

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak  
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya  
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;  
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

**DOKTORA TEZİ**

**AKUT TÜKETİCİ EGZERSİZ SÜRECİNİN DİYABET  
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARA AİT BAZI OKSİDAN VE  
ANTİOKSİDAN PARAMETRELER ÜZERİNE OLAN  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**AHMET MELİH ŞAHİN**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. LÜTFİ ÇAKAR**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI  
FİZYOLOJİ PROGRAMI**

**İSTANBUL - 2015**

**TEZ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programında Ahmet Melih Şahin tarafından hazırlanan "Akut Tüketici Egzersiz Sürecinin Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlara Ait Bazı Oksidan ve Antioksidan Parametreler Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi" başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

23 / 10 / 2015

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D.	
2.Prof. Dr. Lütfi ÇAKAR, Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D.	
3.Prof. Dr. Gökhan METİN, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D.	
4.Prof. Dr. Safinaz YILDIZ, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği A.D.	
5.Prof. Dr. İnci ALİCAN, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D.	

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ahmet Melih ŞAHİN



## İTHAF



*Aileme ithaf ediyorum.*

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tüm doktora eğitim sürecimde ve tez çalışmamda yardımını ve desteğini esirgemeyen ve pozitif tutumunu daima hissettiren tez danışmanım sayın Prof. Dr. Lütfi Çakar'a,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında yapıcı eleştirisi ve yönlendirmeleriyle büyük katkı sunan ikinci tez danışmanım sayın Prof. Dr. Gökhan Metin'e,

Eğitim sürecimde akademik disiplini ile beni her zaman motive eden İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziyojji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Gülderen Şahin'e ve onun şahsında tüm Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Çalışmamızın Biyokimyasal analizlerini titizlikle yürüten İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın Doç. Dr. Hakan Ekmekçi ve Doç. Dr. Özlem Balcı Ekmekçi'ye,

Tez çalışmam süresince daima yanımda bulunan Anabilim Dalı Uzmanlarından Dr. Murat Mengi, Uzm. Dr. Mehmet Altan, Uzm. Dr. Osman Fuat Sönmez'e ve tüm asistan arkadaşlarıma ve Anabilim Dalı'nın diğer çalışanlarına,

Anlaşıları ve destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili aileme,

en içten duygularıyla teşekkür borç bilirim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 26376

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	X
ÖZET .....	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Diabetes Mellitus .....	3
2.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	3
2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	3
2.1.3. Tanı .....	4
2.1.4. Tedavi.....	4
2.1.5. Diabetes Mellitus Tedavisi ve Korunmasında Egzersiz .....	4
2.1.6. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres.....	5
2.2. Oksidatif Denge / Oksidatif Stres .....	7
2.2.1. Serbest Radikaller .....	7
2.2.1.1. Serbest Radikal Kaynakları.....	10
2.2.1.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Yapılara Etkileri .....	10
2.3. Antioksidan Sistem .....	13
2.3.1. Antioksidanların Etki Mekanizmaları.....	14
2.3.2. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	14
2.3.2.1. Endojen Antioksidanlar.....	15
2.3.2.2. Ekzojen Antioksidanlar .....	17
2.4. Egzersiz.....	18
2.4.1. Egzersizde Enerji .....	18

2.4.1.1. Anaerobik Enerji Sistemi .....	19
<i>A- Fosfojen Sistem:</i> .....	19
<i>B- Laktik Sistem (Laktik Anaerobik Enerji Sistemi)</i> .....	20
2.4.1.2. Aerobik Enerji Sistemi .....	20
2.4.2. VO <sub>2</sub> max (Maximal Oksijen Tüketimi) ve Egzersizde Tükenme .....	21
2.4.3. Egzersiz ve Oksidatif Stres .....	22
2.4.4. Şiddet ve Süre Bazında Egzersiz Tiplerinin Oksidatif Strese Katkıları.....	23
2.4.5. Egzersiz, Oksidatif Stres ve Diabetes Mellitus İlişkisi .....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	26
4. BULGULAR.....	31
4.1. Ağırlık değerleri.....	31
4.2. Kan Glukoz Değerleri .....	33
4.3. Kan Laktat Değerleri.....	34
4.4. Koşu Mesafesi.....	36
4.5. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem Parametreleri .....	36
5. TARTIŞMA .....	41
KAYNAKLAR .....	46
ETİK KURUL KARARI .....	56
ÖZGEÇMİŞ .....	57



**TABLULAR LİSTESİ**

Tablo 4.1. Kontrol ve Diyabet grubu sıçanların vücut ağırlıkları.....	31
Tablo 4.2. Kontrol ve Diyabet grubu sıçanların egzersiz öncesi ve sonrası kan glukoz değerleri .....	33
Tablo 4.3. Kontrol ve Diyabet grubu sıçanların başlangıç, egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası laktat M±SEM değerleri .....	34
Tablo 4.4. Kontrol ve Diyabet grubu sıçanların akut tüketici egzersiz boyunca kat ettikleri koşu mesafesi değerleri. ....	36
Tablo 4.5. Grupların Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem Parametrelerine Ait Değerleri .....	37

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. Koşu bandı düzeneği.....	26
Şekil 3.2. Koşu bandı ve deney düzeneği.....	27
Şekil 4.1. Kontrol ve diyabet gruplarının egzersiz öncesi ve sonrası ağırlıkları ile grup içi değişimleri.....	32
Şekil 4.2. Kontrol ve Diyabet grubunda başlangıç, egzersiz öncesi ve sonrası kan glukoz değerleri ile grup içi değişimleri.....	33
Şekil 4.3. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda başlangıç, akut tüketici egzersiz protokolü öncesi ve sonrası kan laktat düzeyleri.....	35
Şekil 4.4. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda koşu mesafeleri.....	36
Şekil 4.5. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum 8-OH Deoksiguanozin düzeyleri.....	37
Şekil 4.6. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum 3-Nitrotirozin düzeyleri.....	37
Şekil 4.7. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum Lipit Peroksit düzeyleri.....	38
Şekil 4.8. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum Protein Karbonil düzeyleri.....	38
Şekil 4.9. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum Glutasyon değerleri.....	39
Şekil 4.10. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum Glutasyon Peroksidaz düzeyleri.....	39
Şekil 4.11. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum SOD düzeyleri.....	40

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>AGE</b>	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>β-NADPH</b>	: Beta Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>cGMP</b>	: Siklik Guanozin Monofosfat
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>EDTA</b>	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	: Ferröz demir
<b>Fe<sup>3+</sup></b>	: Ferrik demir
<b>GSH</b>	: Redükte Glutatyon
<b>GSH-Px</b>	: Glutatyon Peroksidaz
<b>GTP</b>	: Guanozin Trifosfat
<b>H</b>	: Hidrojen
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HO<sup>•</sup></b>	: Hidroksil Radikali
<b>HOCl</b>	: Hipokloröz Asit
<b>HOX</b>	: Hipohalöz Asit
<b>HQ<sup>•</sup></b>	: Semikinon Radikali
<b>IDDM</b>	: Insulin Dependent Diabetes Mellitus
<b>LOOH</b>	: Lipid Hidroperoksit
<b>LOO<sup>•</sup></b>	: Peroksil Radikali
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>NADH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
<b>NADP<sup>+</sup></b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (Yükseltgenmiş NADPH)
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>NO<sup>•</sup></b>	: Nitrik Oksit Radikali
<b>NO<sub>2</sub></b>	: Azot Dioksit
<b>nNOS</b>	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
<b>NO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	: Nitrat

<b><math>^1\text{O}_2</math></b>	: Singlet Oksijen
<b><math>\text{O}_2^-</math></b>	: Süperoksit Radikali
<b><math>\text{O}_3</math></b>	: Ozon
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>ONOO<math>^-</math></b>	: Peroksinitrit
<b>OH<math>^\bullet</math></b>	: Hidroksil Radikali
<b>PCO</b>	: Protein Karbonil
<b>PCr</b>	: Kreatin Fosfat
<b>Pi</b>	: İnorganik Fosfat
<b>PON-1</b>	: Paraoxonase-1
<b>R-NH-X</b>	: N-Halojenli Aminler
<b>RCOO<math>^\bullet</math></b>	: Organik Peroksit Radikali
<b>RO<math>^\bullet</math></b>	: Alkoksil Radikali
<b>ROO<math>^\bullet</math></b>	: Peroksi Radikali
<b>R<math>^\bullet</math></b>	: Alkil (Organik Radikaller)
<b>RO<math>_2</math></b>	: Alkil Peroksit
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Ürünleri
<b>-SH</b>	: Sülfidril
<b>SOD</b>	: Süperoksit Dismutaz
<b>SOR</b>	: Serbest Oksijen Radikali
<b>STZ</b>	: Streptozotosin
<b>sGC</b>	: Siklik Guanil Siklaz
<b>T1DM</b>	: Tip 1 Diabetes Mellitus
<b>T1ADM</b>	: Otoimmün Tip 1 Diabetes Mellitus
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diabetes Mellitus
<b>TBARS</b>	: Thiobarbituric Acid Reactive Substances

## ÖZET

Şahin, Ahmet Melih. Akut Tüketici Egzersiz Sürecinin Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlara Ait Bazı Oksidan ve Antioksidan Parametreler Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul 2015.

Bu çalışmada, diyabetik hale getirilmiş sıçanlara uygulanan akut tüketici egzersiz sürecine yanıt olarak ortaya çıkan oksidatif stres ve antioksidan sistem parametrelerindeki değişim düzeylerinin araştırılmasını amaçladık. Çalışmamızda ağırlıkları 289 - 344 gr aralığında değişen toplam 16 adet Wistar tipi erkek sıçan kullandık. Sıçanları kendi aralarında deney ve kontrol grubu olarak iki eşit gruba ayırdık. Deney grubundaki sıçanlara 65 mg/kg tek doz Streptozotosin, intraperitoneal yolla uygulanmıştır. Üç günlük bekleme süresi sonrasında Diabetes Mellitus oluşumu kan glukoz düzeyleriyle tespit edilmiştir. Daha sonra her iki gruptaki sıçanlara koşu bandı düzeneğinde bir defalık akut tüketici egzersiz programı uygulanmıştır. Egzersiz sürecinin hemen sonrasında tükenen hayvanların 1'er ml intrakardiyak kan örnekleri biyokimyasal analizler için alınmış ve sıçanlar feda edilmiştir. Egzersiz sonrasında, hem kontrol hem de deney grubu sıçanların kan glukoz değerleri, egzersiz öncesine göre düşmüştür. Laktat değerleri ise her iki grupta da egzersiz öncesine göre anlamlı derecede yükselmiştir. Koşu mesafeleri açısından kontrol grubuna ait sıçanlar, deney grubuna göre yaklaşık iki kat fazla koşmuştur. Oksidatif stres parametrelerini karşılaştırdığımızda ise; 8-OH Deoksiguanozin deney grubunda kontrol grubuna göre düşük, 3-Nitrotirozin, Lipit Peroksit ve Protein Karbonil düzeyleri ise deney grubunda daha yüksek çıkmıştır. Antioksidan parametrelerden Glutatyon (GSH) ve Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) deney grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş, Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeyleri ise deney grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuş olmasına rağmen, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaptığımız bu çalışmanın, DM, egzersiz ve oksidatif stres konularında yapılacak daha ileri çalışmalara ışık tutacak temel parametreler açısından önemli veriler sunduğuna inanıyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Diyabet, Akut Tüketici Egzersiz, Oksidatif Stres, Antioksidan Enzimler.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 26376

## ABSTRACT

Şahin, Ahmet Melih. Investigation of the Effect of Acute Exhaustive Exercise Process on Some Oxidant and Antioxidant Parameters of Rats with Induced Diabetes. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Physiology. PhD Dissertation. Istanbul 2015.

In this study, we aim to investigate the level of changes in oxidative stress and antioxidant system parameters in response to acute exhaustive exercise applied to diabetes-induced rats. In our experiment we used 16 male Wistar rats weighing between 289-344g. We equally divided the rats into experiment and control groups. Experiment group was exposed to 65 mg/kg of Streptozotocin through intra-peritoneal injection. After a three-day waiting period, Diabetes Mellitus occurrence has been identified via monitoring blood-glucose levels. Then, both groups were exposed to a one-time only acute exhaustive exercise program using a treadmill setup. Immediately after the exercise process, 1 ml of intracardiac blood sample is obtained from each exhausted animal for biochemical analysis and the rats were sacrificed. After the exercise, control and experiment groups both had decreased blood glucose levels compared to pre-exercise levels. There was a significant increase in lactate levels of both groups, compared to pre-exercise levels. In terms of distance run, control group ran approximately two times more distance than the experiment group. When we compared oxidative stress parameters; 8-OH Deoxyguanosine levels were significantly lower in the experiment group than the control group, 3-Nitrotyrosine, Lipid Peroxide and Protein Carbonyl levels were significantly higher in the experiment group. Antioxidant parameters Glutathione (GSH) and Glutathione Peroxidase (GSH-Px) were significantly higher in the experiment group. As for Superoxide Dismutase (SOD) levels, it was slightly lower in the experiment group, but not low enough to be a statistically significant difference. In this study, we provide results that, we hope, will contribute to further research to be conducted in DM, Exercise and Oxidative Stress.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Acute Exhaustive Exercise, Oxidative Stress, Antioxidant Enzymes.

This study was supported by the Research Fund of the Istanbul University.  
Project No: 26376

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), son yıllarda insidansı hızla artan kronik hastalıkların başında gelmektedir (Satman, 2010). Tıp dünyasında halen DM tedavisi üzerine çalışmalar yapılırken, diğer taraftan da DM'den korunma yolları konusunda araştırmalar sürmektedir. DM riskini azaltma hususunda beslenme şekli ile birlikte en fazla öneme sahip yöntemlerden biri düzenli egzersizdir. Özellikle düzenli aerobik egzersizin DM'den korunmada insülin direncini düşürerek etkili olduğu birçok bilimsel çalışma ile ortaya konmuştur (Nassis ve ark., 2005). Egzersiz sadece DM'den korunmada değil, DM'li hastaların kan glukoz düzeylerinin kontrolünde ve komplikasyon gelişme riskini azaltarak yaşam kalitelerini artırmada da önemli bir yer tutmaktadır. Kontrol altında tutulan ve komplikasyonsuz Tip 1 DM vakalarında hastalar yarışmalı sporlara dahi katılabilmektedirler. Düzenli fiziksel aktivitenin Tip 1 DM hastalarında ortaya çıkan kardiyovasküler hastalık riskine karşı ve mikrovasküler komplikasyonlar üzerine olumlu etkisi söz konusudur. Bununla birlikte egzersiz beden bütünlüğünü, kendini iyi hissetme halini ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Dikkat edilmesi gereken; egzersiz sırasında yaşanabilecek olası bir hipoglisemi tablosundan kaçınmak için karbonhidrat replasmanı ve/veya insülin doz ayarlamasıdır (Yılmaz, 2012).

Öte yandan egzersizin organizmada oksidatif stresi artırabileceği bilimsel olarak ortaya konmuş bir gerçektir. Fiziksel aktivite, özellikle ani ve yüksek şiddette yapıldığında organizmada reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu indükleyen faktörlerden biridir. Organizmada normal şartlarda ROS ile enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge vardır. Bu dengenin oksidatif stres oluşturan radikaller lehine bozulması, çeşitli patolojilere yol açar (Kahraman ve ark., 2003). Düzenli egzersiz antioksidan savunma sistemlerini geliştirirken; düzensiz, akut ve tüketici egzersizlerin oksidan stresi artırdığı bilinmektedir. Bilinen diğer bir gerçek ise, DM'de artmış serbest radikal üretimidir. Dolayısıyla DM'li bireylere önerilecek egzersiz modelinin şiddet ve süre tercihlerinin, oksidatif stres oluşumu açısından büyük önemi vardır.

Bu çalışmamızda DM'li ve sağlıklı sıçan gruplarına koşu bandı üzerinde tek seferlik akut tüketici egzersiz protokolünün uygulanması planlanmış ve her iki gruptaki sıçanlara ait oksidatif stres parametreleri (Lipit peroksit, protein karbonil, 3-nitrotirozin,

8-OH deoksiguanozin) ile antioksidan savunma sisteminin bazı belirteçlerinin (GSH, GSH-Px, SOD) egzersiz sonrasında analiz edilmesi planlanmıştır. Bu bağlamda çalışmamız sonunda elde edilecek sonuçlar doğrultusunda, DM hastalığında önerilecek egzersiz modellerinin tartışılıp geliştirilmesine yönelik olarak literatüre katkıda bulunulması hedeflenmiştir.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus (DM), günümüz dünyasında görülme sıklığı gittikçe artan kronik hastalıkların başında gelmektedir (Altan ve ark., 2006). İnsülin hormonunun tamamen yokluğu ya da sekresyonunda yetersizlik söz konusudur. Bunun yanı sıra insülinin hedef dokulardaki etkilerine karşı gelişen direnç hali ön planda olup, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalık tablosu vardır (Harris, 1998). Görülme sıklığındaki artışa paralel olarak morbidite ve mortalitesi oldukça yüksektir (Altan ve ark., 2006).

Dünyada 2000 yılında 150 milyon, Türkiye’de ise 2,6 milyon DM hastası olduğu ortaya konmuştur (Satman ve ark., 2010). Yine bu çalışma ile DM görülme sıklığındaki artış da dikkat çekici rakamlarla ortaya konmuştur.

DM, Tip 1 DM ve Tip 2 DM olarak iki ana gruba ayrılır. Genel olarak vakaların %90’ı Tip 2, %10 kadarı da Tip 1 DM’dir. Bunların dışında nadiren görülen gebeliğe bağlı (Gestasyonel) ve Sekonder Diyabet (Spesifik türler; ilaç, enfeksiyon, genetik hastalıklar, endokrin sendromlara bağlı gelişen) türleri de mevcuttur (American Diabetes Association, 2007).

#### 2.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, endojen insülin eksikliği ya da yokluğu ile karakterizedir. Tip 2 DM’den en önemli farkı, pankreasta beta hücre harabiyetinin olmasıdır. İnsülin ya çok azdır ya da hiç yoktur. Neticede hiperglisemi ortaya çıkar. Bu hastalar insülini ömür boyu ekzojen olarak almak zorundadırlar. Bu yüzden bu hastalığa “İnsüline Bağımlı Diyabet” (Insulin Dependent Diabetes Mellitus = IDDM) de denir. Genelde 30 yaş öncesinde başlar. Erken dönemde başladığı için “Juvenil Diyabet” olarak da adlandırılır (Koloğlu, 1996).

