T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE İNDÜKLENEN DENEYSEL DİYABET MODELİNDE BAZI HEMOSTATİK PARAMETRELER ÜZERİNE EGZERSİZİN ETKİLERİ

Canan CEYLAN

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ

KONYA-2022

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE İNDÜKLENEN DENEYSEL DİYABET MODELİNDE BAZI HEMOSTATİK PARAMETRELER ÜZERİNE EGZERSİZİN ETKİLERİ

Canan CEYLAN

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21212026 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2022

ONAY SAYFASI

ÖNSÖZ

"Ratlarda Streptozotosin (STZ) ile İndüklenen Deneysel Diyabet Modelinde Bazı Hemostatik Parametreler Üzerine Egzersizin Etkileri" isimli doktora tez çalışmasında, bilgi birikimini, tecrübesini, desteğini esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve danışmanım sayın Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ'e, çalışmalarım boyunca desteklerini, yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ercan KESKİN'e, laboratuvar çalışmalarının her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Durmuş HATİPOĞLU'na, projenin gerçekleşmesinde mali destek sağlayan Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne, her anımda yanımda olan, desteklerini her an hissettiğim çok kıymetli anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR iii
SUMMARY vii
1. GİRİŞ 1
1.1. Diabetes Mellitus (DM) 4
1.1.1. Tanım 4
1.1.2. Tarihçe 4
1.1.3. Sınıflandırma 5
1.1.4. Diabetes Mellitus Belirtileri ve Tanı Kriterleri 8
1.2. Pankreas ve Fonksiyonları 9
1.2.1. İnsülin 10
1.2.2. İnsülinin Kimyasal Yapısı ve Sentezi 10
1.2.3. İnsülin Sekresyonunun Regülasyonu 12
1.3. Karaciğer 15
1.4. Hemostatik Sistem 16
1.4.1. Vasküler Faz (Vazokonstriksiyon) 17
1.4.2. Trombosit (Platelet) Tıkacının Oluşumu 18
1.4.3. Pıhtılaşma (Koagülasyon) Fazı 19
1.4.4. Fibrinolitik Sistem 25
1.5. Egzersiz 27
1.5.1. Aerobik Egzersiz 27
1.5.2. Anaerobik Egzersiz 28
1.6. Diyabet, Egzersiz ve Hemostatik Sistem 29
2. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3. BULGULAR 35
4. TARTIŞMA 40
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 48
6. KAYNAKLAR 49
7. EKLER 62
EK-A: Etik Kurul Kararı 62
EK-B: Turnitin Raporu 63
8. ÖZGEÇMİŞ 64

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

ADP : Adenozin difosfat

aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ATP : Adenozin trifosfat

ATIII : Antitrombin III

α : Alfa

β : Beta

Ca^{2+} : Kalsiyum

cAMP : Siklik adenozin monofostat

CP : Kreatin fosfat

DNA : Deoksiribo nükleik asit

DM : Diabetes Mellitus

δ : Delta

ECM : Hücre dışı matrisleri

eNOS : Endotelyal nitrik oksit sentaz

ER : Endoplazmik Retikulum

ET-1 : Endotelin-1

F : Faktör

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FDP : Fibrin bozunma ürünü

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

GLUT : Glikoz taşıyıcı protein

GP : Glikoprotein

HMWK : Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen

IGT : Bozulmuş Glikoz Toleransı

K^+ : Potasyum

MAPK : Mitojenle aktive olan protein kinaz

mRNA : Haberci ribonükloid asit

µm : Mikrometre

NADH : Nikotinamin Adenin Dinükleotid Dehidrogenaz

NDDG : Ulusal Diyabet Veri Grubu

NO : Nitrik oksit

OGTT : Oral Glikoz Tolerans Testi

PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PGI_2 : Prostasiklin

PI3K : Fosfatidilinositol 3-kinaz

PK : Plazma kallikrein

PT : Protrombin zamanı

RNA : Ribonükloid asit

STZ : Streptozotosin

TAT : Trombin-antitrombin kompleksi

TF : Doku faktörü

t-PA : Doku plazminojen aktivatörü

TFPI : Doku faktör yolu inhibitörü

TxA_2 : Tromboksan A_2

VO_2max : Maksimal oksijen kullanımı

vWF : von Willebrand Faktör

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ratlarda Streptozotosin (STZ) ile İndüklenen Deneysel Diyabet Modelinde Bazı Hemostatik Parametreler Üzerine Egzersizin Etkileri

Canan CEYLAN

Fizyoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2022

Bu araştırmada streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda düzenli egzersiz uygulamasının bazı hemostatik parametreler üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada, 36 adet yetişkin, sağlıklı ve canlı ağırlıkları birbirine yakın Wistar Albino rat kullanıldı. Deneme başlamadan önce ratlar Kontrol (K), Diyabet (D), Egzersiz (E) ve Egzersiz+ Diyabet (ED) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Bütün gruplar deneme boyunca standart sıçan yemi ile beslendi. D ve ED gruplarına 60 mg/kg STZ intraperitoneal enjeksiyon ile tek doz olarak uygulandı. E ve DE gruplarına 4 hafta boyunca koşu bandında 20 m/dak hızda günlük 45 dak. egzersiz yaptırıldı.

Deneme sonunda deneklerden elde edilen verilerde D ve ED grubundaki insülin değerlerinin kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Ancak ED grubundaki insülin düzeyin her ne kadar K ve E gruplarına göre düşük olsada D grubundaki verilere göre belirgin olarak yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). D grubunda serum fibrinojen, D-Dimer, PAI-1, Faktör VIII, t-PA ve TAT düzeyleri K grubuna göre belirgin bir artış gösterdiği gözlendi ($p<0.05$). Buna karşın K grubuna kıyasla D grubunda PT düzeyinde anlamlı düzeyde düşük ($p<0.05$), ATIII ve aPTT düzeylerinde ise rakamsal olarak azalma ($p>0.05$) tespit edildi. Ayrıca K grubuna kıyasla Faktör VIII ve TAT düzeyleri sadece egzersiz uygulanan ratlarda (E grubu) belirgin olarak yüksekti ($p<0.05$). E grubunda diğer parametreler ise (fibrinojen, D-Dimer, PAI-1, t-PA, ATIII, aPTT, PT) K grubundan elde edilen veriler ile benzer olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Ayrıca egzersizin koruyucu etkinliğini belirlemek için oluşturulan ED grubunda serum PAI-1 ve Faktör VIII düzeylerinin D grubuna kıyasla önemli oranda azaldığı belirlendi ($p<0.05$). ED gruplarından elde edilen söz konusu parametrelere ait değerlerin E grubuna göre insülin ve PT değerleri dışında, K grubunda ise PAI-1, Faktör VIII ve PT dışında K ve E gruplarına yaklaşma eğiliminde veya benzer olduğu gözlendi.

Sonuç olarak, bu çalışmada deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda alternatif bir tedavi metodu olarak düşünülen egzersizin; insulin ve bazı hemostatik parametre (D-dimer, PAI-1, Faktör VIII, t-PA, TAT, ATIII, aPTT, PT ve fibrinojen) düzeyleri üzerine diyabetik sıçanlarda olumlu etkisinin olmasının yanı sıra E grubundaki sıçanlarda olumsuz etki oluşturmaması bakımından dikkate değer bir yöntem olduğu gözlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Diabetes Mellitus; Egzersiz, Hemostaz, İnsülin, Koagülasyon.

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELCUK UNİVERSİTY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effects of Exercise on Some Haemostatic Parameters in Experimental Diabetes Model induced by Streptozotosin (STZ) in Rats

Canan CEYLAN

Department of Physıology

PhD THESİS / KONYA-2022

In this study, it was aimed to determine the effects of regular exercise on some hemostatic parameters in rats with experimental diabetes mellitus with streptozotocin (STZ).

In the study, 36 adult healthy Wistar Albino rats with similar live weights were used. Before the start of the experiment, the rats were divided into 4 groups as Control (C), Diabetes (D), Exercise (M), and Exercise+Diabetes (ED). All groups were fed with standard rat chow throughout the experiment. In the D and ED groups, 60 mg/kg STZ was administered as a single dose by intraperitoneal injection. E and ED groups were given 45 minutes of daily exercise at 20 m/min on the treadmill for 4 weeks.

In the data obtained from the subjects at the end of the experiment, it was determined that the insulin values in the D and ED groups were significantly lower than the control groups ($p<0.05$). However, although the insulin level in the ED group was lower than the C and E groups, it was found to be significantly higher than the data in the D group ($p<0.05$). It was observed that serum fibrinogen, D-Dimer, PAI-1, Factor VIII, t-PA and TAT levels in group D showed a significant increase compared to group C ($p<0.05$). On the other hand, PT levels were significantly lower ($p<0.05$) and ATIII and aPTT levels were numerically decreased ($p>0.05$) in D group compared to C group. In addition, Factor VIII and TAT levels were significantly higher in rats that were only exercised (group E) compared to group C ($p<0.05$). In group E, other parameters (fibrinogen, D-Dimer, PAI-1, t-PA, ATIII, aPTT, PT) were found to be similar to the data obtained from group C ($p>0.05$). In addition, serum PAI-1 and Factor VIII levels were found to be significantly decreased in the ED group, which was created to determine the protective effectiveness of exercise, compared to group D ($p<0.05$). It was observed that the values of the mentioned parameters obtained from the ED groups, except for insulin and PT values in the E group, tended to approach or were similar to the C and E groups, except for PAI-1, Factor VIII and PT in the C group.

As a result, exercise, which is considered as an alternative treatment method in experimental diabetes-induced rats in this study; In addition to having a positive effect on insulin and some hemostatic parameter (D-dimer, PAI-1, Factor VIII, t-PA, TAT, ATIII, aPTT, PT and fibrinogen) levels in diabetic rats, it was notable in that it did not have a negative effect on rats in group E. method is observed.

Keywords: Diabetes Mellitus; Exercise, Hemostasis, Insulin, Coagulation.

1.GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM, Diyabet); karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak dokuların insüline karşı duyarlılığının azalmasından, insülin sekresyonunun yetersizliğinden veya aşırı glukagon sekresyonundan kaynaklanan, kronik hiperglisemi ile karakterize ve organizma üzerinde bir dizi fizyolojik fonksiyon bozukluğuna yol açan metabolik, endokrin bir hastalıktır (Blair 2016, Achila ve ark 2020). Diyabetin klinik bulguları arasında; poliüri, glikozüri, polidipsi, polifaji, ketozis, asidozis, dehidrasyon ve kilo kaybı yer almaktadır. Akut ve kronik komplikasyonlarla ilişkili olarak retinopati, nefropati, nöropati, hipertansiyon, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi mikro ve makrovasküler hasara yol açarak önemli düzeyde morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (Cade 2008, Uygur ve Yavuz 2017).

Günümüzde modern yaşam koşullarından dolayı diyabet, küresel, ulusal ve bölgesel düzeyde prevelansı gün geçtikçe artan en önemli sağlık problemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 atlasına göre, dünya çapında 20-79 yaş arası 573 milyon diyabet hastası olduğu ve bu sayının 2030'da 643 milyona ulaşması tahmin edilmektedir. Yine IDF 2021 verilerine göre, Avrupa bölgesi'ndeki ülkeler arasında Türkiye 20-79 yaş aralığında, %14,5 diyabet prevelansı ile ilk sırada yer almaktadır (IDF 2021).

Hemostaz, damar hasarı sonucu oluşan aşırı kanamayı engellemeye yönelik fizyolojik bir savunma mekanizması olarak işlev görmektedir. Ayrıca kanamanın durmasını, kanın damar içinde tutulmasını, hasarlı kan damarlarını kapatmasını sağlamasının yanı sıra vasküler bütünlüğü koruyarak aşırı pıhtı oluşumunu önleyen ve kan akışkanlığını yeniden kazandıran sistemler bütünü olarak tanımlanmaktadır (Roberts ve ark 2004, Schenone ve ark 2004). Hemostatik sistem, kan koagülasyon ve fibrinolitik kaskadlar arasında dinamik bir denge ile korunmaktadır. Bu dengenin bozulması, ateroskleroz ve pıhtı oluşumuna neden olarak miyokard infarktüsü, vasküler iskemi ile tromboembolizme yol açmaktadır (Mavrovounıotıs 2012).

Diyabet gelişimi ile oluşan komplikasyonlardan birisi de hemostatik sistem bozukluğudur (Beckman ve ark 2002). Bu bozukluk, artan kan koagülasyon

kaskadları, anormal trombosit fonksiyonu ve değişen fibrinolitik sistem ile ilişkilidir (Fattah ve ark 2003). Pıhtılaşma faktörlerindeki artış ve fibrinolitik sistemde bozulmalara bağlı aterotrombotik olaylar ve venöz tromboembolizm riskinin artması hiperkoagülabilite durumu ile sonuçlanmaktadır (Carr 2001, Petrauskiene ve ark 2005, Jax ve ark 2009, Lemkes ve ark 2010). Bu nedenle diyabetik bireylerde koagülasyon proteinlerinin konsantrasyonunda ve aktivasyonunda meydana gelen değişiklikler, trombin oluşumunda ve fibrin pıhtılarının moleküler yapısında bozulmalara neden olmaktadır (Sobczak ve Stewart 2019). Ayrıca trombositlerin hiperreaktif olması, protrombotik faktörlerin aktivasyonunun artması ve fibrinolizin azalması ile sonuçlanmakta ve böylece tromboz riskinin artmasına yol açmaktadır (Alzahrani ve Ajjan 2010, Picard ve ark 2017).

Egzersiz, fiziksel kapasite ve uygunluğu artırmak amacıyla uygulanan planlı, düzenli ve tekrarlı bedensel hareketlerdir. Düzenli egzersiz, abdominal yağlanmayı azaltması, vücut ağırlığı kontrolünü sağlaması, kas kuvveti, dayanıklılığı ve esnekliğini geliştirmesi kemik mineral yoğunluğunu artırması gibi birçok fizyolojik adaptasyonu sağlamasının yanı sıra psikolojik ve bilişsel yönden de sağlığı olumlu etkilemektedir (Lee ve ark 2012). Düzenli egzersiz programları obezite, diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom ile ilişkili birçok kardiyovasküler risk faktörünün azaltılmasına yardımcı olmaktadır (Agarwal 2012, Mavrovounıotıs 2012).

Diyabet ve diyabet ile gelişen komplikasyonların kontrol edilmesinde, riskinin azaltılmasında ve tedavi edilmesinde düzenli egzersiz en etkili yöntemlerden birisidir. Kas glikojeni ve kan glikozu, iskelet kasları için başlıca enerji kaynağıdır (Peinado ve ark 2013). Glikoz, insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan şekilde iki farklı yoldan iskelet kasına alınmaktadır. İskelet kaslarının insüline bağımlı regülasyonu tip 2 DM'de bozulmaktadır. Tip 2 DM'de mitokondriyal disfonksiyon ve azalmış biyogenez GLUT4 proteininin ekspresyonunda azalmaya neden olmaktadır (Röckl ve ark 2008, Stanford ve Goodyear 2014, Dos Santos ve ark 2015, Yang ve ark 2019). Bu nedenle düzenli egzersiz, glikozun hücre içine alınımını ve insülin sinyalizasyonunu güçlendirerek insülin duyarlılığını artırmasının yanı sıra fibrinolitik ve endotel fonksiyonunu geliştirmesi açısından, hem metabolik hem de

kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmada tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Khalil ve ark 2015).

Egzersiz, hemostatik sistemin iki ana bileşeni olan kan koagülasyon ve fibrinolitik kaskadlarda modifikasyona neden olmaktadır (Smith 2003, Onyema Eledo 2017). Yapılan çalışmalarda, yüksek şiddetli egzersizin daha fazla trombotik risk faktörlerini artırma eğiliminde olduğu, ancak orta şiddette uygulanan egzersiz rejiminin hiperkoagülabilite olmadan fibrinolitik sistemi aktive ettiği bildirilmektedir (El-Sayed ve ark 2004, Posthuma ve ark 2015).

Küresel bir sorun haline gelen diyabette, vasküler komplikasyonlar ile bozulmuş hemostatik denge söz konusudur. Yukarıdaki bilgiler dikkate alınarak bu çalışmada "Ratlarda streptozotosin (STZ) ile indüklenen deneysel diyabet modelinde bazı hemostatik parametreler üzerine egzersizin etkileri"'nin belirlenmesi amaçlanmıştır**.**

1.1. Diabetes Mellitus (DM)

1.1.1. Tanım

Pankreasın Langerhans adacıklarında yer alan özelleşmiş β hücrelerinin işlev bozukluğu, halk sağlığını önemli düzeyde tehdit eden diabetes mellitusa neden olmaktadır. Diyabeti oluşturan tüm defektlerin ortak paydası insülin hormonunun eksikliğidir. Organizmanın insülin hormonunu etkin bir şekilde kullanamaması, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında birtakım bozulmalara yol açmaktadır. Bu nedenle DM, vücudun yetersiz insülin sekresyonu ve/veya insülin direnci sonucu yüksek kan glikoz düzeyi (hiperglisemi) ile karakterizedir (Guthrie ve Guthrie 2004, Bereda 2022).

1.1.2. Tarihçe

Antik çağlardan günümüze kadar DM, tedavi edilemez ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Milattan önce (M.Ö.) 1500 yıllarında Mısır papirüslerinde, çok su içme ve sık idrara çıkma ile seyreden bir hastalığın varlığından bahsedilmektedir. M.Ö. 5. yüzyılda Hintli cerrah Sushruta, Samhita isimli eserinde bal benzeri idrar (madhumeha) terimini kullanarak diyabeti tanımlarken sadece idrarın tadını değil aynı zamanda idrarın yapışkanlığından dolayı karınca ve sinekleri cezbettiğinden de bahsetmektedir (Karamanou ve ark 2016).

Günümüzde literatürde kullanılan ‟Diabetes Mellitus″ ibaresi, Yunanca "akıp gitmek" anlamına gelen diabetes ile "bal kadar tatlı" anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Diyabetes kelimesi ilk kez milattan sonra (M.S.) 2. yüzyılda Kapodakyalı Aretaeus tarafından kullanılmış olup, hastalığın belirtileri arasında fazla su içme, sık idrara çıkma ve kilo kaybı bildirilmektedir. İbn-i Sina M.S. 1000'li yıllarda, şeker hastalığının kalıtsal özelliklerini, vasküler komplikasyonlarını ve idrarın bal tadında olduğunu belirtmektedir. 1889 yılında Minkowski, yaptığı deneysel çalışmada pankreatektomi gerçekleştirilen bir köpekte diyabet gelişimi akabinde hastalığın pankreas ile olan ilişkisini ortaya atmıştır. 19. yüzyılda Fransız fizyolog Claude Bernard'ın kan şekerinin karaciğerde glikojen olarak depo edildiğini keşfetmesi, şeker hastalığı ile ilgili oldukça önemli gelişme olarak kaydedilmiştir. 1921 yılında Toronto hastanesinde Banting ve Best'in insülini

bulmalarıyla diyabet tarihinde önemli bir dönem başlamıştır (Ahmed 2002, Rosendeld 2002, Lakhtakia 2013).

1.1.3. Sınıflandırma

DM Uzman Komitesi 1965 yılında, diyabet sınıflandırması üzerine ilk Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporunu yayınlayarak diyabeti, başlangıç yaşına ve insülin ihtiyacına göre kategorize etmiştir. Daha sonra uzun çalışmalar sonucu Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG), 1980'de WHO tarafından rezive edilen ikinci bir rapor yayınlamış ve glikoz intoleransı sınıflandırmasını formüle etmiştir. Yine 1980'de Uzman Komitesi, tip 1 veya insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) ve tip 2 veya insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) olmak üzere iki ana sınıf önermiştir. 1985 yılında Çalışma Grubu Raporu'nda tip 1 ve tip 2 terimleri çıkarılarak IDDM ve NIDDM sınıfları kullanılmaya başlanılmış ve malnütrisyon ile ilişkili diabetes mellitus (MRDM) adı altında farklı bir sınıflama yapılmıştır. Ayrıca WHO'nun her iki raporunda da gestasyonel DM (GDM) ve bozulmuş glikoz toleransı (IGT) grupları yer almıştır. 1985 sınıflandırması, uluslararası kabul edilerek tıp alanında yaygın olarak kullanılmıştır (WHO 1965, 1999).

Günümüzde kabul edilen en son sınıflandırma ise 2021 yılında American Diabetes Association (Amerika Diyabet Derneği, ADA) tarafından kategorize edilen etiyolojik sınıflandırmadır (ADA 2021). ADA'nın kılavuzuna göre diyabet 4 kategoriye ayrılmıştır:

1. Tip 1 DM (β-hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği ile karakterize diyabet)

- İmmun aracılı diyabet
- İdiyopatik diyabet

2. Tip 2 DM (insülin direnci ve insülin sekresyonu eksikliği ile karakterize diyabet)

3. Gestasyonel DM (gebelikte ortaya çıkan glikoz intoleransı ile karakterize diyabet)

4. Diğer spesifik DM tipleri: genetik β-hücre eksikliği, genetik insülin eksikliği, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis, pankreatit vb.), endokrinopatiler (Cushing sendromu, akromegali vb.), ilaç ve kimyasal kaynaklı ajanlar (antiviral

ilaçlar, β-adrenerjik agonistler, AIDS tedavisinde veya organ transplantasyonundan sonra kullanılan ilaçlar vb.)

Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreastan salınan insülin hormonunun eksikliği ve/veya yokluğuna bağlı ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Juvenil diyabet olarak da adlandırılan tip 1 DM, hem dünyada hem de ülkemizde bölgesel farklılıklar gösterse de 4-6 yaş arası çocuklar ile 10-14 yaş arası ergenlerde prevelans artmaktadır (Insel ve ark 2015, Bilir ve ark 2021).

