

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

**AEROBİK YÜZME EGZERSİZİNİN DİYABETİK
SIÇANLARDA BAZI KAN VE ELEKTROFİZYOLOJİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Hasan SELAĞZI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI
Doç. Dr. Belgin BÜYÜKAKILLI

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
BAP-SBE-BF (HS) 2004-1 YL nolu proje olarak desteklenmiştir.

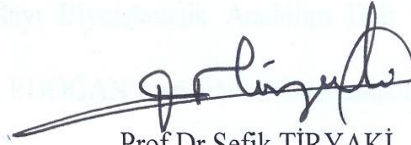
Tez No: 51

MERSİN – 2005

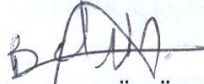
Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Aerobik Yüzme Egzersizinin Diyabetik Sıçanlarda Bazı Kan ve Elektrofizyolojik Parametreler Üzerine Etkisi” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 29/09/2005



Prof.Dr.Şefik TİRYAKI
Mersin Üniversitesi
Jüri Başkanı



Doç.Dr.Belgin BÜYÜKAKILLI
Mersin Üniversitesi
Jüri Üyesi



Yrd.Doç.Dr.Burak ÇİMEN
Mersin Üniversitesi
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 10.10.2005 tarih ve 2005/225 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



TEŞEKKÜR

Bu çalışma süresince değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Belgin BÜYÜKAKILLI'ya,

Çalışmam süresince her türlü bilgi ve desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Burak ÇİMEN'e ve Prof. Dr. Hüseyin BEYDAĞI'na,

Deney aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Hasan KIRBAŞ'a ve Mehmet ACIOĞLU'na,

Tezimin istatistikleri ve bulgularının değerlendirilmesi konusundaki yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi. Doç. Dr. Arzu KANIK'a, Semra ERDOĞAN'a ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Bu çalışma sırasında fikirleri ve her türlü destekleri ile katkıda bulunan Dr. Oya ÖGENLER'e, Sevgi GÜNEŞ'e, Serkan GÜRGÜL'e, Fatma SÖĞÜT'e ve İkbal ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu çalışmam sırasında da beni sürekli olarak her açıdan destekleyen eşim İsmet SELAĞZI'na sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	x
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karbonhidrat Metabolizması	3
2.1.1. Beslenmede Karbonhidratların Önemi	3
2.1.2. Kan Glukoz Düzeyini Belirleyen Faktörler	3
2.1.3. Plazma Glukozunun Düzenlenmesi	4
2.1.4. Karbonhidrat Metabolizmasına İnsülinin Etkisi	4
2.1.5. Karbonhidrat Metabolizmasına Glukagonun Etkisi	5
2.1.6. Glukoz Kullanımının Aşamaları	6
2.2. Diabetes Mellitus	7
2.2.1. Diabetes Mellitusun Tarihçesi	7
2.2.2. Diabetes Mellitusun Tipleri	8
2.2.3. Diabetes Mellitusta Karbonhidrat Metabolizması	9
2.2.4. Diabetes Mellitusta Yağ Metabolizması	9
2.2.5. Diabetes Mellitusta Amino Asit ve Protein Metabolizması	9
2.3. Deneysel Diyabet Oluşturulması	10
2.4. Diyabetik Nöropati	10
2.4.1. Diyabetik Nöropatinin Patolojisi	11
2.4.2. Diyabetik Nöropatinin Nedenleri	11
2.5. Diyabetik Periferik Nöropati ve Elektrofizyolojik Değişiklikler	13
2.6. Diyabetik Nöropatinin Tedavisinde İlaçların Rolü	14

2.7. Egzersiz	14
2.7.1. Egzersiz ve Kas	15
2.7.2. Egzersiz ve Enerji	18
2.8. Kan	19
2.8.1. Egzersiz ve Kan	20
2.8.2. Egzersizin ve Diyabetin Kan Hücrelerine Etkisi	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araştırmada İzlenen Yol	25
3.1.1. Deney Hayvanları	25
3.1.2. Diyabetin Oluşturulması	27
3.1.3. İnsülin Uygulaması	27
3.1.4. Egzersiz Protokolü	27
3.1.5. Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli Kayıt Tekniği	28
3.1.6. Biyokimyasal İşlemler	30
3.1.7. Histolojik İnceleme	31
3.1.8. İstatistiksel Analiz	31
4.BULGULAR	32
4.1. Sıçanların Vücut Ağırlıkları	32
4.2. BKAP Parametreleri	35
4.3. Miyelin Kılıf Kalınlıkları	52
4.4. Kan Parametreleri	54
5 TARTIŞMA	63
5.1. Egzersiz ve Diyabetin Sıçanların Vücut Ağırlıklarına Etkisi	63
5.2. Egzersiz ve Diyabetin Sıçanların BKAP Parametrelerine Etkisi	64
5.2.1. Genlik	64
5.2.2. Süre	65
5.2.3. Distal Tepe latans	65
5.3. Egzersiz ve Diyabetin Miyelin Kılıf Kalınlıklarına Etkisi	66
5.4. Egzersiz ve Diyabetin Sıçan Kan Parametreleri Düzeyine Etkisi	67