#### 2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Genellikle 30 yaş üzerinde başlayan ve obeziteyle çok yakın ilişkisi bulunan Tip 2 DM’de pankreasın insülin üretiminde sorun yoktur. Ancak buradaki problem, insülin etkilerine karşı hedef dokularda direnç gelişmesidir. Bu direnci kompanse etmek ve kan şekerini dengede tutabilmek için pankreastan salgılanan insülin miktarı normalden çok

daha fazla olur. Poliüri, polidipsi ve polifaji ile karakterize hastalıkta bazen teşhis çok gecikebilir ve aşırı halsizlik, kilo kaybı, görmede bulanıklık, yaraların geç kapanması gibi şikayetler sonrasında yapılan açlık kan glukoz testleriyle DM teşhisi gecikmiş olarak konur.

### 2.1.3. Tanı

Dünya Sağlık Örgütü'nün Diyabette Tanı Kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Açlık kan plazma glukozunun  $> 126$  mg/dl (7,0 mmol/L) olması,
- DM'nin poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomlarının varlığında, önceki yemeğin zamanına bakılmaksızın plazma glukozunun  $> 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) olması,
- Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında ikinci saatteki plazma glukozunun  $> 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) olması (Puavilai, 1999).

### 2.1.4. Tedavi

DM tedavisinde amaç, kan glukozunu fizyolojik sınırlar içinde tutmaktır. Kan glukoz değerini kısa, orta ve uzun vadede normal sınırlar içerisinde sabitlemeye direkt veya dolaylı yoldan katkı sunmaya dair tüm önlemlerin tedavide yeri vardır. Diyet, egzersiz, hasta eğitimi ve ilaçla tedavi bunların arasında en önemlileridir. İlaçla tedavide antidiyabetik ajanlar ve/veya insülin kullanılmaktadır.

### 2.1.5. Diabetes Mellitus Tedavisi ve Korunmasında Egzersiz

Literatürdeki birçok çalışma, egzersiz süresince kan şekerinin dokular tarafından kullanımının insülin aracılığıyla ya da insüline gerek duymaksızın artmış olduğunu ortaya koymuştur. Dolayısıyla egzersizin diyabetiklerde ya da prediyabetiklerde kan glukoz düzeyinin normal sınırlara çekilmesine olumlu etki gösterdiği açıktır. Özellikle düzenli yapılan aerobik egzersiz insülin direncini düşürerek insülin kullanımını ve verimliliğini artırmakta ve bu yolla kan glukoz düzeyinin ayarlanmasına katkı sunmaktadır. Bu noktada önerilecek egzersizin tipi, süresi ve yoğunluğu; özellikle hastanın pulmoner ve kardiyovasküler sağlık durumu, periferik nöropati olup olmadığı ve açlık kan şekeri düzeyi açısından önem kazanmaktadır.

### 2.1.6. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Diyabette kronik dönemde ortaya çıkan komplikasyonları oluşturan sebeplerin; serbest radikallerle oluşan glukoz otooksidasyonu, protein glikasyonu ve otooksidatif glukozillenme neticesinde oluşan doku hasarları olduğu bildirilmektedir (Serafini ve Del Rio, 2004). Diyabette ortaya çıkan enerji metabolizmasındaki değişiklikler metabolik stres oluşturur. Oluşan metabolik stres oksidatif stresi de artırmakta ve tüm hücrel süreçlere olumsuz etki ederek kronik dönem komplikasyonlarının alt yapısını oluşturmaktadır. Ayrıca DM'de hem kan antioksidan seviyesi, hem de E ve C vitamini seviyelerinin düştüğüne dair pek çok çalışma mevcuttur (Aguirre ve ark., 1998; Ashour ve ark., 1999). Eş zamanlı olarak enzimatik antioksidanlardan Katalaz (CAT) ve Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeylerinin de DM'de azalmış olduğu bildirilmiştir (Ashour ve ark., 1999; Tüzün ve ark., 1999). DM'deki oksidatif stres artışının hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'de meydana geldiği yapılan farklı çalışmalarla ortaya konmuştur (Sato ve ark., 1979; Velazquez ve ark., 1991; Laaksonen ve Sen 2000).

DM'de ROS üretimi genel olarak üç mekanizma aracılığıyla açıklanmaktadır:

#### 1- Glukozun Oto-oksidasyonu:

Ortamda glukoz yüksek ise geçiş elementleri aracılığı ile glukoz reaktif ketoaldehitlere ve süperoksit anyonuna çevrilir. Bu reaksiyon zinciri sonunda süperoksit radikali, hidrojen peroksit üzerinden hidroksil radikalini oluşturur. Hidroksil radikali yüksek reaktif özelliğe sahiptir. Bu reaksiyonlar sonucunda NADH açığa çıkar. Oluşan NADH solunum zincirinde kullanılır ve oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimi için gereken enerji sağlanır. Sonuçta hücre içi glukoz konsantrasyonu yükseldiğinde bu yolla süperoksit radikal üretiminin artmış olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar, diyabetteki birçok patolojik sürecin mitokondri düzeyinde artan ROS üretimi ile ilgili olduğunu ortaya koymaktadır (Brownlee ve ark., 1984; Altan ve ark., 1985).

#### 2- Protein glikasyonu ve ileri glikasyon son ürünleri (Advanced Glycation Endproducts = AGE) oluşumu:

Glukoz konsantrasyonu arttığında, bir enzimin aracılığına ihtiyaç olmadan glukoz proteinlere bağlanarak glikasyon sürecini başlatır. Sonuçta bu proteinler kolaylıkla serbest oksijen radikali üretebilirler. Glikasyona

uğrayan protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşturabilir. Burada non enzimatik glikasyon reaksiyonları rol oynar ve önce Schiff bazları, sonra da Amadori ürünleri meydana gelir. Amadori ürünleri Schiff bazlarına göre daha stabildir. Olay burada da kalmaz ve son aşamada Amadori ürünlerinden ileri glikasyon ürünleri (AGE) meydana gelir. AGE'ler vazokonstriksiyonu artırır. Bu etkilerini endotelin-1 aracılığıyla ortaya koyarlar ve sonraki aşamalarda endotel hasarına yol açarlar, serbest radikal üretimini artırır ve proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirerek toksik etkilerde bulunurlar. Ayrıca serbest radikallerdeki artışın da hücre içi AGE miktarını yükselterek bir kısır döngü oluşturduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Altan ve ark., 2006).

### 3- Poliöl yolu:

Kanda glukoz konsantrasyonu arttığında ortaya çıkan reaksiyonlar zincirinden bir tanesi de poliöl yolu denen bir mekanizmadır. Bu yol aracılığıyla sorbitol üretimi oluşur. Poliöl yolunda NADPH aracılığıyla aldoz redüktaz enzimi aktive edilir. Sonuçta hücre içi NADPH stokları tüketilir. NADPH, okside glutatyonun redükte edilmesinde ve nitrik oksit sentez edilmesinde kullanılır. Fakat o aşamaya kadar NADPH depoları tükendiğinden, bu aşamalar yerine getirilemez. Netice itibarıyla NADPH yokluğu, hücredeki antioksidan kapasitenin sınırlanması anlamına gelir (Maritim ve ark., 2003). Öte yandan redükte glutatyon ve vazodilatatör etkili NO sentezi azalınca, vasküler komplikasyonların ortaya çıkışı da hızlanır (Das ve Chainy, 2001). Ayrıca sorbitolün kendisi de dokulara toksik etki gösterir. Retinopati, nöropati, katarakt, nefropati ve kalp hastalığı patogeneğinde sorbitolün etkili olduğu düşünülmektedir (Altan N ve ark., 2006). Vazodilatatör mediatör kaybı endonöronal hipoksi ile nöronal ve schwann hücrelerinde hasar oluşturur. (Cameron ve Cotter, 1995; Cameron ve Cotter, 1997).

Tüm bu veriler, diyabette kronik olarak kan glukoz düzeyinin yüksek seyretmesi neticesinde oksidatif stresin artabileceğini göstermektedir.

## 2.2. Oksidatif Denge / Oksidatif Stres

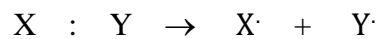
Oksidan ve antioksidan savunma sistemleri arasında normal bir organizmada belli bir denge söz konusudur. Bu duruma oksidatif denge adı verilir. Eğer bu denge oksidanlar lehine bozulursa, vücutta bir oksidatif stres varlığından söz edilir (Serafini ve Del Rio, 2004). Bir başka ifadeyle sürekli birbirini dengelemek üzere kurulu prooksidan / antioksidan sistemin prooksidanlar lehine bozulmasıyla ortaya çıkan durum, oksidatif stres olarak tarif edilir (Halliwell ve Gutteridge, 2007).

### 2.2.1. Serbest Radikaller

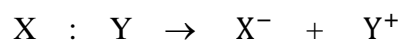
Normalde kimyasal bağlar kararlı yapılardır. Bu kararlılığı sağlayan, tek moleküler yörüngeyi zıt yönde dönerek paylaşan bir çift elektrondur (Cheeseman ve Slater, 1993). Bir başka deyişle atomlarda elektronlar orbital adı verilen yörüngelerde çift olarak bulunurlar. Tek olduklarında bir başka molekülden bir elektron alarak ya da kendilerindeki tek elektronu vererek onlardaki “kararlı” yapıyı bozmak isterler. İşte bu özelliğe sahip moleküllere serbest radikal denir. Serbest radikaller birçok fizyolojik ve patolojik süreçte oluşabilen, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük, yüksüz ve çok etkin moleküller olarak da tanımlanır. Çok fazla üretildiklerinde ve antioksidan savunmayı aşacak kadar oksidatif dengeyi bozduklarında, doku hasarı ve hücre ölümüne yol açarlar (Halliwell ve Gutteridge, 2001).

Serbest radikaller üç yolla meydana gelir:

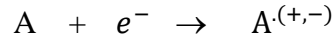
1. Kovalent bağlı bir molekülün her bir parçasından ortak elektronlardan biri kalacak şekilde homolitik bölünmesi ile. Buna homolitik parçalanma yolu da denir.



2. Normal bir molekülden tek bir elektron kaybı veya molekülün heterolitik bölünmesi ile.



3. Tek bir elektron alma yolu ile:



(Cheeseman ve Slater, 1993)

Reaktif oksijen türleri (Onat ve ark., 2002)

Radikaller:

Süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ )

Hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ )

Peroksil radikali ( $LOO^{\cdot}$ )

Alkoksil radikali ( $RO^{\cdot}$ )

Semikinon radikali (HQ)

Organik radikaller ( $R^{\cdot}$ )

Organik peroksit radikali ( $RCOO^{\cdot}$ )

Nitrik oksid radikali ( $NO^{\cdot}$ )

Hemoproteine bağlı radikaller

Radikal Olmayanlar:

Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )

Lipit hidroperoksit (LOOH)

Hipohalöz asid (HOX)

N-Halojenli aminler ( $R-NH-X$ )

Singlet oksijen ( $^1O_2$ )

Ozon ( $O_3$ )

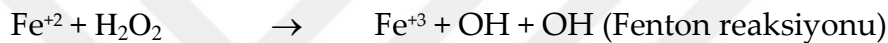
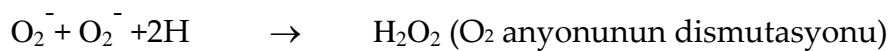
Azot dioksit ( $NO_2$ )

Hipokloröz asid (HOCl)

Peroksinitrit ( $ONOO^{\cdot}$ )

Süperoksit radikali oksijen molekülüne bir elektron eklenmesiyle oluşur. Aslında zararlı olan süperoksitin kendisi değil, indirekt etkileridir. Hidrojen peroksitin kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olması, zararı ortaya çıkaran nedenlerdir. Süperoksit, bazı indirgen ajanlardan (tiol, askorbat) elektron alarak peroksitlerine yıkılır, hidrojen peroksit oluşur ( $H_2O_2$ ). Süperoksit, bazı metallerin etkisiyle son derece aktif hidroksil radikaline dönüşür (Haber-Weiss reaksiyonu). Süperoksit radikali ve hidrojen peroksit Fe, Cu gibi metallerin varlığında hidroksil radikallerini oluşturur (Fenton reaksiyonları).

SOD



Süperoksit, SOD olmadan da kendiliğinden dismutasyonla  $H_2O_2$ 'ye dönüşebilir. Ancak nötral pH'da dismutasyon 109 kez daha hızlı gerçekleştiği için SOD enzimi antioksidan savunma için oldukça önemlidir. Öte yandan SOD katalizi ile oluşan  $H_2O_2$  de oksidan olduğundan tam bir detoksifiye edici ajan değildir. Sonraki basamakta CAT ve GSH-Px devreye girerek  $H_2O_2$ 'nin suya dönüşümünü katalizler (Haris, 1992).

Diğer önemli radikaller  $H_2O_2$  ve  $OH^\bullet$  radikalleridir.

Hidrojen Peroksit, süperoksitten oluşan peroksitin iki proton ile ( $H^+$ ) birleşmesi sonucu oluşur. Peroksit ise, süperoksitin çevredeki moleküllerden bir elektron alması veya moleküler oksijenin iki elektron alması ile oluşur.



Hidrojen Peroksitin kendisi radikal etkisi göstermez ama, yukarıda bahsini ettiğimiz  $Fe^{2+}$  veya diğer geçiş metallerinin varlığında, son derece radikal etkili olan hidroksil radikalini üretebildiği için ROS kategorisindedir.

Yarılanma ömrü çok kısa olan hidroksil radikali ise en güçlü ROS olarak bilinir. Oluştığı ortamda derhal tiyoller ve yağ asitlerinden proton kopararak tiyil (RS•), karbon merkezli organik radikaller (R•) ve organik peroksitlerin (RCOO•) oluşmasına yol açar ve bu şekilde hasar sürecini başlatmış olur.

### 2.2.1.1. Serbest Radikal Kaynakları

#### A) Endojen Kaynaklar

1. Mitokondrial elektron transportu,
2. İskemi reperfüzyon olaylarında ksantin oksidoredüktazı,
3. Aktive olmuş fagositler,
4. Eser elementlerin varlığında meydana gelen Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları (Kılınç, 1986).

#### B) Ekzojen Kaynaklar

1. Diyet,
2. Çevresel faktörler,
3. İlaçlar ve diğer ajanlar.

Ağır metallerden özellikle demir ve bakır birikmesi, Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonlarını hızlandırarak radikal oluşumunu tetikler. Çok fazla bekletilmiş ya da sağlığa uygun olmayan şartlarda saklanmış besin maddeleri de serbest radikal oluşumunu hızlandırır. Kronik alkol ve sigara kullanımı da, özellikle uzun vadede antioksidan savunma sistemini zayıflatan bir faktördür.

Ozon, azot dioksit, kükürt dioksit, hidrokarbonlar, asbest, böcek ilaçları da radikal kaynakları arasındadır (Kılınç, 1986).

### 2.2.1.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Yapılara Etkileri

Organizmada endojen ya da ekzojen yollarla oluşan serbest radikaller, normal şartlar altında antioksidan savunma sistemleriyle etkisiz hale getirilirler. Ancak bu denge oksidan etki lehine bozulursa organizmada artmış bir oksidatif stresten bahsedilir. Bu durumda vücuttaki protein, karbonhidrat ve lipit temelli yapılar oksidatif stresten etkilenmeye başlar. Artmış oksidatif stresin ateroskleroz, kanser, enflamatuar



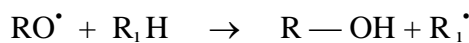
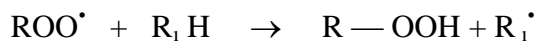
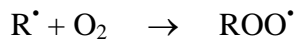
hastalıklar, astım, diyabet ve göz hastalıkları gibi kronik ve dejeneratif hastalıkların oluşumuna etki ettiğine dair kanıtlar mevcuttur (Florence, 1995).

Serbest radikaller reaktif özelliklerine göre genelde bir değil birçok kez reaksiyona girerek zincirleme bir etki gösterirler ve bu da toksisitelerini artırır. Bu döngüler esnasında tüm hücreyel komponentler serbest oksijen radikalleriyle reaksiyona girerek fonksiyonel ya da yapısal bozukluklara maruz kalırlar (Michiels ve ark., 1994).

### 1. Membran Lipitlerine Etkisi (Lipit Peroksidasyonu):

Serbest radikal hasarına en açık biyolojik moleküller lipitlerdir. Bu açıdan en riskli bölge ise hücre membranıdır. Serbest radikallerin artışı, membran lipitlerinde peroksidasyon denen zincir reaksiyonlarını başlatır. Bu zincir reaksiyonları özellikle süperoksit radikalinin membranda bulunan uzun zincirli doymamış yağ asitlerini okside etmesiyle başlar (Esterbauer ve ark., 1993). Serbest radikallerin fosfolipit, gliserid, glikolipit ve sterol yapısındaki doymamış yağ asitlerine aşırı bir afinitesi vardır. Bu nedenle radikaller hücre membranları tarafından kolayca tutulabilirler (Gutteridge, 1995). Bir başka deyişle lipit peroksidasyonunda saptanan artışın, serbest radikallerin artışını da gösteren bir ölçüt olduğu söylenebilir (Halliwell ve ark., 1989).

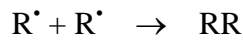
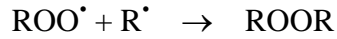
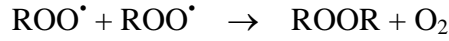
Lipit peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin alfa metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlar (Howard ve Ingold, 1966). Hidroksil gibi radikaller membrandan bir hidrojen atomu kopararak lipit peroksidasyonunu başlatır. Böylece molekülde eşlenmemiş bir elektron kalır ve membran hasarı başlar. Hidrojen atomu uzaklaştığında yağ asidi lipit radikali halini alır. İkinci aşamada moleküler oksijenle birleşir ve lipit peroksil radikalleri (ROO•) oluşur. Zincir reaksiyonlarda sonraki aşama lipit hidroksi peroksitlerinin oluşumudur. Aşağıda özetlenen bu süreçlerle lipit hidroksi peroksitlerden de yeni radikaller oluşur (Belitz ve Grosch, 1992):



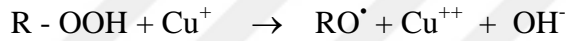
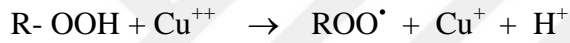
İkinci aşama:



Sonuç:



Eğer peroksidasyon ortamında yüksek değerlikli metal iyonları (bakır veya demir gibi) varsa, oluşan hidroperoksitler aktif oksit ve peroksit radikallerine çevrilir (Repetto ve Boeris, 2012).