Tip 1 DM, immun sistemin T hücreleri tarafından pankreas β hücrelerinin yıkımı ile oluşan bir hastalıktır (Burrack ve ark 2017). Hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz tip 1 DM'nin akut komplikasyonları iken retinopati, nefropati ve nöropati kronik komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Tip 1 DM, çocuklarda ve genç erginlerde en sık görülen diyabet tipidir ve tüm diyabet olgularının %5-10'unu oluşturmaktadır (Paschou ve ark 2018, Wherrett ve ark 2018). IDF 2021 verilerine göre, her yıl artan insidansı ile dünya çapında 20 yaşından küçük yaklaşık 1 milyon 211 çocuk ve ergenin tip 1 diyabetli olduğu tahmin edilmektedir (IDF 2021).

İmmun aracılı ve idiyopatik diyabet olmak üzere tip 1 DM'nin iki alt sınıfı bulunmaktadır; hastalığın %90'ını otoimmun aracılı tip 1A, %10'unu ise idiyopatik tip 1B oluşturmaktadır (ADA 2015).

Tip 1 diyabet, genetik ve çevresel etkenler ile pankreasın β hücrelerinin hücresel aracılı otoimmun yıkımından kaynaklanmakta, T-hücrelerinin anormal aktivasyonu sonucu insüliteye ve β hücrelerine karşı antikor üretimine neden olmaktadır. Bunun sonucunda pankreas adacık hücrelerinde oluşan yıkım doğrultusunda insülin sekresyonu iki mekanizmaya bağlı olarak azalmaktadır. Bunlardan ilki pankreasın β hücrelerinin zedelenmesi, ikincisi ise sitokinlerin pankreasın β hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmalarıdır (Haller ve ark 2005, Winter ve Schatz 2011, Kocabaş ve ark 2013).

Kalıtsal özellik gösteren idiyopatik tip 1 diyabetin belirli bir etiyolojisi olmamasına rağmen insülinopeni ve diyabetik ketoasidoza yatkınlığı söz konusudur (ADA 2017).

Tip 2 Diabetes Mellitus

İnsüline bağımlı olmayan, yetişkinlerde görülme sıklığı fazla olan ve en yaygın metabolizma hastalığı olan diyabet tipidir. Tip 2 diyabet, pankreatik β hücreleri tarafından insülin sekreyonunun azalması ve insüline duyarlı olan dokuların insüline yanıt verememesi ile karakterize temel iki faktörün kombinasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Tüm diyabetik vakaların %90'ından fazlasını tip 2 diyabet oluşturmakta ve genellikle 40 yaş üstü erişkin bireylerde görülmektedir. Tip 2 diyabetiklerin %80'inden fazlası obezdir ve hastalığın kalıtsal özellik sergilediği bildirilmektedir (Yalın ve ark 2011, Roden ve Shulman 2019, Sunday ve ark 2022).

Tip 2 diyabetin patofizyolojik özellikleri arasında, pankreatik β hücreleri tarafından azalan insülin sekresyonu, artan hepatik glikoz üretimi, azalan periferik glikoz alımı sonucu oluşan insülin direnci yer almaktadır (Lin ve Sun 2010). İnsülin direnci, başta karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi hedef dokuların insülin stimülasyonuna karşı bozulmuş yanıt olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci, glikoz atılımını bozarak β hücrelerinde insülin üretiminde bir artışa ve hiperinsülinemiye neden olur. İnsülin direncinin metabolik sonuçları, hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, viseral yağlanma, hiperürisemi, yüksek inflamatuvar belirteçler ile endotel disfonksiyon ve protrombotik durumlardır (Brown ve ark 2019, Deacon 2019, Seong ve ark 2019).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel diyabet, ilk kez gebelik süresinde fark edilen glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel diyabetli kadınlarda sonraki yıllarda tip 2 diyabet gelişme riski %30-40 arasındadır (Gogas ve ark 2009).

Gebeliğin birinci trimesterinde (0-13 hafta) östrojen ve progesteron hormonlarının kandaki konsantrasyonlarının artması β hücrelerinde hipergenezisi uyarmaktadır. Uyarılma sonucu insülin sekresyonunun artışına bağlı olarak hipoglisemi gelişmektedir. İkinci trimesterinde (20-30 hafta) ise artan plesental laktojenin salgılanması sonucu insüline karşı duyarlılık oluşmaktadır. Maternal kanda aminoasit ve glikoz fetüse geçerek insülin dengesinin bozulmasına neden olmaktadır. Böylece pankreasın insülin ihtiyacını karşılayamaması ile gebelik diyabeti gelişmektedir (İlgen ve Koçak 2019, Taşkın 2019).

Obezite, tip 2 diyabet, aile öyküsü, ileri yaşta gebelik, ölü doğum, glikozüri, hipertansiyon gibi faktörlerin, GDM gelişim riskini etkilediği bildirilmektedir (Karakurt ve ark 2009, Reece ve ark 2009, Zhang ve ark 2016).

Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri

Bu grupta yer alan diyabet türleri, tip 1 ve tip 2 diyabet ile ilişkisi olmayan, diğerlerine kıyasla daha az rastlanılan ve daha önceden sekonder diyabet olarak adlandırılan diyabet tiplerini kapsamaktadır (Olgun ve ark 2014). Bunların, genetik β-hücre yetersizliği, genetik insülin eksikliği, pankreatit, neoplazi, kistik fibrozis gibi egzokrin pankreas hastalıkları, akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma gibi endokrinopatiler, β-adrejenerjik agonistler, nikotinik asit, tiazidler gibi ilaçlar ile kimyasallar, konjenital rubella, sitomegalovirüs gibi enfeksiyonlar, Stiff-man sendromu, anti-insülin reseptör antikorları gibi immun aracılı diyabetin formları ve Down sendromu, Klinefelter sendromu, Prader-Willi sendromu gibi genetik sendromlara bağlı olarak oluşabildiği bildirilmektedir (Atmaca 2012).

1.1.4. Diabetes Mellitus Belirtileri

Diabetes Mellitusta gözlemlenen belirtiler aşağıda sunulmuştur:

1. Hiperglisemi: Glikozun kas doku, adipoz doku ve karaciğere yeterince alınamadığı ve kullanılamadığı için kanda birikmesi sonucu kan glikoz düzeyinin yükselmesidir.

2. Glikozüri: Kan glikoz düzeyi yükseldiğinde böbrek tübüllerinden süzülen ve idrara geçen glikoz miktarı artar ve idrarla glikoz atılımı gerçekleşir.

3. Poliüri: İdrara geçen glikoz ozmotik basıncın artmasına, suyun tutulmasına ve idrarla bol su çıkarılmasına neden olur.

4. Polidipsi: Vücuttaki su ve diğer metabolitlerin kaybına bağlı olarak dehidrasyon şekillenir ve hem kandaki ozmotik basınç artışına hem de idrarla kaybedilen suyu karşılamak için fazla su içilir.

5. Polifaji: Kandaki glikozun hücre içine alınması için yeterli miktarda insülin bulunmamasından dolayı kaslar ve organlarda enerji açığı meydana gelir. Bu durum açlığı tetikler.

6. Ketozis: Hücre içerisine alınamayan glikoz sonucu hücreler enerjilerini yağdan sağlamaya çalışırlar. Yağ asidi oksidasyonunun artınca asetil-CoA oluşumu da artar, ancak hücreler bunun tamamını kullanamaz. Asetil-CoA'nın fazlası asetoasetik asite ve keton cisimlerine dönüşerek ketozis meydana gelir.

7. Asidozis: Keton cisimleri arasında yer alan asetoasetik asit ve hidroksibütirik asitlerin kana girmesi ve asitlerin serbest bıraktığı H iyonları, asidoza neden olur.

8. Bulanık görme: Kandaki glikoz seviyesinin çok yüksek olması, vücudun diğer dokularında olduğu gibi, göz merceğinde de su kaybı şekillenebilir. Bu nedenle, bakılan objelere odaklanılması güçleşir ve bulanık görme meydana gelir.

9. Vücuttaki yaraların geç iyileşmesi, kuru ve kaşıntılı cilt, sık geçirilen enfeksiyonlar, cinsel sorunlar, ellerde ve ayaklarda karıncalanma, ağız çevresinde uyuşma.

10. Kilo kaybı

11. Yorgunluk (Yilmaz 1999, Noyan 2011).

1.1.5. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabetli bireylerin hastalığın başlangıcından itibaren sürecin kontrol altına alınması için uygulanan tarama, teşhis ve sınıflandırmanın doğru bir şekilde belirlenmesi oldukça önemlidir (O'Callaghan 2017).

Diyabete özgü klinik belirtilerin ve bulguların yanı sıra günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glikoz değerinin ≥ 200mg/dL (11.1 mmol/L) olması, en az 8 saat kalori alınmaması halinde açlık plazma glikoz değerinin ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) olması ve 75 g glikoz yüklemesi ile 2. saat alınan oral glikoz tolerans testinin ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olmasının diyabetin tanısı için yeterli olduğu bildirilmektedir (ADA 2021).

1.2. Pankreas ve Fonksiyonları

Pankreas karın boşluğunun iç kısmında, midenin arkasında yer alan yassı, uzun ve yaprak biçiminde bir bezdir. Pankreas, egzokrin ve endokrin olarak iki bölümden oluşur. Egzokrin kısmını oluşturan acini bölümü, sindirim enzimlerinin

yapımında ve sekresyonunda görev alır. Pankreasın diğer bölümü ise Langerhans adacıkları denilen endokrin hücrelerden oluşmaktadır. Organizmanın glikoz metabolizmasında önemli rolü bulunan Langerhans adacıkları, insülinin ve glukagonun salınmasından sorumludur (Yılmaz 1999, Noyan 2011).

Langerhans adacıklarında yer alan hücrelerin %50'sini insülin salgılayan β, %35-40'ını glukagon salgılayan α ve %10-15'ini somatostatin salgılayan δ hücreleri oluşturmaktadır (Cabrera ve ark 2006, Rorsman ve Braun 2013).

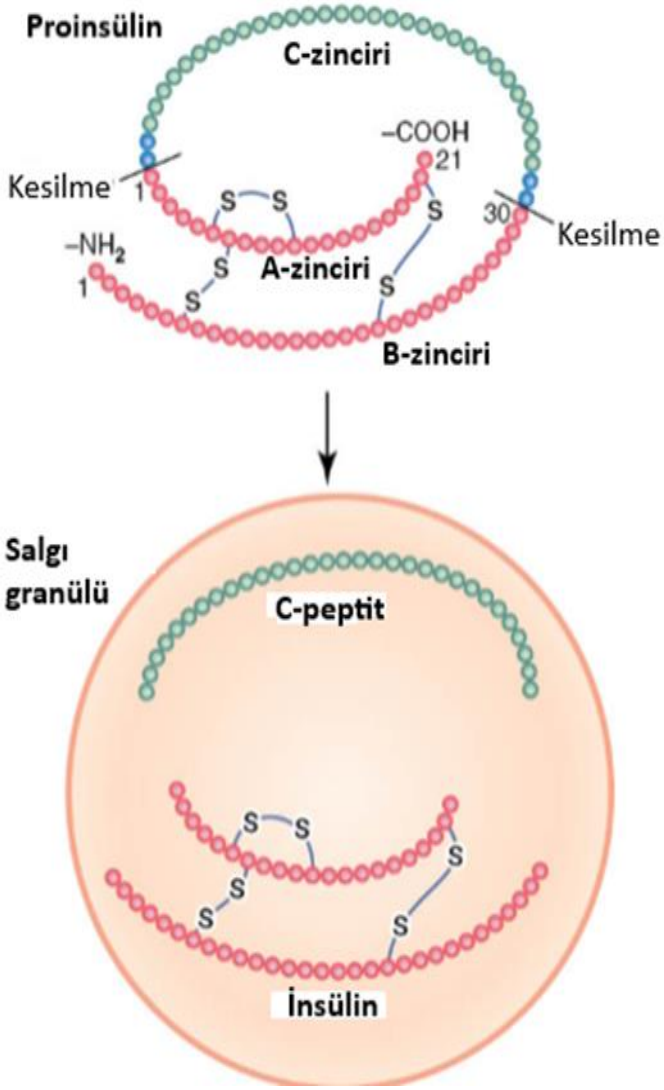
1.2.1. İnsülin

Banting ve Best 1921 yılında köpeklerin pankreasındaki Langerhans adacıklarını incelediler ve çalışmaları sonucu insülini izole ederek kan şekeri seviyesini düşürdüler. Protein yapısında olan bu hormona Latincede "iç ada" anlamına gelen "insula" sözcüğünden esinlenerek insülin adını verdiler. John Jacob Abel 1926 yılında insülinin kristalleşmesini sağladı. 1946 yılında Frederick Sanger ve Hans Tuppy insülinin disülfit bağları ile birbirine bağlı iki aminoasit zincirinden oluştuğunu keşfettiler. İlk insülin rekombinant olarak üretilmiş ve 1982 yılında insanlar üzerinde uygulanması için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S.A Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmıştır (Yilmaz 1999, Ünal ve ark 2012, Özçelik ve ark 2018).

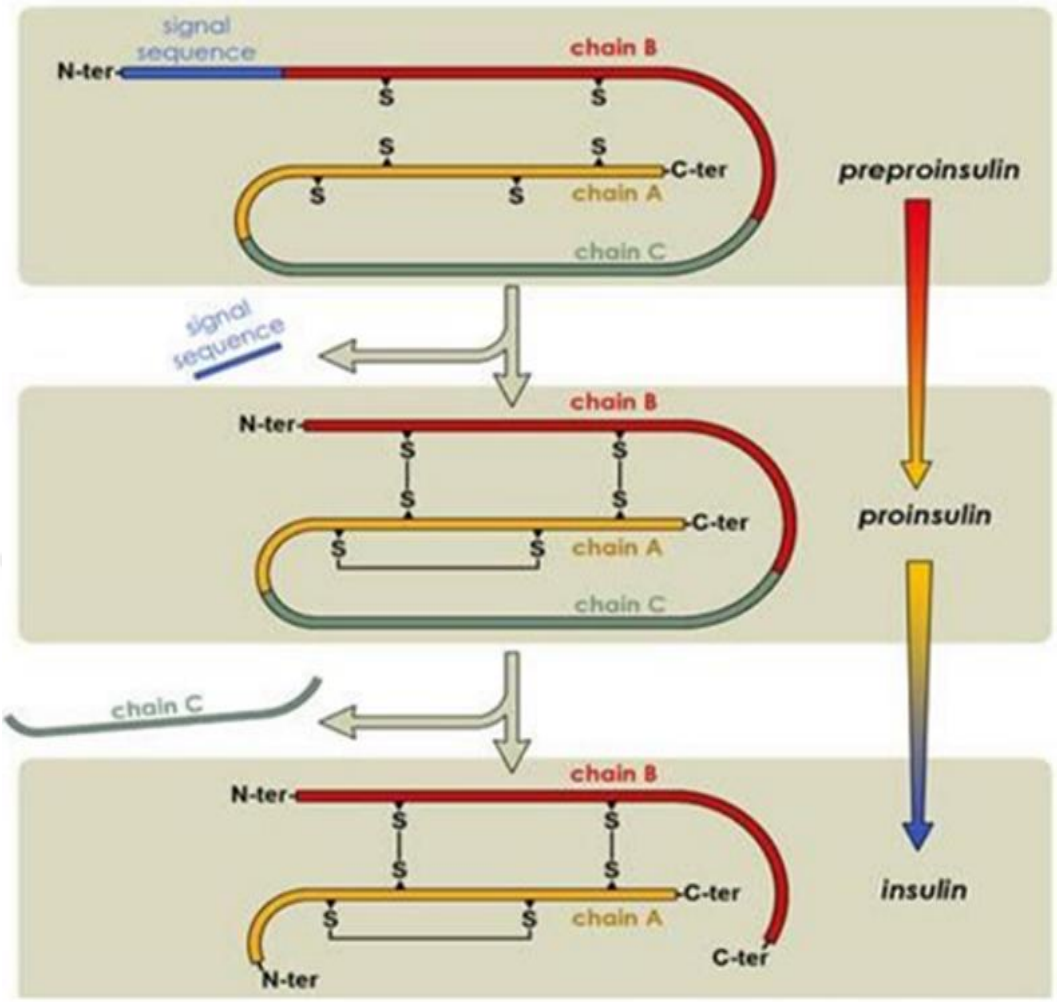
1.2.2. İnsülinin Kimyasal Yapısı ve Sentezi

İnsülin, glikoz homeostazının korunmasında ve sürdürülmesinde gerekli olan temel düzenleyici olarak görev almaktadır. Endoplazmik retikuluma (ER) tutunan ribozomların insülin RNA'sının translasyonu sonucu preproinsülin oluşur. İnsülinin inaktif formu olan preproinsülin, ER'de A, B ve C-peptit olmak üzere üç peptit zincirlerinden oluşan proinsüline dönüşür (Weiss ve ark 2015, Okamoto ve ark 2017). ER'de üretilen proinsülin, küçük kesecikler halinde Golgi aygıtına taşınır ve ortasında yer alan C-peptit zincirinin kesilmesi ile insülin üretilir. Golgi aygıtında oluşan insülin 6000 dalton molekül ağırlığında ve 51 aminositten oluşan polipeptit yapıda bir hormondur. Molekülünde disülfit bağları ile birbirine bağlanmış 21 aminoasit içeren A zinciri ve 30 aminoasit içeren B zincirinden oluşmaktadır (Yilmaz 1999, Irwin 2021). İnsülin ve C-peptid salgı granülleri içerisinde paketlenerek eşmolar oranında salgılanır. Kana salgılandığında dolaşımda hemen

hemen serbest halde dolaşan insülinin plazmadaki yarı ömrü 6 dakikadır. Hedef hücrelerindeki reseptörlerine bağlanan kısmı dışında kalan insülinin tamamının önemli bir bölümü başta karaciğer olmak üzere kas, böbrek ve diğer dokularda bulunan insülinaz enzimi ile yıkımlanır (Guyton ve Hall 2017).



Şekil 1.1. Proinsülin molekülünün yapısı (Guyton ve Hall 2017).



Şekil 1.2. İnsülin Oluşumu (Guyton ve Hall 2017).

1.2.3. İnsülin Sekresyonunun Regülasyonu

Pankreasın Langerhans adacıklarının β hücreleri tarafından salınan insülin, tüm dokulara glikozun taşınmasından sorumludur. Tüm dokulardaki hücrelere kolaylaştırılmış difüzyon aracılığı ile taşınarak kan glikoz düzeyini düşürür. Hücre zarında yer alan reseptörlerine doğrudan etki eder (Ünal ve ark 2012, Mathieu ve ark 2017).

İnsülin reseptörleri α ve β alt birimleri olmak üzere iki alt birimden oluşur. Hücre dışı α alt birimleri, insülin bağlayıcı etki gösterirlerken, transmembranöz olan β alt birimleri, tirozin kinaz aktivasyonunu sağlayarak glikoz taşıyıcıları aracılığıyla sitoplazmadan hücre yüzeyine geçmesine aracılık eder. Ayrıca bu glikoz taşıyıcıları

kandan hücreye glikoz taşınımını sağlaması ile kan glikoz seviyelerini düşürür (De Meyts 2008, Jaldin-Fincati ve ark 2017, Posner 2017).

GLUT olarak adlandırılan protein yapıda komponentler, glikozun hücre içine girişine izin veren ve enerji metabolizmasında kullanılan glikoz taşıyıcıları olarak görev yapmaktadırlar. Bunlar içerisinde yer alan GLUT-2, karaciğer ve kan arasında glikoz transferi için ana taşıyıcıdır. GLUT-4'ün aksine insüline ihtiyaç duymamaktadır. Kan glikoz konsanstrasyonları ile orantılı olan ve β hücre membranında bulunan GLUT-2 ile glikoz hücre içerisine alınır. Bu taşıyıcı ile glikoz, glikokinaz tarafından glikoz 6 fosfata dönüştürülerek glikoliz reaksiyonuna girer ve hücre içi ATP miktarı artar. ATP'nin artması ile hücre membranında lokalize olan ATP'ye duyarlı K^+ (potasyum) kanallarının kapanmasına neden olur. Hücre dışına çıkan K^+ miktarı azalır. K^+ kanallarının kapanması sonucu hücre membranını depolarize olarak hücre dışından içeriye Ca^{2+} (kalsiyum) iyonlarının geçişini sağlar. Hücre içine giren kalsiyum, insülin içeren veziküllerin ekzositozuna neden olur (Lehninger ve ark 2004, Kellett ve Brot-Laroche 2005).

1.2.4. İnsülinin Fonksiyonları

İnsülin, hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlayan bir hormondur. Metabolik enzimleri ve gen ekspresyonlarını regüle eder. Vücutta hemen hemen tüm hücrelerde insülin reseptörü bulunur ve bu nedenle bu hücreler insüline yanıt verir (Egan ve ark 2003). İnsülinin başlıca, iskelet kaslarında, insülinin glikoz alımını ve protein sentezini desteklediği; adipoz dokuda, insülinin glikoz ve yağ asidi alımını teşvik ettiği ve lipolizi inhibe ettiği; karaciğerde, insülinin glikoz kullanımını desteklediği, glikoz üretimini engellediği ve trigliserit sentezini desteklediği ve nöronlar üzerinde ise anoreksijenik peptidler ve lokomotor sinyalleri sağladığı bildirilmektedir. Ayrıca insülinin diğer hedef hücreleri arasında, makrofajlar, endotelyal hücreler ve insülin üreten pankreatik β hücreleri de bulunmaktadır (Gehart ve ark 2010).

İnsülinin karbonhidrat metabolizmasına etkisi; İnsülin glikoz üretimini baskılayarak glikoz düzeyini düşürür ya da diyet ile alınan karbonhidrat yüklemesi nedeniyle oluşan plazma glikozundaki artışı engeller. Fazla miktarda karbonhidrat içeren besinlerin alınmasından hemen sonra kana geçen glikoz hızla insülin

salgılanmasına neden olur. Alınan glikozun hücre içinde kullanılmasını artırarak %50'si enerjiye (glikoliz), %10'u glikojene (glikojenez), % 30-40'ı ise yağa çevrilir (lipogenez). İnsülin belirtilen bu yolların hepsini uyarırken, eksikliğinde ise bu yollar inhibe edilmektedir (Guyton ve Hall 2013, Barret ve ark 2014).

