artırmasına karşın, düzenli egzersizin antioksidan enzimlerin aktivitesini artırdığı, serbest oksijen radikalleri üretimini ve MDA düzeyini ise azalttığı bildirilmektedir (Clarkson 1995, Vollaard ve ark 2005).

Bu konu kapsamında gerçekleştirilen araştırmalarda da benzer bildirimler olduğu görülmektedir; STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda 8 haftalık düzenli koşu bandı antrenmanının, böbrekte ve vastus lateralis kasında lipit peroksidasyonunu ve hiperglisemiyi azaltmasına karşın, akut egzersizin karaciğer

lipit peroksidasyonundaki artışı önleyemediği kaydedilmektedir (Gul ve ark 2002). Radak ve ark (2001) da, akut egzersizin oksidatif strese yol açtığını, orta şiddetteki düzenli antrenmanların ise sağlıklı sıçanlarda antioksidan savunmayı artırdığını ve lipit peroksidasyonunu azalttığını bildirmektedirler. Coşkun ve ark (2004) ise orta şiddette egzersizin, STZ ile oluşturulan tip I diyabetli sıçanlarda insülin hassasiyetini artırdığı, β hücrelerini koruduğu ve muhtemelen lipit peroksidasyonunu azaltıp antioksidan enzim aktivitesini artırarak koruyucu etki gösterdiğini belirtmektedirler. Çelik ve ark (2007), futbolcularda egzersiz sonrası belirledikleri MDA düzeyindeki düşüşün sebebini, antrenmanda antioksidan savunma sistemin güçlenmesine ve oluşan serbest radikal miktarının ve lipit peroksidasyonunun azalmasına bağlamaktadırlar.

Oksidatif stres, hücrelerin lipit tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi ile vücudun antioksidan savunması arasındaki dengenin serbest radikallerin lehine bozulması olarak tanımlanmaktadır (Altan ve ark 2006). Oksidatif stres; yaşlanma, kardiyovaskuler hastalıklar, kanser, sepsis, dejeneratif nörolojik hastalıklar, böbrek yetmezliği, infertilite, kas ve karaciğer hastalıkları gibi pek çok hastalığın oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Pham-Huy ve ark 2008, Skalska ve ark 2008).

Sürekli, ağır ve yorucu egzersizler, organizmada serbest radikal oluşumunu tetikleyen önemli faktörlerdir. Egzersiz sırasında, vücutta artan enerji ihtiyacına bağlı olarak kullanılan oksijen miktarı artmakta ve sonuçta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır (Alessio 1993, Clarkson 1995, Skarpanska ve ark 2001, Cunha ve ark 2011). Maksimal aerobik egzersiz esnasında, tüm vücudun oksijen tüketimi dinlenme durumuna göre 15-20 kat, aktif kaslardaki oksijen tüketimi ise 100 kat kadar artmaktadır. Artmış oksijen tüketimi yanında, egzersiz esnasında kasta iskeminin oluşması, kalsiyum homeostazisinin bozulması ve ksantin oksidazın katalize ettiği reaksiyonlar sonucu serbest radikal üretimi daha da artmaktadır. Bu durum ise hücrelerde protein, karbonhidrat ve lipid moleküllerinde oksidatif hasar (lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve protein degregasyonu) oluşturmaktadır (Jenkins 2000, Cooper ve ark 2002, König ve Berg 2002). Uzun süreli, ağır egzersizlerde oluşan radikaller, iskelet kası ve kalp kası hücrelerinin sarkoplazmik membranlarında hasara, kas kontraktilitesinde ve miyofibril yapıda bozulmaya, ayrıca kan üre, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz aktivitesi gibi bazı

biyokimyasal parametrelerde değişikliklere yol açmaktadır (Fallon ve ark 1999, Balogh ve ark 2001, Hoffman ve ark 2002, Chevion ve ark 2003). Bunun yanı sıra ağır egzersizlerde serbest oksijen radikali üretebilme yeneğine sahip olan nötrofil, monosit ve makrofaj gibi hücrelerin aktivasyonu da söz konusu olabilmektedir (König ve Berg 2002).

Farklı egzersiz tiplerinin farklı düzeylerde oksidatif hasarla sonuçlandığı bilinmektedir. Gerçekleştirilen araştırmalarda (Leeuwenburgh ve Heinecke 2001, Mikami ve ark 2004, Kakarla ve ark 2005) kabul gören genel kanı; sürekli, ağır ve yorucu egzersizin oksidatif strese neden olduğu, hafif ve orta şiddetteki düzenli egzersizin ise lipid peroksidasyonunu azaltarak, antioksidan savunmayı güçlendirdiği şeklindedir. Miyazaki ve ark (2001) ise yoğun dayanıklılık antrenmanının aerobik kapasiteyle beraber, eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitesini yükseltebileceğini savunmaktadırlar. Fiziksel egzersiz sırasında oluşabilecek oksidatif hasarın boyutu, sadece serbest radikal üretimi ile değil aynı zamanda antioksidanların savunma kapasitesi tarafından da belirlenmektedir (Liu ve ark 2000, Radak ve ark 2001, Atalay ve ark 2004, Coşkun 2004).

Oksidatif hasarın oluşumunu veya gelişimini önleyen, sınırlayan ya da kısmen onaran antioksidanlardan; Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-s-transferaz (GST) ve Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) enzimatik; glutatyon (GSH), bilirubin, seruloplazmin, askorbat, transferin, β-karoten, α-tokoferol, melanin, ürik asit ve albümin ise non-enzimatik önemli antioksidanlardır (Halliwell 2001, Kleczkowski ve ark 2003, Urso ve Clarkson 2003, Valko ve ark 2006).

Vücutta önemli antioksidanlardan biri olan SOD aktivitesi üzerine egzersizin etkisinin belirlenmesi kapsamında gerçekleştirilen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Powers ve ark (1993) ile Husain ve Somani (1997), treadmill antrenmanlarının sıçanlarda SOD aktivitesini artırdığını belirtmektedirler. Burneiko ve ark (2006)' da, ratlarda 8 hafta süreyle haftada 2 ve 5 gün egzersiz yapan grupların karaciğer dokularında SOD değerlerinin artığını kaydetmektedirler. Yine, Qiao ve ark (2006), antrenmansız sıçanlara uygulanan aralıklı anaerobik yüzme egzersizinin hem iskelet kası hem kalp dokusunda yüksek SOD aktivitesi ile sonuçlandığını rapor etmişlerdir. Lima ve ark (2013) da, Wistar ırkı ratlarda

gerçekleştirdikleri çalışmada, 6 hafta süresince, haftada 5 gün ve günlük 60 dakikalık aerobik yüzme egzersizinden sonra uyguladıkları tükenme egzersizi akabinde, SOD aktivitesinde artış oluştuğunu belirlemişlerdir. Benzer şekilde, insan ve hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda (Ji 1993, Clarkson 1995, Leeuwenburgh ve ark 1998, İnal ve ark 2001), aerobik egzersizin SOD aktivitesini arttırdığı bildirilmektedir. Buna karşın, benzer hayvan modellerinden yararlanılarak gerçekleştirilen bazı çalışmalarda (Laughlin ve ark 1990, Tiidus ve ark 1996, Husain 2003), hatta akut ve kronik yüzme egzersizinde dahi, SOD aktivitesinin değişmediği bildirimleri de mevcuttur (Turgut 2000).

Antioksidan savunma sisteminin önemli bir bileşeni olan ve hücre sisteminde membran bütünlüğünün korunmasını sağlayan GSH düzeyi üzerine egzersizin etkisinin araştırıldığı çalışmalarda da çelişkili bildirimler mevcuttur. Venditti ve ark (2013), ratlarda gerçekleştirdikleri çalışmada, 10 hafta boyunca haftada 5 gün ve süresi giderek artan yüzme programının, GSH aktivitesini artırdığını kaydetmektedirler. Araştırmaların bir kısmında benzer şekilde (Marzatico ve ark 1997, Childs ve ark 2001, İnal ve ark 2001, Husain ve Hazelrigg 2002) egzersizin farklı dokularda GSH düzeylerini artırdığı belirtilirken, buna karşın, diğer bir kısmında (Duthie 1999, Hellsten 2001, Svensson ve ark 2002, Thompson ve ark 2003) azalttığı bildirilmektedir. Nitekim, Lima ve ark (2013) da, 6 hafta süresince, haftada 5 gün ve günlük 60 dk olmak üzere yüzme egzersizi uyguladıkları erkek Wistar ırkı ratlara aerobik egzersiz sürecinin tamamlanmasından sonra, tükenme egzersizi uygulayarak, antioksidan aktivite ve oksidatif stres belirteçlerini incelemişler ve uygulama sonrası GSH değerlerinin azaldığını belirlemişlerdir. Liu ve ark (2000) ise sıçanlarda sekiz hafta uygulanan kronik egzersizin, kalp dokusu GSH düzeyleri üzerinde istatistiksel farklılık oluşturmadığını belirtirlerken, Çolakoğlu ve ark (1999) da, egzersizde deneklerin GSH düzeylerinde farklılık belirlenmediğini kaydetmektedirler.

Çalışmada, gerek ortalama serum SOD ve gerekse GSH düzeyleri açısından kontrol grupları (K) ile egzersiz (E) grupları arasında istatistiksel farklılık yoktu (Çizelge 3.2, Şekil 3.6 ve 3.7). Bu sonuç; "düzenli aerobik egzersizin, lipid peroksidasyonunu azaltarak, antioksidan savunmayı güçlendirdiği" şeklinde yorumlandı. Bu bulgu; "egzersizin SOD aktivitesi üzerinde farklılık oluşturmadığı" yönündeki bildirimlerle (Laughlin ve ark 1990, Tiidus ve ark 1996, Husain 2003,

Turgut 2000) ve "egzersiz uygulamasının GSH üzerinde etkisinin olmadığını" belirten çalışma sonuçlarıyla (Çolakoğlu ve ark 1999, Liu ve ark 2000) benzerdi. Çalışmada elde edilen bu sonucun, "egzersizin antioksidan düzeyleri üzerindeki etkisinin arttırıcı ya da azaltıcı olduğu yönündeki" bildirimlerle olan farklılığının ise; egzersizin tipindeki ve süresindeki değişikliklere bağlı olabileceği kanısına varıldı. Ayrıca araştırmalardaki örnekleme zamanlarının, incelenen dokuların ve deneklerin beslenme durumlarının da söz konusu parametrelerin düzeylerindeki farklılık açısından önemli olabileceği düşüncesi oluştu.

Diyabetik hastalarda, serbest oksijen radikalleri oluşumunun ve lipid peroksidasyonun arttığı, gelişen oksidatif stresin ise diyabetin etiyolojisinde ve komplikasyonlarının şekillenmesinde önemli rolü bulunduğu bilinmektedir (Goh ve Cooper 2008). Oksidatif strese karşı gelişen antioksidan kapasitenin diğer birçok dokuya göre pankreas hücrelerinde düşük olduğu ve β hücrelerinde gelişen hasarın, hipergliseminin toksik etkisinden kaynaklandığı bildirilmektedir (Robertson ve ark 2004, Altan ve ark 2006). Glikozilasyon aracılı serbest radikal üretimi, insülinin gen transkripsiyonunu azaltmakta ve β hücre apopitozisine yol açmaktadır (Tiedge ve ark 1997, Tiedge ve ark 1998, Kaneto ve ark 2001). Diyabette lipid peroksidayonu dışında önemli bir diğer serbest radikal kaynağı da amadori urünleri ve AGE üretimine yol açan glikoz protein etkileşimleridir. İleri glikozilasyon son ürünleri, reseptörleri (RAGE) aracılığı ile enzimlerin yapı ve fonksiyonlarını bozmakta, serbest radikal oluşumunu kolaylaştırmaktadır (Maritim ve ark 2003). Diyabette oksidan-antioksidan denge de bozulmakta; poliol yolunda glikozun sorbitole metabolize edilmesi sonucu NADPH miktarının azalması, okside glutatyonun redükte forma dönüşüm hızını yavaşlatarak antioksidan kapasiteyi negatif yönde etkilemektir (Sechi ve ark 1997, Sözmen ve ark 2001).