$\text{Cu}^{++}$



Lipit hidroksiperoksitlerinin yıkılması ile aldehit ve karbonil bileşikleri ortaya çıkar. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitleri peroksidasyona uğrayınca Malondialdehit (MDA) oluşur. Çoğu kez lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olarak takip edilen MDA, membran bileşenlerinde polimerizasyon ve çaprazlanmalara neden olur. Deformasyon neticesinde iyon transportu, enzim aktivitesi ve agregasyon gibi iç membran özellikleri değişmektedir (Jain, 1988; Tavazzi ve ark., 2000). Lipit peroksidasyonu sonucunda oluşan ürünler membran permeabilitesini artırırken, akışkanlığın azalmasına da neden olur (Tavazzi ve ark., 2000).

## 2. Proteinler Üzerine Etkisi:

Proteinler de serbest radikal reaksiyonlarından etkilenirler. Bu etkilenme, aminoasit yapılarına bağlı olarak oluşur. Fenilalanin, tirozin, triptofan, histidin, metionin, arjinin, lizin prolin gibi aminoasitlere sahip olan proteinler serbest radikal reaksiyonlarından nispeten daha fazla etkilenirler. Bu etkilenme sonucunda sülfür ve karbon merkezli radikaller oluşur ve sonuçta proteinlerde kırılma, çapraz bağlanma, agregasyon gelişir, ileri safhada fonksiyon kayıpları gözlenir (Hawkins ve Davies, 2001).

Serbest radikallerle oluşan protein hasarı, reseptörlerin, sinyal ileti mekanizmaların, transport sistemlerinin ve enzimlerin rol oynadığı, proteinlere bağlı olarak gelişen süreçlerde aksamalara yol açar. Oksidatif stresle ortaya çıkan protein hasarı, protein karbonil (PCO) düzeyindeki artış ile karakterizedir (Reznick ve Packer, 1994; Evans ve ark., 1999).

## 3. Nükleik Asitlere Etkisi:

Serbest radikal hasarı ile nükleik asitlerde dal kırıkları, çapraz bağlanmalar ve baz modifikasyonları aracılığıyla mutasyonlar oluşur. Oksidatif stres neticesinde DNA'larda replikasyon ve transkripsiyon süreçlerinin doğru bir şekilde gerçekleşme ihtimali azalmaktadır. (Evans ve Cooke, 2004).

## 4. Karbonhidratlara Etkisi:

Serbest radikallerin monosakkaritleri okside etmesi neticesinde hidrojen peroksit, peroksitler ve oksoaldehitler oluşur. Süperoksit ve hidrojen peroksitin hyalüronik asiti parçaladığı gösterilmiştir (Maxwell, 1995).

### 2.3. Antioksidan Sistem

Biyolojik sistemlerde ortaya çıkan homeostasis durumu oksidatif stres konusunda da söz konusudur. Normal şartlarda vücutta oksidatif mekanizmalarla oluşan serbest radikallerin olası zararlı etkilerini ortadan kaldıracak süreç ve moleküller gelişmiştir. Oksidatif strese karşı savunma gücünü artıran ve bu anlamda dengeleyici bir fonksiyon gören bu sisteme antioksidan sistem adı verilir. Nötralizan bir denge faktörü olarak ortaya çıkan antioksidan sistem oldukça önemli olup, yetersiz kaldığı durumlarda oksidan mekanizmalar ağırlık kazanırlar ve yukarıda bahsedilen hasarların ortaya çıkması söz konusu olur. Bu nedenle antioksidan sistem oldukça önemlidir.

Antioksidan süreçler, aktivite gösteren moleküllere göre üç değişik mekanizmanın birlikte veya ayrı ayrı faaliyete geçmesi ile çalışır (Winterbourn, 1993):

- Daha en baştan reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu engelleyerek,
- Serbest radikallerin süpürülmesi yolu ile,
- Endojen antioksidan savunma sistemini arttırarak.

### 2.3.1. Antioksidanların Etki Mekanizmaları

#### i. Toplayıcı Etki:

Antioksidan enzim fonksiyonları bu türdür ve radikalleri bağlar veya daha zayıf moleküllere dönüştürürler.

#### ii. Bastırıcı Etki:

Radikale bir hidrojen ekleyerek aktiviteleri azaltılır veya inaktif hale dönüştürülür. Vitaminler ve flavanoidler bu tür antioksidanlardır.

#### iii. Zincir Kırıcı Etki:

Serbest oksijen radikallerinin zincirlerini kırıcı etki gösterirler. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller bu tarz zincir kırıcı etkideki antioksidanlardır.

#### iv. Onarıcı Etki:

Serbest radikallerle oluşan hasarın giderilmesi şeklinde bir etkidir.

#### v. Hücresel Kinaz Kayıplarını Önleme:

Oksidasyon reaksiyonlarını durdururlar.

#### vi. Enzimatik Etki:

Antioksidan enzimler aracılığı ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini arttırarak etki ederler (Akkuş, 1995).

### 2.3.2. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanlar geliş kaynaklarına göre **endojen/ekzojen**, fonksiyonel süreçlerine göre **radikal tutucu/metal bağlayan**, etki mekanizmalarına göre **direkt/indirekt**, yapısal özelliklerine göre **enzimatik/non-enzimatik**, suda ve yağda çözünme özelliklerine göre **hidrofilik/lipofilik**, lokal ya da genel etkili oluşlarına göre

**sitozolik/sistemik** gibi, farklı açılardan birkaç şekilde sınıflandırılmıştır (Akkuş, 1995; Stahl ve ark. 2002; Cornelli 2009).

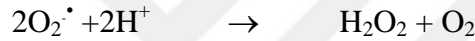
### 2.3.2.1. Endojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar olarak ikiye ayrılırlar.

#### I- Enzimatik Antioksidanlar

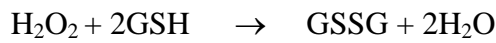
**Mitokondrial Sitokrom Oksidaz:** Mitokondrial Sitokrom Oksidaz solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksiti detoksifiye eder. Bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu sa sağlanarak enerji elde edilmiş olur (Frei, 1994).

**Süperoksit Dismutaz (SOD):** 1969'da McCord ve Fridovich tarafından bulunan SOD, süperoksitin hidrojen peroksit'e dismutasyonunu katalize eder ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder (Lavelle ve ark., 1973; Feeney ve Berman, 1976).



Antioksidan sistemin önemli enzimlerindenidir. Sonuçta hidrojen peroksit ürettiği için tam bir detoksifikasyon ürünü olmasa da, süperoksitin dismutasyon aşamasında ilk basamağı başlatır, ikinci basamakta CAT etkisi ile hidrojen peroksit suya dönüşür (Asayama ve ark., 1991).

**Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px):** Yapısında dört adet selenyum atomu içerir ve sitozolik bir enzimdir. İndirgenmiş glutasyon varlığında hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerinin indirgenmesini sağlar.



Bu reaksiyonlarla  $H_2O_2$  etkisiz hale getirilirken glutasyon yükseltgenmiş olur (GSSG-Glutasyon disülfid). Oluşan GSSG NADPH'ye bağımlı glutasyon redüktaz katalizlemesi ile iki molekül GSH'ye dönüşür. Dolayısıyla glutasyon peroksidazın aktiflenmesi için glutasyonun belli bir düzeyde bulunması gerekir. Katalaz bir çift hidrojen peroksiti indirgerken, glutasyon peroksidaz anlık oluşan tek molekül hidrojen peroksitin etkisiz hale getirilmesinde rol oynar (Akkuş, 1995).

**Katalaz (CAT):** Yapısında dört adet hem grubu içeren bir hemoprotein olan katalaz, hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalar. Peroksizomlarda bulunur, aktivitesi karaciğer, böbrek ve eritrositlerde daha yüksektir (Guemori ve ark., 1991).



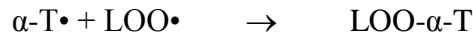
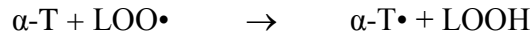
**Glutasyon S Transferaz (GST):** Sitozolik bir enzim olan GST, toksik metabolitleri detoksifiye eder (Memişoğulları, 2005).

**Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD):** Pentoz fosfat yolunda hız kısıtlayıcı bir enzim olan G6PD, hücre metabolizması ve oksidatif stres arasında kilit rol üstlenir (Felix ve ark., 2002). G6PD eksikliğinde oluşan hemolitik anemide, oksidan ajanların detoksifiye edilememesi söz konusudur.

## **II- Non-enzimatik (Enzimatik Olmayan) Antioksidanlar**

### **• Yağda Çözünen Radikal Tutucular**

**E Vitamini ( $\alpha$ -tokoferol):** E vitamini membran fosfolipitlerine difüze olur ve doymamış yağ asitlerini indirgeyerek lipid peroksidasyonunun başlamasını engeller (Alexander-North ve ark., 1994). Etki mekanizması olarak zincir kırıcı bir antioksidandır. Antioksidan etkisi, yapısındaki fenolik hidroksi grubu aromatik halkasından kaynaklanır. Sonuçta oluşan tokoferoksil radikali glukuronik asitle konjugasyon sonrasında safra yoluyla atılır.



E vitamini yağ sindirimi ve emiliminde de pankreasa yardımcı olur, ayrıca selenyum kaybını engelleyerek ekzojen selenyum ihtiyacını azaltır.

**Karotenoidler:**  $\beta$ -karoten bunların en önemli olanıdır. Peroksil, hidroksil ve singlet oksijenin etkilerini azaltarak antioksidan etki sağlar. Yaşlanma ve kansere karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Omenn ve ark., 1996).

**Ubikinonlar:** Ubikinonlar, özellikle mitokondri ve hücre membranlarında lipid peroksidasyon süreçlerini engelleyen bir fonksiyona sahiptir (Kawamukai, 2002).

**Flavanoidler:** Radikal tutucu, metal bağlayıcı ve radikal oluşturan enzimleri inhibe edici şekilde üç farklı etki mekanizmasına sahip oldukları bildirilen flavanoidler, bitkilerdeki pigmentleri oluşturan polifenollerdir (Valko ve ark., 2006).

**Bilürubin:** Zincir kırıcıdır, lipit peroksidasyonunu dolaylı yoldan engeller. Singlet oksijen, peroksinitrit ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen ve nitrojen türevlerini baskılar (Niki, 1987).

- **Suda Çözünen Serbest Radikal Tutucular**

**C Vitamini (Askorbik asit):** İnce barsaktan kolayca emilen C vitamini, güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikallerini ortamdan uzaklaştırır. Aynı zamanda zayıf da olsa oksidan özelliği vardır. Ferrik demiri ferröz demire dönüştürerek fenton reaksiyon sonucunda hidroksil radikali oluşturur. Ancak belirttiğimiz gibi bu etki, antioksidan etkisinin yanında oldukça zayıf bir etkidir (Fujita ve ark., 1988).

**Glutasyon:** Bir tripeptid olan glutasyon, karaciğerde sentezlenir. Önemli bir antioksidandır. Serbest radikaller ve peroksitle reaksiyona girerek oksidatif etkilerini ortadan kaldırır. Yabancı bileşikleri detoksifiye ederken amino asitlerin membranlardan geçişine de yardımcı olur. Sülfhidril gruplarını indirgeyerek proteinlerin yapısını korur ve enzimlerin olası aktivite bozukluklarına uğramalarını engeller (Rennenberg, 1982).

**Ürik Asit:** Hidroksil, süperoksit, singlet oksijen ve peroksil radikallerini ortamdan süpürür, şelat yaparak bakır ve demir varlığında C vitamininin oksidasyonuna engel olur. (Frei ve ark., 1988).

- **Metalleri Bağlayan Proteinler**

**Ferritin:** Dokular düzeyinde demiri bağlayarak etkisini gösterir.

**Transferrin:** Demir bağlayan bir proteindir. Bu sayede demirin hidroksil radikali oluşturmamasını veya lipit peroksidasyonunda rol almasını engeller (Frei, 1994).

**Albümin:** Plazmada bulunan hipokloröz asidi temizler.

### 2.3.2.2. Ekzojen Antioksidanlar

Ekzojen antioksidanlar, yukarıda adı geçen bazı moleküllerle birlikte şunlardır:

E Vitamini, C Vitamini, Folik Asit, Ksantin Oksidaz İnhibitörleri, NADPH Oksidaz İnhibitörleri, Sitokinler (TNF ve IL-1), Demir Şelatörleri, Sodyum Benzoat, Seruloplazmin, Desferoksamin ve Barbitüratlar.

## **2.4. Egzersiz**

Hollman egzersizi; “morfolojik değişikliklere yol açmayan performans artışı hedefine yönelik hareket süreçlerinin sistematik olarak tekrarlanması" şeklinde tanımlamıştır (Çetin ve Flock, 1996). İnsan hayatında egzersizin yeri, sedanter hayatın kronik dönemde doğuracağı sağlık problemlerinin önlenmesi açısından önemlidir. Yapılan birçok araştırma, düzenli spor yapmanın kişilerde motorik, psikolojik ve sosyolojik faydalar oluşturduğunu göstermiştir (Brawley, 1993).

### **2.4.1. Egzersizde Enerji**

Enerji, tüm canlı organizmalarda hareketliliğin devamı için temel ihtiyaçtır. Bu ihtiyaç, vücudun anlık gereksinimine uygun olarak belirlenir. Dolayısıyla istirahat ve fiziksel aktivite şartlarında enerji ihtiyacı farklı düzeylerde. İstirahatte oldukça düşük düzeylerde bir enerji ile yaşamsal fonksiyonlar devam ettirilebilirken, hareketlilik halinde -fizik aktivitenin düzeyine bağlı olarak değişmekle birlikte- çok daha fazla enerji ihtiyacı oluşmaktadır. Bu ihtiyacı organizma, bir ya da birkaç enerji oluşum sistemini devreye sokarak sağlamaktadır.

Hareketliliği sağlayan temel organ sistemimiz olan kaslar için ana enerji kaynağı, kas glikojeni halinde depolanmış karbonhidrattır (McArdle ve ark., 2010). Ancak bunun da ötesinde genel olarak insan organizması egzersiz esnasında enerji kaynağı için karbonhidrat, yağ ve proteinleri kullanabilir. Bu enerjiyi hangi kaynaktan ve hangi yolla sağladığı ise, egzersizin türü, süresi ve şiddeti ile birlikte, egzersiz yapan şahsın kondisyonel durumuna göre değişir (Fox ve ark., 1999).

Egzersizin başlangıç aşamasında enerji ihtiyacı depolanmış halde mevcut bulunan ATP'den sağlanır. Ancak hücrelerdeki ATP depoları limitli olduğundan, ATP üretiminin farklı metabolik süreçlerle devam ettirilmesi gerekmektedir. Egzersizdeki ATP ihtiyacı temel olarak iki metabolik yolla sağlanır. Bu iki metabolik yol, anaerobik (kısa süreli) ve aerobik (uzun süreli) olarak iki kısımda incelenir. Anaerobik yani kısa süreli enerji sistemi ise Fosfojen ve Laktik Asit sistemi olarak ikiye ayrılır (Guyton, 2007).



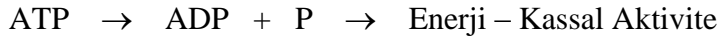
Özellikle patlama tarzı egzersizlerin hızlı başlangıçlarında anaerobik sistemlerin daha erken devreye girmesinin bir sebebi, henüz oksijen kullanan aerobik sistemlerin egzersize adapte olamamasıdır. Aerobik sistem anaerobik sisteme göre daha geç devreye girer ve ATP talebine daha yavaş cevap verir.

Özetle vücutta enerji ihtiyacı, anaerobik ve aerobik olmak üzere iki farklı metabolik yoldan sağlanır.

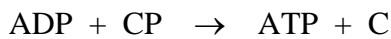
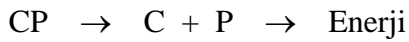
#### **2.4.1.1. Anaerobik Enerji Sistemi**

##### A- Fosfojen Sistem:

Bu sisteme “ATP-PCr Sistemi”, “Fosfojen Sistem” ya da laktik asit üretilmediği için “Alaktik Sistem” de denir. 1941 yılında Amerikan bilim insanı Fritz Lipmann tarafından keşfedilen fosfojen sistem, kas kasılması için acil enerji kaynağıdır. Depolanmış haldeki ATP'nin suyla birleşerek ATPaz enzimi ile ADP (Adenozin difosfat) ve Pi'ye (İnorganik Fosfat) parçalanır. Açığa çıkan 7,3 kcal/mol enerji, ihtiyacı olan yapılara aktarılır ve egzersizdeki enerji ihtiyacı karşılanır. Bu süreçte oksijene ihtiyaç yoktur ve bu yüzden anaerobik bir süreçtir. Maksimal kasılmalarda 6-8 sn süre ile yaklaşık 20 kas kasılması sağlanabilir. Bu süreçte oksijen harcanmaz ve laktik asit meydana gelmez (Yaşar, 1997).



ATP dışında kaslarda bulunan hazır enerji kaynağı Kreatin Fosfat'tır (CP) ve ATP resentezine imkan verir. ATP'den 3-5 kat daha fazla depolanmış halde bulunur. Yüksek enerjili fosfat bağına sahiptir ve parçalandığında enerji oluşur ve yanı sıra açığa çıkan Pi molekülü, ADP ile birleşerek ATP'yi yeniden sentezler. ATP – ADP – ATP süreci organizmada sürekli olarak yenilenen bir süreçtir ve bu esnada birçok metabolik fonksiyon yerine getirilir.



Bu süreç de oksijene ihtiyaç duymaz ve anaerobiktir. Hem ATP hem de CP egzersizin akut fazında devreye girerek acil ve hızlı enerji ihtiyacını karşılarlar, ancak bu kaynaklar yaklaşık 3-8 sn içinde tükenmektedir.

Egzersizin ileri aşamalarında ise diğer anaerobik ve aerobik sistemler devreye girer.

#### B- Laktik Sistem (Laktik Anaerobik Enerji Sistemi)

Anaerobik glikoliz yolu, Embden-Meyerhof yolu ya da laktik asit ürettiği için “Laktik Sistem” de denir. Karbonhidratların oksijensiz ortamda enerji kaynağı olarak kullanımıyla gerçekleşir. Öncelikle glikojen bir glikojen fosforilazla glukoz yapıtaşlarına bölünür. Daha sonra da her glukoz net 2 mol ATP ve 4 H iyonu oluşumu ile iki mol pirüvata dönüşür (McArdle ve ark., 2010). Buradaki temel ürün olan pirüvat ortamda oksijen olmadığı için sitrik asit siklüsüne giremez ve laktata dönüşür, neticede 1 mol glukoz veya glikojenden 2 mol ATP elde edilir. Bu yol da fosfojen sistem gibi kısa süreli bir yoldur ve egzersizin şiddetine bağlı olarak ancak ilk birkaç dakikada gereken enerji miktarını karşılar. Uzun süre devam eden yüksek yoğunluklu bir egzersizde kaslarda laktik asit birikeceği için belli bir aşamadan sonra ortaya çıkacak olan yorgunluk, fiziksel aktivitenin sonlandırılmasına yol açar (Bompa, 1998).