İnsülinin yağ metabolizması üzerine etkisi; İnsülin, adipoz dokuda lipolizi engelleyerek lipogenezi uyarır. Bu nedenle dolaşıma salınan yağ asitleri ve gliserol miktarını azaltır. Hücre içinde yağ asitleri ve gliserol birleşerek trigliserit şeklinde depolanır. İnsülin, dokularda glikoz tüketimini artırdığı için yağların tüketimi de kendiliğinden azalmaktadır (Yılmaz 1999, Noyan 2011, Guyton ve Hall 2013).

İnsülinin protein metabolizması üzerine etkisi; İnsülin tüm dokularda protein ve aminoasit alımını artırırarak anabolik etki göstermekle birlikte protein sentezini uyarır ve yıkımını baskılamaktadır. İnsülin, aminoasitlerin hücre içine girişini kolaylaştırmakta ve taşımada ilgili olan membran proteinlerinin sentezini hızlandırmaktadır. İnsülin uygulaması sonrasında aminoasitlerin protein yapısına katılmaları uyarılmaktadır. İnsülin DNA ve RNA sentezini artırır, mRNA çevirisini artırarak karaciğer ve kasta protein sentezini artırır. Çeşitli dokularda büyüme faktörlerini etkiler. Böylece hücre çoğalması, büyüme ve farklılaşmasının uyarılmasına neden olur. İnsülin sadece genel bir anabolik hormon değildir aynı zamanda kıkırdak ve kemik gibi dokularda makromoleküllerin sentezini de uyararak vücudun büyümesine doğrudan katkıda bulunur (Yılmaz 1999, Noyan 2011).

1.2.5. İnsülinin Yıkımı

İnsüline duyarlı tüm dokular, insülin alımında ve yıkımında görev alır. Karaciğer, böbrek ve iskelet kasları başta olmak üzere, adipoz doku, monositler, eritrositler ve granülositler ile plasentada insülin yıkımı gerçekleşmektedir. Vücuttaki insülin miktarının %50'si 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, Duckworth ve ark 1998).

1.3. Karaciğer

Karaciğer, vücutta metabolik (karbonhidrat, lipid, protein, hormon, bilirübin), hematolojik (fagositozis ve antijen tanıtımı, plazma proteinlerinin sentezi, pıhtılaşma faktörlerinin üretimi vb.), vitaminlerin depolanması (yağda eriyen vitaminler, Vit B12, demir, bakır, kalsiyum vb.), detoksifikasyon ve inaktivasyon (metabolik artık ürünler ve ilaçlar) ile sindirim ve ekskresyona (safra) ilişkin fonksiyonları olan önemli bir organdır (Ozougwu 2017). Metabolik fonksiyonları arasında; karbonhidrat (glikoneojenez, glikojenez, glikojenoliz), lipid (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).

Glikoz homeostazisinin düzenlenmesinde karaciğer kilit bir rol oynamaktadır. Karaciğer glikojenez yoluyla glikozun depolanmasını sağlarken, açlık durumunda hem glikojenoliz yoluyla glikojenden 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 baskılamaktadır (Levinthal ve Tavill 1999). Diyabetten kaynaklanan glikoz regülasyonundaki dengesizlik, doku hasarı ve organ yetmezliği ile karakterize olarak karaciğerde fazla glikojen birikimine, safra kesesi hastalığına, siroz ve/veya alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığına neden olabilmektedir (Levinthal ve Tavill 1999, Keembiyehetty ve ark 2006).

Hiperglisemi

Hiperglisemi, 8-12 saatlik açlık sonrasında kan glikoz düzeyinin %110 mg/dl'den fazla olması durumu olarak tanımlanmaktadır. DM, akut pankreatit, pankreas kanseri ve kisti, hipertroidi, Cushing sendromu, akromegali ve gigantizm gibi birçok hormonal bozukluklarla ilişkili olarak insülin sekresyonunun azaldığı durumlarda, gebelikte, karaciğer hastalıklarında ve cerrahi operasyonlar sonrasında

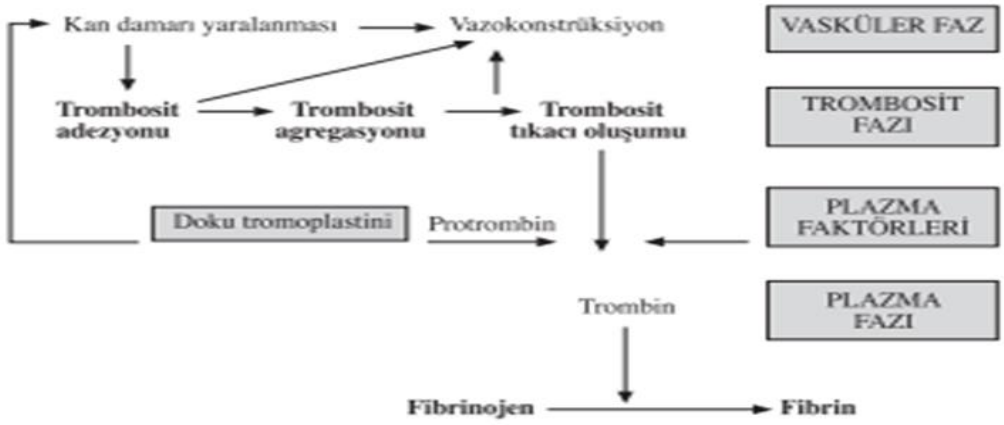
4-12 saatlik sürede hiperglisemi gözlenebileceği bildirilmektedir (Beers ve Berkow 2002, Altınışık 2010).

Hipoglisemi

Hipoglisemi, kan glikoz düzeyinin 50 mg/dl değerinin altında olması durumu 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 (Guettier ve Gorden 2006, Altınışık 2010).

1.4. Hemostatik Sistem

Hemostaz, hemorajinin durdurulmasını, kanın damar içinde sıvı halde kalmasına ve pıhtı oluşumu ile kan kaybını önlemeye yönelik hücresel ve biyokimyasal olayların kombinasyonundan oluşmaktadır Vasküler bütünlüğün bozulması ile gelişen hemostatik yanıt, vasküler elemanlar, trombositler ve plazma proteinleri tarafından kompleks bir şekilde düzenlenmektedir. Bu yanıtın ortaya çıkma şekline göre, kontrollü bir hemostaz gerçekleşebileceği gibi kanama ve trombüs oluşumu da gelişebilmektedir (Yenicesu ve Gürgey 2000, Bell ve Rodak 2002, Atalan 2013).



Şekil 1.3. Hemostaz Mekanizması (Tutar ve ark 2000).

Doku ve kan damarı hasarına yanıt olarak kanamanın durdurulmasında dört olgu eşzamanlı olarak devreye girer;

1. Vazokonstriksiyon (Damarın daralması)

2. Trombosit tıkacının oluşumu

3. Koagülasyon kaskadının aktivasyonu

4. Fibrin oluşumu (LaPelusa ve Dave 2019).

Patolojik kanama patogenezinde hemostaz, primer (birincil) ve sekonder (ikincil) olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer hemostaz, damar duvarı hasarı sonucu ani tıkaç oluşumunu sağlamak için vazokonstriksiyon ile trombositlerin adezyon, aktivasyon, sekresyon ve agregasyonunu kapsamaktadır. Sekonder hemostaz ise, pıhtılaşma süreçleri ile fibrin oluşumunu sağlamaktadır. Fibrinolizis ise doku hasarının onarılmasından sonra fibrin tıkacının plazmin enzimi ile çözülmesi evresidir (Ceasarman-Maus ve Hajjar 2005, Hiller 2007, Revel-Vilk ve ark 2013).

1.4.1. Vasküler Faz (Vazokonstriksiyon)

Doku hasarı oluştuktan hemen sonra travmanın damar üzerindeki etkisi ile kan kaybını azaltmaya yönelik damar duvarındaki düz kaslar kasılır. Bu kasılma, lokal miyojenik spazm, hasarlı dokular ile trombositlerden kaynaklanan hümoral faktörler ve nörojenik refleksler ile sağlanır. Sinirsel refleksler, zedelenen damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı veya duyusal uyaranlar ile başlatılır. Sinirsel refleksler yanında vazokonstriksiyonun büyük bir kısmı damar duvarının doğrudan zedelenmesi sonucu tetiklenen lokal miyojenik kasılma ile gerçekleşir. Aktive trombositlerin sorumlu olduğu serotonin ve tromboksan A_2 (TxA_2) vazokonstriksiyonu daha da arttırır (Guyton 2013, Revel-Vilk ve ark 2013). Aynı zamanda kan pulcukları hasarlanan damar kısmından endotel altı dokuya çıkar ve damar duvarının şişmesine ve damar lümenini daraltarak kanamanın durmasına neden olur. Bu esnada kan, hücrelerarasına sızar ve hücrelerarası basıncını artırarak damarın daralması sağlar ve böylece kan akımı yavaşlayarak damar dışına çıkışı azalır (Yılmaz 2000).

1.4.2. Trombosit (Platelet) Tıkacının Oluşumu

Trombositler, 2-4 μm çapında, ortalama 7-10 günlük bir ömre sahip olan ve kemik iliğinde megakaryositlerden oluşan küçük diskoid hücrelerdir. Damar yaralanmasına yanıt olarak tıkaç oluşumunda trombositler görev almakta ve bunu dört ana işlevde gerçekleştirmektedirler. Bunlar, trombositlerin adezyonu, aktivasyonu, sekresyonu ve agregasyonudur (Eyre ve Gamlin 2010, Zaidi ve Green 2019).

Trombositler, hasarlı endotelyuma veya maruz kalan subendotelyal bileşenlere adeze olur. Bu adezif yanıt, spesifik trombosit membran glikoproteinlerine (GP) bağlanan damar duvarından türetilmiş ligandlar aracılığıyla sağlanır (Eyre ve Gamlin 2010). Doku hasarına yanıt olarak, von Willebrand Faktör (vWF), hem subendotelyal yüzeyde açığa çıkan kollajene, hem de trombosit yüzeyindeki GPIb reseptörüne bağlanabilen multimoleküler bir proteindir. Ayrıca açığa çıkan kollajen, GPVI reseptörüne bağlanarak doğrudan trombosite bağlanabilir (Periayah ve ark 2017).

GPIb ve GPVI reseptörlerine bağlanma, hücre içi sinyal kaskadlarını başlatarak trombosit aktivasyonuna neden olur. Bu kaskadlar, hem α granüllerin (P-selektin, fibrinojen (FI), fibronektin, FV, FVIII, trombosit faktör-IV, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve tümör büyüme faktörü-α (TGF-α)), hem de δ (yoğun) granüllerin (adenozin trifosfat (ATP), adenosin difosfat (ADP), kalsiyum (Ca^{2+}), serotonin, histamin ve epinefrin) salınmasına neden olur. Trombosit granüllerinden ADP, Ca^{2+} ve serotonin salgılanmasının yanı sıra vazokonstriksiyon için önemli olan ve düz kas hücrelerinin kasılmasından sorumlu olan TxA_2'nin oluşumu ve salgılanması trombositlerin aktivasyonunu artırmaktadır (Heemskerk ve ark 2002, De Moerloose ve Boehlen 2008, Periayah ve ark 2017). Aktivasyon sırasında, trombosit yüzeyinde GPIIb/IIIa reseptörleri etkinleşerek TxA_2 ile birlikte trombosit agregasyonuna katkıda bulunur. Yoğun granüllerden salınan serotonin, vazokonstriktör oluşumu tetiklerken, α granüllerinden salınan FI ile GPIIb/IIIa reseptörlerinin etkileşimi sonucunda trombositlerin fibrinojene çapraz bağlanmasından sonra sekonder hemostazın pıhtılaşma kaskadı ile güçlendirilen geçici trombosit tıkacı oluşumu gerçekleşir (Periayah ve ark 2017, Saad ve ark 2018).

Trombositlerin agregasyonu, vasküler yaralanma ile trombin, adrenalin, kollajen ve ADP ile sağlanır. Primer trombosit agregasyonu geri dönüşebilir (reverzible agregarasyon) olup, trombositlerden salınan ADP, tromboksan A_2 ve serotonin sekonder agregasyonun oluşmasına neden olarak geri dönüşümsüz (irrevezzible agregasyon) hale getirilir. Trombositlerden salınan ADP, trombosit yüzeyinde bulunan glikoprotein IIb ve IIIa reseptörleri aracılığıyla fibrinojenin bağlanmasını sağlamakta ve agregasyon oluşumuna neden olmaktadır. Trombositlerden salınan serotonin ise damarların konstrüksiyonunda yer alarak trombosit faktör IV heparini nötr hale getirmektedir. Faktör Va ve VIIIa reseptörleri ise aktive trombosit membranından eksprese edilmektedir (Casella ve ark 1990, Manco-Johnson 1996).

1.4.3. Pıhtılaşma (Koagülasyon) Fazı

Kan pıhtılaşması, trombositlerin agregasyonunun (hücresel pıhtı) ve pıhtının yapısal proteininin (fibrin) reaksiyonları ile oluşan (hücre dışı) fibriler pıhtının oluşmasını içerir (Armstrong ve ark 2013). Fibrin birikimi ve olgunlaşması, trombositlerin aktivasyonu, adezyonu ve agregasyonu pıhtılaşma mekanizmasını oluşturmaktadır (Minasyan ve Flachsbart 2019).

Fibrin oluşumu ile sonlanan koagülasyon sistemi ile tromboz oluşumunu önleyen fibrinolitik sistem arasında oldukça hassas bir denge bulunmaktadır. Bu sistemlerde yer alan faktörlerin aktivasyonunda herhangi bir değişiklik olması hemostazın sağlanamamasına veya tromboz oluşumuna neden olur (Turan 2016).

1.4.3.1. Pıhtılaşma Faktörleri

Kan pıhtılaşması sırasında çok sayıda plazma faktörü görev almakta ve bu faktörlere pıhtılaşma faktörü denilmektedir.

Faktör I (Fibrinojen): Karaciğerin parankim hücrelerinde üretilen, kanın viskozitesinin ve kan akışının birincil belirleyicisi olan fibrinojen, fibrinin öncü proteinidir (Kamath ve Lip 2003).

Faktör II (Protrombin): Karaciğerin parankim hücrelerinde oluşan ve K vitaminine bağımlı bir glikoprotein olan FII'nin kanda yetersiz olması sonucu PT ve aPTT süreleri uzamaktadır (Yılmaz 2000).

Faktör III (Doku faktörü, tromboplastin): Deri, kan damarları, alyuvarlar, beyin, akciğerler, plasenta, timüs ve testislerde bulunan FIII, protrombini trombine dönüştüren tromboplastinin oluşumunda görevlidir (Yılmaz 2000).

Faktör IV (Kalsiyum, Ca^{2+}): Kanın pıhtılaşması için gerekli olan kalsiyum, pıhtılaşma mekanizmasının çeşitli evrelerinde rol oynar (Yılmaz 2000).

Faktör V (Proakselerin): Kararsız faktör olarak bilinen pıhtılaşma faktörü FV, karaciğerde sentezlenir. Hem prokoagülan hem de antikoagülan yolaklarda rol oynadığı için birincil olarak trombosit zarının yüzeyinde protrombini trombine dönüştüren protrombinaz kompeksinin (FVa-FXa) kofaktörü olarak, ikincil olarak ise faktör VIII'i inaktive ettiği için hemostazda rol alır (Nicolaes ve Dahlbäck 2002).

Faktör VII (Prokonvertin): FVII, kan koagülasyonunun başlatılması için gerekli olan K vitaminine bağımlı serin proteaz zimojendir. Başlıca karaciğerde sentezlenir ve en kararlı formdur (Mashayekhi ve Ghasemi 2022).

Faktör VIII (Antihemofilik faktör): Koagülasyon sistemin intrinsik yolunun aktivasyonunda FIX tarafından FX'un proteotilik aktivasyonu için kofaktör işlevi gören bir glikoproteindir. FVIII'in kalıtsal yetersizliği sonucu hemofili A gelişir (Miao ve ark 2004).

Faktör IX (Christmas faktörü): FIX, hepotositlerde sentezlenen, K vitaminine bağımlı ve serin proteaz FIXa'nın öncü proteinidir. Kan pıhtılaşmasından önemli rol alan FIX'un eksikiği, FX'e bağlı kanama diyatez ve hemofili B ile sonuçlanır. Pıhtılaşmanın başlatılmasında rol oynayan başlıca proteinler arasında FIII (TF), FVIIa, FIX ve FX bulunur (Thompson 2001, Hockin ve ark 2002).

Faktör X (Stuart-Prower Faktörü): Karaciğerde sentezlenir ve yapımı için K vitamini gereklidir (Yılmaz 2000).

Faktör XI (Antihemofilik faktör C): Tromboplastinin oluşumunda gereklidir. FXI'in yetersizliğinde hemofili C gelişir ve PT süresi normal olmasına karşın aPTT süresi uzar (Yılmaz 2000).

Faktör XII (Hageman Faktörü): Fibrin oluşumu, kanın hasarlı bir damar duvarında intrinsik ve ekstrinsik faktörlere maruz kalmasıyla iki farklı yolla

başlatılır. Pıhtılaşmanın intrinsik yolu, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK) ve plazma kallikrein (PK) içeren bir reaksiyon faktör XII tarafından başlatılır. FXII, hemostatik reaksiyonlar için oldukça önemlidir (Renné ve ark 2012).

Faktör XIII (Fibrin stabilize eden faktör): Fibrin pıhtısının sağlamlaştırarak ve fibrinolizi bozulmadan koruyarak hemostazın sürdürülmesi temel işlevidir (Komaromi ve ark 2011).

1.4.3.2. Doğal Koagülasyon İnhibitörü Antitrombin III (ATIII)

Koagülasyon kaskadının doğal inhibitörleri arasında antitrombin III (ATIII), doku faktör yolu inhibitörü (TFPI, Tissue factor pathway inhibitor), protein C ile protein S yer almaktadır. AT III, 432 amino asit kalıntısından oluşan ve pıhtılaşma sürecini düzenleyerek kandaki anormal kan pıhtılarının oluşumunu engelleyen bir plazma glikoproteinidir (Clemetson 2012, Hsu ve Moosavi 2019).

ATIII, karaciğerin parankim hücrelerinde sentezlenen, K vitaminine bağımlı olmayan ve koagülasyon sistemin çeşitli enzimlerini inaktive eden serin proteazların başlıca inhibitörüdür. Sağlam endotel koagülasyon sürecinin sonlandırılmasında ve fibrinin fibrinolizis ile parçalanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Pıhtı oluşumu endotele ulaştığında endotel yüzeyine çıkan heparan benzeri molekül ATIII'ün aktivasyonuna neden olur (Hathcock 2004, Ay ve ark 2010).

ATIII'ün koagülasyon sistemindeki temel etkisi, birincil olarak trombin (FIIa), FVIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa ve kallikrin gibi aktif serin proteazların inbitörü olarak işlev görmesi olup, inhibitör etkisini başlıca FIIa ve FXa üzerinde göstermektedir (Ay ve ark 2010, Găman ve Găman 2014). ATIII, intrinsik pıhtılaşma yolundaki FIIa, FXa ve diğer enzimleri etkisiz hale getirerek fibrin oluşumunu azaltmaktadır (O'Donnell ve ark 2019). FIIa'nın inhibisyonu, kovalent trombin-antitrombin (TAT) kompleksinin oluşumu ile gerçekleştirilir. İnhibisyon hızı heparin tarafından hızlandırılır, bu da önemli miktarda bölünmüş ATIII oluşumuna yol açar (Kjellberg ve ark 2006). ATIII molekülü hepatosit üzerindeki reseptörler aracılığıyla vücuttan atılmaktadır. ATIII eksikliği, artan tromboz, tromboembolizm ve hiperkoagülabilite ile ilişkili klinik durumu yansıtır. TAT, koagülasyon sistemin fonksiyenel durumunu yansıtmaktadır ve hiperkoagülabilite durumu hakkında bilgi vermektedir (Harenberg 1999, Bravo-Pérez ve ark 2019).

1.4.3.3. Koagülasyon Yolları

Pıhtılaşma mekanizması, bir dizi pıhtılaşma faktörlerinin aracılığı ile oluşan kompleks bir süreçtir. İntrinsik yol, faktör I, II, IX, X, XI ve XII'den oluşur. Ekstrinsik yol, faktör I, II, VII ve X'dan oluşur. Faktör VII, kararlı form olarak adlandırılır. Ortak yol ise, faktör I, II, V, VIII ve X'dan oluşur. Bu faktörler, kan dolaşımında zimojenler olarak dolaşırlar ve serin proteazlara aktive edilirler. Bu serin proteaz olan faktörler (FII, VII, IX, X, XI ve XII), zimojeni daha fazla serin proteaza parçalamak ve sonucunda fibrinojeni aktive etmek için birer katalizör görevi üstlenirler. İntrinsik yol, açığa çıkan endotelyal kollajen aracılığı ile aktive edilirken, ekstrinsik yol damar hasarından sonra endotelyal hücreler tarafından salınan doku faktörü (FIII) yoluyla aktive edilir (Chaudhry ve ark 2018).

İntrinsik (İçsel) Yol: İntrinsik yol, kanda bulunan faktörler tarafından başlatılan bir dizi proteaz reaksiyonundan oluşur. Damarın zedelenmesi sonucu subendotelyal dokudaki (yaradaki) kollajene HMWK (yüksek moleküler ağırlıklı kininojen) yapışır. HMWK'ya da prekallikrein yapışır. Prekallikreinin de aktivasyonu ile kallikreine dönüşür. Bu da FXII'yi aktif formu olan FXIIa'nın oluşumu ile sonuçlanır. FXII'nin negatif yüklü yüzeye bağlanması konsantrasyonda lokal bir artışa neden olur. FXIIa, FXIa'yı aktive eder. FXIa'da FIX'un aktivasyonunu (FIXa) sağlar. FIXa, iyonize Ca^{2+}, fosfolipidler ve aktif FVIII aracılığı ile FX'un FXa'ya dönüşmesini sağlar. Faktör VIII veya faktör IX eksikliği olan bireyler daha çok kanamaya meyillidirler. İntrinsik yol, klinik olarak aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) olarak ölçülür (von Engelhardt ve ark 2015, Chaudhry ve ark 2018, Eilertsen ve Østerud 2004).