Diyabetli insanlarda ve deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen birçok çalışmada antioksidan sistem parametre düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir. Kuyvenhoven ve Meinders (1999), diyabetli hastalardan alınan eritrosit numunelerinde, artan oksidatif stres ve serbest radikal miktarı ile paralel olarak GSH değerlerinin genellikle düşük olduğunu belirtmektedir. Molina ve ark (2003), fare karaciğerinde oksidatif strese karşı quercetin'in etkilerini inceledikleri araştırma sonunda; oksidatif stres sonucu GSH, SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde önemli bir azalma olduğunu kaydetmektedirler. Abou-Seif ve

Youssef (2004), diyabetli insanlarda SOD aktivitesinin ve GSH miktarının azaldığını belirtmektedirler. Adewole ve ark (2007), oksidatif stresin pankreas β-hücrelerinde yarattığı morfolojik değişikliklerin belirlenmesinin amaçlandığı çalışmalarında, STZ ile deneysel diyabet oluşturdukları sıçanlarda plazma SOD, CAT, GPx aktivitelerinin anlamlı düzeylerde azaldığını bildirmektedirler. Coşkun ve ark (2005) ile Durmuş ve ark (2008) STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda antioksidan enzim düzeylerinde azalma gözlendiğini, Mamdouh ve Fatma (2009), diyabetik grupta total antioksidan kapasite düzeyinin kontrol grubununkine göre %75 oranında azaldığını belirtmektedirler. Bagri ve ark (2009), STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda flavonoid grubundan olan narçiçeği'nin bazı biyokimyasal parametreler ile enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar üzerine olan etkisinin incelenmesinin amaçlandığı çalışmalarında; diyabet oluşturulan grubun SOD, CAT, GPx, GST düzeylerinin önemli düzeyde azaldığını kaydetmektedirler. Abdelmoaty ve ark (2010), STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda quercetin'in etkilerini belirlemek amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmada, diyabet grubunun SOD, GPx ve CAT değerlerinin anlamlı olarak azaldığını bildirmektedirler. Braga ve ark (2013) STZ ile diyabet oluşturulan hamile sıçanlarda serum SOD ve GPx aktivitelerinin azaldığını, Arya ve ark (2014) ise yine deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda antioksidan enzim düzeylerinin düştüğünü belirtmektedirler.

Bu araştırmada da yukarıda sunulan tüm literatür sonuçlarına uygun olarak; çalışma gruplarında incelenen ortalama serum SOD ve GSH düzeylerinin, deneysel diyabet oluşturulan gruplarda, K ve E gruplarınınkine göre azaldığı gözlendi ($p<0.05$). Çalışmada tüm gruplar arasında en düşük serum SOD ve GSH düzeyleri, diyabet (D) grubunda belirlendi (Çizelge 3.2, Şekil 3.6 ve 3.7). STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş hayvanlarda antioksidan kapasitenin azalması, diyabet ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir. Ayrıca STZ'nin 15 dakikalık yarılanma ömrüne sahip olmasından dolayı, antioksidan ve enzim düzeyleri üzerine direkt bir etkisinin olamayacağı; çalışmada belirlenen enzim aktivitesindeki azalmanın temel nedeninin; deneysel diyabette şekillenen hiperglisemi kaynaklı oksidatif stres olduğu kanaatine varıldı.

Diyabetli bireylerde tedavinin önemli bileşenleri; eğitim, uygun bir diyet, oral hipoglisemikler, gerektiğinde insülin takviyesi (insülin direncini azaltan,

insülin salgılatıcı veya karbonhidrat emilimini azaltan) ve düzenli egzersizdir. Diyabet hastalarında, egzersiz öncesinde, esnasında ve sonrasında gerekli emniyet tedbirlerinin alınması şartıyla, her hastanın özelliklerine uygun olarak planlanmış ve daha ziyade aerobik egzersizler (tempolu yürüme, koşma, yüzme) önerilmektedir (Holten ve ark 2004, Dinççağ 2011). Egzersizin diyabet hastalarında glisemik kontrolü geliştirdiği (kan glikoz düzeyini düşürdüğü, glikoz toleransını artırdığı), ekzojen insülin gereksinimini azalttığı, insülin reseptör sayısını artırdığı, stres ve anksiyeteyi azalttığı belirtilmektedir (Wheeler 1999, American Diabetes Association 2001, Kriska 2002, Sigal ve ark 2004, Sheri 2006, Marwick ve ark 2009, Chimen ve ark 2012, Hayes 2012).

Diyabette egzersizin antioksidan kapasite üzerindeki etkilerine dair sınırlı sayıda araştırma sonucuna ulaşılabilmiştir; Biçer (2008), STZ ile diyabet oluşturulmuş Spraque Dawley ırkı erkek ratlar üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada akut yüzme egzersizinin, eritrosit GSH ve serum SOD değerlerini azalttığını; sonuç olarak akut yüzme egzersizinin antioksidan aktiviteyi baskıladığını belirtmektedir. Naziroğlu ve Butterworth (2005), benzer şekilde STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda antrenmanın, plazma ve eritrositlerdeki GPx, GSH ve katalaz düzeylerini kontrol grubununkine göre önemli ölçüde azalttığını bildirmektedirler. Özkaya ve ark (2002) ise diyabetli sıçanlarda 8 haftalık aerobik antrenmanın, beyin Cu/ Zn-SOD ve GPx aktivitesini kontrol grubununkine göre önemli ölçüde artırdığını kaydetmektedirler. Söz konusu bu araştırmalarda, incelenen dokular ile uygulanan egzersiz tipleri ve sürelerinde farklılıklar olduğu dikkati çekmektedir. Bu farklılıklara bağlı olarak da, antioksidatif parametre düzeylerine ve aktivitelerine ilişkin farklı sonuçlara ulaşılması doğal görünmektedir.

Çalışmada belirlenen ortalama serum SOD düzeyinin, diyabet grubununkine (D) göre egzersiz uygulaması yaptırılan DE grubunda arttığı, bununla birlikte bu artışın rakamsal çerçeve ile sınırlı olup, istatistiksel önemde olmadığı görüldü (Çizelge 3.2, Şekil 3.6). Araştırmada belirlenen serum GSH düzeyinin ise, diyabet (D) grubununkine göre egzersiz uygulaması yaptırılan DE grubunda arttığı ve bu artışın istatistiksel önem arz ettiği gözlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.2, Şekil 3.7). Bu bulgu, Villa-Caballero ve ark (2000)'nın "düzenli egzersizin diyabetlilerde antioksidan aktivitesinde artışa neden olduğu ve böylece reaktif oksijen türlerinin zararsız hale getirilmesini kolaylaştırdığı" bildirimiyle benzerdi. Buna karşın,

mevcut az sayıdaki literatür (Naziroğlu ve Butterworth 2005, Biçer 2008) bulgusu ile benzer olmaması, araştırmalarda uygulanan egzersizin tipi, ağırlığı ve süresindeki farklılıklara bağlandı.

Çalışmada; diyabet gruplarında egzersiz uygulamasının antioksidan parametre düzeylerinde artışa yol açması; "diyabet hastalarında düzenli ve sürekli aerobik egzersizin antioksidan savunmayı güçlendirebileceği" kanaati uyandırdı.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada, her ne kadar egzersizin plazma insülin düzeyleri üzerine etkisi belirlenememiş de olsa, plazma glikoz ve karaciğer enzimlerine ilişkin bulgular, süreklilik arz eden aerobik egzersiz uygulamasının diyabette glisemik kontrolü geliştirdiği; karaciğer, iskelet kası ve muhtemelen kalp hücrelerinde şekillenen hasarı ise azalttığı şeklinde yorumlandı.

Çalışmada belirlenen lipid peroksidasyon ve antioksidan parametrelere ilişkin sonuçlar; düzenli, uzun süreli aerobik egzersizin lipit peroksidasyonunu azaltıcı etkiye sahip olduğu, düzenli yüklenme ilkeleri çerçevesinde yapılan egzersizin antioksidan sistemi güçlendirme yönünde olumlu etki gösterebileceği ve sağlıklı yaşamın sürdürülmesine katkı sağlayabileceği kanaati uyandırdı. Bu konunun teyidi yönünden egzersiz periyodunun daha uzun süre uygulandığı araştırmaların gerçekleştirilmesinin yararlı olacağı kanısına varıldı.

Diyabet konusunda yapılan çalışmalarda, incelenen parametrelere ilişkin farklı sonuçlar bildirilmesine karşın, araştırıcıların kesinlikle fikir birliğine vardıkları konu, diyabette lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan mekanizmaların bozulmuş olduğudur. Bu nedenle de, diyabet hastalarında gelişen oksidatif stresi baskılayabilmek amacıyla, antioksidan maddelerin denendiği daha detaylı araştırmalara gerek vardır.

6. KAYNAKLAR

Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A, 2007. Tip 1 diyabet, Güncel Pediatri, 5, 1-10.

Abou-Seif MA, Youssef AA, 2004. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. Clin Chim Acta, 346: 161-70.

Abdelmoaty MA, Ibrahim MA, Ahmed NS, Abdelaziz MA, 2010. Confirmatory studies on the antioxidant and antidiabetic effect of quercetin in rats. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 25 (2) , 188-92.

Adewole SO, Caxton-Martins EA, Ojewole JAO, 2007. Projective effect of quercetin on the morphology of pancreatic β-cells of streptozotocin-treated diabetic rats. Afr. J Trad. CAM, 4(1):64-74.

Aebi H, 1984. Catalase in vitro. Methods in Enzymology, 105: 121-26.

Ahmadi N, Moghadasi M, Nuri R, 2013. Changes of serum retinolbinding protein 4 levels following. Asian J Sports Med, Vol 4 (3).

American Diabetes Association, 2001. Position statement. Diyabet and exercise. Diabetes Care. 24 (suppl 1).

American Diabetes Association, 2012. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 35, s.64-71.

Ahmed FN, Naqvi FN, Shafiq F, 2006. Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci 2006; 1084: 481-89.

Ahmed I, Goldstein B, 2006. Diabetes mellitus. Clinics in Dermatology, 24, 237-46.

Akçay G, Akçay MN, Akarsu E, 2000. Endokrin ve metabolizma hastalıkları. 1.Baskı, Erzurum, Aktif Yayıncılık, s.191-235.

Akgün N, 1989. Egzersiz fizyolojisi. Akgün N, Yaşlılık ve sportif aktivite, Cilt 1-2, Ankara, Başbakanlık Gençlik ve Spor Genel Müdürlüğü Yayını, s.231-62.

Akgün N, 1994. Egzersiz ve Spor Fizyolojisi. 5.Baskı. Cilt 2. İzmir; Ege Üniversitesi Basımevi; s.81-98.

Akkaya H, Çelik S, 2010. Ratlarda diyabet öncesi ve sonrası oksidan-antioksidan durum. F.Ü. Sağ.Bil. Vet. Derg. 24(1): 5-10.

Akpoyraz M, Durak İ, 1995.Serbest radikallerin biyolojik etkileri. Ankara Tıp Mecmuası (The Journal of The Faculty Of Medicine), Vol. 48: 253-62.

Aktaş M, Değirmenci U, Yıldırım H, Ercan S. K, Tamer L, Atik U, 2004. MDA ölçümünde HPLC ve spektrofotometrik yöntemlerin karşılaştırılması, Mersin Ünv. Tıp Fak. Dergisi, 4: 365-70.

Alarcon-Aguilara FJ, Jimenez-Estrada M, Reyes-Chilpa R, et al, 2000. Hypoglcemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids an one polysaccharide fraction from psacalium decompositum in mice. Journal of Ethopharm, 69; 207-15.

Alessio HM, 1993. Exercise-induced oxidative stress. Med Sci Sports Exerc, 25: 218-24.