#### **2.4.1.2. Aerobik Enerji Sistemi**

Egzersizin ilk birkaç dakikası içerisinde, enerji temini için anaerobik sistem kullanılırken devreye giren, ancak katkısını orantısal olarak giderek artıran ve oksijen kullanan bir sistemdir. Aerobik sistem mitokondrilerde gerçekleşir. Enerji elde edilen maddeler mitokondri matriksinde ve aerobik ortamda ATP'ye çevrilir. Krebs siklüsü ve elektron transport zinciri birlikte çalışır.

Egzersiz yapan kas hücrelerinde oksijen yeterli düzeyde sağlanabilirse, ATP aerobik enerji yolundan yenilenir. Bu sürece oksidatif fosforilasyon da denir. Bu sistem temel besin kaynaklarının, yani karbonhidratların, yağların ve proteinlerin oksijenli ortamda yıkılması ile çalışır. Anaerobik sisteme göre daha ekonomik çalışıp daha bol ATP üretir. Karbonhidratların yıkımı sırasında H<sub>2</sub>O ve CO<sub>2</sub>'nin yanında 1 mol glikojenden 39 mol ATP açığa çıkar. Bu tepkimelerin başlangıç noktası anaerobik reaksiyonlar sonucu sitozolde oluşan pirüvattır (Guyton, 1996). Pirüvat dekarboksilasyon sonrasında koenzim A ile birleşerek Asetil-CoA'yı oluşturur. Daha sonra Asetil CoA mitokondride Krebs siklüsüne girer. Karbonhidrat, yağ ve proteinlerin oksidasyonlarının ortak yolu Krebs siklüsüdür. Krebs siklüsü dışında bu siklüste üretilen hidrojen iyonları ve elektronlar mitokondri içindeki matriks bölgelerde tepkimeye girerek elektron taşıma sistemini oluştururlar. Hidrojen atomlarının bir

elektron taşıma zincirine girmesi ilk kez İngiliz kimyacı Peter Mitchell tarafından ortaya konmuştur (Wolinsky ve Driskell, 2008). Buradaki tepkimelerle 36 mol ATP üretilir. Enerji üretiminin ana komponenti burasıdır (Guyton 1996; McArdle ve ark., 2010).

Egzersiz süre ve şiddetine bağlı olarak aerobik ve anaerobik enerji üretim sistemleri arasında geçişler, ya da birlikte çalışma durumları söz konusudur. Düşük şiddetli egzersizlerde süre uzasa da temel enerji sağlama yolu, aerobik yoldur. Egzersizin düşük şiddette ve aerobik tipte olmasının sağladığı kolaylıkla yavaş yavaş artan laktat seviyesi, diğer dokular tarafından yıkıma uğratarak birikimi engellenir. Bu şekilde egzersizin daha uzun süre devam ettirilebilmesi sağlanabilir. Ancak egzersiz yoğunluğu arttıkça, aerobik ve anaerobik sistemlerin ikisi birden çalışır ve katkı oranları değişmeye başlar. Belli bir aşamaya kadar enerji ihtiyacı aerobik sistemle sürdürülebiliyor iken, bir noktadan sonra anaerobik sistemler daha çok devreye girer. Bu noktaya “anaerobik eşik” denir.

Aerobik sistem ATP üretimi açısından daha etkin bir sistemdir, çünkü sadece karbonhidratları değil, yağ asitlerini ve gerektiğinde amino asitleri de kullanabilir.

#### **2.4.2. VO<sub>2</sub>max (Maximal Oksijen Tüketimi) ve Egzersizde Tükenme**

VO<sub>2</sub>max, özgün bir egzersiz protokolünün kademeli olarak artırılarak uygulanması sürecinde erişilen ve bu sırada ölçülebilen, oksijen tüketiminin en yüksek değeridir (Cooper ve Storer, 2003; McArdle ve ark., 2010). Diğer bir tanımla, yoğun egzersiz sırasında vücudun kullanabildiği en yüksek oksijen değeridir (Dalleck L ve Dalleck A 2008). Kardiyopulmoner dayanıklılığın bir göstergesi olarak kullanılsa da, dokular seviyesindeki kapillerizasyonlar, enzim miktarları, kas lifi tipleri ve mitokondri sayıları da oksijen tüketimini ve dayanıklılığı belirleyen diğer unsurlardır.

Egzersiz şiddeti ve süresi giderek artarken oksijen kullanımı da buna paralel olarak artar. Ancak öyle bir nokta gelir ki, solunum ve dolaşım sistemlerinin sınırlaması nedeniyle artık oksijen kullanımı sabit değerde kalır. Bu duruma Steady-state denir ve bu nokta VO<sub>2</sub>max değerini belirler (Kayserilioğlu ve Çavuşoğlu, 2003). VO<sub>2</sub>max değerine ulaşılmadan önce egzersiz şiddeti artarken alınan oksijen miktarının ihtiyaç duyulan ATP sentezine yetmeyeceği bir aşamada aerobik mekanizmalara ilave olarak anaerobik mekanizmalar da devreye girmektedir. Bu aşamaya anaerobik eşik denir ve kanda laktik asit miktarı artmaya başlar. Anaerobik eşik kandaki laktat değeri ölçülerek tayin edildiğinde, “laktat eşik değeri” olarak da adlandırılır. Normalde üretilen laktik

asitle metabolize edilme hızı dengede olduğundan birikme gözlenmez. Ancak anaerobik eşik aşılp, yoğun egzersiz devam ettirildiği zaman bu denge kanda laktik asit birikimi lehine bozulur (McArdle ve ark., 2010). Sıklıkla kullanılan kan laktat eşik değeri, 4 mmol/L'dir. Kişiyeye özel laktat eşik değeri kavramını ortaya atan ve savunan bilim insanları da vardır (Stegman ve ark., 1981).

Dokular düzeyinde ve dolaşımında laktik asit düzeyinin 4 mmol/L seviyelerini aşması, tükenmenin başlangıcını ifade eden bir kan parametresi olarak değerlendirilmektedir. Bu düzeydeki laktik asit değerlerine ulaşıldığında şahıs yaklaşık VO<sub>2</sub>max'ının %65-70'i seviyesindedir ve anaerobik glikoliz daha yoğundur. Bu şiddetteki bir egzersiz yaklaşık 40 dk-1 saat kadar sürdürülebilir ve nabız 150-170/dk'dır (Çolakoğlu, 1995). VO<sub>2</sub>max'ın %75'lerini aşan bir egzersiz şiddetinde laktik asit hızla yükselir. VO<sub>2</sub>Max'ın %95'inde 14-15 mmol/L, %100'ünde ise 18 mmol/L'ye ulaşır. Artık egzersiz -normal bir birey için- 4-6 dakika içinde sonlandırılır (Yaman ve Coşkuntürk, 1992).

Ayrıca mikro düzeyden başlayarak egzersizin devam ettiriliş sürecine göre artarak devam eden kas hasarı da tükenme sürecinde önemli bir etkidir. Hasarlanan kaslardan çıkan mediatörler bunların artış hızı, tükenme sürecini belirleyen temel parametrelerdendir.

### **2.4.3. Egzersiz ve Oksidatif Stres**

Egzersiz, süre ve şiddetine bağlı olarak oksidatif stres düzeyinde bir artış sağlamaktadır. Sportif aktivite devam ettirildiği sürece artan kas kasılmaları nedeniyle oksijen ihtiyacı da artar ve buna bağlı olarak ihtiyaç duyulan enerji düzeyi de yükselir. Artan enerji ihtiyacı tüketim değerlerini de yükseltir ve sonuçta metabolik aktivite artar. Şiddetli bir egzersiz sırasında tüm vücut normal istirahat durumuna göre yaklaşık 20 kat oksijen kullanırken bu oran egzersize katılan kaslarda 200 kata kadar ulaşabilmektedir (Child ve ark., 1998). Bu durum ana enerji yolu olan mitokondrial elektron transport zincirinde kaçaklara yol açar ve süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi bazı reaktif oksijen türlerinin artmasını sağlar (Aslan ve Şekeroğlu, 1996; Cooper ve ark., 2002). Sonuç olarak belirli düzeyde artan bir oksidatif stres ortaya çıkar.

Tüm egzersiz tiplerinde oluşan oksidatif stres düzeyleri aynı değildir. Bu farklılıklar egzersizin tipine, süresine, yoğunluğuna ve bütün bunlarla birlikte kişinin antrene olup olmama haline göre değişkenlik göstermektedir. Egzersize eşlik eden

oksidatif stres, çoğu kez antioksidan savunma sistemlerinin güçlenmesiyle de birliktedir. Uzun süreli ve düzenli yapılan fiziksel aktivitenin oksidatif strese karşı dayanıklılığı güçlendirdiği, serbest radikal hasarını azalttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Alessio ve ark., 1988; Radak ve ark., 2002).

Kronik ve düzenli egzersizin tersine akut ve tek seferlik ya da antrene olma halinin gelişmesine imkan vermeyecek derecede düzensiz bir egzersiz rejimi, oksidatif stresin dışında özellikle dolaşımsal ve hormonal boyutta olumsuz reaksiyonları da ortaya çıkarmaktadır. Örneğin kronik, düzenli ve orta / düşük şiddette bir egzersizin plazma kortizol seviyelerini düşürdüğü, akut ve düzensiz bir egzersiz rejiminin ise plazma kortizol seviyelerini anlamlı bir şekilde yükselttiği ortaya konmuştur (Hill ve ark., 2008).

#### **2.4.4. Şiddet ve Süre Bazında Egzersiz Tiplerinin Oksidatif Strese Katkıları**

Plazma total antioksidan kapasitesinde kısa bir sürede antrenmana bağlı olarak ortaya çıkan artış, oksidatif strese erken evrede bir adaptasyonu gösterebilir (Prior ve Cao, 1999). Farklı egzersiz türlerinin farklı düzeyde oksidatif strese yol açtığı (Alessio, 1993; Sen ve ark., 1994; Sen, 1995) ve uzun süreli antrenmanların antioksidan savunmayı geliştirdiği (Ji, 1995; Liu ve ark., 2000; Di Massimo ve ark., 2004) bilinmektedir ve yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

Süre ve şiddetine göre egzersiz temelde akut ve kronik olarak iki bölümde incelenebilir. Akut egzersiz, antrene olmamış bireylere uygulatılan tek bölümlük egzersiz programıdır. Egzersizle ortaya çıkan sempatoadrenal aktivite sayesinde hipotalamo hipofizer adrenal aks çalışır ve egzersizle oluşan strese bir yanıt verilir. Bu yanıtla sempatik sistem uyarılır, Kortikotropin Serbestleştirici Faktör (CRF), Adrenokortikotropik Hormon (ACTH), enkefalin ve kortizol salgılanır. Tüm bu hormonlar, egzersizle vücutta ya da aktivite halindeki kaslarda oluşan oksijen ve besin maddeleri ihtiyacını karşılamaya yönelik olarak salınır. Yukarıda da belirttiğimiz gibi, akut egzersiz kortizol salgısını artırırken, düşük şiddetteki bir egzersizin kortizol seviyesini azalttığı ortaya konmuştur (Hill ve ark., 2008).

Kronik egzersiz, belli bir program dahilinde ve düzenli bir periyot ile uygulanan egzersizdir. Organizmayı oksidatif strese karşı korurken aynı zamanda vücudun genel direncini de artırmaktadır (Alessio ve ark., 1988; Radak ve ark., 2000). Uzun süreli,

düzenli ve aerobik egzersiz programlarının kronik hastalıklardan koruyucu etkisinin olduğu da bilinen bir gerçektir.

Tüketici egzersiz ise, şiddetli ve akut bir egzersiz programının organizma tükenene kadar devam ettirilmesidir. Bu süreçte kas ve karaciğer glikojeni tükenir, yağ ve kas dokusundan yağ mobilizasyonu artar, ileri aşamada dokulara oksijen dağılımı bozulur, derin dokularda ısı bozukluğu ortaya çıkar ve özellikle tükenme aşamasına doğru artan bir şekilde kaslarda doku hasarı ortaya çıkar. Daha çok mikro düzeyde ortaya çıkan bu kas hasarının, egzersizi devam ettirmeye engel olan en önemli etken olduğu düşünülmektedir (Macintyre ve ark., 1995). Egzersiz esnasında daha fazla zorlandıkları için hızlı kasılan Tip II kaslar Tip I'lere oranla daha fazla hasarlanır ve sarkomer iyileşmesi için daha uzun zamana ihtiyaç duyarlar (Levy ve ark., 2008).

Yüksek yoğunluklu egzersizle oluşan kas hasarı esnasında desmin ve myofilament ağı bozulur ve Z bantları yarılr, protein yıkımı artar. Oluşan bu hasar aynı zamanda tamir süreçlerini de uyarır ve rejenerasyon periyodunda oluşan sarkomer yapıları daha güçlü bir yapı ile ortaya çıkar. Bu süreç antrene olma halini bir yönüyle açıklayan bir mekanizmadır (Radak ve ark., 2005).

#### **2.4.5. Egzersiz, Oksidatif Stres ve Diabetes Mellitus İlişkisi**

İstirahat haline göre vücudun oksijen kullanımında anlamlı bir artışa yol açtığı için egzersizin oksidatif stresi artırdığı bilinen ve başından beri ifade ettiğimiz bir gerçektir. Yine kronik ve düzenli egzersiz programlarının antioksidan sistemi güçlendirdiği, böylece organizmayı oksidatif hasara karşı daha dirençli kıldığı da yapılan bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur (Kim ve ark., 1996). DM ise başlı başına bir oksidatif stres kaynağıdır. Bu durumda DM ve egzersizin bir araya gelmesiyle oluşacak oksidatif stres bir soru işareti gibi gözükse de, yapılan araştırmalar sonucunda düzenli ve aerobik egzersiz, DM tedavisinde ve korunmasında yerini almıştır (American Diabetes Association, 1998). Ancak yine de DM / Egzersiz / Oksidatif Stres ilişkisini çok yönlü ve çok parametrelili bir şekilde ortaya koyacak araştırmaların sayısı fazla değildir ve konu bu açıdan araştırmaya açıktır.

Bu ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışmalardan biri 1996'da yapılmıştır (Laaksonen ve ark., 1996). Laaksonen ve ark Tip I DM'li hastalarda egzersiz öncesi ve sonrası lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan thiobarbituric acid (TBARS) düzeylerine bakmışlar

ve Tip I DM'de fiziksel egzersizin vücudu oksidatif stresten koruduğuna dair bulgular elde etmişlerdir.

Yine STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarla yapılan bir çalışmada, dayanıklılık antrenmanlarıyla vastus lateralis kasında TBARS seviyelerinin ve dolayısıyla lipit peroksidasyonunun azaldığı, diğer yandan gastrokneimus kasında GSH-Px düzeyinin arttığı gösterilmiştir (Gül ve ark., 2002).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İ.Ü. Veterinerlik Fakültesi Etik Kurulu'nun 17/08/2013 tarihli Etik Kurul Onay Raporu doğrultusunda başlatılmıştır.

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden (İ.Ü. DETAE) ağırlıkları 289-344 g arasında değişen 16 adet Wistar tipi erkek albino sıçan temin edildi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 12 saat ışık 12 saat karanlık prensibiyle, havalandırması sağlanmış ortamlarda ve standart sıçan kafeslerinde barındırıldı. Yiyecek ve su kısıtlaması uygulanmadı. Mekan adaptasyonları sonrasında sıçanlar kontrol grubu (n=8) ve diyabet grubu (n=8) olarak ikiye ayrıldı.

Diyabet grubuna dahil edilen sıçanlarda Tip I diyabet oluşturmak için Streptozotosin (STZ) (Sigma) kullanıldı. Diyabet grubundaki her bir sıçan için 1 ml serum fizyolojik ile sulandırılan 65 mg/kg STZ intraperitoneal olarak uygulandı. Tek doz uygulamadan sonraki 4. günden itibaren kuyruk veninden alınan kan örneklerinde 180 mg/dl'nin üzerinde kan glukoz değeri saptanan sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi ve aynı gün içerisinde deney sürecine tabi tutuldu.

STZ, deney hayvanlarında DM oluşturmak için en sık başvurulan etken maddedir. Aslında bir antibiyotik olan STZ, streptomyces türünden sentetik yolla elde edilir. Etkisini pankreastaki beta hücrelerini irreversibl bir şekilde harap ederek gösterir. STZ yapısında glukoz içerdiği için GLUT-2 aracılığıyla beta hücrelerine girer ve DNA bazlarında alkilasyona neden olur (Yamamoto ve ark., 1981; Uchigata ve ark., 1982). DNA tamiri sırasında beta hücre ATP depoları tamamen boşalır ve hücre enerji kaybı ile nekroza gider (Lenzen, 2008).

STZ kadar olmasa da deney hayvanlarında DM oluşturmak için kullanılan bir diğer madde, alloksandır (Kayaalp, 1997).

Ağırlık değerleri sıçanların ilk gruplandırılma aşamasında ve egzersiz öncesinde olmak üzere iki kez ölçüldü. "İlk ağırlık", sıçanların gruplama sonrasındaki ilk tartı değerlerini gösterirken, "egzersiz öncesi son ağırlık" ise, sıçanların egzersizden hemen önceki tartı değerlerini göstermektedir.



Gruplamaları takiben her iki grubun kan glukoz ve laktat düzeyleri kuyruk venasından alınan kan örneklerinden tayin edildi. Bu değerler başlangıç değerleri olarak kabul edildi. Egzersiz öncesinde de aynı parametrelerin tayini yapıldı.

Daha sonra her iki gruptaki sıçanlar, koşu bandında akut ve tüketici egzersize tabi tutuldular. Bu düzenek; koşu bandı (Runmill), sıçan kulvarları ve elektrik uyarını düzeneğinden oluşmaktaydı. Koşu indüklemesi için sıçanlara stimülatör aracılığı ile uygulanan voltaj 20-40 Volt arası olarak belirlendi (American Physiological Society, 2006).



Şekil 3.1. Koşu bandı ve deney düzeneği

Sıçanlar koşu bandında 20 m/dk hızda tükeninceye kadar koşturuldu. Tüm fiziksel ve elektrik uyarılara rağmen deney hayvanının kendini koşu bandı üzerine bırakması ve hiç bir aktivite belirtisi göstermemesi, tükenme kriteri olarak kabul edildi.



Şekil 3.2. Koşu bandı düzeneği ve deney

Egzersizden hemen sonra tekrar kan glukoz ve laktat değerleri ölçüldü, eşzamanlı olarak oksidatif stres ve antioksidan sistem parametrelerinin düzey tayini için eter anestezisi altında intrakardiyak kan alındı. Ardından servikal dislokasyon ile sıçanlar feda edildi.