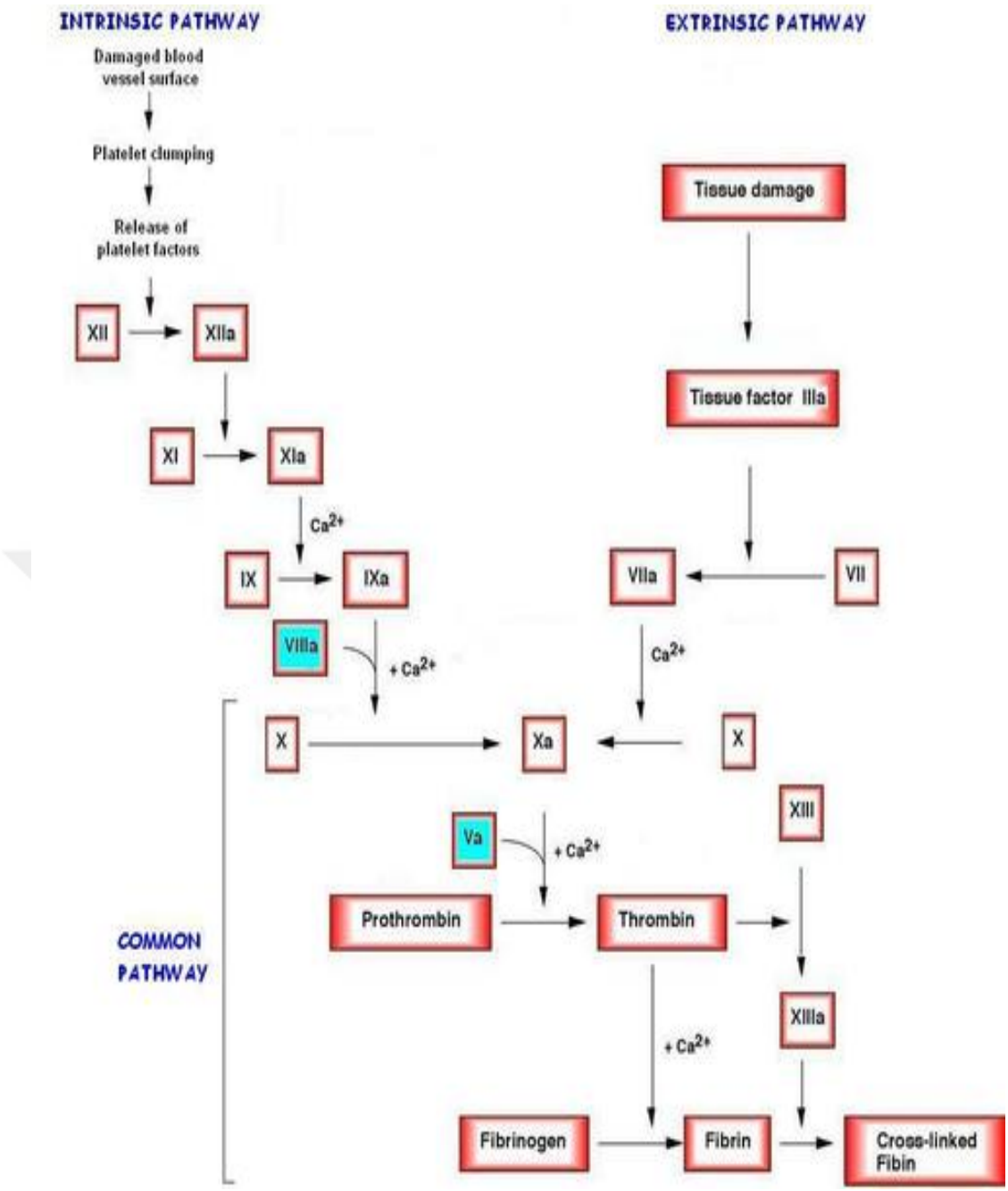
Ekstrinsik (Dışsal) Yol: Ekstrinsik yol, proteinlerin kofaktörlerini ve enzimleri içerir. Bu yol, hücre yüzeyinde bulunan doku faktörü (Tissue Factor, TF, FIII) ile vasküler sistemin dışında yer alan faktör VIIa arasında kompleks bir oluşum ile başlatılır. Damar hasarlanınca, FVII'nin TF ile temas etmesi sonucu TF, FVII'yi FVIIa'ya aktive eder. FVIIa'nın TF'ye bağlanması, FX'u FXa'ya aktive ederek bir enzim kompleksi oluşturur. FVIIa/TF kompleksi, FX'u kofaktör olan FV'e bağlar ve protrombinaz kompleksini oluşturmak için Ca^{2+} iyonlarının etkinliği ile membran yüzeylerine bağlanarak aktif formu olan FXa'ya dönüşür. Protrombinaz kompleksi,

protrombini trombine dönüştürür, bu da fibrinojeni fibrine dönüştürerek fibrin pıhtısını oluşturur (Hoffman ve ark 2005, Kumar ve Cotran 2005).

Ekstrinsik yol, protrombin zamanı (PT) kullanılarak değerlendirilir. FXa oluştuktan sonra intrinsik ve ekstrinsik kaskadlar ortak bir yol izlemektedir (Riddel Jr ve ark 2007, Hoffman ve ark 2013).

Common (Ortak) Yol: Ortak yol, faktör X'un aktivasyonu ile başlar. İntrinsik veya ekstrinsik yoldan gelen FXa, ortak yolun ilk proteazıdır. FXa, FV, Ca^{2+} ve fosfolipidlerin etkisiyle protrombini aktif formu olan trombine dönüştürür (Harmening 2009). Trombinin başlıca etkisi, çözünür fibrin monomerlerini oluşturmak için çözünür plazma proteini olan fibrinojenin proteolizini katalize etmektir. Fibrin monomerleri daha sonra kan hücrelerini tutan fibrin polimerlerinden oluşan bir koloit oluşturmak üzere polimerleşir. Ek olarak trombin, FXIIIa'ya dönüştürülen FXIII'ü aktive eder ve fibrin polimerlerinden daha az çözünür olan stabil fibrin olarak adlandırılan bir ağ oluşturmak için fibrin polimerlerinin kovalent çapraz bağlanmasına aracılık eder (Boron ve Boulpaep 2005). Ortak yol, hemorajik bozukluğa yol açabilecek herhangi bir eksikliği gösteren FX, FV ve FII faktörlerini içerir ve bu faktörler hem PT hem de aPTT ile izlenebilir (Harmening 2009).

Pıhtılaşma aşamalarının bütünlüğünü değerlendirme, intrinsik ve ekstrinsik yollarla oluşan bir dizi proteolitik reaksiyon tarafından aktive edilmektedir (O'Connor ve ark 2009). aPTT, intrinsik yol faktörleri olan XII, XI, VIII ve IX ile ortak yol faktörleri olan I, II, V ve X'un fonksiyonunu ve plazmanın pıhtılaşma süresini değerlendirmektedir. PT ise ekstrinsik ve ortak yolun (FI, II, V, VII ve X) aktivasyonunu ölçmektedir. Hem aPTT hem de PT, intrinsik ve ekstrinsik yolların bütünlüğünü ortaya koymakta ve ortak yoldaki kusurlardan da etkilenmektedir. Pıhtının oluşması, prokoagülan faktörleri doğal olarak dengeleyen ve normal koşullarda pıhtılaşmayı engelleyen intrinsik antikoagülanlar tarafından ayarlanmakta, hemostaz sağlandığında pıhtılaşma süreci sona ermekte ve ikincil bir proteolitik kaskad olan fibrinolitik sistem pıhtının çözülmesini sağlamaktadır (Zaidi ve Green 2019).



Şekil 1.4. Koagülasyon kaskadı (Loizou ve ark 2018).

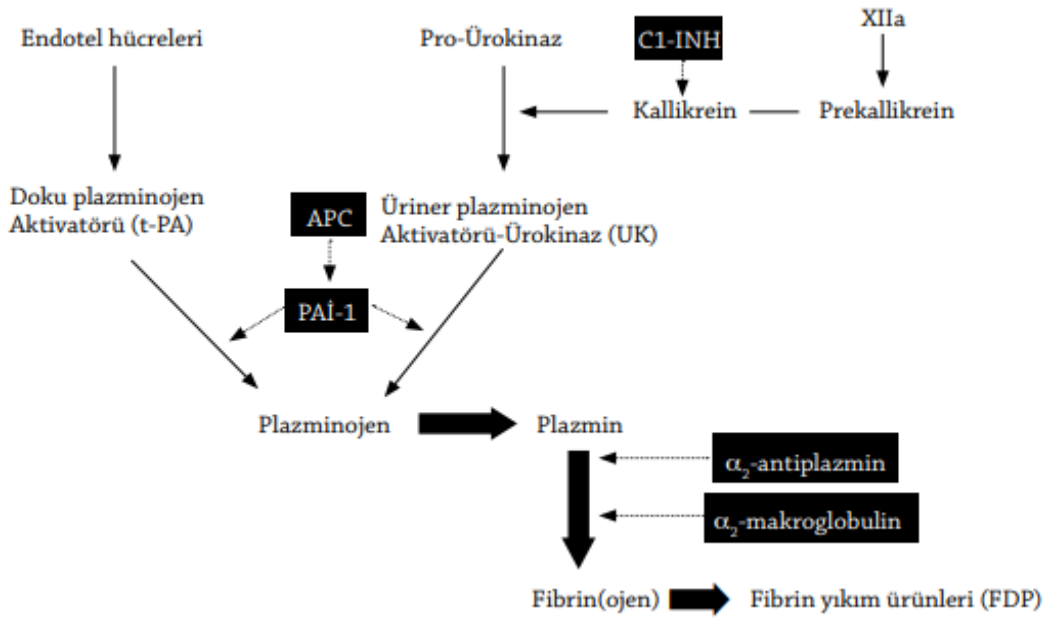
1.4.4. Fibrinolitik Sistem

1.4.4.1. Fibrinoliz

Pıhtılaşma kaskadı gibi fibrinoliz de bir dizi kofaktör, inhibitör ve reseptör tarafından kontrol edilmektedir. Fibrinoliz, kan pıhtılarının çözülmesinden ve kan damarlarının tıkanmasının önlenmesinden sorumludur. Fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile uyarılan fibrinoliz, başlıca proteazlar ve proteaz inhibitörleri tarafından düzenlenir. Bu sistemin aktive olabilmesi için plazminojenin proteolitik bir enzim olan plazmine dönüşmesi gerekir (Tutar ve ark 2000, Lin ve ark 2020).

Fibrinolitik sistemin birincil enzimi olan plazmin, fibrinojenin ve fibrinin parçalanmasından sorumludur ve plazminin fizyolojik iki fonksiyonu vardır. Bunlardan ilki biriken fibrini kan damarlarında çözünür fibrin bozunma ürünlerine (fibrin degradation products, FDP) parçalamak iken ikincisi ise dokunun yeniden şekillenmesini veya hücre çekilmesini kolaylaştırmak için baz membranlarını veya hücre dışı matrisleri (ECM) bozmaktır (Lin ve ark 2020).

Plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bir denge mevcuttur. Bu dengenin bozulması, ya doku t-PA'nın salınımının azalmasından ya da plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in (PAI-1) artmasından kaynaklanabilir. Plazmin esas olarak doku veya ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleri (t-PA veya u-PA) tarafından inaktif plazminojenden oluşur. Plazminojen tarafından aktive edilen ve önemli serin proteazlar arasında olan t-PA, endotel hücreler tarafından sentezlenir. Ayrıca t-PA, merkezi ve periferik sinir sistemlerindeki birçok hücreden de eksprese edilmektedir (Tutar ve ark 2000, Carr 2001, Chapin ve Hajjar 2015, Lin ve ark 2020). Fibrinolitik sistemin ana inhibitörü olan PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör-1), t-PA ve u-PA'nın regülasyonunu sağlamaktadır (Gettins 2002, Brogren ve ark 2004).



Şekil 1.5. Fibrinolitik Sistem (Hasanoğlu 2015).

D-DİMER

D-dimer, fibrinolitik mekanizma aracılığı ile vasküler trombüsün sistematik bozulmasını sağlayan çözünür bir fibrin bozunma ürünüdür. D-dimer üretimi, FIIa, FXIIIa ve plazmin olarak üç enzimin sıralı aktivasyonunu gerektirir. Bu aktivasyon, koagülasyon kaskadları tarafından oluşturulan trombinin, çözünür fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürdüğünde başlar. Fibrin pıhtısı oluşturmak için fibrin monomerleri toplanırlar ve FXIIIa'nın etkisiyle çapraz bağlanırlar (Johnson ve ark 2019).

D-dimer, çapraz bağlı fibrin ağı, plazmin aracılı bozulmaya uğradığında üretilir. Bozulma süreci, fibrine bağlı plazminojenin t-PA tarafından plazmine dönüştürülmesiyle başlar. Plazminojen plazmada dolaşırken t-PA, yaralanmaya yanıt olarak endotel hücrelerinden lokal olarak salınır. Plazminojen ve t-PA, plazminojen aktivasyonunu destekleyen üçlü bir kompleks oluşturmak için fibrin yüzeyine bağlanır. Böylece, plazmin oluşumu fibrine lokalize olur ve dolaşımdaki fibrinojenin bozulmasının minimum düzeyde olmasını sağlar (Longstaff ve Kolev 2015, Weitz ve ark 2017).

1.5. Egzersiz

Fiziksel performansın ve fiziksel kapasitenin artırılmasına yönelik planlı, düzenli, tekrarlı ve sistematik uygulanan bedensel hareketlerin tümü egzersiz olarak tanımlanmaktadır. Egzersiz ile hedeflenen başlıca unsurlar arasında; kardiyovasküler dayanıklılık, kas kuvveti ve dayanıklılığı, esneklik, denge ve hareket yeteneği ile kemik mineral yoğunluğunu artırmanın yanı sıra vücut kompozisyonu, kan lipid düzeyi ve sistemik kan basıncının düşürülmesi, glikoz homeostazının sağlanması gibi birçok organ ve sistemlerin fizyolojik fonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri bulunmaktadır. Ayrıca egzersizin fiziksel ve fizyolojik yararlarının yanı sıra psikolojik ve bilişsel etkilerinin de olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte kalp damar hastalıkları, obezite, diyabet gibi birçok hastalığın iyileştirilmesi ve/veya önlenmesinde, düzenli egzersiz rejimlerinin terapötik etkisinin olduğu bildirilmektedir (Koruç ve Arsan 2009, Kolukısa ve ark 2019).

Düzenli uygulanan egzersiz rejimleri, iskelet kaslarında, ATP üretimi için gerekli substratların daha verimli kullanılmasına ve böylece yorgunluğa karşı daha dirençli hale gelmesini sağlayan bir dizi fizyolojik adaptasyona katkıda bulunur (Röckl ve ark 2008). Egzersiz sırasında iskelet kasları ATP üretebilmek için kas-karaciğer glikojeni, kan glikozu, laktat, adipoz doku ve kas içi trigliserit depolarında bulunan serbest yağ asitleri ile kreatin fosfatı (CP) kullanmaktadır. Bu enerji kaynaklarının kullanılması, egzersizin tipi, süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir. ATP'nin yeniden sentezlenmesi için gerekli enerji anaerobik veya aerobik yollarla sağlanmaktadır (Scot 2005, Philippou ve ark 2019).

1.5.1. Aerobik Egzersiz

Aerobik egzersiz, uzun süreli uygulanan, farklı kas gruplarını içeren, enerji tüketimine neden olan, tüketilen oksijen miktarını ve kalp atım hızını artıran aktivitelerdir. Tempolu yürüyüş, jogging, bisiklet, yüzme, koşu ve aerobik grup egzersizleri aerobik egzersizlere örnek olarak verilebilir (Knuttgen 2007). Aerobik egzersiz kardiyovasküler ve pulmoner sistemin daha fazla çalışmasına neden olur. 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 ile aktif kaslarda meydana

gelen kan akımı ve oksijen tüketimi orantılı olarak artmaktadır (McArdle ve ark 2000, Guyton 2013). Egzersiz testlerinde belirlenen ve en yüksek oksijen tüketimini ifade eden bu değer, "maksimal oksijen kullanımı (VO2max)" veya "maksimal aerobik kapasite" olarak adlandırılmaktadır (Rowell 1990).

1.5.2. 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. (Noyan 2011, Foss ve Keteyian 1998, McArdle ve ark 2000).

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. 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 2011).

1.6. Diyabet, Egzersiz ve Hemostatik Sistem

DM'de egzersizin amacı, kan şekeri, lipid ve kan basıncı seviyelerini optimal seviyede tutmak ve diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesini önlemek veya geciktirmektir. Fiziksel egzersiz, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve vasküler komplikasyonlar üzerinde terapötik etkisi nedeniyle T2DM tedavisinin merkezinde yer alır (Wysham ve Kirkman 2011, Balducci ve ark 2014). Diyabete bağlı komplikasyonların önlenmesi, glisemik kontrol ve vücut ağırlığının korunması için haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite (VO_2max'ın %40-60'ı veya maksimum kalp atış hızının %50-70'i) ve/veya en az 90 dakika/hafta şiddetli aerobik egzersiz (VO_2max'ın > %60'ı veya maksimum kalp hızının > %70'i) önerilmektedir (Sigal ve ark 2006).

Egzersiz, serbest yağ asitleri düzeyini ve insülin direncini azaltarak diyabet riskini azaltmada kritik öneme sahiptir. Aynı zamanda iskelet kasında oksidatif kapasitede bir artışa, lif tipi değişikliklerine ve GLUT4 protein seviyelerinde yükselmeye neden olur (Röckl ve ark 2008). Fiziksel inaktivite ve obezitenin, bozulmuş glikoz toleransı gelişim riskini artırdığı ve böylece tip 2 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, kardiyovasküler sistemi ve metabolik kontrolü iyileştirdiği bildirilmektedir (Dempsey ve ark 2004, Kim ve ark 2004, Sigal ve ark 2004).

Tip 1 DM'li bireylerde düzenli egzersizin, ihtiyaç duyulan insülin miktarını azalttığı, insülinin etkisini artırarak insülin direncinin azalmasına yol açtığı belirtilmektedir (Marwick ve ark 2009, Chimen ve ark 2012, Hayes 2012).

Koagülasyon ve hemostaz, doku ve pıhtılaşma faktörleri ile kan ve endotel hücreler arasındaki dinamik bir denge ile korunmakta ve sonunda hemorajiyi durduran fibrin pıhtılarının oluşumuyla tamamlanmaktadır. Bu süreç sırasında fibrinolitik sistem, trombüs oluşumunu ve damar tıkanıklığını engellemek için pıhtıların ayrışmasını sağlamaktadır (Versteeg ve ark 2013, Chapin ve Hajjar 2015). DM'li hastalarda, ateroskleroz ve tromboz insidansının artış göstermesi ile koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık gelişimine bağlı

morbidite ve mortalite artmaktadır. DM'li hastalarda meydana gelen metabolik bozuklulara bağlı olarak endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilite, hipofibrinoliz ve trombositlerde değişiklikler olduğu bildirilmektedir (Aso ve ark 2002).

Diyabetiklerde artan pıhtılaşma aktivasyonu ile dolaşımda aktive pıhtılaşma faktörlerinin plazmada birikmesi aPTT'nin kısalmasına neden olmakta ve bu nedenle kısalan aPTT'nin, DM'li hastalarda kardiyovasküler komplikasyon riski ile ilişkili hiperpıhtılaşma durumunu yansıttığı ileri sürülmektedir (Barozzoni ve ark 2000, Lippi ve ark 2009, Mina ve ark 2010).

DM'a bağlı olarak şekillenen inflamasyonun, hepatositlerde daha fazla fibrinojen sentezlenmesini doğrudan uyardığı kaydedilmektedir (Pieters ve ark 2007). Fibrinojenin fibrine dönüşümü, ortak pıhtılaşma yolunun son adımıdır. Diyabet hastalarında dolaşımda çok yüksek fibrinojen seviyeleri gözlendiği ve fibrinolize karşı artan dirençle birlikte daha yoğun bir pıhtı yapısı şekillendiği belirtilmektedir (Neergaard ve ark 2014). DM'deki gözlenen hiperfibrinojeneminin nedeni hiperglisemi ve insülin direnci gibi çeşitli faktörlere bağlanabilir. DM'da gözlemlenen hepatik fibrinojen sentezindeki artışın, obezite, dislipidemi gibi ortak özelliği hiperglisemi olan tüm hastalıklarda da arttığı bildirimler arasındadır (Razak ve Sultan 2019). Ayrıca hem hiperglisemi hem de hiperinsülinemi karaciğerde protrombin sentezini uyarmaktadır (Salvango ve ark 2019).

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik hastalarda, trombositlerin hiperreaktivitesi faktör VII, VIII, X, XI ve XII gibi protrombotik pıhtılaşma faktörleri artmakta ve PAI-1 seviyelerindeki artış ile fibrinolitik sistem baskılanmaktadır (Boden ve ark 2007, Alzahrani ve Ajan 2010, Breitenstein ve ark 2010, Chu 2011, Babić ve ark 2011).

DM'deki hipofibrinolitik durum, kısmen fibrinolize dirençli pıhtıların oluşumu ile ilişkilidir. Hiperglisemi, t-PA'nın pro-fibrinolitik aktivitesini inhibe ederek plazmin seviyelerinin düşmesine yol açmaktadır (Kearney ve ark 2017). Yine kanda yüksek glikoz düzeyleri, plazminojenin glikasyonunu artırarak plazmin oluşumunu engellemektedir (Ajjan ve ark 2013). Proinflamatuvar bir faktör olan plazminojenin, diyabette pıhtılaşma bozukluklarının artması ile şiddeti daha da artmakta ve bunun

sonucunda insülin direncinin artmasına bağlı protrombotik durum etkisi de artmaktadır (Canecki-Varžić ve ark 2016).