Altan N, Dinçel AS, Koca C, 2006. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Türk Biyokimya Dergisi, 31 (2), 51-56.

Altınışık M, 2010. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarına biyokimyasal yaklaşım, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 11 (1), 51-59.

Altun BU, 2010. Poliklinikte diyabet hasta takibi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 27(1):19-25.

Altuntaş Y, 2001. Diabetes Mellitus' un tanımı, tanısı ve sınıflaması, In Yenigün M ed. Her yönüyle diabetes mellitus, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001, s. 51-63.

American Diabetes Association (ADA), 2012. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, 35, s 64-71.

Anderson WAD, Thomas MS, 1986. Synopsis of Pathology, 2. Baskı, Çev: Aykan TB, Tüzüner N, Sav A, İnce Ü, Kısa Patoloji, İstanbul, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa, 546-52.

Armstrong DA, 1998. Methods in molecular biology, Toronto: Humana Press, s.78-82.

Arya A, Al-Obaidi MMJ, Shahid N, et al, 2014. Synergistic effect of quercetin and quinic acid by alleviating structural degeneration in the liver, kidney and pancreas tissues of stz-induced diabetic rats: A Mechanistic Study. Food and Chemical Toxicology, 71, 183–96.

Astrand PO, Rodahl K, 1988. Textbook of Work Physiology. Third Edition, Mc Graw Hill Comp, 299-320, 327-330, 556-562.

Astrand PO, 1992. Why exercise? Medicine & Science in Sports & Exercise, *24* (2), 153-62.

Atalay M, Oksala NK, Laaksonen DE, Khanna S, Nakao C, Lappalainen J, Roy S, Hanninen O, Sen CK, 2004. Exercise training modulates heat shock protein response in diabetic rats. Journal of Applied Physiology, 97: 605-11.

Atkinson M, 2002. Type 1 diabetes: Immunology. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes: in eds Wass JAH, Shalet SM, Gale E, Amiel SA.New York; Oxford University Press.,1459-69.

Avcı E, Çakır E, 2014. Diabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonu diabetik nefropati. Selçuk Tıp Dergisi, 30(1): 15-18.

Aydın A, Orhan H, Sayal A, Ö zata M, Şahin G, Isimer A, 2001. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. Clinical Biochemistry,34, 65–70.

Bagri P, Ali M, Aeri V, Bhowmik M, Sultana S, 2009. Antidiabetic effect of punica granatum flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. Food and Chemical Toxicology, 47, 50–54.

Bağrıaçık N, 1997. Diabetes mellitus: tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. İ.Üniv Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, s. 9-18.

Balogh N, Gaal T, Ribiczeyne PS, et al. 2001. Biochemical and antioxidant changes in plasma and erythrocytes of pentathlon horses before and after exercise. Vet Clin Pathol, 30: 214-18.

Barnett DM, Krall LP, 2008. Diabetin tarihçesi, In: Yumuk V (Ed). Joslin's Diabetes Mellitus. 14.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, s. 2-16.

Baynes JW, 1991. Role of oxidative stress in the development of complications in diabetes, Diabetes, 40, 405-12.

Baynes JW, Thorpe SR, 1999. Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. Diabetes 48(1), 1-9.

Bedoya FJ, Solano F, Lucas M, 1996. N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. Experientia. 52:344-47.

Beers MH, Berkow R, 2002. The Merck manual of diagnosis and therapy. 17.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, s.165-85.

Belviranlı M, 2009. Üzüm çekirdeği ekstresinin sıçanlarda akut ve düzenli egzersizin neden olduğu oksidatif hasar ve antioksidan savunma üzerine etkileri, doktora tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya.

Bennet WL, Ouyang P, Wu AW, Barone BB, Stewart KJ, 2008. Fatness and fitness: how do they influence health-related quality of life in type 2 diabetes mellitus? Health and Quality of Life Outcomes, 4(6), 110.

Benwahhoud M, Jouad H, Eddouks M, Lyoussi B, 2001. Hypoglycemic effect of Suaeda fruticosa in streptozotocininduced diabetic rats. J Rethnopharmacol, 76:35-38.

Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA, 2008. Fizyoloji, 5. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, s. 585-86, 768-84.

Biçer M, 2008. Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş akut yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda çinko uygulamasının lipit peroksidasyonu ve laktat düzeylerine etkisi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Ankara, 136; 24-25.

Bijeh N, RashidlamirA, Sadeghynia S, Hejazi K, 2013. Theeffect of eight weeks swimming training on hepatic enzymes and hematological values in youngfemale. Int J Basic Sci&AppResearch, 2 (1), p.123-28.

Boehme DS, Hatchkiss JA, Handerson RF, 1992. GSH and GSH dependent enzymes in bronchoalveolar lavage fluid cells in response to ozone, Experimental and Molecular Patholohgy, 56:37-48.

Bolaffi JL, Nagamatsu S, Harris J, Grodsky GM, 1987. Protection by thymidine, an inhibitor of polyadenosine diphosphate ribosylation, of streptozotocin inhibition of insulin secretion. Endocrinology.120:2117-22.

Bonnefont-Rousselot D, 2002. Glucose and reactive oxygen species. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 5(5), 561-68.

Bosnak-Güçlü M, Sağlam M, İnce Dİ, Savcı S, Arıkan H, 2008. Şeker hastalığı ve egzersiz, Klasmat matbaacılık, Ankara.

Bölükbaşı F, 1989. Fizyoloji Ders Kitabı, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları:413, Cilt 1, Ankara, 253-56.

Braga CP, Momentti AC, Peixoto FB et al,2013. Influence of treatment with quercetin on lipid parameters and oxidative stress of pregnant diabetic rats. Can.J.Physiol. Pharmacol,91,171–77.

Braunwald ER, Fauci A, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, 2003. Harrison's Principles of İnternal Medicine. 12th Ed., McGrawHill, New York. p: 2019-25.

Brigelius-Flohe RT, 1999. Specific functions of individual glutathione peroxidases. Free Radical Biology and Medicine, 27 (9-10): 951-65.

Burneiko RCM, Diniz YS, Galhardi GM, Rodrigues HG, Ebaid GMX, et al, 2006. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. Food Chem Toxicol, 7; p.1167-72.

Cameron NE, Cotter MA, 1995. Neurovascular dysfunction in diabetic rats: potential contribution of autooxidantion and free radicals examined using transition metal chelating agents. Journal of Clinical Investigation. 96(2), 1159-63

Cameron NE, Cotter MA, 1997. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetes 46(Supplement 2), 31-37.

Can A, Akev N, Ozsoy N, Bolkent S, Arda BP, Yanardağ R, Okyar A, 2004. Effect of aloe vera leaf gel and pulp extracts on the liver in typeII diabetic rat models, Biol. Pharm. Bull, 27, 5, 694-98.

Carl A, Burtis R, Edward R, Ashwood MD, 2003. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd Ed.WB Saunders, Philadelphia.p:790-96,

Caro J, 1991. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and monobese man. J Clin Endocrine and Metab, 73(4), 691-95.

Ceriello A, 2003. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. Diabetes Care. 26 (5): 1589–96.

Cetto AA, Wiedenfeld H, Revilla MC, Sergio IA, 2000. Hypolycemic effect of Equisetum myriochaetumaerial parts on streptozotocin diabetic rats. J Ethnopharmacol, 72:129-33.

Chatila R, West AB, 1996. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. Medicine (Baltimore), 75:327-33.

Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C, 2005. Potential markers of oxidative stress in stroke. Free Radical Biology & Medicine. 39: 841 – 52.

Chevion S, Moran DS, Heled Y, et al. 2003. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. Proc Natl Acad Sci USA, 100: 5119-23.

Child RB, Wilkinson DM, Fallowfield JL, 1999. Resting serum antioxidant status is positively correlated with peak oxygen uptake in endurance trained runners. The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness. 39: 282.

Childs A, Jacobs C, Kaminski T, Halliwell B, Leeuwenburgh C, 2001. Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. Free Radical Biology and Medicine.31: 745-53.

Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P, 2012. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. Diabetologia, 55(3), 542-51.

Cicioğlu İ, Onay M, 2002. Yüksek yoğunluktaki egzersizin güreşçilerde kan gazları ve glukoz kullanımı ile ilgili kan parametreleri üzerine etkisi. Beden Eğt Spor Bil Derg, 4 (3), s. 26-30.

Cimbaljevic B, Vasillijvic A, Cimbaljevic S, Buzadjic B, Korac A, Petrovic V, Jankov A, Korac B, 2007. Interrelationship of antioxidative status, lipid peroksidation and lipid profile in insulin-dependent diabetic patients. Can J Physiol Pharmacol, 85: 997-1003.

Clarkson PM, 1995. Antioxidant and physical performance. Crit Rev Food Nutr, 35: 131-41.

Cline GW, Petersen KF, Krssak M, et al, 1999. Impaired glucose transport as a cause ofdecreased insulin stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. N Engl. J Med. 341: 240-46.

Cojocel C, Al-Maghrebi M, Thomson MS, Rawoot P, Raghupathy R, 2005. Modulation of the transforming growth factor β1 by vitamin E in early nephropathy, Med Princ Pract; 14: 422-29.

Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, and Wilson MT, 2002. Exercise, free radicals and oxidative stress. Biochem Soc Trans, 30: 280-85.

Cooper CB, Storer TW, 2003. Egzersiz testleri ve yorumu. Çeviri Edt: Prof.Dr. Abidin Kayserioğlu, Prof. Dr. Hayrünnisa Çavuşoğlu. Çeviri Kurulu: E. Kaşıkçıoğlu, S.S. Kurdak, H. Gökbel, S. Yıldız, H.Gür, F.Özyener, Ç. İşleğen. Yüce Yayınları A.Ş. İstanbul; Cambridge University Press.

Coşkun O, Ocakci A, Bayraktaroğlu T, Kanter M, 2004. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas, Tohoku J Exp Med, 203, 145-54.

Coşkun Ö, Kanter M, Korkmaz A, Öter Ş, 2005. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and ß cell damage in rat pancreas. Pharmacological Research, 51,117-23.

Cunha FM, Demasi M, Kowaltowski AJ, 2011. Aging and calorie restriction modulate yeast redoxstate, oxidized protein removal, and the ubiquitin–proteasome system. Free Radical Biology&Medicine. 51: 664-70.

Çambay Z, 2011. Diyabetik Sıçanlarda nar (punica granatum) çiçeğinin serumdaki aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz düzeylerine etkilerinin araştırılması. Ecological Life Sci, 6(4): 124-33.

Çelik A, Varol R, Onat T, Dağdelen Y, Tugay F, 2007. Akut egzersizin futbolcularda antioksidan sistem parametrelerine etkisi. Spormetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi,4: 167-72.

Çolakoğlu S, Çolakoğlu M, Kırkalı M, Örmen M, Akan P, 1999. E vitamini desteğinin submaksimal egzersizde oksidan stres ve dayanıklılık üzerine etkileri. Celal Bayar Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi. 3: 3.

Çömelekoğlu Ü, Mazmancı B, 2000. Pestisidlerin kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinde karaciğer fonksiyonlarının incelenmesi. Turk J Biol., 24:461–66.

Dağlıoğlu Ö, 2009. Elit yüzücülerde ve sedanterlerde aerobik ve anaerobik egzersizin oksidatif stres üzerine etkisi ve ponil gen polimorfizminin araştırılması, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, İstanbul, 100; 10, 18-20, 69

Das K, Chainy GBN, 2001. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease 1537(1), 1-13.

Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L, 1982. Free radicals and tissue damage by exercise. Biochem Biophys Res Commun, 107: 1198-205.

Deaton CM, Marlin DJ, 2003. Exercise-associated oxidative stress, Clin TechEquine Pract, 2:278-91.

De Fronzo RA, Ferrannini E, 1991. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for niddin, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular diseases. Diabetes Care, 14, 173-94.