Oksidatif stres için 8-OH Deoksiguanozin, 3-Nitrotirozin, Lipit Peroksid, Protein Karbonil; antioksidan sistem için ise Glutasyon, Glutasyon Peroksidaz ve SOD düzeyleri, Eliza testi kullanılarak tayin edildi.

8-OHdG, DNA hasarını gösteren parametredir. Serbest radikaller DNA'da birçok oksidatif baz hasar ürünü oluştururlar ve bunlardan mutajenitesi en iyi bilineni 8-OHdG'dir. İlk defa 1984 yılında Kasai ve Nishimura tarafından oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olarak tespit edilmiştir (Kasai ve Nishiura, 1984). 8-OHdG DNA'da şekillenen bir mutajendir. OH radikali guanin'in 4, 5 ve 8. pozisyonlarındaki karbon atomları ile reaksiyona girerek DNA ürün radikallerini oluşturur ve bu radikaller birkaç reaksiyon ile son ürünü oluşturur. Bu son ürünler indirgenebilir ya da yükseltgenebilirler, birbirlerine dönüşebilirler (Dizdaroglu ve Karakaya, 1999).

3-Nitrotirozin, protein hasarını gösteren bir parametredir. Bir serbest radikal olan Nitrik Oksit (NO) süperoksit radikaliyle reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOO-) oluşur. Oluşan peroksinitrit proteinlerdeki tirozin kalıntılarının orto pozisyonunda nitrasyonu ile nitrotirozin (NT) oluşur. Bu geri dönüşümsüz nitrasyon neticesinde

tirozinin fosforillenmiş ve fosforillenmemiş formlarının birbirine dönüşümü engellenerek enzim aktivitesi ve sinyal iletiminde blokaj oluşur. Peroksinitrit oksidasyonunun kararlı son ürünü olan NT düzeyi, invivo hasarın tespitinde önemli bir parametredir (Kayalı ve Çakatay, 2004).

Lipit Peroksit, lipit peroksidasyon düzeyini ölçmede kullanılan parametrelerden biridir. Lipit peroksidasyon basamaklarında sonlara doğru oluşur. Konjuge dien de yine lipit peroksit düzeyini gösteren bir parametredir.

Protein Karbonil (PCO) düzeyindeki artış, reaktif oksijen türlerinin aminoasit kalıntılarında ve peptid omurgasında ortaya çıkardıkları oksidatif hasarı gösterir (Evans ve ark., 1999).

Antioksidan sistem parametrelerinden Glutatyon (GSH), nonenzimatik bir hücre içi antioksidan maddedir. GSH düzeyi, antioksidan savunma sistemi düzeyini gösterir. GSH, hidrojen peroksit veya lipit peroksitlerle reaksiyona girdikten sonra disülfid köprüleri oluşturarak okside forma dönüşür (GSSG). Yeniden antioksidan etki gösterebilmesi için tekrar indirgenmiş forma dönmesi gerekir. NADPH kullanılan bir reaksiyonla GSSG tekrar GSH'a dönüştürülür (Akkuş, 1995).

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px), hücre içindeki hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasını sağlar ve güçlü bir antioksidandır. Bu etkisiyle hücre yapısını ve fonksiyonunu korur. Subünitleri bir Selenyum atomu içerir ve bu yüzden hücre hasarını önleyen bir seloenzim olduğu düşünülür (Cheeseman ve Slater, 1993).

Süperoksit dismutaz (SOD), hücre içi enzimatik bir antioksidandır. Süperoksit radikallerini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene çevirerek ortadan kaldırır. Oluşan hidrojen peroksitin ortadan kaldırılmasında GSH-Px ve CAT da devreye girer. Bu nedenle bu üç antioksidan madde birlikte hareket ederek antioksidan etkinin ilk basamağını oluştururlar (Kontos ve ark., 1992; Paky ve Michael, 1993).

Kan glukozu için FreeStyle Optium (ABD), laktat seviyesi için ise EDGE (Tayvan) marka strip prensibi ile ölçüm yapan test cihazları kullanıldı.

Çalışmanın istatistikleri için SPSS 13.0 paket istatistik programı kullanıldı. Grup içi kıyaslamalarda Wilcoxon Rank testi, gruplar arası kıyaslamalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Laktat ve glukoz değişimleri tekrarlı ölçümleri, ANOVA varyans

analizini takiben Bonferroni testi ile yapıldı. Tüm testlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı sınır kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Sıçanlar gruplanırken tartısı nispeten daha ağır olanlar DM grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubu ilk ağırlık değerleri  $289,50 \pm 3,58$ , DM grubu ilk ağırlık değerleri ise  $344,63 \pm 12,81$  gramdır. İntraperitoneal STZ uygulayarak DM oluşturmayı planladığımız sıçanların egzersiz dönemine kadar kilo kaybedeceğini öngördük ve bu yüzden akut tüketici egzersiz programı öncesinde her iki grubun ağırlık değerlerinin birbirine yakın olmasını hedefleyerek başlangıçta ağırlığı nispeten fazla olan sıçanları DM grubuna aldık (Tablo 4.1.).

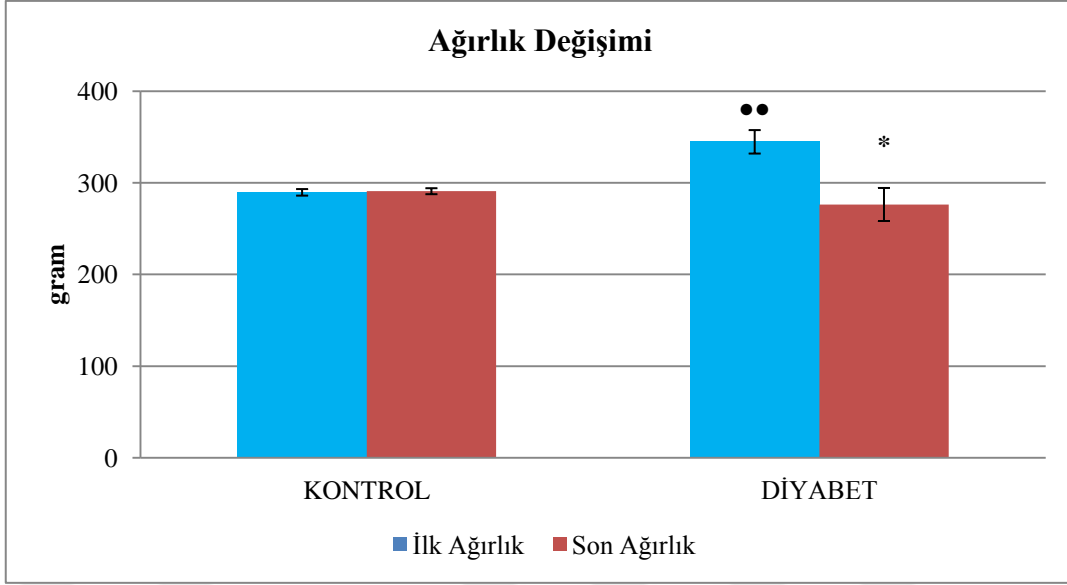
### 4.1. Ağırlık değerleri

Kontrol grubu ve Diyabet grubu sıçanların ilk tartıları ve egzersizden önceki son tartı değerleri aşağıdaki gibidir:

**Tablo 4.1. Kontrol ve Diyabet grubu sıçanların vücut ağırlıkları**

Vücut Ağırlığı (gram)	Kontrol Grubu (Ort±SH)	Diyabet Grubu (Ort±SH)
İlk Ağırlık	289,50±3,58	344,63±12,81 ••
Egzersiz Öncesi Son Ağırlık	290,75±3,25	276,25±18,02 *

Kontrol ve diyabet gruplarının egzersiz öncesi ve sonrası ağırlıkları ile grup içi değişimleri (Ort±SH). Kontrol grubuna göre anlamlılık, ••p=0,004, grup içi ilk ağırlığa göre anlamlılık,\*p=0,012



**Şekil 4.1. Kontrol ve diyabet gruplarının egzersiz öncesi ve sonrası ağırlıkları ile grup içi değişimleri (Ort±SH). Kontrol grubuna göre anlamlılık, ••p=0,004, grup içi ilk ağırlığa göre anlamlılık,\*p=0,012**

Kontrol grubu sıçanların ilk ağırlıkları ile diyabet grubu sıçanların ilk ağırlıkları kıyaslandığında, diyabet grubu sıçanların ağırlıkları anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,004$ ), (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Kontrol grubu sıçanların egzersiz öncesi ağırlıkları ile diyabet grubu sıçanların egzersiz öncesi ağırlıkları kıyaslandığında, aralarında anlamlı bir fark saptanmadı, (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Kontrol grubunun ilk ve egzersiz öncesi ağırlıkları arasında anlamlı bir değişiklik yoktu (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Diyabet grubu sıçanlarda, STZ uygulamasını takiben diyabet gelişimi sonrası, başlangıç ağırlık değerlerine göre egzersiz öncesi ağırlıklarının anlamlı şekilde azaldığını gözlemledik ( $p=0,012$ ) (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

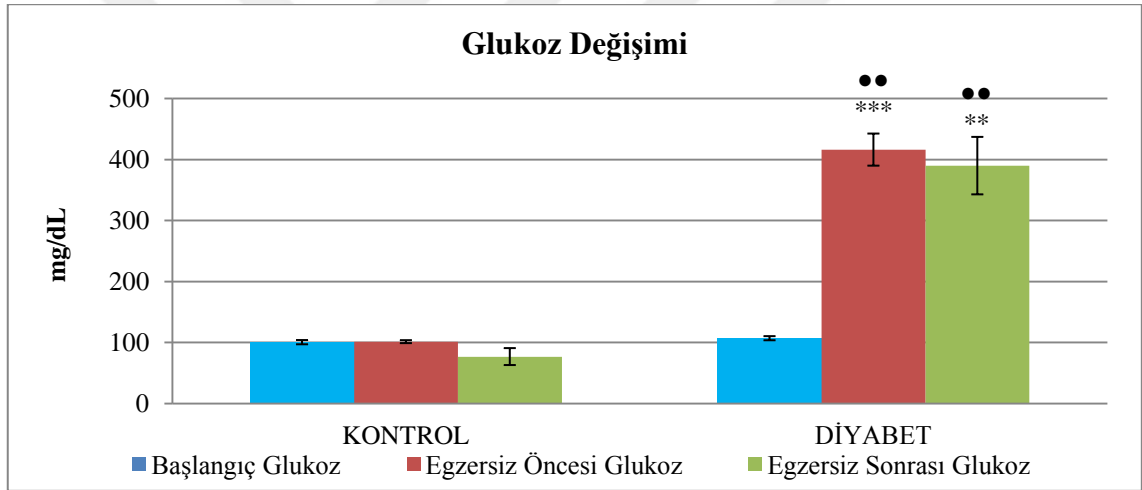
## 4.2. Kan Glukoz Değerleri

Tespit edilen kan glukoz değerleri aşağıdaki gibidir.

**Tablo 4.2. Kontrol ve Diyabet grubu sıçanların egzersiz öncesi ve sonrası kan glukoz değerleri**

Glukoz (mg/dl)	Kontrol Grubu (Ort±SH)	Diyabet Grubu (Ort±SH)
Başlangıç Glukoz	100,25±3,47	106,75±3,36
Egzersiz Öncesi Glukoz	101,13±2,40	416,00±26,32 <sup>***, ●●</sup>
Egzersiz Sonrası Glukoz	76,63±13,89	389,75±47,11 <sup>***, ●●</sup>

Kontrol ve Diyabet grubunda başlangıç, egzersiz öncesi ve sonrası kan glukoz değerleri ile grup içi değişimleri (Ort±SH). Kontrol gruba göre anlamlılık, ●●p=0,001. Başlangıç değerlerine göre anlamlılık, \*\*\*p=0,000, \*\*p=0,002



**Şekil 4.2. Kontrol ve Diyabet grubunda başlangıç, egzersiz öncesi ve sonrası kan glukoz değerleri ile grup içi değişimleri (Ort±SH). Kontrol gruba göre anlamlılık, ●●p=0,001. Başlangıç değerlerine göre anlamlılık, \*\*\*p=0,000, \*\*p=0,002**

Gruplar arası kıyaslamalara bakıldığında, başlangıç kan glukoz değerleri arasında anlamlı bir fark yok iken STZ uygulaması yapılan diyabet grubu egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası ölçülen kan glukoz değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.2, Şekil 4.2), (sırasıyla p=0,001; p=0,001).

Kontrol grubunda akut tüketici egzersiz periyodunu takiben ölçülen kan glukoz değerleri hem başlangıç hem de egzersiz öncesi ölçülen kan glukoz değerlerinden daha düşüktü, ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

Diyabet grubunda STZ uygulamasını takiben kan glukoz değeri başlangıç düzeyine göre anlamlı olarak artmıştır ( $p=0,000$ ), (Tablo 4.2, Şekil 4.2). Ayrıca akut egzersiz takiben ölçülen kan glukoz değerlerinin de başlangıç kan glukoz değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,002$ ), (Tablo 4.2, Şekil 4.2). Kontrol grubuna benzer olarak diyabet grubunda da akut egzersiz takiben ölçülen kan glukoz değerinde bir düşüş saptanmıştır. Ancak bu düşüş, egzersiz öncesi kan glukoz değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

### 4.3. Kan Laktat Değerleri

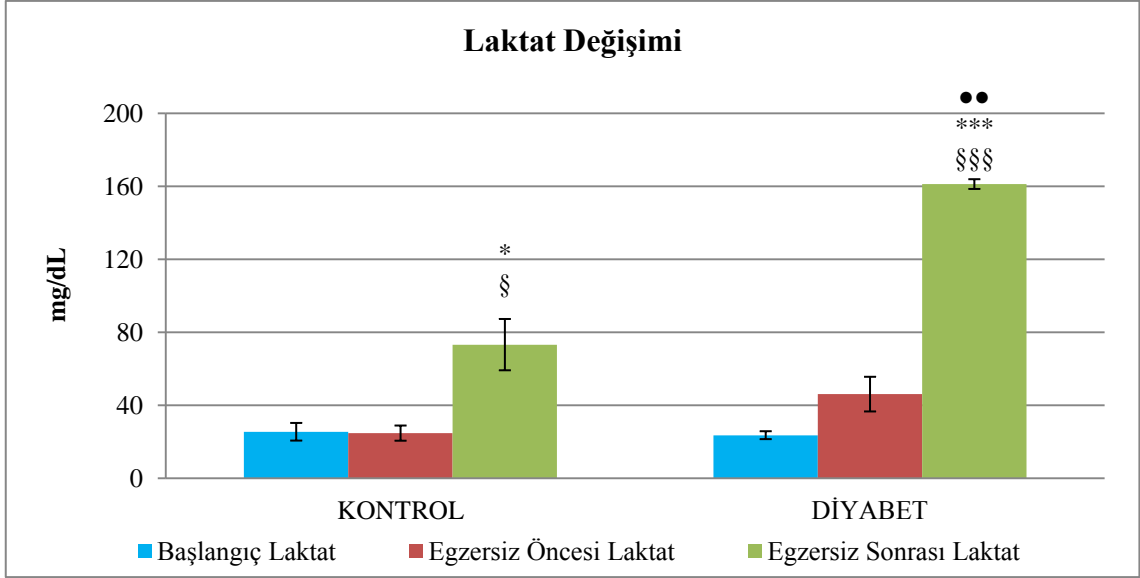
Kontrol ve diyabet grupları için başlangıç, egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası laktat değerleri aşağıda verilmiştir.

**Tablo 4.3. Kontrol ve Diyabet grubu sıçanların başlangıç, egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası laktat Ort±SH değerleri**

Laktat (mg/dl)	Kontrol Grubu (Ort±SH)	Diyabet Grubu (Ort±SH)
Başlangıç Laktat	25,38±4,83	23,50±2,16
Egzersiz Öncesi Laktat	24,63±4,16	46,00±9,49
Egzersiz Sonrası Laktat	73,13±14,16 <sup>§,*</sup>	161,13±2,68 <sup>§§§,***,●●</sup>

Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda başlangıç, akut tüketici egzersiz protokolü öncesi ve sonrası kan laktat düzeyleri (Ort±SH). Gruplar arası kıyaslamada anlamlılık (●), ●● $p=0,001$ . Başlangıç değerlerine göre anlamlılık (\*).Egzersiz öncesi laktat değerine göre anlamlılık (§), sırasıyla \* $p=0,032$ , \*\*\* $p=0,000$ , § $p=0,024$ , §§§ $p=0,000$ .





**Şekil 4.3. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda başlangıç, akut tüketici egzersiz protokolü öncesi ve sonrası kan laktat düzeyleri (Ort±SH). Gruplar arası kıyaslamada anlamlılık (●), ●●p=0,001. Başlangıç değerlerine göre anlamlılık (\*).Egzersiz öncesi laktat değerine göre anlamlılık (§), sırasıyla \*p=0,032, \*\*\*p=0,000, §p=0,024, §§§p=0,000.**

Gruplar arası kıyaslamalara bakıldığında, başlangıç kan laktat değerleri ve egzersiz öncesi laktat değerleri arasında fark yok iken, akut tüketici egzersiz sonrası ölçülen kan laktat değeri diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p=0,001), (Tablo 4.3, Şekil 4.3).

Kontrol grubunda akut tüketici egzersiz periyodunu takiben ölçülen kan laktat değerleri hem başlangıç hem de egzersiz öncesi ölçülen kan laktat değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.3, Şekil 4.3), (sırasıyla p=0,032; p=0,024).

Diyabet grubunda STZ uygulamasını takiben kan laktat değeri başlangıç düzeyine göre artmıştı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.3, Şekil 4.3). Akut tüketici egzersizi takiben ölçülen kan laktat değerleri başlangıç kan laktat değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,000), (Tablo 4.3, Şekil 4.3). Akut tüketici egzersizi takiben ölçülen kan laktat değerleri ile egzersiz öncesi laktat değerleri kıyaslandığında ise, yine egzersiz sonrası laktat değerlerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir (p=0,000), (Tablo 4.3, Şekil 4.3).