Düzenli egzersiz, kardiyovasküler risk faktörlerine bağlı morbidite ve morbidite riskinin azaltılmasında olumlu değişikliklere neden olmaktadır. Ancak ani ölümün patogenezinde yorucu egzersizinde rolü vardır. Egzersizin hem pıhtılaşmayı hem de fibrinoliz kaskadları etkilediği ve iki kaskadın aktivasyonu arasındaki ilişkinin intravasküler trombüs gelişme riski taşıyan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir (Maron ve ark 1996, Albert ve ark 2000).

Egzersiz ile kanın hiperkoagülabilite olduğu bildirilmiş ve bu intrinsik yolun aktivasyonunu ölçen aPTT'nin kısaldığı gösterilirken, ekstrinsik yol aktivasyonunu ölçen PT üzerinde ise çelişkili sonuçlar olduğu bildirilmektedir (Hegde ve ark 2001, Hilberg ve ark 2002, Hilberg ve ark 2003). Egzersiz sırasında adrenalin ve noradrenalinin artması ve bu hormonların etkileri hemostatik süreçlerde rol oynamaktadır. Egzersizle artan FVIII'in beta-adrenerjik uyaranla ilişkili olduğu ve bu artışın egzersizin yoğunluğuna bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (Posthuma ve ark 2015).

Egzersiz sonrası hiperkoagülabilite eğilim, dolaşımdaki daha yüksek trombosit sayılarını, kısalan aPTT ve artan faktör VIII aktivitesi ortaya konulmuştur (Hansen ve ark 1990, Molz ve ark 1993). Eş zamanlı olarak, fibrinolitik aktivitede, t-PA'da bir artış ve dolaşımdaki PAI-1 seviyelerinde bir azalma olduğu bildirilmektedir (El-Sayed ve ark 1995, Prisco ve ark 1998). Farklı süre ve yoğunlukta uygulanan egzersizin fibrinoliz kaskadında yer alan t-PA'nın artışına yol açtığı rapor edilmektedir (Womack ve ark 2006, Ribeiro ve ark 2007, Menzel ve Hilberg 2009, Menzel ve Hilberg 2011).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Araştırmada sağlıklı, yetişkin ve ortalama canlı ağırlıkları birbirine yakın 36 adet, 6 haftalık Wistar Albino ırkı rat kullanıldı. Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen denekler, çalışma süresince her kafeste 4 rat olacak şekilde barındırıldı. Deneme başlamadan önce çalışmaya dahil edilecek olan hayvanların genel sağlık durumları değerlendirildi. Daha sonra canlı ağırlıkları belirlenen ratlar, ortalama canlı ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

Araştırma süresi (30 gün) boyunca ratlar için öngörülen yaşam şartları (ısı, nem ve ışık) sağlanan denekler, plastik rat kafeslerinde, 12/12 gece-gündüz ışık periyodunda, 23±2ºC oda sıcaklığında, %50±10 nisbi nemli ortamda barındırıldı. Hayvanlara standart rat yemi ve günlük taze su ad libitum olarak verildi (Çizelge 2.1).

Araştırma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 30.07.2021 tarihinde 2021-138 nolu kararı ile onaylanmıştır (EK:1).

Çizelge 2.1. Ratlara verilen ticari yemin bileşenleri.

Analiz Sonuçları			
Kuru Madde (En az)	%88	Demir (En az, mg/kg)	300
Ham Protein (En az)	%23	Manganez (En az, mg/kg)	10
Ham Selüloz (En çok)	% 7	Çinko (En az, mg/kg)	4
Ham Kül (En çok)	% 8	İyot (En az, mg/kg)	1,3
HCl'de Çözünmeyen Kül (En çok)	% 2	Lisin (En az)	% 1
Ham yağ (En az)	% 6	Methionin (En az)	% 0,3
Metabolik Enerji (En az, kcal/kg)	2600	Vitamin A (En az, IU)	400
Tuz (NaCl, En az)	% 1	Vitamin D (En az, IU)	300
Kalsiyum (En az)	% 1	Vitamin E (En az, mg/kg)	30
Fosfor (En az)	% 0,9	Vitamin K (En az, mg/kg)	1
Potasyum (En az)	% 0,5	Vitamin B2 (En az, mg/kg)	5
Sodyum (En az)	% 0,5	Vitamin B12 (En az, mg/kg)	0,02
Magnezyum (En az, ppm)	200	Demir (En az, mg/kg)	300

2.2. Yöntem

30 günlük deneme boyunca araştırmada kullanılan sıçanlara aşağıdaki uygulama yapılmıştır:

1. **Kontrol Grubu (K**) (n=6)**:** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi.

2. **Diyabet Grubu (D)** (n=10)**:** Ratlarda deneysel diyabeti geliştirmek amacıyla 0.1 M sitrat tamponunda (pH 4.5) hazırlanan tek doz Streptozotosin (STZ) (Sigma S0130-1G) çözeltisi 60 mg/kg intraperitoneal (i.p) uygulandı.

3. **Egzersiz Grubu (E)** (n=10)**:** Ratlara 4 hafta boyunca koşu egzersiz programı uygulandı.

4. **Egzersiz+Diyabet (ED)** (n=10)**:** Ratlarda deneysel diyabeti geliştirmek amacıyla 0.1 M sitrat tamponunda (pH 4.5) hazırlanan tek doz Streptozotosin (STZ) (Sigma S0130-1G) çözeltisi 60 mg/kg intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı. Diyabet şekillendikten sonra 4 hafta boyunca günlük koşu egzersiz programı uygulandı.

Diyabet (D) ve Egzersiz+Diyabet (ED) grubunda STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra açlık kan glikoz düzeyleri kuyruktan alınan kapiller kanlardan glukometre (PlusMED) kullanılarak belirlendi. Kan glikoz düzeyi 250 mg/dl'nin üzerinde olan ratlar diyabetik olarak kabul edildi (Dönmez ve ark 2020). Daha sonra koşu egzersiz programı uygulandı.

SÜDAM deneysel koşu bandı üzerinde hayvanlar, egzersize alışma süreci olarak 2 gün 15m/dk ve 15 dk. olacak şekilde uygulama yapıldıktan sonra 4 hafta boyunca ve 20 m/dk hızda günlük 45 dk. boyunca koşmaya tabii tutuldu (Uğurlu ve ark 2022).

4 haftalık deneme sonrası ratlardan anestezi altında (thiopental anestezisi, 40 mg/kg) kalp punksiyonu ile antikoagülanlı (sitratlı) ve antikoagülansız yeterli oranda kan alındı. Alınan kan örnekleri santrifüje (Hermle Z380) edildikten sonra elde edilen serum ve plazmaları ependorf tüplere aktarılarak ve etiketlenerek uygun ısı şartlarında analiz zamanına dek muhafaza edildi (-80ºC). Daha sonra bu örneklerde

koagülasyon parametrelerinden bazıları olan fibrinojen, D-dimer, PAI-1, Faktör VIII, t-PA, TAT, ATIII, aPTT ve PT ile insülin düzeyleri belirlendi.

2.3. İnsülin ve Pıhtılaşma Parametrelerin düzeylerinin belirlenmesi

Analiz zamanına dek -80 ^{0}C'de saklanan plazmalardan insülin düzeyleri Siemens CentaurXP İmmunoassay System cihazında prospektuslarına uygun şekilde ticari kit (BT Lab) kullanılarak belirlendi.

Alınan serum örneklerinden hemostatik sistem parametreleri Faktör VIII (FVIII), Trombin-antitrombin kompleksi (TAT), D-Dimer, Doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA), Plazminojen aktivatör inhibitör–1 (PAI-1), Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), Protrombin zamanı (PT), Fibrinojen (FIB), Antitrombin III (ATIII) konsantrasyonları ticari kit (BT Lab) protokolüne uygun olarak ELİSA yöntemiyle (ELX800) standart ölçüm yöntemiyle belirlendi.

2.4. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonunda elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri ve gruplar arası farlılıkların öneminin belirlenmesinde SPSS 17.0 paket programından faydalanıldı. Gruplardan elde edilen verilerin karşılaştırılması tek yönlü ANOVA testi kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm değerler tabloda ortalama ± SD olarak gösterildi. Varyansların homojenliği değerlendirilmesinin ardından, p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlarda, gruplar arası anlamlılığı test etmek için ikişerli post-hoc karşılaştırmalar (Tukey) ve varyans analizinde Duncan'ın Multiple Range testi kullanıldı.

3. BULGULAR

Araştırma gruplarında belirlenen serum pıhtılaşma faktörler seviyeleri (D-dimer, PAI-1, Faktör VIII, t-PA, TAT, ATIII, aPTT, PT, Fibrinojen ve serum insülin değerlerine ait veriler Çizelge 3.1. ve Grafik 3.1, 3.2 ve 3.3.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda egzersiz uygulamasının İnsülin, Fibrinojen, D-dimer, PAI-1, Faktör VIII, t-PA, TAT, ATIII, aPTT ve PT düzeyi üzerine etkisi.

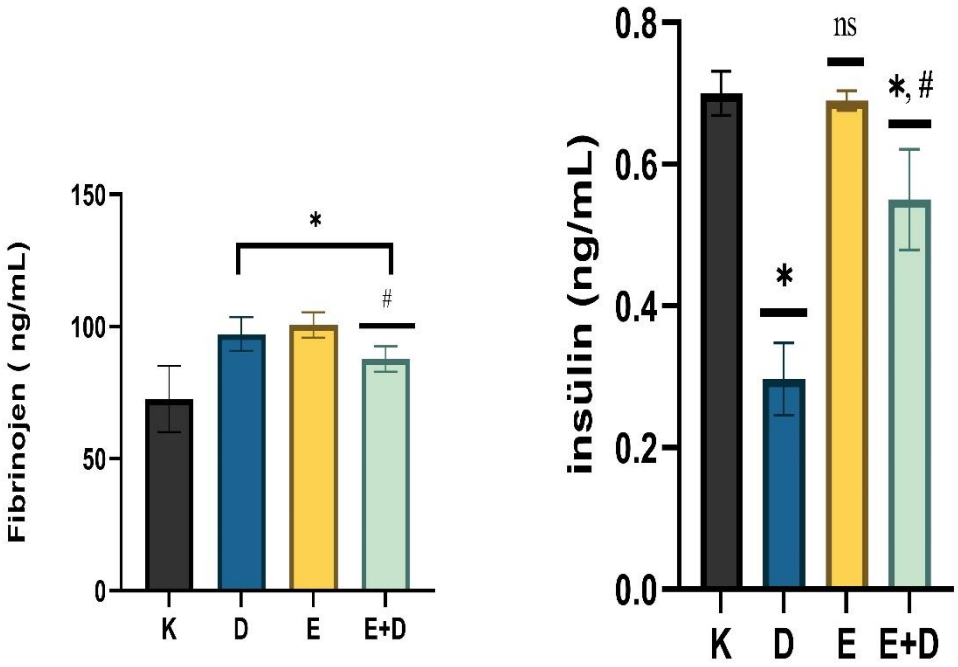
	Kontrol (n=6)	**D (n=10)**	**E (n=10)**	**E+D (n=10)**
İnsülin (uU/mL)	0,70±0,03^{a}	0,30±0,05^{b}	0,69±0,01^{a}	0,60±0,07^{c}
Fibrinojen (ng/ml)	72,60 ± 12,58^{a}	97,20 ± 6,40^{b}	80,06 ± 4,80^{a}	87,80 ± 4,81^{ab}
D-dimer (ng/ml)	0,65 ± 0,02^{a}	0,75 ± 0,04^{b}	0,61 ± 0,03^{a}	0,70 ± 0,05^{ab}
PAI-1 (ng/ml)	2,68 ± 0,34^{a}	5,19 ± 0,47^{c}	3,46 ± 0,44^{ab}	4,28 ± 0,75^{b}
Faktör VIII (IU/ml)	25,08 ± 3,95^{a}	97,65 ± 7,89^{c}	81,34 ± 7,60^{bc}	52,42 ± 8,84^{ab}
t-PA (ng/mL)	0,50 ± 0,14^{a}	1,00 ± 0,17^{b}	0,72 ± 0,08^{ab}	0,88 ± 0,08^{ab}
TAT (pg/ml)	2,51 ± 0,32^{a}	4,78 ± 0,36^{b}	4,73 ± 0,53^{b}	3,98 ± 0,57^{ab}
ATIII (pg/ml)	27,23 ± 3,33	23,84 ± 2,80	23,92 ± 2,71	27,60 ± 3,72
aPTT (sn)	27,90 ± 9,02^{ab}	21,24 ± 1,70^{a}	44,70 ± 6,53^{b}	36,53 ± 2,94^{ab}
PT (sn)	13,08 ± 1,93^{b}	9,63 ± 0,37^{a}	11,30 ± 1,34^{b}	9,78 ± 0,27^{a}

a, b, c; Aynı sütunda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p<0.05$). **K:** Kontrol grubu, **D:** Diyabet grubu, **E:** Egzersiz grubu, **E+D:** Egzersiz+Diyabet grubu.

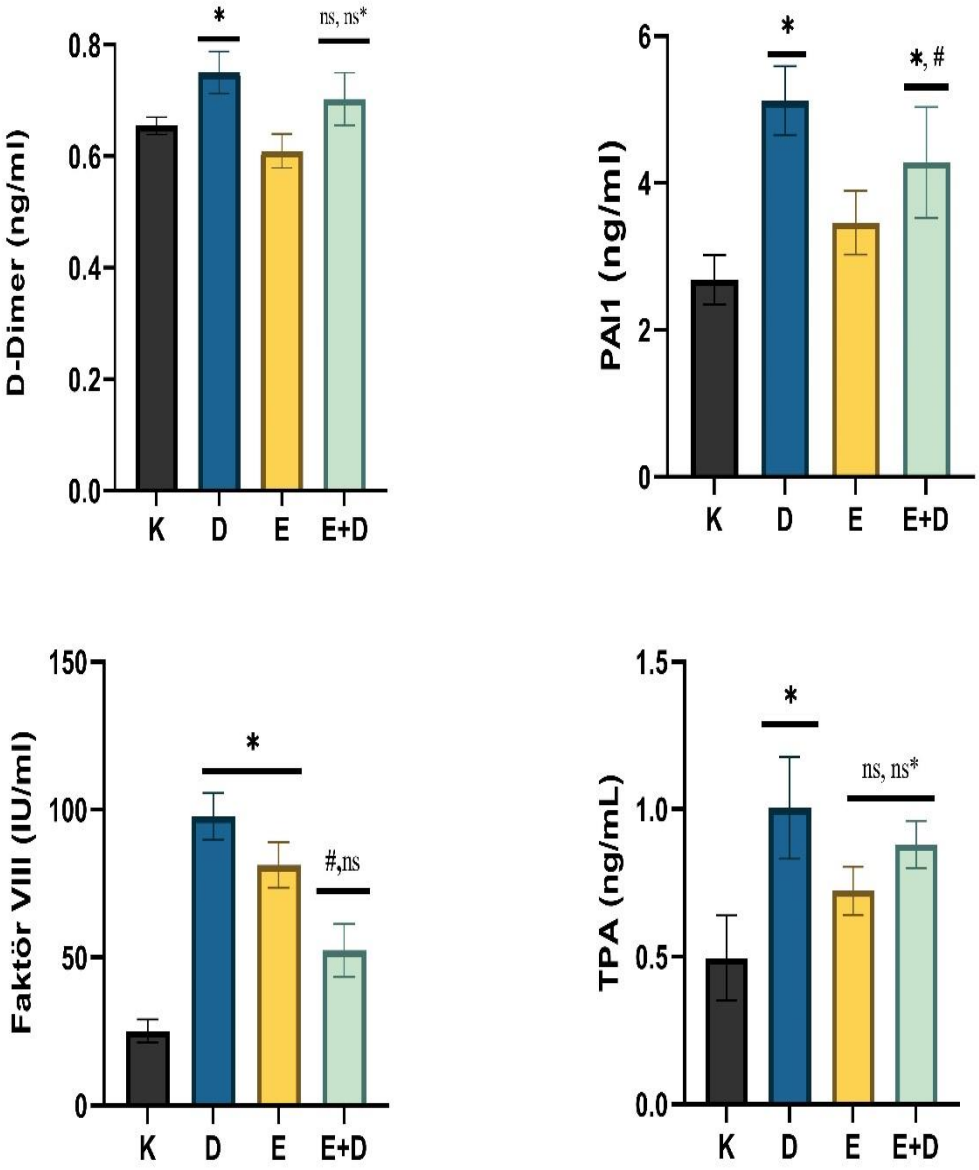
Deneme sonunda elde edilen gruplara ait insülin düzeyleri incelendiğinde D ve ED grubundaki insülin değerlerinin kontrol gruplarına göre (K ve E) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Ancak ED grubundaki insülin düzeyin her ne kadar K ve E gruplarına göre düşük olsada D grubundaki verilere göre belirgin olarak yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.1, Grafik 3.1).

Çalışmada diyabet oluşturulan ratlarda (D grubu) serum fibrinojen, D-Dimer, PAI-1, Faktör VIII, t-PA ve TAT düzeyleri kontrol grubuna kıyasla belirgin bir artış gösterdi ($p<0.05$) (Çizelge 3.1, Grafik 3.1, 3.2, 3.3). Buna karşın K grubuna kıyasla D grubunda PT düzeyinde anlamlı düzeyde yükselme ($p<0.05$), ATII ve aPTT düzeylerinde ise rakamsal olarak azalma ($p>0.05$) tespit edildi (Çizelge 3.1) (Grafik 3.1, 3.2, 3.3). Ayrıca K grubuna kıyasla Faktör VIII ve TAT düzeyleri sadece egzersiz uygulanan ratlarda (E grubu) belirgin olarak yüksekti ($p<0.05$). E grubunda diğer parametreler ise (fibrinojen, D-Dimer, PAI-1, t-PA, ATIII, aPTT, PT) K grubundan elde edilen veriler ile benzerdi ($p>0.05$) (Çizelge 3.1, Grafik 3.1, 3.2, 3.3).

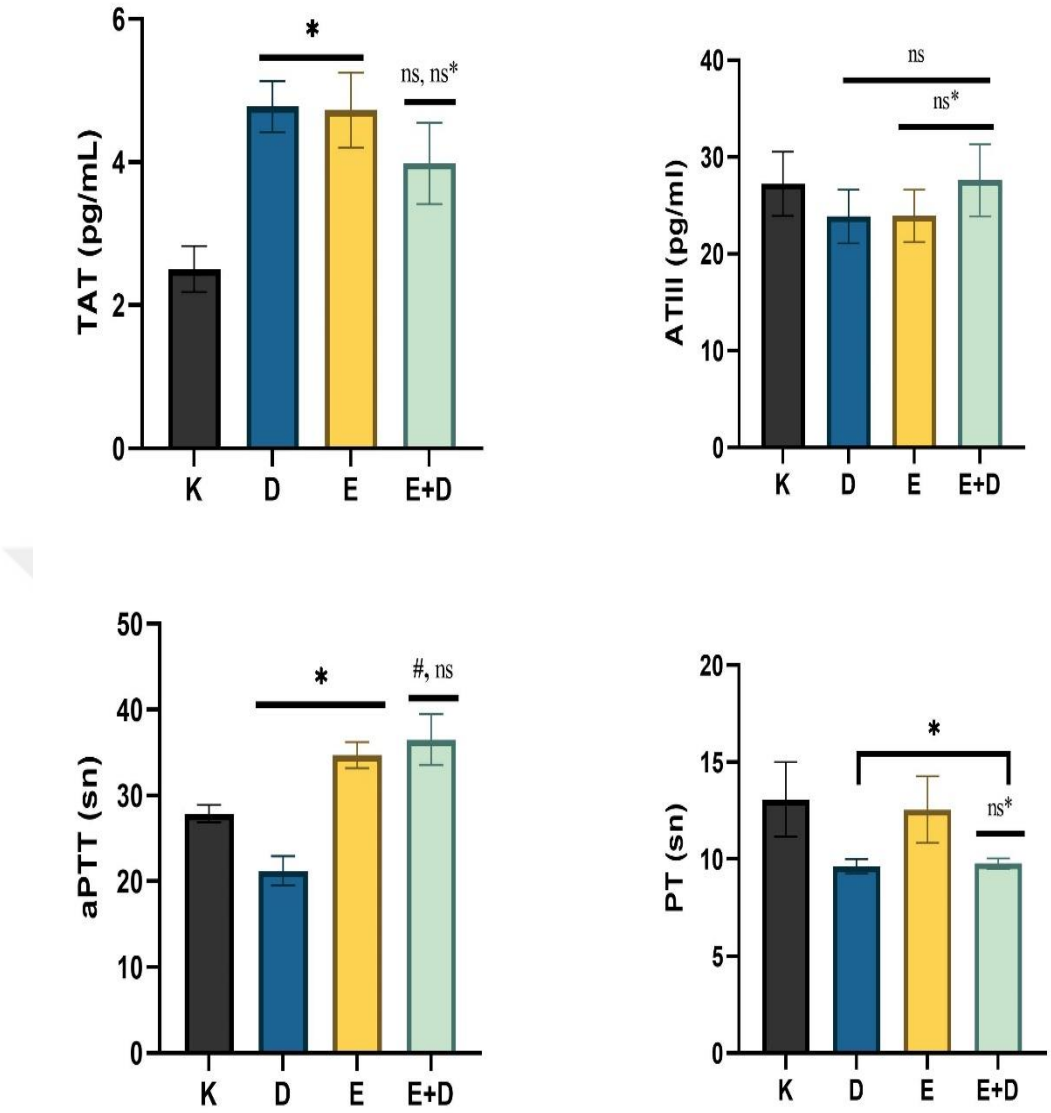
Diyabet komplikasyonlarına karşı egzersizin koruyucu etkinliğinin araştırılması için oluşturulan egzersiz grubunda (E+D) serum PAI-1 ve Faktör VIII düzeylerinin D grubuna kıyasla istatistiksel olarak sırasıyla önemli oranda azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). Diğer parametrelere ait verilerin (fibrinojen, D-Dimer, t-PA, ATIII, aPTT, PT) ise K ve E gruplarındaki değerlere yaklaştığı belirlendi (Çizelge 3.1) (Grafik 3.1, 3.2, 3.3). Yine aynı parametreler dikkate alındığında E+D grubunda serum aPTT düzeyinin D grubuna göre istatistiksel önem arz etmeksizin arttığı, fibrinojen, D-Dimer, t-PA ve TAT düzeylerinin de benzer şekilde azaldığı belirlendi (Çizelge 3.1) (Grafik 3.1, 3.2, 3.3). ATIII ve PT seviyelerinin ise D grubundaki veriler ile benzer olduğu tespit edildi ($p>0.05$) (Çizelge 3.1) (Grafik 3.1, 3.2, 3.3).