Delaney CA, Dunger A, DiMatteo M, Cunningham JM, Green MH, Green IC, 1995. Comparison of inhibition of glucose-stimulated insulin secretion in rat islets of Langerhans by streptozotocin and methyl and ethyl nitrosoureas and methane sulphonates. Lack of correlation with nitric oxide-releasing or O6- alkylating ability. Biochemical Pharmacology, Vol. 50, pp. 2015-20.

Demirel H, 2002. Egzersizle oluşan kas hasarı. 7. Uluslararası spor bilimleri kongre kitabı. Antalya, 291-95.

Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Miller RS, Dashow EE, Luthy DA, 2004. Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before ve during pregnancy. American Journal of Epidemiology, 159 (7); 663-70.

Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS, 2004. Type 1 diabetes: recent developments. British Med Journal, 328:750-54

Dillard CJ, Downey JE, Tappel AL, 1984. Effect of antioxidants on lipid peroxidation in iron loaded rats. Lipids 19(2), 127-33.

Diel Maestro R, 1980. An approch to fre radicals in medicine and biology. Acta Physiol. Scand, 492, 153.

Dinççağ N, 2011. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum, İç Hastalıkları Dergisi, 18: 221-23.

Dinçer Y, Akçay T, Alademir Z, İlkova H, 2002. Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 51(10), 1360-62.

Diplock AT, 1998. Healty lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, Belgium, p 59.

Diplock AT, Gutteridge JMC, Shukie VKS, 1993. Antioxidant, free radical and polyunsaturated faty acids in biology and medicine. Richeliven Press, London, p 437.

Dixon CB, Robertson RJ, Goss FL, Timmer JM, Nagle E, Evans RW. 2003. Effect of resistance training status on free radical production and muscle damage following acute exercise. Medicine and Science in Sports and Exercise.35: 157.

Douen AG, Ramlel T, Cartee GD, Klip A, 1990. Exercise modulates the ınsulin-ınduced translacation of glucose transporters in rat skeletal muscle. FEBS.Lett, 261: 256-60.

Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB, 2000. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clin Chem. 46: 2027-49.

Durmuş M, Yılmaz HR, Uz E, Özçelik N, 2008. The effect of caffeic acid phenethyl ester (cape)treatment on levels of mda, no and antioxidant enzyme activities in retinas of streptozotocin-induced diabetic rats.Turk J Med Sci., 38 (6), 525-30.

Duthie GG, 1999. Determination of activity of antioxidants in human subjects. Proceedings Of The Nutrition Society. 58: 1015-24.

Edremitlioğlu M, Andıç MF, Sayın DB, Korkut O, Üçler K, 2011. Quercetin, a powerful antioksidant bioflavonoid, attenuates renal dysfunction in long-term experimental diabetes mellitus. Marmara Med. J, 24(2), 88-99.

Elliot JG, 1999. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. Food Tech, 53(2): 46-48.

Ergün M, Tengiz I, Türk U, Şenısık S, Alioğlu E, Yüksel O, Ercan E, İşleğen Ç, 2006. The effect of long term regular exercise on endothelial functions, inflamatory and thrombotic activity in middle aged, healthy men. Journal of Sports Science & Medicine, 5, 266-75.

Fallon KE, Sivyer G, Sivyer K, Dare A, 1999. The biochemistry of runners in a 1600 km ultra marathon. Br J Sports Med, 33: 264-69.

Fiallo-Scharer R, Eisenbarth GS, 2004. Patophysiology of insülin-depent diabetes. In. Pescovitz OH, Eugster EA (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 411-26.

Finaud J, Lac G, Filaire E, 2006. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. Sports Med, 36, 327-58.

Forbes MJ, Cooper ME, 2013. Mechanism of diabetic complications. Phsiol Rev, 93:137-188.

Foss ML, Keteyian SJ, Fox EL, 1998. Physiological Basis for Exercise and Sport. (6^{th}ed.), Boston: Mcgraw-Hill, p.120-50.

Friedman LS, Martin P, Munoz SJ, 2003. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. In D. Zakim, TD.Boyer, Editors. Hepatology, A Textbook of Liver Disease. Volume 1, Fourth ed. Philadelphia. Saunders, 661-708.

Fulop T, Tessier D, Carpentier A, 2006. The Metabolic Syndrome. Pathologie Biologie, 54: 375- 86.

Ganong WF, 1995. Tıbbı Fizyoloji, 16. Baskı, Ed: Doğan A, Barış Kitabevi, İstanbul, Bölüm 19, 365-86.

Ganong WF, 1999. Ganong tıbbi fizyoloji. 19. Baskı, İstanbul, Barış Kitabevi, s-353-75.

Garewall HS, 1997. Antioxidants and disease prevention. Florida, CRC Press LLC, s. 3-19.

Genuth S, Brownlee MA, Kuller LH, Samols E, Saudek CD, Sherwin R, 1998. Consensus development conference on ınsülin resistance. Diabetes Care.21(2): 310.

Giannini EG, Testa R, Savarino V, 2005. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ, 172: 367-79.

Giardino I, Edelstein D, Brownlee M, 1996. Bcl-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation end products in bovine endothelial cells. The Journal of Clinical Investigation 97(6), 1422-28.

Giardino I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M, 1998. Amino guanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation and oxidant-induced apoptosis. Diabetes 47(7), 1114- 20.

Gillery P, Monboisse JC, Maquart FX, Borel JP, 1988. Glycation of proteins as a source of superoxide. Diabetes 14 (1), 1114-20.

Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G, 1996. Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care, Mar;19(3):257-67.

Gleeson–Kreig JM, 2006. Effects on self efficacy and behavior in people with type 2 diabetes: Self monitoring of physical activity. The Diabetes Educator, 32 (1); 66-77.

Goh S, Cooper ME, 2008. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 93 (4): 1143-152.

Gopal DV, Rosen HR, 2000. Abnormal findings on liver function tests. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. Postgrad Med. 107: 100-14.

Gower J, Healing G, Fuller B, Simpkin S, Green CJ, 1989. Protection against oxidative damage incold-stored rabbit kidneys by deferrioamine and indomethacin. Crybiology, 26: 309-17.

Göçmen AY, Özkaya YG, Yazar H, Ağar A, Günaydın İ, Gümüşlü S, 2011. Diyabette egzersizin paraoksonaz-1 aktivitesi ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisi. Başak Tıp Derg, 2:13-21.

Görpe U, 2003. Diabetes mellitusta egzersiz tedavisi. Diyabet Forumu, 8 (2); 50-53.

Greenspan FS, Gardner DG, 2004. Basic and Clinical Endocrinology. 7th ed, New York, Mc Graw Hill, 660-66.

Green K, Brand MD, Murphy MP, 2004. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. Diabetes 53 (Supplement 1), 110-18.

Gul M, Laaksonen DE, Atalay M, Vider L, Hanninen O, 2002. Effects of endurance training on tissue glutathione homeostasis and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats, Scand J Med Sci Sports, 12, 163-70.

Gutteridge JMC, Halliwell B, 1993. Transition metal ions and antioxidant proteins in extracellular fluids In: G Schott Editor. Atmospheric Oxidation and Antioxidants, Amsterdam, 71-95.

Guzic TJ, West NEJ, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, Dhannon KM, 2000. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase. Association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. Circulation Res.,86:e85-e90.

Guyton AC, Hall JE, 2007. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, s. 859-63, 971-72.

Günay M, Tamer K, Cicioğlu G, 2013. Spor fizyolojisi ve performans ölçümü. 3. Baskı, Ankara, Gazi Kitabevi, s. 45-257.

Güreş A, Karul A, Kozacı D, Gürel G, Güreş Ş, 2009. Mesafe koşucularında submaksimal egzersizin kan biyokimyasına etkisi. Spor Hekimliği Dergisi, 44, 99-95.

Hainer V, Toplak H, Mitraku A, 2008. Treatment modilities of obesity. Diabetes Care, 32,269-77.

Halliwel B, 1989. Free radicals, reactive oxygen species and human disease. Br J Exp Path. 70, 737.

Halliwell B, Gutteridge JMC, 1990. Role of free radicals and catalytic metal ions in human diseases: An Overview, Methods in enzymology, 186, 1-86.

Halliwell B, 1991. Drug antioxidant effects. Drugs; 42(4): 569 - 605.

Halliwell B, Gutteridge JMC, 1999. Free radicals in biology and medicine Oxford, Oxford University, p 84.

Halliwell B, 2001. Free radicals and other reactive species in disease. Encyclopedia of Life Sciences, 1-7.

Hamilton K, Staib J, Phillips T, Hess A, Lennon S, Powers S, 2003. Exercise, antioxidants, and hsp72: protection against myocardial ıschemia /reperfusion, Free Radic Biol Med, 34(7): 800-809.

Hara M, Ligo M, Othani-Kaneko R, Nakamura N, Suzuki T, Reiter RJ, Hirata K, 1997. Administration of melatonin and related indoles prevents exercise-induced cellular oxidative changes in rats. Biological Signals and Receptors, 6: 90- 100.

Haring HU, Obermaier-Kusser B, 1990. The insulin receptor: Its role in insulin action and in the pathogenesis of insulin resistance. In: Alberti KGM, and Kral LP (eds), Diabets Annuals 5:537-67.

Haring HU, 1991. The ınsulin receptor signaling mechanism and contribution to the pathogenesis of ınsulin resistance. Diabetalogia.34:848-61.

Hasselbaink DM, Glatz JFC, Luiken JJFP, Roemen THM, Vusse GJV, 2003. Ketone bodies disturb fatty acid handling in isolated cardiomyocytes derived from control and diabetic rats. Biochem J, 371: 753-60.

Hatemi H, 1996. Diabetes mellitusun tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi, 1 497-99.

Hatemi H, Korugan Ü, 1983. Diabetes Mellitus. 1. Baskı, İstanbul, Dergah Yayınları, s.28-29.

Hayes C, 2012. Diabetes and exercise. Sports nutrition a practice manual for professionals. 5th edition. Eatright. Academy of nutrition and dietetics, 14.

Hellsten Y, Svensson M, Sjödin B, Smith S, Christensen A, Richter EA, Bangsbo J, 2001. Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. Free Radical Biology and Medicine.31: 1313-22.

Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW, 2006. Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. Arch Pediatr Adolesc Med,160:573–77.

Heydari I, Radi V, Razmjou S, Amiri A, 2010. Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. International Journal of Diabetes Mellitus, 2: 61–63.

Hoffman RM, Hess TM, Williams CA, Kronfeld DS, Griewe KM, Waldron JE, Graham PM, Gay LS, Splan RK, Saker KE, Harris PA, 2002. Speed associated with plasma pH, oxygen content, total protein and urea in an 80 km race. Equine Vet Suppl, 34:39-43.

Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, 2010. Textbook of Diabetes. 4th ed.Singapore: Wiley-Blackwell, 115.

Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JFP, Dela F, 2004. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 53:294-305.

Howlett K, Angus D, Proietto J, Hargreaves M, 1998. Effect of increased blood glucose availability on glucose kinetics during exercise Vol. 84, Issue 4, 1413–17.

Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE, 2001. Physical activitiy ve risk for cardiovascular events in diabetic women. Annals of Internal Medical, 134 (2); 96-105.

Hubbard SR, 1997. Crystal structure of the activated ır tyrosine kinase in complex with peptide substrate and atp analog. Embo J, 16: 5572-81.

Hunter SJ, Garvey WT, 1998. Insulin action and ınsulin resistance: diseases involving defects in ınsulin reseptors, signal transduction and the glucose transport effector system. Am J Med. 105:331-45.

Husain K, 2003. Interaction of exercise training and chronic NOS inhibition on blood pressure, heart rate, NO and antioxidants in plasma of rats. Pathophysiology. 10: 47-56.

Husain K, Hazelrigg SR, 2002. Oxidative injury due to chronic nitric oxide synthase inhibition in rat: effect of regular exercise on the heart. Biochim Biophys Acta, 1587:75-82.

Husain K, Somani SM, 1997. Response of cardiac antioxidant system to alchol and exercise training in the rat. Alchol, 14: 301-7.