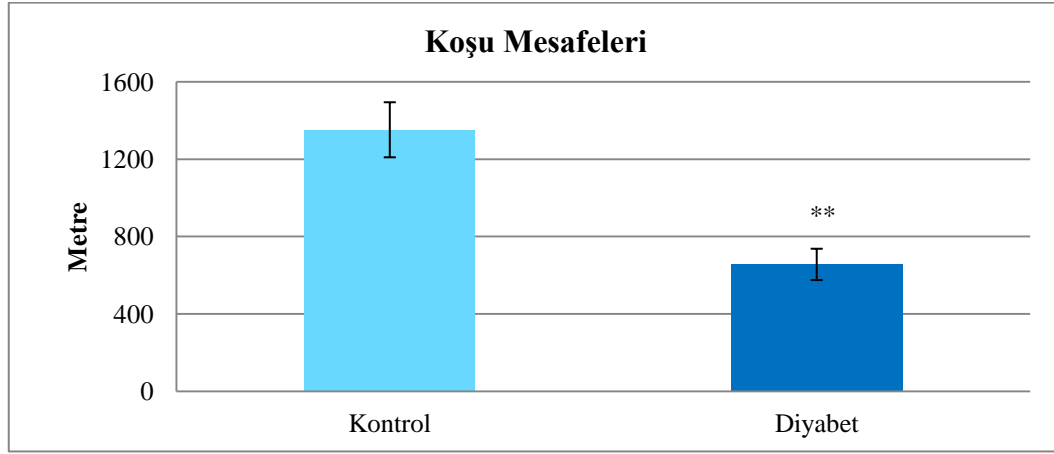
#### 4.4. Koşu Mesafesi

Her iki grubun akut tüketici egzersiz süresince kat ettikleri mesafeler aşağıdaki gibidir.

**Tablo 4.4. Kontrol ve Diyabet grubu sıçanların akut tüketici egzersiz boyunca kat ettikleri koşu mesafesi değerleri.**

	<b>Kontrol Grubu (Ort±SH)</b>	<b>Diyabet Grubu (Ort±SH)</b>
<b>Koşu Mesafesi (metre)</b>	1351,46±142,42	655,21±81,05 **

**Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda koşu mesafeleri.\*\*p=0,005**



**Şekil 4.4. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda koşu mesafeleri.\*\*p=0,005**

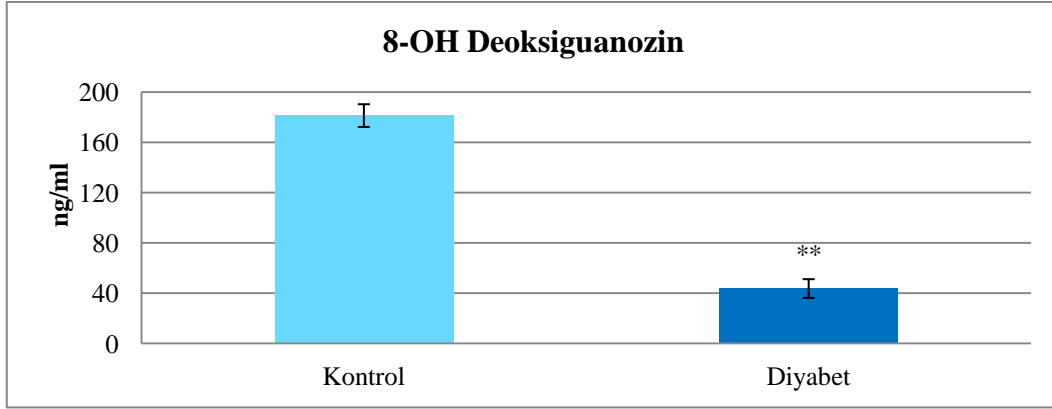
Diyabet grubu sıçanların koşu mesafesi, kontrol grubu sıçanların koşu mesafesine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,005) (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

#### 4.5. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem Parametreleri

Kontrol ve diyabet grubunda tayin edilen oksidatif stres ve antioksidan sistem ile ilgili parametreler ve bunlara ait akut tüketici egzersiz sonrası değerleri aşağıdaki gibidir:

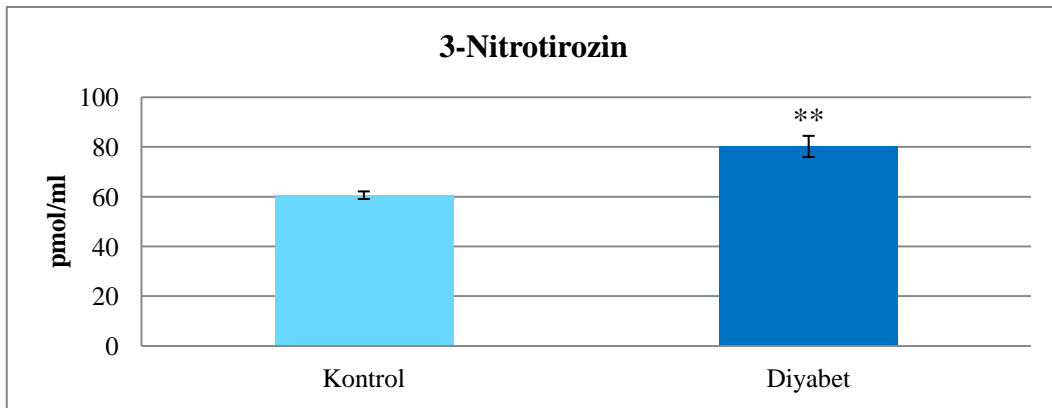
Tablo 4.5. Grupların Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem Parametrelerine Ait Değerleri

Parametreler	Kontrol Grubu (Ort±SH)	Diyabet Grubu (Ort±SH)	P Değerleri
8-OH-Deoksiguanozin (ng/ml)	181,32±9,04	43,78±7,46 **	= ,001
3-Nitrotirozin (pmol/ml)	60,61±1,52	80,19±4,25 **	= ,001
Lipit Peroksit (nmol/ml)	1,60±0,25	1,74±0,39	
Protein Karbonil (pmol/ml)	1,41±0,19	1,76±0,25 *	= ,013
Glutatyon (GSH) (pg/ml)	97,97±0,86	104,93±1,97 *	= ,013
Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) (pm/mol)	5,17±0,67	10,36±0,59 **	= ,001
SOD (U/ml)	25,04±3,96	21,53±1,03	



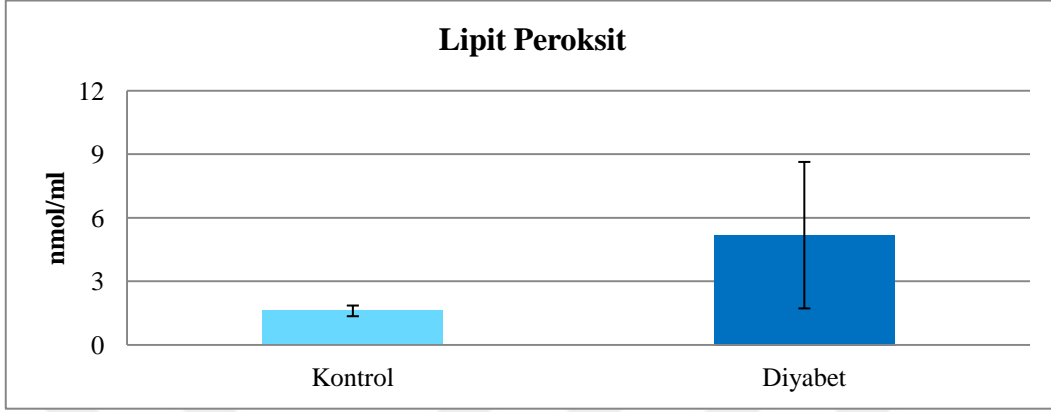
Şekil 4.5. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum 8-OH Deoksiguanozin düzeyleri. \*\*p=0,001

Kontrol grubu ile kıyaslandığında Diyabet grubunda 8-OH Deoksiguanozin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 4.5, Şekil 4.5).



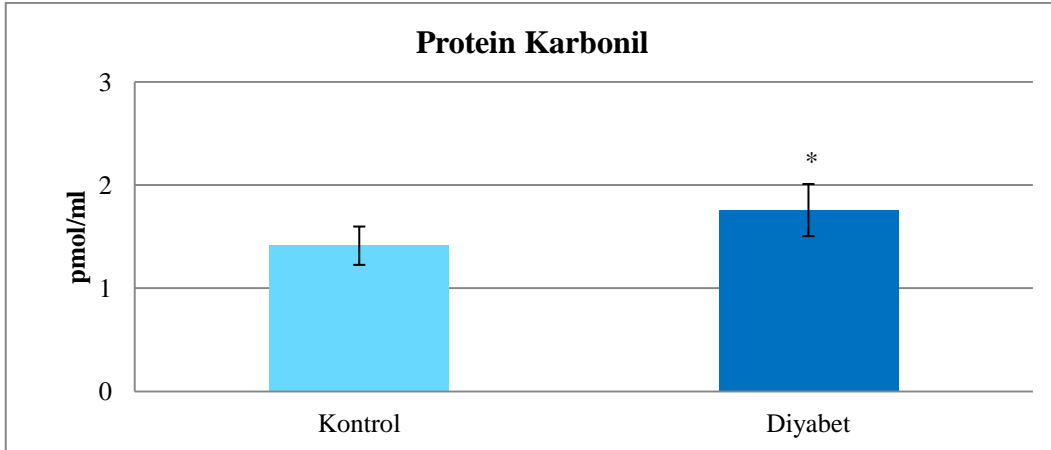
Şekil 4.6. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum 3-Nitrotirozin düzeyleri (Ort±SH). \*\*p=0,001

Kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabet grubunda 3-Nitrotirozin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ) (Tablo 4.5, Şekil 4.6).



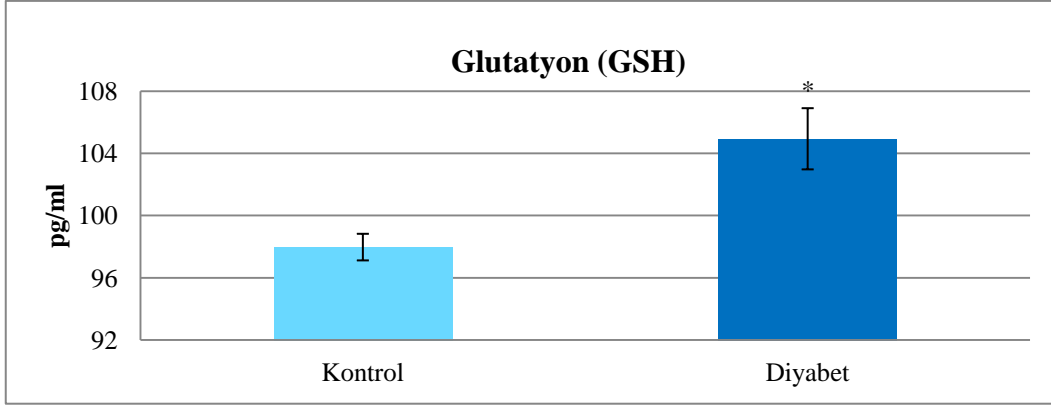
Şekil 4.7. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum Lipit Peroksit düzeyleri.

Kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabet grubunun Lipit Peroksit düzeylerinde artış olsa da, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 4.5, Şekil 4.7).



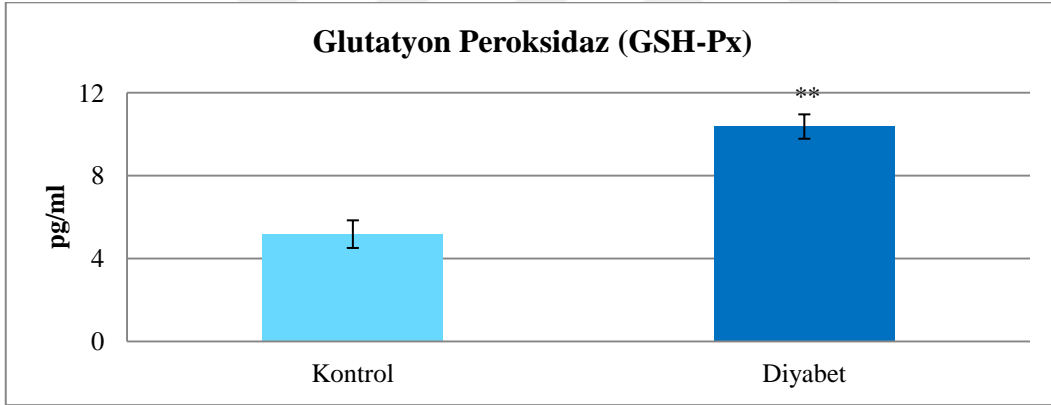
Şekil 4.8. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum Protein Karbonil düzeyleri. \* $p=0,013$

Kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabet grubunda Protein Karbonil düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,013$ ), (Tablo 4.5, Şekil 4.8).



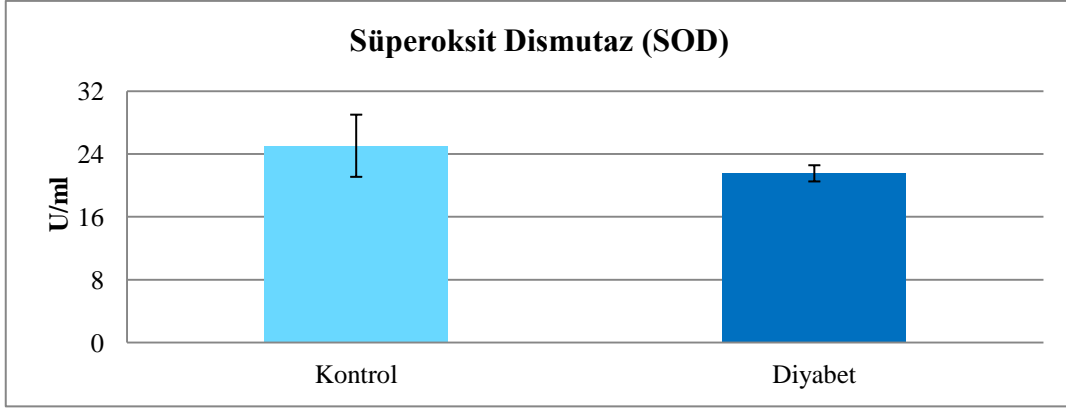
**Şekil 4.9. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum Glutasyon değerleri. \*p=0,013**

Kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabet grubunda Glutasyon düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,013) (Tablo 4.5, Şekil 4.9).



**Şekil 4.10. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum Glutasyon Peroksidaz düzeyleri. \*\*p=0,001**

Kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabet grubunda Glutasyon Peroksidaz düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 4.5, Şekil 4.10).



**Şekil 4.11. Kontrol ve diyabet grubu sıçanlarda akut tüketici egzersiz sonrası serum SOD düzeyleri**

Kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabet grubunda SOD düzeyleri bir miktar azalmış olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.5, Şekil 4.11).

## 5. TARTIŞMA

Literatürü incelediğimizde egzersizin hem diyabet hem de oksidatif stres ile ilişkisinin ayrı ayrı ve kombine olarak incelendiği birçok çalışma olduğunu görüyoruz. Bu araştırmaların genelinde ortaya çıkan sonuçlar; uzun süreli ve düzenli aerobik egzersizin oksidatif stresle birlikte antioksidan kapasiteyi de artırdığı, diyabetiklerde insülin direncini azaltarak kan şekerini normal düzeylere indirmeye yardımcı olduğu veya prediyabetiklerde diyabetin oluşumunu geciktirdiği, eğer diyabet mevcutsa komplikasyonları ötelediği şeklindedir. Ancak akut ve tüketici bir egzersiz programının normal ve diyabetli bireylerde bahsedilen parametreler açısından ne tür bir değişikliğe yol açtığı detaylı çalışmalarla çok fazla ortaya konmamıştır. Bizim amacımız, akut ve tüketici tipte kurgulanmış bir egzersizin sonuçlarını inceleyerek, diyabet hastalarına önerilebilecek egzersizin içeriğinin tür ve şiddeti konusunda mevcut birikimlere katkı sunmaktır.

İlk kez 1978’de Dillard ve arkadaşları, egzersizin bir lipid peroksidasyon ürünü olan pentane üretimini artırdığını, ekspire edilen havada tespit etmişlerdir (Dillard ve ark., 1978). Davies ve arkadaşları ise 1982’de tüketici egzersiz uyguladıkları sıçanlarda serbest radikal üretiminin 2-3 kat arttığını göstermişlerdir (Davies ve ark. 1982).

Takip eden yıllarda 2000’lere kadar yapılan çalışmalarda, aşırı yorgunluk oluşturuşu şiddette ve tüketici tip egzersizle artan oksidatif stresin lipid, protein ve DNA hasarını da artırdığı gösterilmiştir (Goldfarb ve ark., 1996; Tiidus ve ark., 1996; Selamoğlu ve ark. 2000).

Yine aynı yıllarda yapılan farklı çalışmalarda ise, düzenli yapılan egzersiz programlarının, aynı zamanda antioksidan savunma mekanizmalarını da güçlendirdiği ortaya konmuştur (Atalay ve ark., 1996a; Sen, 1999).

Metin ve arkadaşları, 2002 yılında yaptıkları çalışmada, nonenzimatik bir antioksidan molekül olan E vitamini ilavesiyle sıçanlarda yaptırdıkları 8 haftalık yüzme egzersizleri sonrasında gruplar arası TBARS düzeylerini karşılaştırdıklarında, E vitamini takviyesi yapılmayan gruplarda takviye yapılmış gruplara göre TBARS düzeylerinin anlamlı bir şekilde yükseldiğini tespit etmişlerdir (Metin ve ark., 2002).

Laaksonen ve arkadaşları, 1996 yılında yaptıkları çalışmada DM'li bireylere yaptırdıkları egzersiz programlarından sonra plazmada lipit peroksidasyon seviyesini gösteren TBARS düzeylerinde anlamlı bir artış tespit etmişlerdir (Laaksonen ve ark., 1996).

Deveden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2013), antrene bireylerle antrene olmamış bireylerin tüketici egzersiz sonrasındaki özellikle üçüncü günde yapılan ölçümlerinde oksidan parametrelerden MDA antrene bireylerde daha düşük bulunurken, antioksidan parametrelerden GSH ise yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmalar, egzersizin akut ve tüketici değil, düzenli ve kişinin antrene olma durumuna göre ayarlanacak bir şiddette yapılmasının daha doğru olacağını ortaya koymaktadır. Bu şekilde ortaya çıkacak yüksek oksidatif stres düzeylerini de paralel bir şekilde artan antioksidan savunma sistemleri sayesinde dengelemek ve hatta aşmak mümkün olabilmektedir.

Öte yandan DM'de zaten oksidatif stresin yükseldiği ve özellikle lipit peroksidasyonunun belirgin biçimde arttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Kuroki ve ark., 2003; Rahimi ve ark., 2005). Dolayısıyla DM'de artmış olan oksidatif stresin ve bununla paralel olarak antioksidan parametrelerin özellikle akut ve tüketici bir egzersizle nasıl bir değişim gösterdiği, önemli bir konu olarak karşımızda durmaktadır.

Bizim çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik gösteren bir diğer başlangıç çalışmasında Davis ve arkadaşları 1982 yılında tüketici treadmill egzersizi yaptırdıkları sıçanlarda oksidatif stres göstergelerinin 2-3 kat arttığını ortaya koymuşlardır.