Grafik 3.1. Gruplar arası serum fibrinojen ve insülin seviyeleri. K: Kontrol, D: Diyabet, E: Egzersiz, E+D: Egzersiz ve Diyabet grubu. ***;** kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkı ($p<0.05$), **#;** D grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkı ($p<0.05$), **ns**; kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız farkı ($p>0.05$) belirtmektedir.



Grafik 3.2. Gruplar arası serum D-Dimer, PAI-1, Faktör VIII ve t-PA seviyeleri. K: Kontrol, D: Diyabet, E: Egzersiz, E+D: Egzersiz ve Diyabet grubu. *; kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkı ($p<0.05$), #; D grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkı ($p<0.05$), **ns**; kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız farkı ($p>0.05$), **ns***; D grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız farkı ($p>0.05$) belirtmektedir.



Grafik 3.3. Gruplar arası serum TAT, ATIII, aPTT ve PT seviyeleri. K: Kontrol, D: Diyabet, E: Egzersiz, E+D: Egzersiz ve Diyabet grubu. *****; kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkı ($p<0.05$), **#**; D grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkı ($p<0.05$), **ns**; kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız farkı ($p>0.05$), **ns***; D grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız farkı ($p>0.05$) belirtmektedir.

4. TARTIŞMA

Dünya genelinde oldukça önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkan Diyabetes Mellitus (DM)'un organizmada insülinin eksikliği veya dokuların insüline karşı direnç şekillenmesiyle karakterize ve buna bağlı olarak özellikle karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozulmalara yol açan kronik bir hastalık olduğu bilinmektedir (IDF 2019). DM, nöropati, nefropati, retinopati, ateroskleroz, kardiyovasküler, serebrovasküler komplikasyonlar, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, mikro ve makrovasküler hasar gibi akut ve kronik komplikasyonlarından dolayı önemli düzeyde morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (Hilberg ve ark 2003, Erukainure ve ark 2013).

Diyabetin organizmada meydana gelmesinde multifaktöriyel sebepler olmakla birlikte etiyolojisinde rol oynayan predispozan faktörlerin neler olduğu ve fizyolojik mekanizmaları nasıl etkilediği ve önlenmesi hala oldukça güncel araştırma konularıdan birisidir. Diyabetin oluşumuna yol açan süreçte ve sonrasında meydana gelen komplikasyonlarda ve hücresel hasarın oluşmasında insulin direncinin yanı sıra pankreasta oluşan inflamasyon ve oksidatif stresin rol oynadığı bilinmektedir (Demir ve ark 2015).

Diyabette en sık karşılaşılan ölüm nedenleri, kardiyovasküler hastalık başta olmak üzere uzun süreli vasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilmektedir. DM makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açarak hayatı tehdit etmektedir. Araştırıcılar endojen pıhtılaşma ve fibrinolizdeki anormalliklerin akut kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskinde önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmektedirler (Colberg ve ark 2010).

Diyabetin yol açtığı en önemli komplikasyonlardan birisi de hemostatik sistemde meydana gelen bozulmadır (Dhule ve Gawali 2014; Fayeza ve ark 2015). Bu durumun en önemli nedenlerinin kan koagülasyonu ile fibrinolitik sistemdeki ayrıca trombosit ve endoteldeki değişiklikler olduğu ileri sürülmektedir. Diyabetin hemostatik sistem mekanizmalarında rol alan mediyatörler üzerine söz konusu etkileri dikkate alındığında egzersizin oluşan komplikasyonları önleyici veya baskılayıcı yönde olumlu katkılarının olabileceği düşünülmektedir (Després ve ark 2008, Gürkan ve Kavaklı 2018).

Egzersiz, DM'un tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Düzenli fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere tüm ölüm nedenlerinde azalma ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Khalil ve ark 2015). Diyabetli hastalarda egzersiz, kardiyovasküler risk ve mortaliteyi azalttığı, kilo kontrolüne yardımcı olarak glisemik kontrolü iyileştirdiği bildirilmektedir (Borhade ve Singh 2022).

Egzersiz esnasında enerji ihtiyacının karşılanabilmesi için kardiyovasküler, hormonal ve nöral mekanizmaların hepsi aktive edilmektedir (Schauer ve ark 2009). Aerobik ve anaerobik oksidasyon ile hücrenin metabolik ihtiyacı arttırılarak kas glukozunun periferik alımı kolaylaştırılmaktadır. Ayrıca egzersiz, hücrelerin insülin duyarlılığını artırarak glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olmaktadır. Bu sayede diyabetin komplikasyonlarını azaltmanın yanı sıra metabolik parametrelerde de iyileşme sağlanmaktadır (Jiang ve ark 2020; Tonoli ve ark 2012).

Egzersizin hemostatik sistemde yol açtığı modifikasyon, endotel fonksiyonu ve koagülasyon ile fibrinoliz üzerindeki etkisinin yapılan egzersizin türü, süresi, şiddetinin yanı sıra yaş ve cinsiyetle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Nitekim bu konuyu irdeleyen çalışmalarda orta yoğunlukta yapılan egzersizin hiperkoagülabilite olmaksızın fibrinolizi aktiveye sevk ettiği, ancak çok yoğun yapılan egzersizin ise koagülasyon ve fibrinolizi aynı zamanda aktive ettiği kaydedilmektedir (El- Sayed ve ark. 2004).

Aerobik egzersiz sıklıkla en çok yapılan egzersiz tipidir. Büyük kas gruplarını çalıştıran yürümeyi, bisiklete binmeyi, yüzmeyi ve koşmayı içermektedir (Borhade ve Singh 2022). Egzersiz, GLUT4 taşıyıcı yoluyla çalışan kas hücreleri tarafından artan glikoz alımı için insülinden bağımsız bir uyarıcıdır. Egzersiz yaptırılan çalışmalardan elde edilen bulgular, aerobik ve anaerobik egzersizin glikoz alımını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiğini ortaya koymaktadır (Kokkinos ve Myers 2010). Egzersiz, sağlıklı bir kardiyovasküler sistemi destekler ve geliştirir. Ayrıca deri altında yağ birikimi, kan basıncını, diyabet insidansını, dislipidemiyi ve inflamasyonu azaltarak endotel fonksiyonlarını, insülin duyarlılığını, glisemik kontrolü ve fibrinolizi uyarmaktadır (Ergün ve ark 2006). Bu nedenle, mevcut çalışma, deneysel diyabet oluşturulan ratlarda aerobik egzersizin kan pıhtılaşması ve fibrinoliz üzerine etkisini belirlemek için yapılmıştır.

Günümüzde çağın vebası veya artmış oksidatif durum olarak da tanımlanan diyabetten korunma ve söz konusu hastalığın tedavi veya komplikasyonlarının incelenmesinde; deneysel diyabet modellerinden sıklıkla yararlanılmaktadır. Deneysel diyabet modellerinin oluşturulmasında genellikle alloksan ve streptozotosin (STZ)'den yararlanılmaktadır (Srinivasan ve Ramarao 2007). Fakat bu çalışmaların çoğunluğunda STZ'nin tercih edilme nedeni, STZ'nin β hücreleri için spesifik olmasından dolayıdır (Cetto ve ark 2000, Pushparaj ve ark 2000, Benwahhoud ve ark 2001, Szkudelski 2001). STZ'nin pankreas β hücrelerinde yıkımlanmaya yol açarak ve oksidatif streste artışa bağlı olarak insülin yetersizliği geliştirmesinden dolayı diyabetojenik etki gösterdiği bilinmektedir (Wu ve Huan 2008, Saygılı ve Dönmez 2021).

Mevcut çalışma planlanırken bu konuda laboratuvar hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalarda belirtilen STZ miktarı ve uygulama yolu göz önünde bulundurularak en uygun doz belirlenerek kullanıldı (Vessal ve ark 2003, Sanders ve ark 2001, Edremitlioğlu ve ark 2012, Saygılı ve Dönmez 2021, Salgıntaş ve ark. 2021).

Çalışma sonunda elde edilen veriler incelendiğinde çalışmamızda diyabet oluşturulan gruptan (D) elde edilen insülin ve PT düzeyleri kontrol gruplarından (K ve E) elde edilen verilere göre önemli düzeyde ($p<0.05$) düşük olarak belirlendi. Bunun yanı sıra yine D grubundaki deneklerde fibrinojen, D-dimer, PAI-1 düzeylerinin ise yine K ve E gruplarından elde edilen verilere göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gözlendi ($p<0.05$). Yine D grubunda ATIII ve aPTT değerleri K grubuna kıyasla rakamsal olarak azaldığı bulunurken, faktör VIII, t-PA ve TAT düzeylerinin ise önemli bir artış olduğu belirlendi. E grubunda ise faktör VIII, t-PA, TAT düzeylerinin D gruplarındaki verilere göre rakamsal olarak azaldığı belirlendi. Deneme sonunda elde edilen veriler incelendiğinde yine E grubunda elde edilen verilerin bakılan parametreler açısından faktör VIII ve TAT dışında K grubu ile benzer olduğu tespit edildi. ED gruplarından elde edilen söz konusu parametrelere ait değerlerin ise genel olarak E grubuna göre insülin ve PT değerleri dışında, K grubunda ise PAI-1, FVIII ve PT dışında K ve E gruplarına yaklaşma eğiliminde olduğu veya benzer olduğu gözlendi (Çizelge 3.1, Grafik 3.1, 3.2, 3.3).

Yine mevcut çalışmamızdan elde edilen bulgular incelendiğinde diyabet oluşturulan gruplar (D ve DE) kontrol grupları (K ve E) ile kıyaslandığında belirlenen plazma insülin düzeyindeki azalma ($p<0.05$) (Çizelge 3.1, Grafik 3.1), STZ'nin pankreas β hücrelerinde meydana getirdiği hasarı ortaya koyması açısından dikkate değer bulundu. Elde ettiğimiz bu veri, STZ'nin diyabetojenik etki mekanizmasını destekleyen birçok çalışma ile uyumluydu (Lenzen 2008, Tahara ve ark 2008, Wu ve Huan 2008, Adewole ve ark 2007, Edremitlioğlu ve ark 2011, Kılıçarslan ve Dönmez 2016, Saygılı ve Dönmez 2021).

İnsülin, hem endotel bağımlı vazodilatasyonu hem de iskelet kasına insülin ve glukoz verilmesini düzenlemenin önemli bir yolu olduğuna inanılan vazokonstriksiyonu uyarır (Muniyappa ve ark 2007, Padilla ve ark 2015). İnsülin kaynaklı endotel bağımlı genişlemenin endotelyal nitrik oksit sentazı (eNOS) fosforile eden ve NO üretimini artıran fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)-Akt yolunun aktivasyonunu takiben meydana geldiği bildirilmektedir. İnsülin ayrıca Ras/mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunu aktive ederek ve ardından endotelin-1'i (ET-1) serbest bırakarak endotel bağımlı vazokonstriksiyona yol açabilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda vasküler insülin direnci durumları sırasında, endotelyal insülin sinyalleşmesinde, azalmış PI3K-Akt sinyali ve artan MAPK sinyali ile yansıtılan patolojik bir dengesizlik olduğu ileri sürülmektedir. Düzenli egzersizin glikoz homeostazını iyileştirdiği ve insülin duyarlılığını artırarak insülinin vasküler etkilerini iyileştirdiği bildirimler arasındadır (Mikus ve ark 2012, Olver ve ark 2014).

Egzersizin kas dokusunda insülin duyarlılığını artırdığı ve glikoz taşınmasında iyileşmeye yol açtığı bilinmektedir (Riberio ve ark 2012, Hall ve ark 2013, Öncü ve İriadam 2018). Ayrıca egzersizin insülinden bağımsız olarak, GLUT4'ün aracılığı ile glikoz alımını kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir (Hall 2013).

Aerobik egzersiz insülin duyarlılığını artırmak için en uygun egzersiz olarak kabul edilirken, aerobik bir egzersiz programının yoğunluğunun, süresinin veya sıklığının dikkate alınması gereken bir faktör olup olmadığı henüz tam olarak açık değildir. Hall ve ark (2013) bu konuda yaptıkları çalışmada farklı iki tip aerobik egzersiz programı uyguladıkları ratlarda yoğunluktan ziyade egzersiz süresinin insülin duyarlılığında iyileşmelere yol açan birincil faktör olduğunu belirtmektedirler. Nitekim T2DM hastalarından elde edilen yeni veriler, aynı

düzeyde enerji harcaması ile yaptırılan egzersizin, insülin duyarlılığındaki iyileşmeler üzerinde egzersiz süresinin önemini desteklemektedir (Li ve ark 2012). Benzer şekilde, Houmard ve ark (2004) egzersiz yoğunluğunun aşırı kilolu ve T2DM'li insanlarda insülin duyarlılığı üzerinde çok az etkisi bulunduğunu, insülin duyarlılığındaki iyileşmenin derecesini etkileyen ana faktörün egzersiz süresi olduğunu belirtmektedirler. Bizim araştırmamızda da 4 haftalık aebrobik egzersiz programı uygulanan diyabetik ratlarda (ED) insulin düzeylerinde iyileşmeye yol açtığı ve kontrol gruplarından (K ve E) elde edilen verilere yaklaştığı görülmektedir (Çizelge 3.1).

Ahmadi ve ark (2013), bayan sporcularda gerçekleştirdikleri çalışmada 8 hafta boyunca, haftada 3 gün ve 45 dk. boyunca uygulanan insülin düzeylerinde herhangi bir farklılık oluşturmadığını kaydetmektedirler. Aydın ve ark (2001) ise düzenli 30 dakikalık aerobik egzersiz yaptırılan erkek sporcularda kan insülin düzeylerinin önemli oranda (7,72 uU/ml'den, 4,42 uU/ml'e) düştüğünü belirtmektedirler. Yine düzenli egzersizin insulin düzeyine etkisinin araştırıldığı birçok çalışmada insülin düzeyinin egzersizden sonra düştüğü bildirilmektedir (Cicioğlu ve Onay 2002, RamzanPour ve ark 2014, Günay ve ark 2013, Moghadasi ve ark 2013, Karacabey ve ark 2014). Bu verilerin aksi olarak ise Zeinali ve ark (2012) dayanıklılık ve sürate dayanan farklı iki tip akut egzersiz uyguladıkları elit sporcularda, egzersizden sonra sürat grubunda insülin düzeyinde artış olduğunu ancak dayanıklılık egzersizi yaptırılan diğer grupta ise azalma belirlediklerini bildirmektedirler. Bizim çalışmada E grubunda elde ettiğimiz bulgu ise Ahmadi ve ark. (2013)'ının çalışmalarını destekler nitelikte olmasının yanı sıra diğer çalışmalardan farklı olmasının nedeni, yukarıdaki çalışmaların insanlar üzerinde yapılmasından ve deney hayvanlarının metabolizmasının insanlardan farklı olabileceğinden veya egzersizin tipi, şiddeti ve süresindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini akla getirmektedir.

Hemostaz; vücutta damar bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak şekillenen kan kaybını önlemeye yönelik fizyolojik bir savunma mekanizmasıdır. Diyabette hipergliseminin oluşması ile insülin metabolizmasının bozulmasına yönelik; trombüs oluşumuna, fibrinolize, platelet ve endotel disfonksiyonu ile hiperkoagülabilite gibi birçok hemostatik sistem bozukluklarına yol açabilmektedir (Donga ve ark 2015). Hiperglisemin, pıhtılaşma mekanizmasını uyardığı ve hiperinsülineminin de

fibrinolitik sistemin bozulmasıyla ilişkili olduğu kaydedilmektedir (Stegenga ve ark 2006). Nitekim diyabetik hastalarda yapılan araştırmalarda, pıhtılaşma faktörlerindeki artmanın ve fibrinolitik sistemdeki bozulmaların varlığının hiperkoagülabiliteye yol açarak aterotrombotik olayları ve venöz tromboembolizm riskini artırdığı belirtilmektedir (Carr 2001, Lemkes ve ark 2010, Jax ve ark 2009, Petrauskiene ve ark 2005). Tip 1 ve Tip 2 diyabette pıhtılaşma faktörlerinden von Willebrand faktörü, (pre) kallikrein, faktör V, (aktive) faktör VII, faktör VIII, faktör X, faktör XI, protrombin ve fibrinojen düzeylerinin arttığı da bildirimler arasındadır. Bunların yanı sıra T2DM'de kininojen, faktör IX, (aktive) faktör XII ve faktör XIII'in de oldukça yükseldiği belirtilmektedir (Sobczak ve Stewart 2019).

DM'da trombosit membran proteinlerinin enzimatik olmayan glikolizasyonu ile protein yapı ve dizilimi ile membran lipid dinamikleri ve membran akışkanlığının değiştiği bildirilmektedir. Aktiveye sevk edilmiş trombositler endotel hücreleri ve lökositler ile etkileşime girebilmektedirler. Araşidonik asit yolunun aktivasyonu ile artan tromboksan A2 oluşumu, fosfoinozitid döngüsünde ve buna bağlı olarak da Ca^{2+} serbestleşmesinde artışa yol açmaktadır. Tromboksan A2, damar düz kasının kasılmasını ve trombosit agregasyonunu başlatır ve aynı anda prostasiklinin (PGI_2) etkisini de antagonize eder (Rand ve ark 2003, Michelson ve ark 1994).

Normal şartlarda trombositler vazodilatasyon yapabilirlerken diyabetik hastalardan izole edilen trombositler vazodilatasyona aracılık edemezler. Bunun vazodilatasyonu inhibe eden bir faktörün salgılanması ile oluştuğu ileri sürülmekte ise de, diyabetiklerde azalmış NO sentezinin de rolü olduğu düşünülmektedir (Keaney ve ark 1999). Kısaca, diyabetlilerde; trombosit aktivasyonu sonucu trombositlerin hiperagregasyonu ve hiperadhezyonu, trombojenik prostaglandin derivelerinin artmış sentezi, kan vizkositesinde artışa yol açan plazma protein anomallikleri, hızlanmış fibrinojen tüketimi, ATIII'ün azalması, vWF ve fibrinojenin artması, fibrinolizisin azalması, kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller endotel hücre harabiyeti ve proliferasyonu, mikrosirkülasyonda tıkanmalar ile birlikte hipoksiye neden olur. Oluşan mikrovasküler tıkanıklık ve doku iskemisinin diyabetik komplikasyonların meydana gelmesine neden olabileceği ileri sürülmektedir (Vınık ve ark 2001).

PT ve aPTT değerlerinde kısalma, tip 2 DM'de tromboembolik kaynaklı kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden birisi olarak değerlendirilmektedir (Sapkota ve ark 2013). Nitekim DM'de PT ve aPTT'nin azalmasına bağlı olarak şekillenen hiperkoagülabilitenin koroner arterlerde tıkayıcı trombüse yol açabileceği bildirilmektedir (Ali ve ark 2011). Endotel hücrelerce üretilen doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen üzerine etkiyerek plazmine dönüşmesine neden olur. Oluşan plazmin ise fibrin ipliklerini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerinin oluşmasına yol açar. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), plazminojenin aktif plazmine dönüşümünü bloke ederek fibrinolizi inhibe eden en önemli proteindir (Alzahrani ve Ajjan 2010). Organizmada meydana gelen hiperglisemi, PAI-1'i aktiveye sevk etmektedir (Du ve ark 2000, Lijnert ve Collen 2003). Dolaşımda PAI-1 artışın ise hiperkoagülabilite olarak değerlendirilmesinden dolayı kardiyovasküler risk göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (Colwell 2001).

Ohaeri ve Adoga (2006), diyabetik sıçanlarda kontrol grubuna göre trombosit sayısı ve pıhtılaşma faktörlerinde (faktör V, VII, VIII, IX ve X) artış olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca yine diyabetik grupta plazma fibrinojen seviyesinin hiperglisemiye paralel olarak daha yüksek bulunduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Ceriello ve ark 1994, Schalkwijk ve ark 1999, Dunn ve Ariens 2004). Başka bir çalışmada da diyabetik ratlarda PT, aPTT ve pıhtılaşma süresi kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken, trombosit sayısı ve plazma fibrinojen seviyesinin kontrol grubu düzeyinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (ElGendy ve Abbas 2014). Yeom ve ark (2016) da diyabette hiperglisemiye maruz kalmanın trombosit agregasyonu, endotelyal fonksiyon bozukluğu ve pıhtılaşma faktörlerinde artışa neden olabileceğini ileri sürmektedirler.

Mevcut çalışmada kontrol grubundakine göre diyabetik sıçanlarda fibrinojen, D-dimer, PAI-1, Faktör VIII, t-PA ve TAT düzeyleri anlamlı olarak yüksek; ATIII, aPTT ve PT değerlerinin ise düşük olduğu belirlenirken, bu azalma sadece PT düzeyinde anlamlıydı ($p<0.05$, Çizelge 3.1). Egzersiz uygulaması yapılan diyabetik ratlarda ise söz konusu parametrelerin kontrol gruplarındaki değerlere yaklaştığı veya benzer olduğu belirlendi (Çizelge 3.1).