Inoue H, Ferrer J, Warren-Perry M, et al, 1997. Sequence variants in the pancreatic islet beta-cell inwardly rectifying K+ channel Kir6.2 (Bir) gene: identification and lack of role in caucasion patients with NIDDM. Diabetes. 46: 502-7.

İnal M, Akyüz F, Turgut A, Getsfrid WM, 2001. Effect of aerobic and anaerobic metabolism on free radical generation swimmers. Medicine and Science in Sports and Exercise. 33: 564-67.

İmamoğlu Ş, 2006. Diabetes Mellitus. 1. Baskı. İstanbul, Deomed.

İrer S, Alper G, 2004. Deneysel diyabet modelleri. Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 2 (3), 127-36.

Jansonius JN, 1998. Structure, evolution and action of vitamin B6-dependent enzymes. Current Opinion in Structural Biology, 8, 6, 759-69.

Jaouhari JT, Lazrek HB, Jana M, 2000. The hypoglycemic activity of Zygophyllumgaetulum extracts in alloxan-induced hyperglycemic rats. J Ethnopharmacol, 69: 17-20.

Jenkins RR, 2000. Exercise and oxidative stress metodology: a critique. Am J Clin Nutr, 72: 670-74.

Ji LL, 1993. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. Medicine and Science in Sports and Exercise. 25: 225–31.

Ji LL, Hollander J, 2000. Antioxidant defence: effects of aging and exercise, free radicals in exercise and aging. Human Kinetics, 35-72.

Jonathan M, Euan A, 1997. A perspective on exercise, lactate, and the anaerobic threshold. Chest;111:787-795.

Kahn CR, Saltiel AR, 2005. The molecular mechanism of insuline action and the regulation of glucose and lipid metabolism. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. In: Joslin's Diabetes Mellitus. 14 th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 145- 64.

Kakarla P, Vadluri G, Kesireddy RS, 2005. Response of hepatic antioxidant system to exercise training in aging female rat. Journal of Experimental Zoology, 303(3): 203-208.

Kaneto H, Xu G, Song KH, Suzuma K, Bonner-Weir S, Sharma A, Weir GC, 2001. Activation of the hexosamine pathway leads to deterioration of pancreatic beta-cell function through the induction of oxidative stress. J Biol Chem,276(33):31099–104.

Kanter M, Aktaş C, Erboğa M, 2012. Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. Food and Chemical Toxicology, 50, 719-25.

Karacabey K, Yamaner F, Saygin O, Ozmerdivenli R, 2014. The effects of leptin and insulin hormones on health, body fat percentage of the endurance athletes. Anthropologist, 18 (2), p. 357-62.

Karaçorlu M, İlkova H, 1997. Diyabet mellitus. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimleri Etkinlikleri, Diyabetes Mellitus Sempozyumu. 69-77.

Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, İnegöl Gİ, 2009. Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve tedavisi. Yeni Tıp Dergisi, 26, 137-38.

Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, et al., 1999, Endothelium-spesific activation NAD(P)H oxidase in aortas of exogenously hyperinsulinemic rats. Am J Physiol. 277:976-83.

Katsuma K, Katsuma KJR, Katsuma Y, 1992. Protective effect of dilitazem hydrochloride on the occurance of alloxan or streptozotocin-induced diabetes in rats. Horm Metab Res, 24:508-510.

Kaur C, Kapoor HC, 2001. Antioxidants in fruits and vegetables-the millennium's health. Int. J. Food Sci. Tech, 36; 703-25.

Kayaalp OS, 2000. Rasyonel ve tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 9. Baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık, 2.Cilt, s.1253-90.

Kaynar Ö, Öztürk N, Kıyıcı F, Baygutalp NK, Nakan E, 2016. Kick boks sporcularında kısa süreli yoğun egzersizin karaciğer enzimleri ve serum lipit düzeyleri üzerine etkileri. Dicle Tıp Dergisi, 43 (1):130-34.

Keembiyehetty C, Augustin R, Carayannopoulos MO, et al, 2006. Mouse glucose transporter 9 splice variants are expressed in adult liver and kidney and are up-regulated in diabetes. Mol Endocrinol. 20:686-97.

Kehrer JP, 1993. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. Crit Rev Toxicol. 23 (1): 21-48.

Khoo EYH, Wallis J, Tsintzas K, Macdonald IA, Mansell P, 2010. Effect of exenatide on circulating glucose, insülin, glukagon, cortisol and catecholamines in healthy volunteers. Diabetologia, 53, p. 139-43.

Kikkawa R, 2000. Chronic complications in diabetes mellitus. Br J Nutr. 84 Suppl 2: 183-85.

Kim S, Love F, Quistberg DA, and Shea JA, 2004. Association of Health Literacy with Self-Management Behavior in Patients with Diabetes: Diabetes Care, 27 (12); 2980-82.

Kleczkowski M, Klucinski W, Sikora J, Zdanowicz M, Dizekan P, 2003. Role of the antioxdants in protection against oxidative stress in cattle, nonenzymatic mechanism (part 2). Polish Journ Vet Sci, 6 (4): 301-8.

Konca L, Ayvaz G, 2011. Tip 2 diyabetes mellitusun insulin dışı tedavisi. Endokrinoloji metabolizma ve diyabet. 2.Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi Yayıncılık, 572-82.

Konrad RJ, Kudlow JE, 2002. The role of O-linked protein glycosylation in beta-cell dysfunction, Int Journ Mol Med, 10:535-39.

Koz M, Erbaş D, Bilgehan A, Arıcıoğlu A, 1992. Effects of acute swimming exercise on muscle erytrocytes MDA, serum myoglobin and plasma ascorbic acid concentrations. Can J Physiol Pharmacol, 70: 1392-95.

Kök D, 2011. Deneysel diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusu oksidan ve antioksidan durumu üzerine likopenin etkisi, Yüksek lisans tezi, Yüzüncü Yıl Üniveritesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı,Van, s 73.

König D, Berg A, 2002. Exercise and oxidative stress: Is there a need for additional antioxidants. Sports Med, 3: 6-15.

Kratz A, Kent B, Lewandrowski MD, Siegel AJ, Kelly YC, James GF et al, 2002. Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, Including Cardiac Markers From American Journal Of Clinica lpathology posted 3 (3) 45–6 .

Kretzschmar M, Müller D, Hübscher J, Marin E, Klinger W, 1991. Influence of aging, training and acute physical exercise on plasma glutathione and lipid peroxides in man. Int J Sports Med, 12: 218-22.

Kriska A, 2002. Can a phsically active lifestyle prevent type 2 diabetes?. Exerc Sport Sci Rev 31:132-37.

Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, 2000. Basic Pathology, çev: Uğur Çevikbaş, Temel Patoloji, 6.Baskı, Elma Basım, İstanbul, s.563-75.

Kumar S, Vasudeva N, Sharma S, 2012. GC-MS analysis and screening of antidiabetic, antioxidant and hypolipidemic potential of Cinnamomum tamala oil in streptozotocin induced diabetes mellitus in rats. Cardiovasc Diabetol. 11: 95.

Kusunkoi M, Tsutsumi K, Inove Y, Hara T, Miyata T, et al, 2004. Lipoprotein lipase activator no-1886 improves fatty liver caused by high-fat feeding in streptozotocin- ınduced diabetic rats, Metabolism, 53, 2, 260-63.

Kuyvenhoven JP, Meinders AE, 1999. Oxidative stress and diabetes mellitus: Pathogenesis of long-term complications. Eur J Intern Med.,10: 9-19.

Kühl C, 1991. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Diabetes, 40(2), 18-24.

Laughlin MH, Simpson T, Sexton WL, Brown OR, Smith JK, Korthuis RJ, 1990. Skeletal muscle oxidative capacity, antioxidant enzymes, and exercise training. Journal of Applied Physiology, 68: 2337-43.

Lavelli V, Peri C and Rizzola A, 2000. Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copperinduced lipid peroxidation. J. Agric. Food Chem. 48(5); 1442-48.

Leaf DA, Kleinman MT, Hamilton M, Barstow TJ, 1997. The effect of exercise intensity on lipid peroxidation, Medicine and Science in Sports and Exercise, 29: 1036-39.

Lee J, Pilch PF, Shoelson SE, Scarlata SF,1997. Conformational changes of the IR upon ınsulin binding and activation as monitored by fluorescense spectroscopy. Biochemistry, 36: 2701-8.

Leeuwenburgh C, Hansen P, Shaish A, Holloszy JO, Heinecke JW, 1998. Markers of protein oxidation by hydroxyl radical and reactive nitrogen species in tissues of aging rats. The American Journal of Physiology. 274: 453-61.

Leeuwenburgh C, Heinecke W, 2001. Oxidative Stress And Antioxidants In Exercise. Current Medicinal Chemistry, 8: 829-38.

Lenaerts AJ, Johnson CM, Marrieta KS, Gruppo V, Orme IM, 2005. Significant increases in the levels of liver enzymes in mice treated with anti-tuberculosis drugs, International Journal of Antimicrobial Agents, 26, 2, 152-8.

Lenzen S, 2008. The mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia, 51: 216–26.

Levinthal GN, Tavill AS. 1999. Liver Disease and Diabetes Mellitus. Clin Diabet. 17:245-50.

Lim KH, Han JH, Lee JY, Park YS, Cho YS, Kang KD, Yuk WJ, Hwang KY, Seong SI, Kim B, Kwon J, Kang CW, Kim JH, 2012. Assessment of antidiabetogenic potential of fermented soybean extracts in streptozotocin-induced diabetic rat. Food Chem Toxicol. 50: 3941-48.

Lima FD, Stamm DN, Della-Pace ID, Dobrachinsk F, Carvalho NR, Royes LFF, Soares FA, Rocha JB, Galleo JG, Bresciani G, 2013. Swimming training induces liver mitochondrial adaptations to oxidative stress in rats submitted to repeated exhaustive swimming bouts. PLoSOne, 8(2): e55668, p.1-9.

Lin WT, Yang SC, Chen KT, Huang CC, Lee NY. 2005. Protective effects of L-arginine on pulmonary oxidative stress and antioxidant defenses during exhaustive exercise in rats. Acta Pharmacologica Sinica. 26: 992-9.

Lipinski B, 2001. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. Journal of Diabetes and Its Complications. 15: 203–10.

Lippi G, Schena F, Montagnana M, et al, 2011. Significant variation of traditional markers of liver injury after a half marathon run, European Journal of Internal Medicine, 22:36–8.

Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chyu DW, Brooks GA, Ames BN, 2000. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. Journal of Applied Physiology, 89: 21-8.

Lomaestro BM, Malone M, 1995. Glutathione in health disease, Pharmacotherapeutic Issues, Annals Pharmacother, 29, 1263-73.

Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M, Belcastro AN. 1987. Are indices of free radical damage related to exercise intensity. European Journal of Applied Physiology.56: 313-6.

Maele VD, Rogier N, Daminet S, 2005. Retrospective study of owners perception on home monitrin of blood glucose in diabetic dogs and cats. Can Vet J, 46; 718-23.

Mahboob M, Rahman MF, Grover P, 2005. Serum lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in male and female diabetic patients. Singapore Med J, 46 (7) :322-24.

Maher P, Lewerenz J, Lozano C, Torres JL, 2008. A novel approach to enhancing cellular glutatjione levels, J Neurochem, 107 (3), 690-700.

Majino G, Jorris I, 1995. Apoptosis, oncosis and necrosis. An overwiew of the cell death. Am J Pathol, 146:3-9.

Mamdouh MA, Fatma GA, 2009. Amelioration of streptozotocin-induced diabetes mellitus, oxidative stres and dyslipidemia in rats by tomato extract lycopene. Scand J Clin Lab Invest., 69(3):371-79.

Mansour SA, Mossa AH, 2010. Oxidative damage, biochemical and histological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc. Pestic Biochem Physiol., 96:14-23.