Oksidatif stresten bağımsız olarak, DM'li bireylerde yapılacak egzersizin süre, tip ve yoğunluğu; egzersiz sırasında ve sonrasında kan şekerinin normal sınırlarda tutulabilmesi açısından son derece önemlidir. Yapılan birçok çalışma, DM'li bireylerde yoğun olmayan egzersizlerde insülin duyarlılığının artmasına bağlı olarak kan şekerinin yavaşça düştüğünü ortaya koymaktadır. Bu durum, kontrolsüz yapılacak egzersiz programları ile DM'li bireylerde post-egzersiz hipoglisemisi oluşabileceğini düşündürmektedir. Bunun sebebi kesin olarak ortaya konamamış olmasına rağmen, insülin duyarlılığının yükselmesi ile birlikte özellikle egzersize katılan kas hücrelerindeki artmış glukoz alımının ve iskelet kaslarında artan glikojen aktivasyonunun altta yatan neden olması kuvvetle muhtemeldir (Bogardus ve ark., 1983). Öte yandan DM'li bireylere uygulanacak egzersiz programlarında tek risk kan



glukoz düzeyinin düşmesi değil, aksine bazen yükselmesidir.  $VO_2$  max'ın %80'ini aşan yoğun egzersizlerde kan şekerinin yükseldiği de gözlenmiştir. Bu yükseliş egzersizin 5 ve 10. dakikaları arasında pik yaparken, normale dönüşü egzersiz sonrası plazma insülin düzeyinin artışı ile 40-60 dakika arasında olmaktadır. Kan şekerindeki bu yükselmenin sebebi, adrenalin deşarjının da eşlik ettiği, kas içine glukoz alımını da aşan hepatik glukoz üretimindeki artıştır (Mitchell ve ark., 1988). Bu ikili yanıt, DM'li bireylere önerilecek egzersizin tip, süre ve yoğunluk açısından ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Düzenli bir fiziksel egzersizin uzun vadede oksidatif stres düzeyini düşürüp antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği, yukarıda örneklerini de verdiğimiz birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Egzersizin düzensiz, akut ve şiddetli bir yoğunluk ile uygulanması halinde oksidatif stres yükünü artırdığını da söylemek mümkündür. Bu anlamda akut ve tüketici bir egzersiz programının DM'li bireylerde oksidan/antioksidan sistemlere nasıl etki ettiğine dair yapılmış kapsamlı çalışma sayısı çok fazla değildir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, akut ve şiddetli bir tüketici egzersiz programının, DM'li sıçanlarda sağlıklı gruba göre daha önce yapılmış çalışmalara paralel olarak oksidatif stres parametrelerini anlamlı düzeyde artırdığı yönünde çıkmıştır. Egzersiz sonrası ölçülen 8-OHdG düzeylerinin diyabetik grupta anlamlı derecede düşük çıkmasını ise tam olarak açıklayamadık. Bazı makalelerde, ölçülen 8-OHdG düzeyinin mitokondri kaynaklı mı yoksa serum kaynaklı mı olduğunun önemli olduğu ifade edilirken, mitokondriler düzeyinde ROS'un daha fazla oluşması nedeniyle mitokondrial 8-OHdG düzeylerinin de daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir (Lopez-Torres ve ark., 2000). Çalışmamızda 8-OHdG ölçümlerinde mitokondri ve serum ayrımı yapmadık. Öte yandan 8-OHdG'nin idrarda stabil olmasından dolayı idrar ölçümlerinin daha kararlı çıktığı bildirilmiş ve birçok çalışmada idrar ölçümleri yapılmıştır (Pilger ve ark., 2006). Bu detayların, diyabet grubunda anlamlı derecede düşük bulduğumuz 8-OHdG sonuçlarındaki farklılığı teknik olarak açıkladığını düşünmekteyiz. Diğer oksidatif stres parametreleri olan Nitrotirozin, Lipit Peroksit ve Protein Karbonil düzeylerindeki değişikliklerin ise DM grubunda daha yüksek çıkmasının literatüre uygun olduğu görülmektedir.

Antioksidan sistem parametreleri açısından baktığımızda ise, GSH ve GSH-Px düzeylerinin diyabetik sıçanlarda anlamlı derecede yüksek bulunmasını, artan oksidatif

strese cevabi adaptasyon olarak değerlendirmek mümkündür. SOD düzeylerinin ise hafifçe düşük olduğunu gördük. Bu açıdan SOD enziminin bu tepkiyi veremediğini düşünmek mümkün gibi gözükse de, DM'de zaten SOD enziminin dme eğilimi gösterdiğini not etmek gerekir (Abou-Seif ve ark., 2004). Ayrıca serbest radikallerdeki artışın SOD enzimini okside ve denatüre etmesi mümkündür. Bunun dışında oluşan hipergliseminin SOD enzimini glikozillemesinin ve pasifize etmesinin de mümkün olduğu bildirilmektedir (Hunt ve ark., 1991). GSH-Px düzeyi diyabet grubunda artmış olmasına rağmen SOD düzeylerinde hafif bir azalmanın görülmüş olması aslında beklenen bir sonuç olmuştur. Çünkü DM'de SOD düzeyinin normal Şartlarda da azalmaya eğilim gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca SOD düzeyindeki azalmanın sebepleri olarak artan oksidan stres sonucu ortaya çıkan reaktif ürünlerin bu enzimi oksitleyerek denatüre etmesi ya da SOD'un glikolize edilerek inhibisyona uğraması da gösterilebilir (Golik ve ark., 1993). Yine bazı farklı araştırmacılar da yaptıkları çalışmalarda DM vakalarında SOD düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir (Şekeroğlu ve ark., 2000; Inuaki ve ark., 2002). Tüm bunlara ilave olarak ilk bakışta beklentiye uymadığı düşünülen ve çelişkili gibi gözüken değerler için, ölçümlerin serumda ve egzersize katılan kaslar düzeyinde ayrı ayrı, egzersizden hemen sonra ve takip eden günler içerisinde birkaç kez yapılmasının, tabloyu netleştirmek açısından faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

DM, Akut Egzersiz ve Oksidatif Stres kavramlarını kapsayan bu çalışmamızı, sonuçları itibarıyla DM, Düzenli Egzersiz ve Oksidatif Stres çerçevesinde gerçekleştirilen bazı çalışmalarla karılatırmamız yerinde olacaktır.

Lemos ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kronik egzersiz programına tabi tuttıkları DM'li sıçanların serum MDA düzeylerinin anlamlı derecede dm olduğunu, buna karşılık akut egzersiz yaptırdıkları grupta ise anlamlı olarak yükselmiş olduğunu tespit etmişlerdir (Lemos ve ark., 2011).

Yine Francescato ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada, 3 saatlik aerobik yürüyüş egzersizi sonrasında, DM'li bireyler ve sağlıklı kontrol grubu bireyleri arasında oksidatif stres parametreleri açısından anlamlı bir fark tespit edememişlerdir.

Göçmen ve arkadaşları, orta derecede ve uzun süreli egzersiz programına tabi tuttıkları diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, oksidatif strese karşı önemli bir antioksidan olarak faaliyet gösteren Paraoxonase-1 (PON1) enzim aktivitesinin kontrol grubuna

göre anlamlı derecede arttığını tespit ederken, oksidatif stres ve lipit peroksidasyon göstergelerinden konjuge dien ve TBARS düzeylerini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (Göçmen ve ark., 2011).

Öte yandan Coelho ve arkadaşları ise, kronik dayanıklılık ve hipertrofi egzersizleri uyguladıkları gruplarda antioksidan sistem ve oksidatif stres parametreleri açısından tersine sonuçlar elde etmişlerdir (Coelho ve ark., 2010).

Bizim sonuçlarımızla birlikte bu sonuçların ışığında; bazı parametreler açısından çelişkili gibi gözükken sonuçlar alınmış olsa da, DM, Akut Tüketici Egzersiz ve Oksidatif Stres ile ilgili yapılan çalışmalarda genelde hem oksidan hem de antioksidan sistem parametrelerinin yükseldiğinin tespit edildiğini söylemek mümkündür. Ancak araştırmalarda kurgulanan egzersiz modeli aerobik, orta şiddette, uzun süreli ve düzenli bir forma geçtiğinde; oksidatif stres parametrelerinin antioksidan sisteme göre düşük bulunduğu görülmekte ve oksidan / antioksidan sistem dengesi, antioksidan sistem lehine değişmektedir.

Bu bağlamda DM'li bireylerde aerobik, orta düzeyde, uzun süreli ve mutlaka düzenli egzersiz tiplerinin tercih edilmesinin daha faydalı olacağı anlaşılmaktadır. Bununla birlikte kan glukoz düzeyi, komplikasyonların varlığı, hastada DM'nin yanı sıra farklı bir patolojinin mevcut olup olmaması gibi parametreler ışığında egzersizin mutlaka bireye özel programlanmasının gerektiği de vurgulanmalıdır.

Sonuç itibarıyla DM, oksidatif stres ve egzersiz konusunda yapılan çalışmalar bize birçok ipucu vermektedir. Ancak bu üç konuyu detaylı bir şekilde irdeleyen çalışma sayısının çok fazla olmadığını ve yapılan çalışmalarda alınan neticelerin kimi zaman farklı olduğunu da düşündüğümüzde, bazı temel hususlarda değerlendirme yaparsak de detaylar itibarıyla kesin ve net konuşmamıza yetecek kadar kanıtla sahip olmadığımız ortadadır. Hastalara ya da deney hayvanlarına uygulanan egzersizin tipi, kan ve/veya doku örneklerinin alınıp zamanlaması gibi değişken durumları da göz önüne alarak bu konuda daha birçok çalışmanın yapılması gerektiğini söyleyebiliriz. Bu çerçevede, yaptığımız çalışmada ortaya çıkan sonuçların bu konuda yoğunlaşan bilimsel sürece katkı sunacağına inanıyoruz.

## KAYNAKLAR

- Abou-Seif, M.A. and Youssef, A.A. (2004). Evaluation Of Some Biochemical Changes In Diabetic Patients. *Clin Chim Acta*, 346 (2), 161-70.
- Aguirre, F., Martin, I., Grinspoon D, Ruiz M, Hager A et al. (1998). Oxidative Damage, Plasma Antioxidant Capacity And Glycemic Control In Elderly Patients. *Free Radical Biology & Medicine*, 24 : 580-5.
- Akkuş, I. (1995). *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Mimoza Yayınları, Konya. s. 1-95.
- Alessio, H.M. (1993). Exercise-Induced Oxidative Stress. *Medicine & Science Sports & Exercise*; 25: 218-24.
- Alessio, H.M., Goldfarb, A.H., et al. (1988). Lipid Peroxidation and Scavenger Enzymes During Exercise: Adaptive Response to Training. *Journal of Applied Physiology*, 64: 1333-6.
- Alexander-North, L. S., North, J. A., Kiminyo, K. P., Buettner, G. R. & Spector, A. A. (1994) Polyunsaturated Fatty Acids Increase Lipid Radical Formation Induced By Oxidant Stress In Endothelial Cell. *Journal Lipid Research*. 35:1773-85.
- Altan, N., Altan, M., Mikolay, L. ve Schwartz, CFW. (1985). Insulin-Like And İnsülinenhancing Effects Of The Sulfonylurea Glyburide On Rat Adipose Glycogen Synthase. *Diabetes*, 34; 281-6.
- Altan, N., Dinçel, A.S. ve Koca, C. (2006). Diabetes Mellitus Ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31 (2):51-6.
- American Diabetes Association. (1998). Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 21, S1-95.
- American Diabetes Association. (2007). Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30:42-7.
- American Physiological Society. (2006). *Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols* s. 27.
- Asayama, K., Yokota, S. ve Kato, K. (1991). Peroxisomal Oxidases In Various Tissues Of Diabetic Rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 11(2): 89-94.
- Ashour, M., Salem, S., Hassaneen, H., Gadban-El H, Elwan, N et al. (1999). Antioxidant status and IDDM. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 26 :99-107.
- Aslan, R. ve Şekeroğlu, M.R. (1996). Egzersize Bağlı Lipid Peroksidasyonu Ve Antioksidan Statü Çalışmalarında Sonuçlara Etkili Faktörler. *Spor Hekimliği Dergisi*, 31:145-52.

- Atalay, M., Marnila, P., Lilius, E.M., Hanninen, O., and Sen, C.K. (1996a) Glutathione-Dependent Modulation of Exhausting Exercise-induced Changes in Neutrophil Function of Rats. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 74, 342-347.
- Atalay, M., Laaksonen, D.E., Niskanen, L., Uusitupa, M., Hanninen, O., and Sen, C.K. (1997) Altered Antioxidant Enzyme Defences In Insulin-Dependent Diabetic Men With Increased Resting And Exercise-Induced Oxidative Stress. *Acta Physiologica Scandinavica*, 161, 195-201.
- Belitz, H.D. and Grosch, W. 1992 *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*. Vierte bearbeitete Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 145-222, 580- 666.
- Bogardus, C., Thuillez, P., Ravussin, E. et al. (1983). Effect of muscle glycogen depletion in vivo in insulin action in man. *Journal of Clinical Investigation*, 72:1605.
- Bompa, T.O. (1998). *Antrenman Kuramı ve Yöntemi*, Bağırğan Yayınevi, Ankara, 36-41.
- Brawley, L.R. (1993). The Practicality Of Using Psychological Theories For Exercise And Health Research And Intervention. *Journal of Applied Sport Psychology*, 5: 99–115.
- Brownlee, M., Vlassara, H., and Cerami, A. (1984). Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Annals of Internal Medicine*, 101(4): 527-37.
- Cameron, N.E., and Cotter, M.A. (1997). Metabolic and Vascular Factors in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Diabetes*, 46 : 31-7.
- Cameron, N.E, and Cotter, M.A. (1995). Neurovascular Dysfunction İn Diabetic Rats: Potential Contribution Of Autooxidation And Free Radicals Examined Using Transition Metal Chelating Agents. *Journal of Clinical Investigation*, 96(2) : 1159-63.
- Cheeseman, K.H., and Slater, T.F. (1993). An Introduction To Free Radical Biochemistry. *British Medical Bulletin*, Jul; 49 (3): 481-93.
- Child, R.B., Wilkinson, D.M., Fallowfield, J.L. and Donnelly, A.E. (1998). Elevated Serum Antioxidant Capacity And Plasma Malondialdehyde Concentration İn Response To A Simulated Half-Marathon Run. *Medicine & Science Sports & Exercise*, 30: 1603–7.
- Coelho, B.L., Rocha, L.G., Scarabelot, K.S., Scheffer, D.L., Ronsani, M.M., Silveira, P.C. et al. (2010). Physical Exercise Prevents The Exacerbation Of Oxidative Stress Parameters İn Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, 20(3):169-75.

- Cooper, C.B., Storer, T.W. (2003). *Egzersiz Testleri ve Yorumu: Pratik Yaklaşım*. Çeviri Ed.: Kayserilioğlu, A., Çavuşoğlu, H. Yüce Yayınevi. İstanbul; s. 96-143.
- Cooper, C.E., Vollaard, N.B.J., Choueiri, T. and Wilson, M.T. (2002). Exercise, Free Radicals And Oxidative Stress. *Biochemical Society Transactions*, 30(2):280-5.
- Cornelli, U. (2009). Antioxidant Use in Nutraceuticals. *Clinics in Dermatology*, 27: 175–94.
- Çetin, N., ve Flock, T. (1996). *Sporda Performans Kontrolü*, Setma. Ankara, 49.
- Çolakoğlu, M., (1995). Dayanıklılık Gelişiminin Metabolik ve Fizyolojik Temelleri. Celal Bayar Üniversitesi. *Beden Eğitimi ve Spor Dergisi*, 1(1):34-5, Manisa.
- Dalleck, L., and Dalleck, A. (2008). The Acsm Exercise Intensity Guidelines for Cardiorespiratory Fitness: Why The Misuse?, *Journal of Exercise Physiologyonline* (Jeponline), Volume 11, 2.
- Das, K. and Chainy, GBN. (2001). Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1537(1) : 1-13.
- Davies, K.J., Quintanilha, A.T., Brooks, G.A., and Packer, L. (1982) Free Radicals And Tissue Damage Produced By Exercise. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 107, 1198-205.
- Deveden at al. (2013). After an Exhaustive Exercise the Most Prominent Muscle Damage Occurs a Day Later. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 59:229-35.
- Di Massimo, C., Scarpelli, P., Penco, M. and Tozzi-Ciancarelli, MG. (2004). Possible Involvement Of Plasma Antioxidant Defences In Training-Associated Decrease Of Platelet Responsiveness In Humans. *European Journal of Applied Physiology*, 91: 406-12.
- Dillard, C.J., Litov, R.E., Savin, W.M., Dumelin, E.E., and Tappel, A.L. (1978). Effects Of Exercise Vitamin E And Ozone On Pulmonary Function And Lipid Peroxidation. *Journal of Applied Physiology*, 45, 927-932.
- Dizdaroglu, M. and Karakaya, A.E. (1999). *Advances In DNA Damage And Repair*. Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York; 67-87.
- Esterbauer, H., Wag, G., and Phul, H. (1993). Lipid Peroxidation And Its Role In Atherosclerosis. *British Medicine Bulletin*, 493:566-76.
- Evans, M.D. and Cooke, M.S. (2004). Factors Contributing To The Outcome Of Oxidative Damage To Nucleic Acids. *Bioessays*, 26 5:533-42.
- Evans, P., Lyras, L. and Halliwell, B. (1999). Measurement Of Protein Carbonyls In Human Brain Tissue. *Methods in Enzymology*, 300: 145-56.