6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Diyabetik Nöropatinin Patogenezi	12
Şekil 3.1. Sıçan yüzme havuzu	28
Şekil 3.2. Yüzme havuzunda yüzen sıçanlar	28
Şekil 3.3. BIOPAC MP 100 Veri Toplama Sistemi Versiyon 3.5.7	29
Şekil 3.4. Bileşik kas aksiyon potansiyelinin genlik, süre ve distal tepe latans parametreleri	30
Şekil 4.1. Her bir grubun 1-2 ölçüm dönemleri arasındaki ağırlık değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	34
Şekil 4.2. Her bir grubun 1-3 ölçüm dönemleri arasındaki ağırlık değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	34
Şekil 4.3. Her bir grubun 2-3 ölçüm dönemleri arasındaki ağırlık değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	35
Şekil 4.4. Her bir grubun 1. ve 2. ölçüm dönemleri arasındaki genlik değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	41
Şekil 4.5. Her bir grubun 1. ve 3. ölçüm dönemleri arasındaki genlik değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	42
Şekil 4.6. Her bir grubun 2. ve 3. ölçüm dönemleri arasındaki genlik değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	42
Şekil 4.7. Her bir grubun 1. ve 2. ölçüm dönemleri arasındaki süre değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	43
Şekil 4.8. Her bir grubun 1. ve 3. ölçüm dönemleri arasındaki süre değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	43
Şekil 4.9. Her bir grubun 2. ve 3. ölçüm dönemleri arasındaki süre değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	44
Şekil 4.10. Her bir grubun 1-2 ölçüm dönemleri arasındaki alan değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	45
Şekil 4.11. Her bir grubun 1-3. ölçüm dönemleri arasındaki distal tepe latans değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	46

Şekil 4.12. Her bir grubun 2-3 ölçüm dönemleri arasındaki distal tepe latans değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	46
Şekil 4.13. Tüm grupların 1. ölçüm sonuçlarına ait süre değerleri (Ort±Sd)	47
Şekil 4.14. Tüm grupların 2. ölçüm sonuçlarına ait süre değerleri (Ort±Sd).	47
Şekil 4.15. Tüm grupların 3. ölçüm sonuçlarına ait süre değerleri (Ort±Sd).	48
Şekil 4.16. Her bir grubun 1-2 ölçüm dönemleri arasındaki distal tepe latans değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	49
Şekil 4.17. Her bir grubun 1-3. ölçüm dönemleri arasındaki distal tepe latans değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	49
Şekil 4.18. Her bir grubun 2-3 ölçüm dönemleri arasındaki distal tepe latans değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	50
Şekil 4.19. Tüm grupların 1. ölçüm sonuçlarına ait distal tepe latans değerleri süre (Ort±Sd).	50
Şekil 4.20. Tüm grupların 2. ölçüm sonuçlarına ait distal tepe latans değerleri süre (Ort±Sd).	51
Şekil 4.21. Tüm grupların 3. ölçüm sonuçlarına ait distal tepe latans değerleri süre (Ort±Sd).	51
Şekil 4.22. K grubu siyatik sinir dokusu	53
Şekil 4.23. SD grubu siyatik sinir dokusu	53
Şekil 4.24. E grubu siyatik sinir dokusu	53
Şekil 4.25. ESDE grubu siyatik sinir dokusu	53
Şekil 4.26. DE grubu siyatik sinir dokusu	53
Şekil 4.27. SDİ grubu siyatik sinir dokusu	53
Şekil 4.28. ESDİ grubu siyatik sinir dokusu	54
Şekil 4.29. DEİ grubu siyatik sinir dokusu	54
Şekil 4.30. SSE grubu siyatik sinir dokusu	54
Şekil 4.31. Her bir grubun 1-2 ölçüm dönemleri arasındaki glukoz değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	56
Şekil 4. 32. Her bir grubun 2-3 ölçüm dönemleri arasındaki glukoz değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları	56
Şekil 4.33. Her bir grubun 2-3 ölçüm dönemleri arasındaki glukoz değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	57