Marcos Bürger-Mendonça, Bielavsky M, Fernanda CR Barbosa, 2008. Liver overload in Brazilian triathletes after halfironman competition is related muscle fatigue. Ann Hepatol, 7:245-48.

Margaritis I, Tessier F, Richard MJ, Marconnet P, 1997. No evidence of oxidative stress after a triathlon race in highly trained competitors. Int J Sports Med, 18: 186-90.

Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB, 2003. Diabetes, oxidative stress and antioxidants: A rewiev. Journ Biochem Mol Toxicol. 17(1): 24-38.

Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB, 2003. Effects of alpha-lipoic acid on biomarkers of oxidative stres in streptozotocin-induced diabetic rats. The Journal of Nutritional Biochemistry, Volume 14, 288-94.

Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Rocchini A, 2009. Exercise training for type 2 diabetes mellitus impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 119(25), 3244-62.

Marzatico F, Pansarasa O, Bertorelli L, Somenzini L, Della VG, 1997. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly trained aerobic and sprint athletes. The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness.37: 235-9. 77

Mastaloudis A, Morrow JD, Hopkins DW, Devaraj S, Traber MG, 2004. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners, Free Radic Biol Med, 36, 1329-41.

McArdle WD, Katch FI, Katch VL, 2000. Essentials of Exercise Physiology.2th ed. Johnson E, Gulliver K, eds. Lippincott Williams and Wilkins,170-205.

Mcintyre M, Bohr DF, Dominiczak AF, 1999. Endothelial function in hypertension: The role of superoxide anion, Hypertension, 34:539-45.

Mckenna MC, Hopkins IB, Lındauer SL, Bamford P, 2006. Aspartate aminotransferase in synaptic and nonsynaptic mitochondria: differential effect of compounds that influence transient hetero-enzyme complex (metabolon) formation, Neurochemistry International, 48, 6-7, 629-36.

Memişoğulları R, 2005. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 3, 30-39.

Messarah M, Boumendjel A, Chouabia A, Klibet F, Abdennour C, Boulakoud MS, El Feki A, 2010. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. Exp Toxicol Pathol. 62(3):301-10.

Mikami T, Sumida S, Ishibashi Y, Ohta S, 2004. Endurance exercise training inhibits activity of plasma GOT and liver caspase-3 of mice [correction of rats] exposed to stress by induction of heat shock protein 70. Journal of Applied Physiology, 96: 1776-81.

Miyake Y, Eguchi H, Shinchi K, Oda T, Sasazuki S, Kono S, 2003. Glucose intolerance and serum aminotransferase activities in Japanese men, Journal of Hepatology, 38, 18–23.

Mizock B, 2001. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. Clin. Endocrinology and metabolism, 15(4):533-51.

Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Toshinai K, Ha S, et al, 2001. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise, Eur J Appl Physiol., 84, 1-6.

Moghadasi M, Nuri R, Ahmadi N, 2013. Effects of 8 weeks high intensity aerobic exercise on serum retinol binding protein 4, cortizol and insulin levels in female athletes. Brazilian Journal of Biomotricity, 7(1), p. 37-42.

Molina MF, Sanchez-Reus I, Iglesias I, Benedi J, 2003. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects against ethanol-ınduced oxidative stress in mouse liver. Biol. Pharm. Bull. 26(10), 1398-402.

Morales AE, She JX, Schatz DA, 2004. Genetics of type 1 diabetes. In. Pescovitz OH, Eugster EA (eds). Pediatrics Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 403-10.

Morgan DL. Proske U, 2001. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. The Journal of Physiology, 537: 333-45.

Murata M, Takahashi A, Saito I, Kawanishi S, 1999. Sitespecific DNA methylation and apoptosis: induction by diabetogeniz streptozotocin. Biochem Pharmacol, 57: 881-87.

Nakhjavani M, Esteghamati A, Nowroozi S, Asgarani F, Rashidi A, Khalilzadeh O, 2010. Type 2 diabetes mellitus duration: an independent predictor of serum malondialdehyde levels. Singapore Med,.51: 582-85.

Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N, 2005. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases. Hepatology, 41:380-82.

Naziroğlu M, Butterworth PJ, 2005. Protective effects of moderate exercise with dietary vitamin C and E on blood antioxidative defense mechanism in rats with streptozotocin-induced diabetes, Can. J. Appl. Physiol., 30, 172-85.

Newham DJ, Jones DA, Ghosh G, Aurora P, 1988. Muscle fatigue and pain after eccentric contractions at long and short length. Clinical Science, 74: 553–57.

Nies AM, Hartmann A, Grunert-Fuchs M, Poch B, Speit G, 1996. DNA damage after exhaustive treadmill running in trained and untrained men. Int J Sports Med, 17:397-403.

Niki E, 1993. Lipid peroxidation and its inhibition In: Scott G Editor, Atmospheric Oxidation and Antioxidants, Amsterdam.p. 1-26.

Nnystrom FH, Quon MJ, 1999. Insulin Signaling: Metabolic pathways and mechanisms for specificity. Cell Signal. 11: 563-74.

Nordfelt S, Ludvinsson J, 2005. Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab. 18;83–91.

Noyan A, 1993. Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji. Meteksan, Ankara,

Nukatsuka M, Sakura H, Yoshimura Y, et al, 1988. Enhancement by streprozotocine of O^2 radical generation by the xhantine oxidase system of pancreatic beta-cells. FEBS Lett, 239: 295-98.

Nukatsuka M, Yoshimura Y, Nishida M, Kawada J, 1990. Importance of the concentration of ATP in rat pancreatic beta-cells in the mechanism of streptozotocine-induced cytotoxicity, J Endocrinol, 127: 161-65.

Onat T, Emerk K, Sözmen EY, 2006. İnsan biyokimyası. 12. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, s. 280-86, 526-31, 749-57.

Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, Dypbukt JM, Nicotera P, 1992. Calcium ions and oxidative cell injury. Ann Neurol, 32 Suppl: 33-42.

Ostenson, C, G, 2001. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. Acta Physiologica Scandinavica. 171: 241– 47.

Ou B, Huang D, Hampsch-Woodill M, Flanagan, JA, Deemer EK, 2002. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: A comparative study. J. Agric. Food Chem, 50(11); 3122-28.

Öntürk H, Özbek H, 2007. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. Genel Tıp Dergisi, 17(4):231-36.

Östenson CG, 2001. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. Acta Physiol Scand, 171, 241-47.

Öz N, Kurtoğlu F, 2002. Serbest radikaller ile antioksidan sistemler ve hastalıklarla ilişkileri. J. of Konya Vet. Cont and Res Inst.,13:1 21-31.

Özdirenç M, Koçak G, Gültekin R, 2004. The acute effects of in patient physiotherapy program on functional capacity in type II diabet. Diabetes Research and Clinical Practice, 64: 167-72.

Özer K, 2001. Fiziksel uygunluk. 3.Baskı, Ankara, Nobel Yayınevi, s. 26-28.

Özkaya YG, Agar A, Yargicoğlu P, Hacioğlu G, Sarikcioğlu B, Özen SI et al, 2002. The effect of exercise on brain angio treatment of patients with Frederic's ataxia: Four-year follow-up, Arch Neurol, 62, 621-626.

Packer L, 1993. The role of antioxidative treatment in diabetes mellitus, Diabetologia, 36, 1212-13.

Packer, L, 1997. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. J. Sports Sci, 15:353-63.

Palazzetti S, Richard MJ, Favier A, Margaritis I, 2003. Overloaded training increases exercise-induced oxidative stress and damage. Can J Appl Physiol, 28(4):588-604.

Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, et al, 1999. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestastional diabetes. Diabates Care, 22, 1053-58.

Paolissa G, D'Amore A, Volpe C, et al, 1994. Evidence for a relationship between oxidative stres and insulin action in non-insulin dependent (type II) diabetic patients. Metabolism, 43:1426-29.

Parildar H, Serter R, Yesilada E, 2011. Diabetes mellitus and phytotherapy in Turkey. J Pak Med Assoc, 61: 1116-20.

Pawelczyk T, Sakowicz M, Szczepanska KM, ANgielski S, 2000. Decreased expression of adenosine kinase in streptozotocin-ınduced diabetes mellitus rats. Archives of Biochemistry and Biophysics, 375(1), 1-6.

Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, Lund S, Moller DE, Flier JS, Kahn BB, 1990. Evidance against altered expression of glut-1 or glut-4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. Diabetes, 39, 865-70.

Peschke E, Ebelt H, Brömme HJ, Peschke D, 2000. Classical and new diabetogens comparison of their effects on isolated rat pancreatic islets in vitro. Cell Mol Life Sci, 57, 158-64.

Peyrot M, Rubbin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Matthews DR, Skovlund SE, 2005. Psyhocosial problems and barriers to improved diabetes management: results of the cross-national diabetes attitudes, wishes and needs (DAWN) Study. Diabet.Med, 22:1379-85.

Phillips SM, Stewart BG, Mahoney DJ, Hicks AL, McCartney N, Tang JE, Wilkinson SB, Armstrong D, Tarnopolsky MA, 1985. Body-weight-support treadmill training improves blood glucose regulation in persons with incomplete spinal cord injury. J Appl Physiol 97: 716–20.

Pieper AA, Verma A, Zhang J, Snyder SH, 1999. Poly (ADP-ribose) polymerase, nitric oxide and cell death. Trends Pharmacol Sci, 20:171-81.

Porte D, 1991. B Cells in type II diabetes mellitus. Diabetes, 40, 166-80.

Porter NA, 1985. Mechanism of fatty acid and phospholipid autoxidation. In" Chemical changes in food during processing", T.Richardson and Finley JW (eds), Van Nostrand Rainhoold Company, pp:73-105.

Powell SR, 2000. The antioxidant properties of Zinc, Journal of Nutrition, 130: 1447-54.

Powers AC, 2008. Harrison's principle of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill.

Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lieu FK, Ji LL, Herb RA, 1993. Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in ventricular myocardium. American Journal of Physiology. 265: 2094-98.

Prasath GS, Subramanian SP, 2013. Fisetin, a tetra hydroxy flavone recuperates antioxidant status and protects hepatocellular ultrastructure from hyperglycemia mediated oxidative stress in streptozotocin induced experimental diabetes in rats. Food Chem Toxicol. 59: 249-55.

Pratt DS, Kaplan MM,1999. Evaluation of the liver (Laboratory tests). In: ER: Schiff, MF. Sorrell, WC.Maddrey, Editors. Diseases of the Liver. Volume 1, Eight ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 205-44.

Pratt DS, Kaplan MM, 2000. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. N. Engl. J. Med.,342:1266–71.

Prior RL, Wu X, Scaich K, 2005. Standardized methods for the determination antioxidant capacity and phenolics in foods and dieatry supplements. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 53: 3110-13.

Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH, 2000. Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin diabetic rats. J Ethnopharmacol, 72:69-76.

Qiao D, Hou L, Liu X, 2006. Influence of intermittent anaerobic exercise on mouse physical endurance and antioxidant components. Br J Sports Med, 40:214–18.

Quindry JC, Stone WL, King J and Broeder CE, 2003. The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress, Med. Sci. Sports Exerc., 35, 1139-45.

Radak Z, Taylor AW, Sasvari M, Ohno H, Horkay B, Furesz J, Gaal D, Kanel T, 2001. Telomerase activity is not altered by regular strenuous exercise in skeletal muscle or by sarcoma in liver of rats, Redox Rep, 6, 99-103.

Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M, 2005. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. Biomed Pharmacother, 59: 365-73.

Rajasekaran S, Ravi K, Sivagnanam K, Subramanian S, 2006. Beneficial effects of aloe vera leaf gel extract on lipid profile status in rats with streptozotocin diabetes. Clin Exp Pharmacol Physiol., 33(3):232-37.

RamzanPour MR, Mousavian S, Hejazi SM, 2014. The effect of 12 weeks of selective aerobic exercise on insulin resistance and hepatic enzymes in middle-aged type II diabetic women. Int J Sport Studies, 4 (5), 508-13.

Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A, 2009. Gestational diabetes: a need for a common ground. Lancet, 373, 1789-97.

Roach P, Zick Y, Formisane P, Acilci D, Taylor SL, Gorden P, 1994. A Novel Human IR Gene mutation uniquely ınhibits ınsulin binding without ımpairing post-translational processing. Diabetes.43: 1096-102.

Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V, 2004. β-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative street inn type 2 diabetes. Diabetes 53(Supplement 1), 119-24.

Roith LD, Zick Y, 2001. Recent advances in our understanding of ınsulin action and ınsulin resistance. Diabetes Care. 24: 588-97.

Rosalki SB, McIntyre N, 1999. Biochemical ınvestigations in the management of liver disease. In: J Bircher, JP Benhamou, N McIntyre, M Rizzetto, Editors. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Volume 1, Second ed. Oxford University Press, 503-21.

Rosmarin MN, Beard MJ, Robbins SW, 1993. Serum enzyme activities in individuals with different levels of physical fitness. J Sports Med Physical Fitness, 33:252-257.

Rowell LB, 1990. Exercise Physiology. Principles of Physiology, Edited by Bet ne RM, Levy MN, The CV. Mosby Company, 1990; Chapter 46,1-29.

Rowland TW, 2004. Pediatric exercise medicine from physiologic principles to healt care application, 1. baskı, ABD: Sheridan Books, 219-36.

Ryan EA, Imes S, Lui D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, Sturis J, 1995. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestasyonel diabetes. Diabetes, 44 (5): 506-12.

Sacks DB, 1999. Diabetes Mellitus In: Burtis CA, Ashwood ER, (Ed). Tietz Texbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders Co: 766-76.

Saha B, Maity C, 2002, Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. Clin Chem Lab Med,.40:609-11.

Sancheti S, Sancheti S, Seo SY, 2013. Antidiabetic and antiacetylcholinesterase effects of ethyl acetate fraction of Chaenomeles sinensis (Thouin) Koehne fruits in streptozotocin induced diabetic rats. Exp Toxicol Pathol.,65(1-2):55-60.

Sanders RA, Rauscher FM, Watkins JB, 2001. Effects of quercetin on antioxidant defense in streptozotocin-ınduced diabetic rats. Inc. J Biochem Mol Toxicol, 15,143-49.

Sayılan G, 2008, Streptozotosin ile diyabet geliştirilmiş sıçanlarda l-karnitinin protein oksidasyonu üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniv. Sağ.Bil. Enst,Edirne, 10-40.

Scheuermann-Freestone, M, Madsen PL, Manners D, Blamire AM, Buckingham RE, Styles P, 2003. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. Circulation, 107(24), 3040–68.

Schnedl WJ, Ferber S, Johnson JH, Newgard CB, 1994. STZ transport and cytotoxicity. Specific enhancement in GLUT2-expressing cells. Diabetes, 43:1326-33.

Sechi LA, Ceriello A, Griffin CA, Catena Ci Amstad P, Schambelan M, Bartoli E, 1997. Renal antioxidant enzyme mrna levels are ıncreased in rats with experimental diabetes mellitus. Diabetologia, 40, 23-29.

Semin I, Kayatekin BM, Gönenç S, Açıkgöz E, Uysal N, Delen Y, Güre A. 2000. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels of intestinal and muscle tissues aftere a 60 minutes exercise in trained mice, Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 44:419 –27.

Sezer K, Keskin M, 2014. Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü, F.Ü. Sağlık Bil Vet Derg, 28 (1), 19-56.

Sever UN, 2006. Koroner Arter Hastalığı Olan Olgularda İnsülin Direnci ve Bozulmuş Diyabetik Glukoz Toleransı Sıklığının Sağlıklı Populasyonla Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Sharma R, Buras E, Terashima T, Serrano F, Massaad CA, Hu L, Bitner B, Inoue T, Chan L, Pautler RG, 2010. Hyperglycemia Induces Oxidative Stress and Impairs Axonal Transport Rates in Mice. PLoS ONE, 5 (10), 1–8.

Sheri R, 2006. The impact of exercise on insulin action in type 2 diyabet: relationship to prevention and control. Insulin. 1:85-98.

Shulman G, 1999, Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. Am J Cardiol. 84:3J-10J.

Sigal RS, Kenny GP, Wasserman DH, Castenada-Sceppa C, 2004. Physical Activity/ Exercise and Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 27(10):2518-39.

Sies H, 1986. Biochemistry of oxidative stress. Angew Chem Int Ed Ingl, 25:1058-71.

Skalska S, Kyselova Z, Gajdosikova A, Karasu C, Stefek M, Stolc S, 2008. Protective effect of stobadine on ncv in streptozotocin-diabetic rats: augmentation by vitamin E. Gen. Physiol. Biophys, 27, 106-14.

Skarpanska Stejnborn A, Szyszka K, et al., 2001. The influence of diet rich antioxidative vitamins on the glutathione level and the content of lipid peroxidation product in the blood of rowers. Med Sport, 5: 35-40.

Skrypnika D, Ratajczak M, Karolkiewicz J, Madry E, Musialika DP, Korzond RH, Walkowiake J, Jakubowskif H, Bogdanski P, 2016. Effects of endurance and endurance–strength exercise on biochemical parameters of liver functionin women with abdominal obesity. Biomedicine&PharmacoTherapy, 80, p.1-7.

Slama G, 2003.Type 1 diabetes: An overview. Textbook of diabetes 3. Edition: ‹neds: Pickup JC, Williams G. Berlin; Blackwell Publishing Company.,3:1-3.

Smith C, Marks AD, Lieberman M, 2007. Mark’s Temel Tıbbi Biyokimyası, Klinik Yaklaşım. 2.baskıdan çeviri. Çeviri editörleri: İnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A,. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 473-577.

Soliman GZA, 2008. Blooed lipid peroxidation (superokside dismutase, malondialdehyde, glutatione) levels in Egyptian type 2 diabetic patients. Singapore Med J, 19 (2):129-36.

Sözmen EY, Sözmen B, Delen Y, Onat T, 2001. Catalase/Superoxide dismutase (sod) and catalase/paraoxonase (pon) ratios may ımplicate poor glycemic control. Archives of Medical Research, 32, 283-87.

Srinivasan K, Ramarao P, 2007 Animal models in type 2 diyabetes research: an overview. Indian J Med Res.,125: 451-72.

Sugiura M, Ohshima M, Ogawa K, et al, 2006. Choronic administration of satsuma mandarin fruit ımproves oxidative stres in streptozotocin-ınduced diabetic rat liver. Biol Pharm Bull, 29(3):588-91.

Svensson MB, Ekblom B, Cotgreave IA, Norman B, Sjöberg B, Ekblom O, Sjödin B, Sjödin A. 2002. Adaptive stress response of glutathione and uric acid metabolism in man following controlled exercise and diet. Acta Physiologica Scandinavica. 176: 43-56.

Szkudelski T, 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas, Physiological Research, 50:537-46.

Şentürk H, Canbakan B, Hatemi İ, 2004. Karaciğer enzim yüksekliklerine klinik yaklaşım. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastroenteroloji Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi, İstanbul, 38:9-13.

Şentürk E, Yıldırım S, Aliyev E, Yıldırım A, Can S, 2014. Deneysel Hipertiroidi ve egzersizin karaciğer oksidan ve antioksidan sistemleri üzerine etkileri. 40.Ulusal Fizyoloji Kongresi Özet Kitabı, Erciyes, s.109.

Şinoforoğlu T, 2007. Akut ve düzenli antrenmanın hentbolcülerde oksidatif stres üzerine etkisi, Doktora Tezi, Gazi Ünv. Sağ.Bil. Enst., Ankara.

Tabakoğlu E, Turgut R, 2013. Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. AVKAE Dergisi, 3(1), 69-75.

Tahara A, Matsuyama-Yokono A, Nakano R, Someya Y, Shibasakı M, 2008. Hypoglycemic effects of antidiabetic drugs in streptozotocin-nicotinamide-ınduced mildly diabetic and streptozotocin-ınduced severely diabetic rats, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 103: 560–68

Tanaka K, Nanbara S, Koide H and Hayashi T, 1988. Aminotransferase activity in the liver of diabetic mice, Diabetes Research and Clinical Practice, 5, 71-75.

Tanker M, Tanker N, 1991, Farmakognozi. Cilt 1. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.

Tanyeri, F, 1996. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Prevalansı, Aktüel Tıp Dergisi. 7: 500-503.

Taylor SL, Cama A, Accilli D, Barbetti F, Queen MJ, 1992. Mutations in the IR Gene. Endocr. Rev.13: 566-95.

Tekin M, 2010. Örneklerle Bilgisayarda İstatistik, Konya, Selçuk Üniversitesi Basımevi.

TEMD, 2014. Diabetes mellitus komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem kılavuzu, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, Ankara, 22.

Temiz A, Başkurt OK, Pekçetin C, Kandemir F, Güre A, 2000. Leukocyte activation, oxidant stress and red blood cell properties after acute, exhausting exercise in rats. Journal of Clin Hemorheol Microcirc., 22:253–59.

Temple MY, Bar-Or O, Riddell MC, 1995. The reliability and repeatability of the blood glucose response to prolonged exercise in adolescent boys with IDDM. Diabetes Care, 18;326–32.

Thompson D, Williams C, Garcia-Roves P, McGregor SJ, McArdle F, Jackson MJ, 2003. Post-exercise vitamin C supplementation and recovery from demanding exercise. European Journal of Applied Physiology. 89: 393-400.

Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S,1997. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. Diabetes, 46(11):1733-40.

Tiedge M, Lortz S, Munday R, Lenzen S, 1998. Complementary action of antioxidant enzyme in the protection of bioengineered insulin-pr5oducing RINm5F cells against the toxicity of reactive oxygen species. Diabetes. 47(10): 1578-85.

Tiidus PM, Pushkarenko J, Houston ME, 1996. Lack of antioxidant adaptation to short-term aerobic training in human muscle. American Journal of Physiology. 271: 832-36.

Tsirogianni A, Pipi E, Soufleros K, 2009. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. Autoimmunity Rev..8:687-91.

Turgut K, 2000. Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis,Bahçıvanlar Basımevi, 179-226.

Türkmen R, Özdemir M, 2011. Diabetes mellitus'ta serbest radikallerin rolü. Kocatepe Vet J. 4(1):65-72.

Uchigatave Y, Yamamoto H, Kawamura A, Okamoto H, 1982. Protection by superoxide dismutase, catalase, and poly(ADPribose) synthetase inhibitors against alloxan- and streptozotocin induced islet DNA strand breaks and against the inhibition of proinsulin synthesis. J Biol Chem, 257:6084–88.

Umegaki K, Daohua P, Sugisawa A, Kimura M and Higuchi M, 2000. Influence of one bout of vigorous exercise on ascorbic acid in plasma and oxidative damage to DNA in blood cells and muscle in untrained rats, J Nutr Biochem, 11, 401-7.

Unger J, 2007. Screening, diagnosis, and management of diabetes-related domplications, In: Diabetes management in the primary care setting.1st Edition, Lippineott Williams & Wilkins, pp.516, Philadelphia PA.

Urso ML, Clarkson PM. 2003. Oxidative stress, exercise and antioxidant supplementation. Toxicology.189:41-54.

Ünal D, Kara A, Aksak S, Altunkaynak BZ, Yıldırım S, 2012. Insulin hormone: Mechanism and effects on the body and relationship with central nervous system, Dicle Tıp Dergisi, 39 (2), 310-15.

Valizadeh R, Nikbakht M, Davodi M, Khodadoost M, 2011. Theeffect of eight week selected aerobic exercise on the levels of (AST,ALT) enzymes of men patient with have fat liver. Procedia Soc Behav Sci, 15, p. 3362-65.

Valko M, Rhodes Cj, Moncol J, Izakovic M, Manzur M, 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-ınduced cancer. Chemico-Biological Interactions, 160, 1-40.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J, 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 39: 44–84.