Hemostatik sistemin DM'de aktiveye sevk edilmesinden dolayı koagülasyonda artış olduğu bilinmektedir (Heinrich ve Assmann 1995). Bu konuda

yapılan bir araştırmada tip 2 diyabette plazma fibrinojen düzeyinin istatiksel olarak arttığı, HbA1c ile fibrinojen düzeyi arasında ise pozitif bir ilişki olduğu belirtilmektedir (Bembde 2012). Yine bu konuda yapılan başka çalışmalarda da DM'un faktör VII, X, fibrinojen ve trombosit düzeylerini artırırken fibrinolitik aktivitede ise azalma meydana geldiği bildirilmektedir. Araştırıcılar meydana gelen bu değişimlerin glisemik kontrol mekanizmasının bozulmasından dolayı olabileceğini düşünmektedirler (Fuller ve ark 1979).

Egzersiz, kan hemostazında birçok değişikliğe yol açmaktadır (El-Sayed ve ark 2000; Rostami ve ark 2017). Koagülasyon ve fibrinolitik sistemde meydana gelen değişikliklerin yapılan egzersizin şekline, süresine ve yoğunluğuna bağlı olduğu ileri sürülmektedir (Van den Burg ve ark 1995; Weiss ve ark 1998). Egzersize bağlı olarak, t-PA artarken, endotel hücreler tarafından salınan PAI-1'de azalma gözlenmektedir (Posthuma ve ark 2014).

Birçok tip 2 DM'li hastalarda yapılan araştırmalarda PAI-1 artmasına bağlı olarak fibrinolitik aktivitede bozulma olduğu bildirilmektedir. Bu bozulmanın özellikle t-PA inhibitöründe olduğu belirtilmektedir. Diyabette koagülasyonda etkin olan trombosit sayısı, trombosit adezyon ve agregasyonunda olumsuz değişimler olduğu bildirimler arasındadır (Şendağ ve ark 1990). Aerobik egzersizin ise fibrinoliz ile ilişkili olabileceği bildirilmekle beraber egzersizin fibrinolizi iyileştirdiğine dair farklı görüşler de bulunmaktadır (Zinman ve ark 2003, Bahadır ve Atmaca 2012).

Schneider ve ark (1988) insüline bağımlı olmayan diyabetik hastada egzersiz ve fiziksel antrenmanın pıhtılaşma parametreleri ve fibrinolitik aktivite üzerindeki etkilerini belirlemeye çalıştıkları araştırmalarında kontrol grubuna göre diyabetiklerde fibrinolitik aktivitenin bozulduğunu, plazma fibrinojen seviyeleri ve PT'nin arttığını belirlemişlerdir. Yine diyabet grubunda aPTT düzeyinin ise anlamlı olmamakla beraber yükseldiğini tespit etmişlerdir. Her iki grupta da egzersiz sonrası fibrinoliz aktivasyona pik yaptığı ve bu artışın diyabetiklerde daha az olduğu belirtilmektedir. 6 haftalık fiziksel antrenmanın plazma fibrinojen seviyeleri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı ancak diyabetiklerde istirahat ve egzersiz sonrası aPTT ve istirahat fibrinolitik aktiviteyi önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmektedir. Antrenman sonrası fibrinolitik aktivitede egzersize bağlı artış ile aPTT'deki değişimlerin, kan glikoz düzeyi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Schneider ve ark 1988).

Akut ve kronik egzersizde faktör VIII'in mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Kısa süreli yüksek yoğunluklu egzersiz çalışmalarının Faktör VIII aktivasyonunda istatistiksel olarak anlamlı artışa yol açtığı, bunun aPTT'nin kısalması ile ilişkili olduğu ve egzersize bağlı olarak indüklenen hiperkoagülabilitenin ise instrinsik sistem ile gerçekleştiği bildirilmektedir. Ayrıca faktör VIII'deki bu artışın egzersiz yoğunluğu ile pozitif ilişkisi olduğu vurgulanmıştır (Ribeiro ve ark 2007).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada STZ ile oluşturulan deneysel diyabette alternatif bir tedavi metodu olarak düşünülen egzersizin; insulin ve bazı hemostatik parametre (D-dimer, PAI-1, Faktör VIII, t-PA, TAT, ATIII, aPTT, PT ve fibrinojen) düzeyleri üzerine diyabetik sıçanlarda olumlu etkisinin olmasının yanı sıra E grubundaki sıçanlarda da olumsuz etki oluşturmaması bakımından dikkate değer bir yöntem olduğu gözlenmektedir. Çalışmada plazma insülin düzeylerine ilişkin bulgular, devamlı ve düzenli yapılan aerobik egzersiz uygulamasının diyabette glisemik kontrolü iyileştirdiği; dokularda (karaciğer, iskelet kası ve kalp hücreleri gibi) meydana gelebilecek muhtemel hasarı azalttığı şeklinde yorumlandı.

Ayrıca çalışmada elde edilen bulguların farklı yaş gruplarında ve değişik yoğunluk ve sürelerde uygulanacak egzersiz programlarının pozitif ve negatif yönlerini ortaya koyması bakımından yararlı olacağı düşünülmektedir. Çalışmadan elde edilen bilgiler doğrultusunda aerobik egzersizle tedavinin, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının önlenmesi veya azaltılması ile takibi açısından etkili olabileceği kanaatine varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

Achila OO, Ghebretinsae M, Kidane A, Simon M, Makonen S, Rezene Y, 2020. Factors Associated with Poor Glycemic and Lipid Levels in Ambulatory Diabetes Mellitus Type 2 Patients in Asmara, Eritrea: A Cross-Sectional Study. J Diabetes Res, 2020, 5901569.

ADA, 2015. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes care, 38, Supplement 1, S8-S16.

ADA, 2017. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes care, 40, Supplement_1, S11-S24.

ADA, 2021. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. Diabetes care, 44, Supplement 1, S15-S33.

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.

Agarwal SK, 2012. Cardiovascular benefits of exercise. International journal of general medicine, 5, 541.

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

Ahmed AM, 2002. History of diabetes mellitus. Saudi medical journal, 23(4), 373-378.

Ajjan RA, Gamlen T, Standeven KF, Mughal S, Hess K, Smith KA, ... & Grant PJ, 2013. Diabetes is associated with posttranslational modifications in plasminogen resulting in reduced plasmin generation and enzyme-specific activity. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 122(1), 134-142.

Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, & Manson JE, 2000. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. New England Journal of Medicine, 343(19), 1355-1361.

Altınışık M, 2010. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarına biyokimyasal yaklaşım.

Alzahrani SH, Ajjan RA, 2010. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. Diab Vasc Dis Res, 7, 4, 260-73.

Aso Y, Matsumoto S, Fujiwara Y, Tayama K, Inukai T, & Takemura Y, 2002. Impaired fibrinolytic compensation for hypercoagulability in obese patients with type 2 diabetes: association with increased plasminogen activator inhibitor-1. Metabolism-Clinical and Experimental, 51(4), 471-476.

Armstrong MT, Rickles FR, Armstrong PB, 2013. Capture of lipopolysaccharide (endotoxin) by the blood clot: a comparative study. PLoS One, 8, 11, e80192.

Atalan N, 2013. Hemostasis. Journal of Cardio-Vascular-Thoracic Anaesthesia and Intensive Care Society, 19, 3, 109-12.

Atmaca A, 2012. Diabetes mellitusun tanı ve izlem kriterleri. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 29, 1s, 2-6.

Ay B, Tutanç M, Yel S, Kaplan M, Boşnak M, & Ayıntap E, 2010. Yoğun Bakıma Yatan Hastalarda Atıı Seviyesi Ve Prognostik Değeri. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 1(1), 1-5.

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.

Babić N, Dervisević A, Huskić J, & Musić M, 2011. Coagulation factor VIII activity in diabetic patients. Med Glas, 8(1), 134-139.

Bahadır ÇT, & Atmaca MH, 2012. Diyabet ve egzersiz. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 29(1s), 16-22.

Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D'Errico V, Fallucca S, ... & Pugliese G, 2014. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. Diabetes/metabolism research and reviews, 30(S1), 13-23.

Barazzoni R, Zanetti M, Davanzo G, Kiwanuka E, Carraro P, Tiengo A, & Tessari P, 2000. Increased fibrinogen production in type 2 diabetic patients without detectable vascular complications: correlation with plasma glucagon concentrations. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 85(9), 3121-3125.

Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, (2014). Ganong's Review of Medical Physiology, Λευκωσία, Κύπρος, Broken Hill Publishers LTD, σελίδες.

Beckman JA, Creager MA, Libby P, 2002. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. Jama, 287, 19, 2570-81.

Beers MH, Berkow R, 2002. The Merck Manual Of Diagnosis and Therapy. 17.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, s. 165-85, 344-5, 2041-5.

Bell A, Rodak B, 2002. Hematology, Clinical Principles and Application. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pensylvania, 199-210.

Bembde AS. A study of plasma fibrinogen level in type-2 diabetes mellitus and its relation to glycemic control. Indian J Hematol Blood Transfus 2012 Jun;28(2):105-8.

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

Bereda G, 2022. Awareness on Diabetes Mellitus.

Bilir ÖA, Mengen E, Kocaay P, Vidinlisan SM, 2021. Tip 1 Diabetes Mellitus' lu Çocuk ve Adolesan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 15, 2, 142-9.

Blair M, 2016. Diabetes Mellitus Review. Urologic Nursing, 36, 1.

Boden G, Vaidyula VR, Homko C, Cheung P, & Rao AK, 2007. Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: effects of insulin and glucose. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 92(11), 4352-4358.

Borhade MB, Singh S (2022) Diabetes Mellitus and Exercise. StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

Boron WF, Boulpaep E, (2005). Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach, updated 2nd ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA.[Google Scholar].

Bölükbaşı F, 1989. Fizyoloji Ders Kitabı. Vücut ısısı ve Sindirim, Cilt IA Ü. Veteriner Fakültesi Yayınları, 413.

Bravo-Pérez C, Vicente V, & Corral J, 2019. Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians. Expert Review of Hematology, 12(6), 397-405.

Breitenstein A, Tanner FC, & Lüscher TF, 2010. Tissue factor and cardiovascular disease: quo vadis? Circulation Journal, 0912070539-0912070539.

Brogren H, Karlsson L, Andersson M, Wang L, Erlinge D, Jern S, 2004. Platelets synthesize large amounts of active plasminogen activator inhibitor 1. Blood, 104, 13, 3943-8.

Brown JC, Harhay MO, Harhay MN, 2019. The value of anthropometric measures in nutrition and metabolism: comment on anthropometrically predicted visceral adipose tissue and blood-based biomarkers: a cross-sectional analysis. Nutrition and metabolic insights, 12, 1178638819831712.

Burrack AL, Martinov T, & Fife BT, 2017. T cell-mediated beta cell destruction: autoimmunity and alloimmunity in the context of type 1 diabetes. Frontiers in endocrinology, 8, 343.

Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren P-O, Caicedo A, 2006. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. Proceedings of the National Academy of Sciences, 103, 7, 2334-9.

Cade WT, 2008. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. Physical therapy, 88, 11, 1322-35.

Canecki-Varžić S, Prpić-Križevac I, & Bilić-Ćurčić I, 2016. Plasminogen activator inhibitor-1 concentrations and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. BMC endocrine disorders, 16(1), 1-7.

Carr ME, 2001. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. Journal of Diabetes and its Complications, 15, 1, 44-54.

Casella J, Bowers D, Pelidis M, 1990. Disorders of coagulation. Principles and practice of pediatrics, 1550-63.

Ceasarman-Maus G, Hajjar KA, 2005. Molecular basis of fibrinolysis. British Journal of Haematology, 129:307-2.

Ceriello A, Taboga C, Giacomello R, Falleti E, De Stasio G, Motz E, Lizzio S, Gonano F, Bartoli E, 1994. Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation in diabetes. Diabetes.; 43(3):430-432.

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

Chapin JC, Hajjar KA, 2015. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood reviews, 29, 1, 17-24.

Chaudhry R, Usama SM, Babiker HM, 2018. Physiology, coagulation pathways.

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.

Chu AJ, 2011. Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview. International journal of inflammation.

Clemetson KJ, 2012. Platelets and primary haemostasis. Thrombosis research, 129(3), 220-224.

Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B., American College of Sports Medicine. American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):2692-6

Colwell JA, 2001. Treatment for the procoagulant state in type 2 diabetes. Endocrinol Metab Clin N America 30(4):1011-1030.

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.

De Meyts P, 2008. The insulin receptor: a prototype for dimeric, allosteric membrane receptors? Trends in biochemical sciences, 33, 8, 376-84.

De Moerloose P, & Boehlen F, 2008. Blood coagulation and fibrinolysis: mechanisms of thrombosis. Handbook of Clinical Neurology, 92, 239-246.

Deacon CF, 2019. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. Frontiers in endocrinology, 10, 80.

Demir E, Öz M, Alp M, Gergerlioğlu H, 2015. Diyabetik sıçanlarda IL-6 ve TNF-α seviyeleri: Kuersetinin etkisi", İbni Sina Tıp Bilimleri Dergisi, 1, 27-31.

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.

Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P, 2008. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 28(6), 1039-1049.

Donga E, Dekkers OM, Corssmit EP, Romijn JA, 2015. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: Systematic review and meta-analysis. Eur. J. Endocrinol, 173, 101–109.

Dos Santos JM, Moreli ML, Tewari S, Benite-Ribeiro SA, 2015. The effect of exercise on skeletal

Dönmez N, Keskin E, Özsan M, Shoshın OMA, & Mehtap B, 2020. The Favorable Effect of Swimming on Some Blood Parameters in Diabetic Rats. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 15(1), 31-37.

Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, ... & Brownlee M, 2000. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(22), 12222-12226.

Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG, 1998. Insulin degradation: progress and potential. Endocrine reviews, 19, 5, 608-24.

Dhule SS, Gawali SR, 2014. Platelet aggregation and clotting time in type II diabetic males. Natl J Physiol Pharm Pharmacol, 4:121-123.

Dunn EJ, Ariëns RA. Fibrinogen and fibrin clot structure in diabetes. Herz. 2004; 29(5):470-479.

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.

Egan JM, Bulotta A, Hui H, Perfetti R, 2003. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. Diabetes/metabolism research and reviews, 19, 2, 115-23.

Eilertsen KE, & Østerud B, 2004. Tissue factor:(patho) physiology and cellular biology. *Blood coagulation & fibrinolysis*, *15*(7), 521-538.

ElGendy AA, Abbas AM. Effects of warfarin and L-carnitine on hemostatic function and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. J Physiol Biochem. 2014; 70(2):535-546.

El-Sayed MS, Lin X, & Rattu AJ, 1995. Blood coagulation and fibrinolysis at rest and in response to maximal exercise before and after a physical conditioning programme. Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis, 6(8), 747-752.

El-Sayed M, Omar A, Lin X, 2000. Post-exercise Alcohol ingestion perturbs blood haemostasis during recovery. Thrombosis Research, 99: 523-530.

El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, & Ahmadizad S, 2004. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease. *Sports medicine*, *34*(3), 181-200.

Ergün M., Tengiz I., Türk U. et al. (2006): The effects of long-term regular exercise on endothelial functions, inflammatory and thrombotic activity in middle-aged, healthy men. Journal of sports science & medicine; 5(2): 266- 276.

Erukainure OL, Ebuehi OAT, Adeboyejo FO, et al., 2013. Hematological and biochemical changes in diabetic rats fed with fiber-enriched cake. J Acute Medicine, 3, 39-44.

Eyre L, & Gamlin F, 2010. Haemostasis, blood platelets and coagulation. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 11(6), 244-246.

Fattah MA, Shaheen MH, Mahfouz MH, 2003. Disturbances of haemostasis in diabetes mellitus. Disease markers, 19, 6, 251-8.

Fayeza K, Qazi SA, Shamima J, et al, 2015. Coagulation Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. J Bangladesh Soc Physiol, 10(1): 26-29.

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

Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ, Omer T, Meade TW, Chakrabarti R, ... & Stirling Y, 1979. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. *Br Med J*, *2*(6196), 964-966.

Găman AM, & Găman GD, 2014. Deficiency of Antithrombin III (AT III)-case report and review of the literature. Current health sciences journal, 40(2), 141.

Gehart H, Kumpf S, Ittner A, Ricci R, 2010. MAPK signalling in cellular metabolism: stress or wellness? EMBO reports, 11, 11, 834-40.

Gettins PG, 2002. Serpin structure, mechanism, and function. Chemical reviews, 102, 12, 4751-804.

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.

Gogas D, Deyneli O, Aydın H, Tarçın Ö, 2009. Diabetes Mellitus 2009" içinde Diyabet ve Gebelik.(ed) İmamoğlu Ş, Ersoy C. 3. Baskı, İstanbul, Deomed Medikal Yayıncılık, 531-6.

Guettier J-M, Gorden P, 2006. Hypoglycemia. Endocrinology and Metabolism Clinics, 35, 4, 753-66.

Guthrie RA, & Guthrie DW, 2004. Pathophysiology of diabetes mellitus. Critical care nursing quarterly, 27(2), 113-125.

Guyton A, Hall J, (2013). Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevi, 12, Baskı.

Guyton AC, Hall JE, 2017. Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji, Güneş Tıp Kitabevleri, p.

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

Gürkan E, Kavaklı B, 2018. Tip 2 diyabetes mellitusun plazma fibrinojen düzeyine etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 15(3):125-128.

Hall KE, McDonald MW, Grisé KN, Campos OA, Noble EG, JamesMelling CW (2013) The role of resistance and aerobic exercise training on insulin sensitivity measures in STZ-induced Type 1 diabetic rodents. Metabolism.62 (10); 1485-1494

Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D, 2005. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatric Clinics, 52, 6, 1553-78.

Hansen JB, Wilsgård L, Olsen JO, & Østerud B,1990. Formation and persistence of procoagulant and fibrinolytic activities in circulation after strenuous physical exercise. Thrombosis and haemostasis, 64(07), 385-389.

Harenberg J, 1999. Thrombin-antithrombin (TAT) complexes. In Laboratory Techniques in Thrombosis—a Manual (pp. 209-216). Springer, Dordrecht.

Harmening D, 2009. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. 5th. FA Davis Company, 100AD.

Hasanoğlu C, 2015. Trombolitik tedavi: kime, ne zaman, nasıl. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi, 3(1), 34-44.

Hathcock J, 2004. Vascular biology—the role of tissue factor. In Seminars in hematology (Vol. 41, pp. 30-34). WB Saunders.

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

Heemskerk JW, Bevers EM, & Lindhout T, 2002. Platelet activation and blood coagulation. Thrombosis and haemostasis, 88(08), 186-193.

Hegde SS, Goldfarb AH, & Hegde SEPNA, 2001. Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run. Medicine and science in sports and exercise, 33(6), 887-892.

Heinrich J, Assmann G. Fibrinogen and cardiovascular risk. J Cardiovasc Risk 1995; Jun;2(3):197-205.

Hilberg T, Prasa D, Stürzebecher J, Gläser D, Schneider K, & Gabriel HH, 2003. Blood coagulation and fibrinolysis after extreme short-term exercise. *Thrombosis research*, *109*(5-6), 271-277.

Hilberg T, Prasa D, Stürzebecher J, Gläser D, & Gabriel HHW, 2002. Thrombin potential and thrombin generation after exhaustive exercise. *International journal of sports medicine*, *23*(07), 500-504

Hilberg T, Eichler E, Gläser D, Prasa D, Stürzebecher J, Gabriel HHW (2003). Blood coagulation and fibrinolysis before and after exhaustive exercise in patients with IDDM. Thromb Haemost. 2003 Dec;90(6):1065-73.

Hiller E, 2007. Basic principles of hemostasis. In Modern Hematology (pp. 327-345). Humana Press.

Hockin MF, Jones KC, Everse SJ, & Mann KG, 2002. A model for the stoichiometric regulation of blood coagulation. Journal of Biological Chemistry, 277(21), 18322-18333.

Hoffman M, MENG ZH, ROBERTS HR, MONROE DM, 2005. Rethinking the coagulation cascade. Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 16, 1, 70-81.

Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Anastasi J, Weitz J, 2013. Hematology: basic principles and practice, Elsevier Health Sciences, p.

Houmard JA, C.J. Tanner, C.A. Slentz, B.D. Duscha, J.S. McCartney, W.E. Kraus, 2004. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. J Appl Physiol, 96, pp. 101-106.

Hsu E, & Moosavi L, 2019. Biochemistry, antithrombin III.

IDF, 2021. Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.

İlgen N, Koçak DY, 2019. Gestasyonel diyabetin tanısında güncel yaklaşım, gebelere yönelik sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve hemşirenin rolü. Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi, 2, 3, 181-3.

Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, 2015. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes care, 38, 10, 1964-74.

Irwin DM, 2021. Evolution of the Insulin Gene: Changes in Gene Number, Sequence, and Processing. Frontiers in Endocrinology, 12, 649255.

Jaldin-Fincati JR, Pavarotti M, Frendo-Cumbo S, Bilan PJ, Klip A, 2017. Update on GLUT4 vesicle traffic: a cornerstone of insulin action. Trends in Endocrinology & Metabolism, 28, 8, 597-611.

Jax TW, Peters AJ, Plehn G, Schoebel FC, 2009. Hemostatic risk factors in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes-a two year follow-up of 243 patients. Cardiovascular diabetology, 8(1), 1-10.

Jiang Y, Tan S, Wang Z, Guo Z, Li Q, & Wang J, 2020. Aerobic exercise training at maximal fat oxidation intensity improves body composition, glycemic control, and physical capacity in older people with type 2 diabetes. Journal of exercise science & fitness, 18(1), 7-13.

Johnson ED, Schell JC, & Rodgers GM, 2019. The D-dimer assay. American journal of hematology, 94(7), 833-839..

Kamath S, & Lip GYH, 2003. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Qjm*, *96*(10), 711-729.

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.

Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, Gümüş İİ, 2009. Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve tedavisi. Yeni Tıp Dergisi, 26, 3, 134-8.

Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E, 2016. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World journal of diabetes, 7, 1, 1.

Keaney JF, Loseph L, 1999. Diabetes, oxidatif stres, and platelet activation. Circulation, 99:189-191.

Kearney K, Tomlinson D, Smith K, & Ajjan R, 2017. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. Cardiovascular Diabetology, 16(1), 1-17.