Şekil 4.34. Kontrol ve deney gruplarının ortalama laktat düzeylerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	58
Şekil 4.35. Kontrol ve deney gruplarının ortalama eritrosit düzeylerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	59
Şekil 4.36. Kontrol ve deney gruplarının ortalama lökosit düzeylerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	60
Şekil 4.37. Kontrol ve deney gruplarının ortalama hemoglobin düzeylerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	61
Şekil 4.38. Kontrol ve deney gruplarının ortalama hematokrit düzeylerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.	62

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Kas lifi tiplerinin değişik özellikleri.	17
Tablo 4.1. Kontrol ve deney gruplarındaki sıçanlardan 1., 28. ve 56. günlerde alınan ağırlıkların ortalama (Ort) ve standart sapma (Sd) değerleri	32
Tablo 4.2. Deney gruplarından her üç ölçüm için elde edilen BKAP parametrelerinin sırasıyla ortalama (Ort.) ve standart sapma (Sd) değerleri.	36
Tablo 4.3. Gruplararası ikili karşılaştırmalarda genlik, süre ve distal tepe latans değişkenlerine ait 1. ölçüm sonuçlarının istatistiksel anlamlılık (p) değerleri.	37
Tablo 4.4. Gruplararası ikili karşılaştırmalarda genlik, süre ve distal tepe latans değişkenlerine ait 2. ölçüm sonuçlarının istatistiksel anlamlılık (p) değerleri.	38
Tablo 4.5. Gruplararası ikili karşılaştırmalarda genlik, süre ve distal tepe latans değişkenlerine ait 3. ölçüm sonuçlarının istatistiksel anlamlılık (p) değerleri	39
Tablo 4.6. Kontrol ve deney gruplarından ölçümlerden elde edilen miyelin kılıf kalınlıklarının sırasıyla ortalama (Ort.) ve standart sapma (Sd) değerleri.	52
Tablo 4.7. Kontrol ve deney gruplarından 3 ölçüm sonucu elde edilen kan glukoz değerlerinin sırasıyla ortalama (Ort.) ve standart sapma (Sd) değerleri.	55
Tablo 4.8. Kontrol ve deney gruplarından deney sonundaki laktat, RBC, WBC, Hg ve Hct değerlerinin sırasıyla ortalama (Ort.) ve standart sapma (Sd) değerleri.	57

KISALTMALAR

- ACTH: Adrenokortikotropik hormon
ADP: Adenozin difosfat
AMP: Adenozin monofosfat
ARİ: Aldoz redüktaz inhibitörleri
ATP: Adenozin trifosfat
BKAP: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
DE: Diyabet-egzersiz
DEİ: Diyabet-egzersiz ve insülin
E: Egzersiz
ESDE: Egzersiz sonrası diyabet
ESDİ: Egzersiz sonrası diyabet ve insülin
FADH₂: Dihidroflavin adenin dinükleotid
GLUT-4: Glukoz taşıyıcı proteinler
Hb: Hemoglobin
Hct: Hematokrit
K: Kontrol
NADH: Dihidronikotinamid adenin dinükleotid
RBC: Eritrosit
SD: Sedanter-diyabet
SDİ: Sedanter-diyabet ve insülin
SSE: Sonradan egzersiz
STZ: Streptozotosin
T₄: Tiroksin
T₃: Triiyodotironin
WBC: Lökosit

ÖZET

AEROBİK YÜZME EGZERSİZİNİN DİYABETİK SIÇANLARDA BAZI KAN VE ELEKTROFİZYOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Çalışmamızda aerobik egzersizin, deneysel tip I diyabet oluşturulmuş sıçanlarda periferik nöropati oluşumu üzerine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla elektrofizyolojik, histolojik ve biyokimyasal yöntemler kullanılmıştır.

Çalışmada ağırlıkları 189 ile 306 g arasında değişen, 3 aylık wistar türü, albino, erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar her grupta 15 adet olacak şekilde rastgele olarak dokuz gruba ayrıldı: kontrol (K), egzersiz (E), sedanter-diyabet (SD), diyabet-egzersiz (DE), egzersiz sonrası diyabet (ESDE), sedanter diyabet-insülin (SDİ), diyabet-egzersiz-insülin (DEİ), egzersiz sonrası diyabet-insülin (ESDİ), sonradan egzersiz (SSE). Diyabetin oluşturulması için sıçanlara intraperitoneal yolla 45 mg/kg streptozotosin (STZ) verildi. Diyabetin başlangıcından hemen sonra insülin tedavisine geçildi. İnsülin verilen gruplara, subkütanöz yolla 0.75 U/gün olacak şekilde, deneyin bitimine kadar insülin enjekte edildi. Egzersiz grubundaki hayvanlara plastik yüzme havuzunda haftada 5 gün, günde 1 saat olmak üzere sekiz hafta süre ile yüzme egzersizi yaptırıldı. Diyabet oluşturulmadan önce ESDE ve ESDİ gruplarına 4 haftalık aynı yüzme egzersiz protokolü uygulandı.