Venditti P, Napolitano G, Barone D, Di Meo S, 2013. Effect of training and vitamin E administration on rat liver oxidative metabolism. Free Radical Research, 48: 322-32.

Venkateswaran S, Pari L, 2003. Effect of Coccinia indica leaves on antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rats. J Ethnopharmacol. 84(2-3):163-68.

Vessal M, Mina Hemati M, Vasei M, 2003. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-ınduced diabetic rats. Comparative Biochemistry and Physiology Part C, 135, 357-64.

Villa-Caballero L, Nava-Ocampo AA, Frati-Munari A, Ponce-Monter H, 2000. Oxidative stress, acute and regular exercise: Are they really harmful in the diabetic patient? Med Hypotheses, 55, 43-46.

Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL, 2004. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy, Endocrine Reviews, 25:612-28.

Vollaard NB, Shearman JP, Cooper CE, 2005. Exercise-induced oxidative stress: myths realities and physiological relevance, Sports Med, 35, 1045-62.

Vural H, Sabuncu T, Arslan SO, Aksoy N, 2001. Melatonin ınhibitis lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. J. Pineal Res. 31:193-98.

Ward WK, Beard JC, Porte D, 1984. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Care, 7:491-502

West E, Simon OR, Morrison EY, 1996. Streptozotocin alters pancreatic beta-cell responsiveness to glucose within six hours of injection into rats. West Indian MEd J, 45:60-62.

West IC, 2000. Radicals and oxidative stres in diabetes. Diabet Med, 17, 171-80.

Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT, 2003. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. Diabetic Medicine, 20:255-68.

Wheeler ML, 1999. Nutrution management and physical activity as treatments for diabetes. Prim Care. 26:857-68.

Williams G, Pickup JC, 2004. Diyabet el kitabı. In. Karşıdağ K (ed). 3 .Baskı. Londra: Blackwell Publishing.

Wilmore J, Knuttgen H, 2003. Aerobic exercise and endurance improving fitness for health benefits. The Physican and Sport medicine. (31): 45-51.

Witt, EH, Reznick AZ, Vigguie CA, Starke-Reed P, Packer L, 1992. Exercise, oxidative damage and the effects of antioxidant manipulation. J. Nutr, 122: 766-73.

Wu KK, Huan Y, 2008. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. Curr Protoc Pharmacol, doi: 10.1002/0471141755.ph0547, s40.

Yang, S. H, Dou, K. F, Song, W. J, 2010. Prevalence of diabetes among men and women in China. The New England Journal of Medicine, 362(25), 2425–26.

Yenigün M, 1995. Her yönü ile diabetes mellitus. 2. Baskı, Tayf Ofset, İstanbul, s.7-10.

Yenigün M, 1997. Kardiyovasküler diyabet. İ.Ü basımevi ve Film Merkezi İstanbul,s.30-40.

Yenigün M, Ener N, 2001. Diabetes mellitus tarihçesi. M. Yenigün (editör), her yönüyle diabetes mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 370-72.

Yılmaz B, 1999. Hormonlar ve üreme fizyolojisi, A.Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji ABD, 1. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, s. 82.

Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu Ş, 2000. Diyabet 2000 Gri Tasarım, İstanbul, s.37.

Yılmaz İ, 2010. Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 17 (2): 143-53

Yılmaz S, Üstündağ B, 2002 Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş ratların karaciğer ve böbrek dokularında pirüvat kinaz aktivite düzeyleri. Turkish Jour of Vet and Animal Sci, (26):549-53.

Yki-Jaervinen H, 2003. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, (eds.) Textbook of Diabetes. Oxford Blackwell Science. 22:1-19.

Young JF, Nielsen SE, Horaldsdottir J et al, 1999. Effect of fruit juice intake on urinary quercetin excretion and biomarkers of antioxidantive status. AM J Clin. Nutr, 69:87-94.

Young LS, Woodside JV, 2001. Antioxidants in health and disease, J Cln Pathol, 54: 176-86.

Yu BP, 2005. Membrane alteration as a basis of aging and the protective effects of calorie restriction. Mech of Aging and Development. 126: 1003-10.

Yukio I, Takashi K, 1991. Effect of Host Plants and Dietary and Dietary quercetin on Antioxidant Enzymes in Onion and Seedcorn Maggots, Delia antiqua and D.platura (Diptera: Anthomyiidae). Applied entomology and zoology. 26: 245-53.

Yamamoto H, Uchigata Y, Okamoto H, 1981. Streptozotocin and alloxan induce DNA strand breaks and poly(ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. Nature. 294:284-86.

Zafar M, Naqvi SN, Ahmed M, Kaimkhani ZA, 2009. Altered Liver Morphology and Enzymes in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. International Journal of Morphology, 27: 719-25.

Zeinali S, Nodoushan IS, Firouzian A, Marandi SM, Aghajani H, Mazreno AB, 2012. The influence of the session of intensive physical activity on the amount of testosterone, cortisol, insulin and glucose hormone in elite athletes blood serum hemostat. Acta Kinesioogica, 6, 2: 47-51.

Zhang X, Tan BK, 2000. Antihyperglycaemic and antioxidant properties of androgenics paniculata in normal and diabetic rats. Clin Experiment Pharamacol Physiol, 27, 358-63.

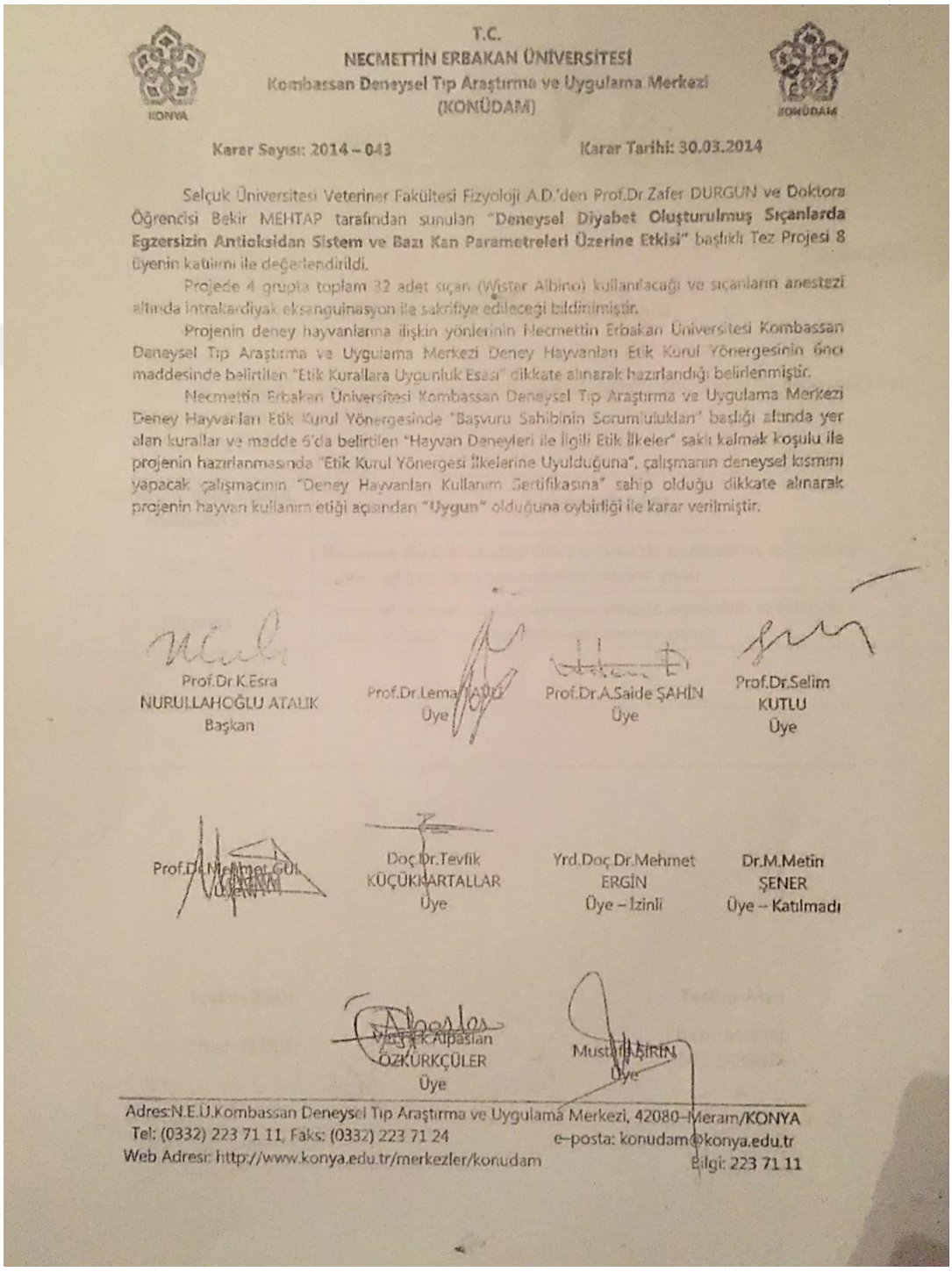
Zhou QX, Liu F, Zhang JS, Lu JG, Gu ZL, Gu GX, 2013. Effects of triterpenic acid from Prunella vulgaris L. on glycemia and pancreas in rat model of streptozotozin diabetes. Chin Med J (Engl), 126: 1647-53.

Zielinska M, Kostrzewa A, Ipnatowicz E et al, 2001. The flavonoids, quercetin and isorhamnetin 3-o-acylglucosides diminish neutrophil oxidative metabolism and lipid peroxidation. Acta Biochimica Polonica, 48(1):183-89.

Zimmerman BJ, Granger DN, 1992. Reperfusion injury. Surg Clin North Am, 72: 65-83.

7. EKLER

Ek A: Etik Kurul Onayı



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi
(KONÜDAM)

KONYA

KONÜDAM

Karar Sayısı: 2014 – 043 Karar Tarihi: 30.03.2014

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji A.D.'den Prof.Dr.Zafer DURGUN ve Doktora Öğrencisi Bekir MEHTAP tarafından sunulan "**Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Egzersizin Antioksidan Sistem ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi**" başlıklı Tez Projesi 8 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede 4 grupta toplam 32 adet sıçan (Wister Albino) kullanılacağı ve sıçanların anestezi altında intrakardiyak eksanguinasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin Necmettin Erbakan Üniversitesi Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesinin 6ncı maddesinde belirtilen "Etik Kurallara Uygunluk Esası" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesinde "Başvuru Sahibinin Sorumlulukları" başlığı altında yer alan kurallar ve madde 6'da belirtilen "Hayvan Deneyleri ile İlgili Etik İlkeler" saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "Uygun" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof.Dr.K.Esra NURULLAHOĞLU ATALIK
Başkan

Prof.Dr.Lema ÜÇÜ
Üye

Prof.Dr.A.Saide ŞAHİN
Üye

Prof.Dr.Selim KUTLU
Üye

Prof.Dr.Mehmet GÜL
Üye

Doç.Dr.Tevfik KÜÇÜKARTALLAR
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehmet ERGİN
Üye – İzinli

Dr.M.Metin ŞENER
Üye – Katılmadı

Veysel Alpaslan ÖZKURKÇÜLER
Üye

Mustafa ŞİRİN
Üye

Adres:N.E.Ü.Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi, 42080–Meram/KONYA
Tel: (0332) 223 71 11, Faks: (0332) 223 71 24 e–posta: konudam@konya.edu.tr
Web Adresi: http://www.konya.edu.tr/merkezler/konudam Bilgi: 223 71 11

8. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Konya'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Konya'da tamamlayarak, 1999 yılında Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümü'nde lisans eğitimine başladı. 2003 yılında aynı üniversiteden mezun oldu. 2006 yılında Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. 2007 yılında Sağlık Bilimleri Enstitüsü Antenörlük Eğitimi Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı ve 2010 yılında tamamladı. 2011 yılında Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Halen Selçuk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi'nde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmakta olup, evli ve 2 çocuk babasıdır.