Keembiyehetty C, Augustin R, Carayannopoulos MO, Steer S, Manolescu A, Cheeseman CI, Moley KH, 2006. Mouse glucose transporter 9 splice variants are expressed in adult liver and kidney and are up-regulated in diabetes. Molecular Endocrinology, 20, 3, 686-97.

Kellett GL, & Brot-Laroche E, 2005. Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption. Diabetes, 54(10), 3056-3062.

Khalil OA, Sherif MM, M.E.Ghoniem, Fahmy, Dalia, M.S F, 2015. Effect of aerobic exercises on blood coagulation and fibrinolytic system in type 2 diabetic patients. International Journal of Advanced Research, 3, 5, 64-70.

Kılıçarslan G, Dönmez N, 2016. The Effects of Quercetin on Antioxidant System and Some Blood Parameters in Experimental Diabetic Rats “, Bull. Env. Pharmacol. Life Sci., 5, 28-32.

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

Kjellberg M, Ikonomou T, & Stenflo J, 2006. The cleaved and latent forms of antithrombin are normal constituents of blood plasma: a quantitative method to measure cleaved antithrombin. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4(1), 168-176.

Knuttgen HG, 2007. Strength training and aerobic exercise: comparison and contrast. The Journal of Strength & Conditioning Research, 21(3), 973-978.

Kocabaş A, Kocabaş BA, Karagüzel G, Akçurin S, 2013. Tip 1 diyabetes mellitus olgularımızın antropometrik ve metabolik izlem özelliklerinin değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 7, 3, 113-8.

Kokkinos P. and Myers J. (2010): Exercise in Cardiovascular Disease. Exercise and physical activity: clinical outcomes and applications. Circulation; 122(16): 1637-1648.

Kolukısa Ş, Başkan AH, & Dönmez KH, 2019. Yürüme Egzersizi Yapan Bireylerin Egzersiz Yapma Beklentilerinin Araştırılması Investigation of Exercise Expectations of Walking Exercises.

Komaromi I, Bagoly Z, & Muszbek L, 2011. Factor XIII: novel structural and functional aspects. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9(1), 9-20.

Koruç Z, & Arsan N, 2009. Derleme: Egzersiz Davranışını İzleyen Etmenler: Egzersiz Bağlılığı Ve Egzersiz Bağımlılığı. *Spor Hekimliği Dergisi*, *44*(3), 105-113.

Kumar V, Cotran RS, 2005. CD Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Elsevier, p.

Lakhtakia R, 2013. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos University Medical Journal, 13(3), 368.

LaPelusa A, Dave HD, 2019. Physiology, Hemostasis.

Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM, 2004. Chapter 3–Amino Acids, Peptides, and Proteins. Anonymous, Lehninger Principles of Biochemistry, Gordonville, VA., WH Freeman, 75-115.

Lemkes BA, Hermanides J, DeVries JH, Holleman F, Meijers JC, Hoekstra JB, 2010. Hyperglycemia: a prothrombotic factor?. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8(8), 1663-1669.

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

Levinthal GN, Tavill AS, 1999. Liver disease and diabetes mellitus. Clinical diabetes, 17, 2, 73-4.

Li J, W. Zhang, Q. Guo, X. Liu, Q. Zhang, R. Dong, et al, 2012 Duration of exercise as a key determinant of improvement in insulin sensitivity in type 2 diabetes patients Tohoku J Exp Med, 227, pp. 289-296

Lijnert RG, Collen D, 2003. Fibrinolytic system and its disorders. In: Lux SE, Stossel TP, Handin RI. Blood: principles and practice of Hematology. 2° ed. Lippincott: Williams & Wilkins,. Chapter 40. p. 1249-1274.

Lin H, Xu L, Yu S, Hong W, Huang M, Xu P, 2020. Therapeutics targeting the fibrinolytic system. Experimental & molecular medicine, 52, 3, 367-79.

Lin Y, Sun Z, 2010. Current views on type 2 diabetes. The Journal of endocrinology, 204, 1, 1.

Lippi G, Franchini M, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC, & Favaloro EJ, 2009. Epidemiological association between fasting plasma glucose and shortened APTT. Clinical biochemistry, 42(1-2), 118-120.

Loizou E, Mayhew DJ, Martlew V, & Murthy BVS, 2018. Implications of deranged activated partial thromboplastin time for anaesthesia and surgery. *Anaesthesia*, *73*(12), 1557-1563.

Longstaff C, & Kolev K, 2015. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 13, S98-S105.

Manco-Johnson M, 1996. Hemostasis and bleeding disorders. Hoffman JIE, Rudolph CD coed. Rudolph's Pediatrics. 2nd ed. Appleton & Lange, 1244.

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

Mashayekhi A, & Ghasemi E, 2022. Coagulation Factor VII: Genetic, Molecular, and Clinical Characteristics. Trends in Medical Sciences, 2(1).

Maron BJ, Poliac LC, & Roberts WO, 1996. Risk for sudden cardiac death associated with marathon running. Journal of the American college of cardiology, 28(2), 428-431.

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.

Mathieu C, Gillard P, Benhalima K, 2017. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. Nature Reviews Endocrinology, 13, 7, 385-99.

Mavrovouniotis F, 2012. Physical activity and fibrinolytic response. Journal of Physical Education and Sport, 12, 4, 482 - 90.

Menzel K, & Hilberg T, 2009. Coagulation and fibrinolysis are in balance after moderate exercise in middle-aged participants. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 15(3), 348-355.

Menzel K, & Hilberg, T, 2011. Blood coagulation and fibrinolysis in healthy, untrained subjects: effects of different exercise intensities controlled by individual anaerobic threshold. European journal of applied physiology, 111(2), 253-260.

Miao HZ, Sirachainan N, Palmer L, Kucab P, Cunningham MA, Kaufman RJ, & Pipe SW, 2004. Bioengineering of coagulation factor VIII for improved secretion. Blood, 103(9), 3412-3419.

Michelson AD. Platelet activation by thrombin can be directly measured in whole blood through the use of the peptide GPRP and flow cytometry: methods and clinical applications. Blood Coagul Fibrinolysis 1994; 5 (1): 121-131.

Mikus CR, Roseguini BT, Uptergrove GM, et al. Voluntary wheel running selectively augments insulin-stimulated vasodilation in arterioles from white skeletal muscle of insulin-resistant rats. Microcirculation 2012; 19: 729–738.

Mina A, Favaloro EJ, Mohammed S, & Koutts J, 2010. A laboratory evaluation into the short activated partial thromboplastin time. Blood coagulation & fibrinolysis, 21(2), 152-157.

Minasyan H, Flachsbart F, 2019. Blood coagulation: a powerful bactericidal mechanism of human innate immunity. International reviews of immunology, 38, 1, 3-17.

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.

Molz AB, Heyduck B, Lill H, Spanuth E, & Röcker L, 1993. The effect of different exercise intensities on the fibrinolytic system. European journal of applied physiology and occupational physiology, 67(4), 298-304.

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

Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, et al. Cardiovascular actions of insulin. Endocr Rev 2007; 28: 463–491.

Neergaard-Petersen S, Hvas AM, Kristensen SD, Grove EL, Larsen SB, Phoenix F, ... & Ajjan RA, 2014. The influence of type 2 diabetes on fibrin clot properties in patients with coronary artery disease. Thrombosis and haemostasis, 112(12), 1142-1150.

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.

Noyan A, 2011. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 10. Palme Yayıncılık, Baskı.

Nicolaes GA, & Dahlbäck B, 2002. Factor V and thrombotic disease: description of a janus-faced protein. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 22(4), 530-538.

O'Callaghan S, 2017. Diagnosing diabetes mellitus. Physician Assistant Clinics, 2, 1-12.

O'Connor SD, Taylor AJ, Williams EC, & Winter TC, 2009. Coagulation concepts update. American Journal of Roentgenology, *193*(6), 1656-1664.

O'Donnell JS, O'Sullivan JM, & Preston RJ, 2019. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. British journal of haematology, 186(1), 24-36.

Ohaeri OC, Adoga GI, 2006. Anticoagulant modulation of blood cells and platelet reactivity by garlic oil in experimental diabetes mellitus. Biosci Rep. 26(1):1-6.

Okamoto H, Takasawa S, Yamamoto Y, 2017. From insulin synthesis to secretion: Alternative splicing of type 2 ryanodine receptor gene is essential for insulin secretion in pancreatic β cells. The international journal of biochemistry & cell biology, 91, 176-83.

Olgun N, Eti Aslan F, Coşanu G, Çelik S, 2014. Diabetes mellitus. In: Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Edt: Karadakovan A, Eti Aslan F, 2. Baskı, Ankara: Nobel Kitapevi, p. 796-808.

Olver TD, McDonald MW, Grisé KN, Dey A, Allen MD, Medeiros PJ, ... & Shoemaker JK, 2014. Exercise training enhances insulin-stimulated nerve arterial vasodilation in rats with insulin-treated experimental diabetes. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 306(12), R941-R950.

Onyema Eledo B, 2017. Effect of Exercise on Some Haemostatic Parameters Among Students in a Tertiary Educational Institution in Nigeria. American Journal of Health Research, 5, 5.

Ozougwu JC, 2017. Physiology of the liver. International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences, 4, 8, 13-24.

Öncü B, İriadam M (2018) Erkek ve Bayan Futbolcularda Nar Suyunun Trombosit Değerleri ile Bazı Koagülasyon Parametreleri Üzerine Etkisi. Adıyaman Unv. Sağlık. Bil. Derg. 4 (2); 772-790.

Özçelik AT, Torun A, Yılmaz S, İnan M, 2018. İnsan İnsülin Hormonu Öncülerinin Pichia pastoris AOX1 Promotoru Altında Klonlanması, Ekspresyonu ve Biyoreaktörde Üretimi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 22, 3, 1190-6.

Padilla J, Olver TD, Thyfault JP, & Fadel PJ, 2015. Role of habitual physical activity in modulating vascular actions of insulin. *Experimental physiology*, *100*(7), 759-771.

Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C, 2018. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. Endocrine connections, 7, 1, R38-R46.

Park, H. S., Gu, J. Y., Yoo, H. J., Han, S. E., Park, C. H., Kim, Y. I., ... & Kim, H. K. (2018). Thrombin generation assay detects moderate-intensity statin-induced reduction of hypercoagulability in diabetes. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 24(7), 1095-1101.

Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, Lund S, Moller DE, Flier JS, Kahn BB, 1990. Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. Diabetes, 39, 7, 865-70.

Peinado AB, Rojo-Tirado MA, Benito PJ, 2013. Sugar and physical exercise; the importance of sugar for athletes. Nutr Hosp, 28, Supl 4, 48-56.

Periayah MH, Halim AS, & Saad A ZM, 2017. Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis. International journal of hematology-oncology and stem cell research, 11(4), 319.

Petrauskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW, 2005. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. Diabetologia, 48(5), 1017-1021.

Picard F, Adjedj J, Varenne O. Diabetes Mellitus, a prothrombotic disease. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 385-92.

Pieters M, Van Zyl DG, Rheeder P, Jerling JC, van der Westhuizen FH, Gottsche LT, & Weisel JW, 2007. Glycation of fibrinogen in uncontrolled diabetic patients and the effects of glycaemic control on fibrinogen glycation. Thrombosis research, 120(3), 439-446.

Philippou A, Chryssanthopoulos C, Maridaki M, Dimitriadis G, & Koutsilieris M, 2019. Exercise metabolism in health and disease. In Cardiorespiratory fitness in cardiometabolic diseases (pp. 57-96). Springer, Cham.

Posner BI, 2017. Insulin signalling: the inside story. Canadian journal of diabetes, 41, 1, 108-13.

Posthuma JJ, Van der Meijden PE, Ten Cate H, et al, 2014. Short-and Long-term exercise induced alterations in haemostasis: a review of the literature. Blood reviews, 28(6), 283-290.

Posthuma JJ, van der Meijden PE, Ten Cate H, & Spronk HM, 2015. Short-and Long-term exercise induced alterations in haemostasis: a review of the literature. Blood reviews, 29(3), 171-178.

Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, Fedi S, Cellai AP, Liotta AA, ... & Gensini GF, 1998. Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted physical exercise. Thrombosis research, 89(2), 73-78.

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.

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.

Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. Transfus Apheresis Sci. 2003; 28 (3):307-17.

Razak MKA, & Sultan AA, 2019. The importance of measurement of plasma fibrinogen level among patients with type-2 diabetes mellitus. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 13(2), 1151-1158.

Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A, 2009. Gestational diabetes: the need for a common ground. The Lancet, 373, 9677, 1789-97.

Renné T, Schmaier AH, Nickel KF, Blombäck M, & Maas C, 2012. In vivo roles of factor XII. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, *120*(22), 4296-4303.

Revel-Vilk S, Rand ML, & Israels SJ, 2013. Primary and secondary hemostasis, regulators of coagulation, and fibrinolysis: Understanding the basics. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis, 5-13.

Ribeiro J, Almeida-Dias A, Ascensão A, Magalhães J, Oliveira AR, Carlson J, ... & Duarte J, 2007. Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents. Journal of science and medicine in sport, 10(3), 164-169.

Riddel Jr JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP, 2007. Theories of blood coagulation. Journal of Pediatric Oncology Nursing, 24, 3, 123-31.

Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA, Weiskopf RB, 2004. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 100, 3, 722-30.

Roden M, Shulman GI, 2019. The integrative biology of type 2 diabetes. Nature, 576, 7785, 51-60.

Rorsman P, Braun M, 2013. Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets. Annual review of physiology, 75, 155-79.

Rosenfeld L, 2002. Insulin: discovery and controversy. Clinical chemistry, 48(12), 2270-2288.

Rostami H, Aliyev A, Madatova V, Rostami M, Golchin M, 2017. The Impact Of Short-time exercise on some of hemostatic factors in different tissues of rats. Advances in Biology & Earth Sciences, 2(1): 65-72.

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

Röckl KS, Witczak CA, Goodyear LJ, 2008. Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. IUBMB life, 60, 3, 145-53.

Saad J, Asuka E, & Schoenberger L, 2018. Physiology, Platelet Activation.

Salgıntaş HH, Dönmez N, Özsan M (2021) The Effect of Curcumin on the Antioxidant System in Diabetic Rats. J Hellenic Vet Medical Society, 72(4), 3279–3284.

Salvagno GL, Favaloro EJ, Demonte D, Gelati M, Poli G, Targher G, & Lippi G, 2019. Influence of hypertriglyceridemia, hyperbilirubinemia and hemolysis on thrombin generation in human plasma. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 57(11), 1784-1789.

Sanders RA, Rauscher FM, Watkins JB, 2001. Effects of quercetin on antioxidant defense in streptozotocin-ınduced diabetic rats. Inc. J Biochem Mol Toxicol, 15,143-9.

Sapkota B, Shrestha SK, Poudel S, 2013. Association of activated partial thromboplastin time and fibrinogen level in patients with type II diabetes mellitus. BMC Research Notes, 6(485): 1-5.

Saygılı Ü, & Dönmez N, 2021. The Effect of Curcumin on Some Plasma Cytokine Levels in Experimentally-Induced Diabetic Rats. *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, *4*(1), 57-64.

Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Dräger AM, Doni A, van Hinsbergh VW, Stehouwer CD. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type 1 diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. Diabetologia. 1999; 42(3):351-357.

Schauer I, Bauer T, Watson P, Regensteiner J, & Reusch JE, 2009. Exercise performance and effects of exercise training in diabetes. In Diabetes and exercise (pp. 85-107). Humana Press.

Schenone M, Furie BC, Furie B, 2004. The blood coagulation cascade. Current opinion in hematology, 11, 4, 272-7.

Schneider SH, Kim HC, Khachadurian AK, Ruderman NB (1988) Impaired Fibrinolytic Response to Exercise in Type II Diabetes: Effects of Exercise and Physical Training. Metabolism, 37 (10) ; 924-929

Scott C, 2005. Misconceptions about aerobic and anaerobic energy expenditure. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2(2), 32.

Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW, 2019. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. Archives of pharmacal research, 42, 5, 383-92.

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

Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, & White RD, 2006. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes care, 29(6), 1433-1438.

Smith JE, 2003. Effects of strenuous exercise on haemostasis. Br J Sports Med, 37, 5, 433-5.

Sobczak AIS, Stewart AJ, 2019. Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes. Int J Mol Sci, 20, 24.

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

Stanford KI, Goodyear LJ, 2014. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. Advances in physiology education, 38, 4, 308-14.

Stegenga ME, van der Crabben SN, Levi M, de Vos AF, Tanck MW, Sauerwein HP, van der Poll T, 2006. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. Diabetes, 55, 1807–1812.

Sunday H, Sadia A, Ojo O, 2022. Mechanisms of Diabetes Mellitus Progression: A Review. Journal of Diabetic Nephropathy and Diabetes Management, 1, 1, 1-5.

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

Şendağ D, Yayla A, Bolaç V, Şendağ H, Ayyıldız M, & Uluhan A, 1990. Diabetes Melliusta Hiperkoagulobilite.

Taşkın L, 2019. Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği, Akademisyen Kitabevi.

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

Thompson AR, 2001. Molecular biology of Factor IX. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles & Clinical Practice, 4th edn. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 123-34.

Tonoli C, Heyman E, Berthoin S, Meeusen R, 2012. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: A metaanalysis. Sports Med. 42(12):1059-1080.

Turan G, 2016. Koagülasyon Mekanizmaları ve Antikoagülan İlaçlar. Boğaziçi Tip Dergisi, 3(2): 71-75.

Tutar E, Tokuç G, Öktem S, 2000. Hemostaz.

Ugurlu I, Baltaci SB, Unal O, Mogulkoc R, Ucaryilmaz H, & Baltaci AK, 2022. Chronic Running Exercise Regulates Cytotoxic Cell Functions and Zinc Transporter SLC39A10/ZIP10 Levels in Diabetic Rats. Biological Trace Element Research, 200(2), 699-705.

Uygur MM, Yavuz D, 2017. Diyabet Tanısı ve Sınıflandırılması. Turkiye Klinikleri J Nutr Diet, 3, 3, 120-9.

Ünal D, Kara A, Aksak S, Altunkaynak BZ, Yildirim S, 2012. Insulin hormone: Mechanism and effects on the body and relationship with central nervous system. Dicle Tıp Dergisi, 39, 2, 310-5.

Van den Burg PJ, Hospers JE, Van Vliet M, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA, 1995. Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. Thromb. Haemost. 74: 1457-1464.

Weiss C, Seitel G, Bartsch P, 1998. Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. Med. Sci. Sports Exerc, 30(2), 246-251.

Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH, 2013. New fundamentals in hemostasis. Physiol Rev, 93, 1, 327-58.

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.

Vınık AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pıttenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001; 24 (8):1476-85.

von Engelhardt W, Breves G, Diener M, Gäbel G, 2015. Physiologie der Haustiere, Georg Thieme Verlag, p.

Weiss M, Steiner DF, Philipson LH, 2015. Insulin biosynthesis, secretion, structure, and structure-activity relationships.

Weitz JI, Fredenburgh JC, & Eikelboom JW, 2017. A test in context: D-dimer. Journal of the American College of Cardiology, 70(19), 2411-2420.

Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, Rosolowsky E, 2018. Type 1 diabetes in children and adolescents. Canadian journal of diabetes, 42, S234-S46.

WHO, 1965. Diabetes mellitus: report of a WHO Expert Committee [meeting held in Geneva from 24 to 30 November 1964], World Health Organization, p.

WHO, (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, World health organization.

Winter WE, Schatz DA, 2011. Autoimmune markers in diabetes. Clinical chemistry, 57, 2, 168-75

Womack CJ, Rasmussen JM, Vickers DG, Paton CM, Osmond PJ, & Davis GL, 2006. Changes in fibrinolysis following exercise above and below lactate threshold. Thrombosis research, 118(2), 263-268..

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

Wysham CH, & Kirkman MS, 2011. Response to Comment on: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. Diabetes Care 2011; 34 (Suppl. 1): S11–S61. Diabetes care, 34(5), e54-e54.

Yalın H, Demir HG, Olgun N, 2011. Diyabetle mücadelede diyabet risklerinin belirlenmesi ve tanılama. The Journal of Turkish Family Physician, 2, 2, 41-9.

Yang D, Yang Y, Li Y, Han R, 2019. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus: From mechanism to orientation. Annals of nutrition and metabolism, 74, 4, 313-21.

Yenicesu I, Gürgey A, 2000. Activation of coagulation: new concepts. Cocuk Saglıgı ve Hastalıkları Dergisi, 43, 2, 181-4.

Yeom E, Byeon H, Lee SJ. Effect of diabetic duration on hemorheological properties and platelet aggregation in streptozotocin-induced diabetic rats. Sci Rep. 2016; 6:21913. doi: 10.1038/srep21913.

Yilmaz B, 1999. Hormonlar ve üreme fizyolojisi. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yayınları. Feryal Matbaacılık. Ankara.

Yılmaz B, 1999. Hormonlar ve üreme fizyolojisi. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yayınları. Feryal Matbaacılık. Ankara.

Yılmaz B, 2000. Fizyoloji, Canlılık Olaylarıyla İlgili Fiziksel ve Kimyasal Kurallar, Beden Sıvıları, Kan, Bağışıklık, Alerji, Lenf, Kemik İliği ve Kan Dolaşımı, 2. Baskı, Ankara, 324-5.

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: 245-5.

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.

Zaidi A, & Green L, 2019. Physiology of haemostasis. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 20(3), 152-158.

Zhang C, Rawal S, Chong YS, 2016. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? Diabetologia, 59, 7, 1385-90.

Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH, 2003. Physical activity/exercise and diabetes. Diabetes Care. 27 Suppl 1, 58-62.

7. EKLER

EK-A: Etik Kurul Kararı

EK-B: Turnitin Raporu



RATLARDA STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE İNDÜKLENEN DENEYSEL DİYABET MODELİNDE BAZI HEMOSTATİK PARAMETRELER ÜZERİNE EGZERSİZİN ETKİLERİ

ORİJİNALLİK RAPORU

% 1	%	% 1	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	% 1

Alıntıları çıkart	üzerinde	Eşleşmeleri çıkar	< %1
Bibliyografyayı Çıkart	üzerinde		

8. ÖZGEÇMİŞ