- Feeny, L. and Berman, E.R. (1976). Oxygen Toxicity: Membrane Damage by Free Radicals. *Investigative Ophthalmology*, 15(10): 789-92.
- Felix, K., Rockwood, L.D., Pretsch, W., Nair, J., Bartsch, H., Bornkamm, G.W. and Janz, S. (2002). Moderate G6PD Deficiency Increases Mutation Rates In The Brain Of Mice. *Free Radical Biology & Medicine*, 32, No. 7, 663-73.
- Florence, T.M. (1995). The Role Of Free Radicals In Disease. Australian and New Zealand. *Journal of Ophthalmology*, 23 (1): 3-7.
- Fox, E.L., Bowers, R.W., and Foss, M.L. (1999). *Beden Eğitimi ve Sporun Fizyolojik Temelleri*. 4. Baskıdan Çeviri (Yaman H. Çeviri Editörü). Ankara: Bağırğan Yayınevi. S.346-63.
- Frei, B., Stocker, R. and Ames, B.N. (1988). Antioxidant Defenses And Lipid Peroxidation In Human Blood Plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*; 85:9748–52.
- Frei, B. (1994). Reactive Oxygen Species and Antioxidants Vitamins. Mechanisms of Action. *The American Journal of Medicine*. 97:5-13.
- Francescato, M.P., Stel, G., Geat, M. and Cauci, S. (2014). Oxidative Stress In Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: It Is Affected By A Single Bout Of Prolonged Exercise? June 6;9(6):e99062. doi: 10.1371/journal.pone.0099062.
- Fujita, Y., Uehara, I., Morimoto, Y., Nakashima, M., Hatano, T. and Okuda, T. (1988). *Yakugaku Zasshi*. Jan;108(6):591.
- Goldfarb, A.H., McIntosh, M.K., and Boyer, B.T. (1996) Vitamin E Attenuates Myocardial Oxidative Stress Induced By DHEA In Rested And Exercised Rats. *Journal of Applied Physiology*, 80, 486-90.
- Golik, A., Cohen, N., Remot, Y. and et al. (1993). Type II Diabetes Mellitus, Congestive Heart Failure And Zinc Metabolism. *Biological Trace Element Research*, 39: 171-5.
- Göçmen, A.Y., Özkaya, Y.G., Yazar, H., Açar, A., Günaydın, İ. and Gümüşlü, S. (2011). Effects of Exercise on Paraoxonase-1 Activity and Lipid Peroxidation in Diabetes. *Bozok Medical Journal*; 1(2):13-21.
- Guemori, L., Artur, Y., Herbeth, B., Jeandel, C., Cunny, G. and Siest, G. (1991). Biological Variability Of Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase And Catalase In Blood. *Clinical Chemistry*. 37: 1932-7.
- Gul, M., Laaksonen, D.E., Atalay, M., Vider, L. and Hanninen, O. (2002). Endurance Training Decreases Oxidative Stress In Streptozotocin Induced Diabetic Rat. *Scandinavian Journal of Sports Medicine and Sports*, in press.
- Gutteridge, J.M.C. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry* 41: 1819-28.

- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2007). *Tibbi Fizyoloji*. 11. Baskı. Yüce Yayınları, İstanbul. 1055-1058.
- Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C. (2001). *Free Radicals In Biology And Medicine*. Third Edition, Oxford Science Publications, 22-4.
- Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C. (2007). *Free Radicals In Biology And Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 440-613.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (1989). Role Of Free Radicals And Catalytic Metal Ions In Human Disease: An Overview. *Methods in Enzymology*, Vol.186: 1-17.
- Haris, E.D. (1992). Regulation Of Antioxidant Enzymes, *FASEB Journal*, vol.6, 2675-83.
- Harris, M.I. (1998). Diabetes in America: Epidemiology And Scope Of The Problem. *Diabetes Care Supplement*, 21(3): C11-C14.
- Hawkins, C.L. and Davies, M. J. (2001). Generation And Propagation of Radical Reactions on Proteins. *Biochemicals et Biophysica Acta* 2001 Apr 2;1504(2-3):196-219
- Hill, E.E., Zack, E., Battaglini C., Viru, M., Viru, A., Hackney, A.C., et al. (2008). Exercise And Circulating Cortisol Levels: The Intensity Threshold Effect. *Journal of Endocrinological Investigation*, 31(7): 587-91.
- Hunt J., and Wolff, S.P., (1991). Oxidative Glycation And Free Radical Production: A Causal Mechanism Of Diabetic Complications. *Free Radical Research Communications*, 12: 115-23.
- Howard, J. A. and Ingold, K.I. U. (1966) *Can. J. Chem.* 45, 793-802.
- Inuaki, T., Takanashi, K., Toyama, K., and et al. (2002). High Glucose Concentrations Abolish The Superoxide Dismutase Response Of Leucocytes To Ascorbic Acid Or Troglitazone In Type 2 Diabetes Mellitus. *Life Sciences*, 70: 1-11.
- Jain, S.K. (1998). Evidence For Membrane Lipid Peroxidation During The In Vivo Aging Of Human Erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 937 : 205-10.
- Ji, L.L. (1995). Oxidative Stress During Exercise: Implication Of Antioxidant Nutrients. *Free Radical Biology and Medicine*, 18(6): 1079-86.
- Kahraman, A. ve ark. (2003). Effect of Heavy Exercise on Oxidative Stress. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2, 33-38
- Kasai, H., and Nishiura, S. (1984). Hydroxylation Of Deoxyguanosine At The C-8 Position by Ascorbic Acid and Other Reducing Agents. *Nucleic Acids Research*, 12: 2137-45.
- Kayaalp, O. (1997). *Endokrin Sistem Farmakolojisi*. Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. 7. Baskı. Ankara. 3:2422.



- Kayalı, R., ve Çakatay, U. (2004). Protein Oksidasyonunun Ana Mekanizmaları. *Cerrahpaşa Journal of Medicine*, 2004; 35: 83-9.
- Kawamukai, M. (2002). Biosynthesis, Bioproduction and Novel Roles of Ubiquinone *Journal of Bioscience & Bioengineering*, 94(6): 511-7.
- Kılınç, K. (1986). Kanserde Oksijen Radikalleri Ve Süperoksit Dismutaz. *Biyokimya Dergisi*, XI:3: s. 59-76.
- Kılınç, K. ve Kılınç, A. (2002). Oksijen Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33(2): 110-8.
- Kim, J.D., Yu, B.P., McCarter, R.J.M., Lee, S.Y., and Herlihy, J.T. (1996). Exercise and diet modulate cardiac lipid peroxidation and antioxidant defenses. *Free Radical Biology and Medicine*, 20, 83-8.
- Koloğlu, S. (1996). *Endokrinoloji ve Temel Klinik*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; s. 367-499.
- Kontos, C.D., Wei, E.P. and Williams, J.R. (1992). Histochemical Detection Of Superoxide İn Cerebral İnflammation And İschemia İn Vivo, *American Journal of Physiology* 263 (Heart Circ. Physiol. 32) : H1234.
- Kuroki, T., Isshiki, K., and King, G.L. (2003). Oxidative Stress: The Lead Or Supporting Actor İn The Pathogenesis Of Diabetic Complications, *Journal of the American Society of Nephrology*, 4: 216–20
- Laaksonen, D.E., Atalay, M., Niskanen, L., Uusitupa, M., and Hanninen, O., Sen, C.K. (1996) Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men. *Diabetes Care* 19, 569-74.
- Laaksonen, D.E., and Sen, C.K. (2000). Exercise and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. In: *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. Ed: Sen CK, Packer L and Hanninen O. Amsterdam: Elsevier, 1105-36.
- Lavelle, F., Michelson, A.M., and Dimitrijevic, L. (1973). Biological Protection By Superoxide Dismutase. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 16;55 (2): 350-7.
- Lemos, E.T., Pinto, R., Oliveira, J., Garrido, P., Sereno, J., Melo, F.M. et al. (2011) Differential Effects of Acute (Extenuating) and Chronic (Training) Exercise on İnflammation and Oxidative Stress Status in an Animal Model of Type 2 Diabetes Mellitus. 11/2011; 2011:253061.
- Lenzen, S. (2008). The Mechanisms Of Alloxan-And Streptozotocin-İnduced Diabetes. *Diabetologia*, 51:216-26.
- Levy, M.N., and Koeppen, B.M. (2008). *Berne & Levy Principles of Physiology*. 5th Edition. Philadelphia: Saunders & Elsevier.

- Liu, J., Yeo, H.C., Övervik-Douki, E., Hagen, T., Doniger, S.J., Chu, D.W. et al. (2000). Chronically And Acutely Exercised Rats: Biomarkers Of Oxidative Stress And Endogenous Antioxidants. *Journal of Applied Physiology*; 89: 21-8.
- Lopez-Torres, M., Romero, M. and Barja, G. (2000). Effect Of Thyroid Hormones On Mitochondrial Oxygen Free Radical Production And DNA Oxidative Damage In The Rat Heart. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 168, 127-34.
- Macintyre, D.L., Reid, W., McKenzie, D.C., et al. (1995). Delayed Muscle Soreness. The Inflammatory Response To Muscle Injury And Its Clinical Implications. *Sports Medicine*, 20(1): 24-40.
- Maritim, A.C., Sanders, R.A. and Watkins, III, J.B. (2003). Diabetes, Oxidative Stress And Antioxidants. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17(1) : 4-38.
- Maxwell, S.R.J. (1995). Prospect For Use Of Antioxidant Therapies. *Drugs*, 49(3): s. 345-61.
- McArdle, W.D., Katch, F.I., and Katch, V.L. (2010). *Exercise Physiology, Energy, Nutrition And Human Performance*. Seventh Edition, Philadelphia.
- Memişoğulları, R. (2005). Diyabette Serbest Radikallerin Rolü Ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3:30-9.
- Metin, G., Atukeren, P., Gümüştas, M.K., Belce, A. and Kayserilioğlu, A. (2002). The Effect of Vitamin E Treatment on Oxidative Stress Generated in Trained Rats. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 198, 47-53
- Michiels, C., Raes, M., Toussaint, O. and Remacle J. (1994). Importance Of Se-Glutathione Peroxidase, Catalase, And Cu/Zn-SOD For Cell Survival Against Oxidative Stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 17(3): 235 -48.
- Mitchell, T.H., Abraham, G., Schiffrin, A., Leiter, L.A. and Marliss E.B. (1988). Hyperglycemia After Intense Exercise In IDDM Subjects During Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care*, Apr;11(4):311-7.
- Nassis, G.P., Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, et al. (2005). *Laboratory of Nutrition and Clinical Dietetics*. Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, 17671 Athens, Greece.
- Niki, E. (1987). Antioxidants In Relation To Lipid Peroxidation. *Chemistry and Physics of Lipids*, 44:227-53, 1987.
- Omenn, G.S., Goodman, G.E., Thornquist, M.D., Balmes, J., Cullen, M.R. Glass, A. et al. (1996). Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, 334:1150-5.

- Paky, A., and Michael, J. (1993). Endogenous Production Of Superoxide By Rabbit Lungs : Effects Of Hypoxia Or Metabolic Inhibitors. *Journal of Applied Physiology*, 74 (6) : 2868.
- Pilger, A. and Rudiger, H.W. (2006). 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine As A Marker Of Oxidative DNA Damage Related To Occupational And Environmental Exposures. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 80, 1-15.
- Prior, R.L. and Cao, G. (1999). In Vivo Total Antioxidant Capacity: Comparison Of Different Analytical Methods. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(11-12): 1173-81.
- Puavilai, G. (1999). Diagnostic Criteria For Diabetes Mellitus And Other Categories Of Glucose Intolerance: 1997 Criteria By The Expert Committee On The Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO Consultation Criteria, And 1985 WHO Criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 44(1): 21-6.
- Radak, Z., Naito, H., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Takahashi, R. et al. (2002). Exercise Training Decreases DNA Damage And Increases DNA Repair And Resistance Against Oxidative Stress Of Proteins In Aged Rat Skeletal Muscle. *Pflugers Archive*, 445: 273-8.
- Radak, Z., Chung, H.Y., Goto, S. et al. (2005). Exercise and Hormesis: Oxidative Stress-Related Adaptation For Successful Aging. *Biogerontology*, 6: 71-5.
- Radak, Z., Sasvari, M., Nyakas, C., Pucsok, J., Nakamoto, H., Goto, S. et al. (2000). Exercise Preconditioning Against Hydrogen Peroxide Induced Oxidative Damage In Proteins Of Rat Myocardium. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 376: 248-51.
- Rahimi, R., Nikfar, S., Larijani, B. and Abdollahi, M. (2005). A Review On The Role Of Antioxidants In The Management Of Diabetes And Its Complications. *Biomed Pharmacother*, 59: 365-73.
- Rennenberg, H. (1982). Glutathione Metabolism And Possible Biological Roles In Higher Plants. *Phytochemistry* 21: 2771-81
- Repetto, M.G. & Boveris A. (2012). Transition Metals: Bioinorganic And Redox Reactions In Biological Systems. In: Transition Metals: Uses And Characteristics. Nova Science Publishers Inc (ed.): New York, USA. pp. 349-370., ISBN: 978-1-61761-110-0
- Reznick, A.Z. and Packer, L. (1994). Oxidative Damage To Proteins: Spectrophotometric Method For Carbonyl Assay. *Methods in Enzymology*, 233:357-63.
- Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., et al. (2002). Population- Based Study Of Diabetes And Risk Characteristics In Turkey:

- Results Of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25(9):1551-6.
- Satman, İ. (2010). Satman İ ve TURDEP-II Çalışma Grubu. 32. TEMD Kongresi 13-17 Ekim 2010, Antalya.
- Sato, Y., Hotta, N., Sakamoto, N., Matsuoka, S., Ohishi, N., and Yagi, K. (1979). Lipid Peroxide Level İn The Plasma Of Diabetic Patients. *Biochemical Medicine Sundaram, and Metabolic Biology*, 21(1),104-7.
- Sekeroğlu, M.R., Sahin H., Dülger H. and Algün E. (2000). The Effect Of Dietary Treatment On Erythrocyte Lipid Peroxidation, Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, And Serum Lipid Peroxidation İn Patients Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Biochemistry*, 33(8): 669-74.
- Selamoglu, S., Turgay, F., Kayatekin, B.M., Gonenc, S., and Islegen, C. (2000). Aerobic And Anaerobic Training Effects On The Antioxidant Enzymes Of The Blood. *Acta Physiologica Hungarica*, 87, 267-73.
- Sen, C.K., Atalay, M. and Hanninen, O. (1994). Exercise-İnduced Oxidative Stress: Glutathione Supplementation And Deficiency. *Journal of Applied Physiology*, 77(5): 2177-87.
- Sen, C.K. (1995). Oxidants And Antioxidants İn Exercise. *Journal of Applied Physiology*, 79(3): 675-86.
- Sen, C.K. (1999) Glutathione Homeostasis İn Response To Exercise Training And Nutritional Supplements. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 196, 31-42.
- Serafini, M., and Del Rio, D. (2004). Understanding The Association Between Dietary Antioxidants, Redox Status And Disease: İs The Total Antioxidant Capacity The Right Tool?. *Redox Report*, 9(3) : 145-152.
- Sevim, Y. (1997). *Antrenman Bilgisi*. Ankara, s.17-9.
- Stahl, W., Berg, H., Arthur, J. et al. (2002). Bioavailability and Metabolism. *Molecular Aspects of Medicine*, 23: 39–100.
- Stegman, H., Kinderman, W. and Schnabel, A. (1981). Lactate Kinetics And İndividual Anaerobic Threshold of 4 mmol/L. *İnternational Journal of Sports Medicine*, 2:160-5
- Tavazzi, B., Pierro, D., Amorini, A.M., Fezzina, G., Tuttobene, M. and Giardina, B. (2000). Energy Metabolism And Lipid Peroxidation Of Human Erythrocytes As A Function Of İncreased Oxidative Stress. *European Journal of Biochemistry*, 267 : 684-89.
- Tiidus, P.M., Pushkarenko, J., and Houston, M.E. (1996) Lack Of Antioxidant Adaptation To Short-Term Aerobic Training İn Human Muscle. *The American Journal of Physiology*, 271, R832-6.

- Tüzün, S., Girgin, F.K., Sözmen, E.Y., Menteş, G. and Ersöz, B. (1999). Antioxidant Status İn Experimental Type 2 Diabetes Mellitus: Effects Of Glibenclamide And Glipizide On Various Rat Tissues. *Experimental Toxicology and Pathology*, 51 : 436-441.
- Uchigata, Y., Yamamoto, H., Kawamura, A. and Okamoto, H. (1982). Protection By Superoxide Dismutase, Catalase, And Poly(Adpribose) Synthetase İnhibitors Against Alloxan- And Streptozotocin İnduced İslet DNA Strand Breaks And Against The İnhibition Of Proinsulin Synthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 257:6084–8.
- Velazquez, E., Winocour, P.H., Kesteven, P., Alberti, K.G. and Laker, M.F. (1991) Relation Of Lipid Peroxides To Macrovascular Disease İn Type 2 Diabetes. *Diabetic Medicine* 8, 752-8.
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M. and Mazur, M. (2006). Free Radicals, Metals And Antioxidants İn Oxidative Stress-İnduced Cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1):1-40.)
- Winterbourn, C.C. (1993). Superoxide as an Intracellular Radical Sink. *Free Radical Biology and Medicine*, 14 (1),85-90.
- Wolinsky, I. and Driskell, A.J. (2008). *Sport Nutrition, Energy Metabolism and Exercise*. Crc Press Taylor and Francis Group, ABD, 25.
- Yaman, M. ve Coşkuntürk, O.S. (1992). *Sportif Performansın Sınırları*. Ankara.
- Yamamoto, H., Uchigata, Y. and Okamoto, H. (1981). Streptozotocin And Alloxan İnduced DNA Strand Breaks And Poly(ADP-Ribose) Synthetase In Pancreatic Islets. *Nature*, 294:284-6.
- Yılmaz, M. (2012). Tip 1 Diyabette Fizik Aktivite ve Egzersiz. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Özel Dergisi*, 5(3):53-8.

## ETİK KURUL KARARI



T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2013/ 78

27 / 06 / 2013

Sayın: Prof. Dr. Lütfi ÇAKAR  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

**Karar No** :2013/ 78

**Başvuru** :03.06.2013

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen **Dr. Ahmet Melih ŞAHİN** 'e ait "Akut Tüketici Egzersiz Sürecinin, Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlara Ait Bazı Oksidan ve Antioksidan Parametreler Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi." isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	24
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		01.07.2013/30.09.2013

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ  
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK  
İÜ HADYEK Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK  
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY  
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR  
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK  
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ  
Üye

Yard. Doç. Dr. Burak OLGUN  
Üye

Avukat Selma DEMİR  
Üye

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Ahmet Melih	<b>Soyadı</b>	Şahin
<b>Doğ.Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğ.Tar.</b>	22.06.1968
<b>Uyruğu</b>	TC	<b>TC Kim No</b>	13165854968
<b>Email</b>	sahin@asfarma.com	<b>Tel</b>	5323471073

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>		
<b>Lisans</b>	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	1993
<b>Lise</b>	İstanbul Gaziosmanpaşa İ.H. Lisesi	1986

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
<b>1.</b>	Pazarlama Direktörü	Asal Dış Tic. A.Ş.	1998-
<b>2.</b>	Pratisyen Hekim	Bayrampaşa Merkez Sağlık Ocağı	1995-1998
<b>3.</b>	Pratisyen Hekim	Akçakoca Devlet Hastanesi	1993-1995

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS Puanı	(Diğer) Puanı
<b>İngilizce</b>	İyi	İyi	İyi	57	
<b>Rusça</b>	Orta	Orta	Orta		

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>			
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Ofis programları	İyi
Corel Draw, Adobe Photoshop	Orta

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

#### Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Seyahat, kitap, spor, fotoğrafçılık.