Çalışmanın başlangıcından 8 hafta sonra, tüm deney gruplarındaki sıçanlar dekapite edilerek siyatik sinir dokuları çıkarıldı ve biyokimyasal incelemeler için kan alındı.

Elektrofizyolojik incelemeler, sadece egzersiz uygulanan diyabetli grupların distal tepe latans, genlik ve süre değerlerinin kontrol değerlerine yaklaştığını, histolojik incelemeler ise, sadece egzersiz uygulanan diyabetli grupların miyelin kılıf kalınlıklarında diğer diyabetli tüm gruplara göre iyileşme olduğunu göstermiştir. Biyokimyasal analizlerde ise, sadece egzersiz uygulanan diyabetli grupların glukoz değerlerinin diğer diyabetli grupların glukoz değerlerinden düşük olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada elde edilen elektrofizyolojik, histolojik ve biyokimyasal bulgular, aerobik egzersizin, deneysel tip I diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gelişen nöropatide belirgin bir düzelme sağlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, diyabetik nöropati, bileşik kas aksiyon potansiyeli.

ABSTRACT

EFFECT OF LONG-TERM EXERCISE ON ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN DIABETIC RATS

The aim of the present study was the evaluation of effect of long-term exercise on peripheral neuropathy in experimental diabetic rats. Thus, electrophysiological, histological and biochemical methods were used.

Wistar-Albino male rats, 3-months of age, with a mean body weight of 189-306 g were used in this study. Animals were randomly divided in eight groups of 15. Control (C), exercise (E), sedentary diabetic (SD), diabetic-exercise (DE), diabetic after exercise (DAE), sedentary diabetic-insulin (SDI), diabetic-exercise-insulin (DEI), diabetic after exercise-insulin (DAEI), later exercise (LE). Diabetes was induced by a single intraperitoneally injection of streptozotocin (STZ) at a dose of 45 mg/kg of body weight. Insulin treatment began immediately after the onset of diabetes. Single subcutaneous injection of 0.75 U of insulin was given daily to all insulin groups. Animals in the exercise groups were applied swimming for one hour once a day in a plastic tank. These applications were continued daily until the end of the study for 5 days/week (for 8 weeks). Four weeks prior to induction of diabetes, DAE and DAEI groups were applied swimming for same protocol. Eight weeks after beginning of the study, the rats were sacrificed and the sciatic nerves were harvested and for biochemical research, the blood was drawn.

Electrophysiological investigations showed that the distal potentials, amplitude and duration rate of the diabetic groups which were applied exercise was approaching to the control group. However histological research showed that in the thickness of the myelinated sheath of the diabetic groups which were only applied exercise was recovering than all the diabetic groups. And in the biochemical analyses it is observed that the glucose rate of the diabetic groups only applied exercise was lower than the other diabetic groups.

The electrophysiological, histological and biochemical findings demonstrates that aerobic exercise can supply a clear recovery in the improved neuropathy in the experimental diabetic rats.

Keywords: Exercise, diabetic neuropathy, compound muscle action potential.

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus vücudun kan şekerini düzenleme yeteneğinin azaldığı ya da kaybolduğu, hiperglisemi, glikozüri ve protein yıkımının artması ile karakterize kronik metabolik bir sendromdur. Diabetes mellitus kardiyovasküler ölüme, nefropati, nöropati ve retinopati gelişmesine bağlı olarak ölümlerin artışına zemin hazırlayan dünya çapında büyük bir sağlık problemidir (1).

Diyabetik hastalarda kan glukoz konsantrasyonunu düşürmek amacıyla egzersiz uygulaması, iskelet kaslarının kan glukozunun en önemli kullanıcılarından birisi olması nedeniyle, klinik yaklaşımların önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Nitekim, uzun süreli antrenman sürecinin iskelet kası glukoz taşıyıcı proteinler ile metabolizmasında meydana getirdiği değişiklikler, egzersizin faydasını açıklayabilir (2).

Fiziksel aktivitenin diyabetik hastaların tedavisinde rolü olduğu 1900'lü yılların başından beri bilinmektedir. 1919 yılında araştırmacılar kısa süreli yapılan bir egzersizden sonra kan glukoz düzeyinin düştüğünü gözlemişlerdir (3). 1926'da Lawrance, tip 1 diabetes mellituslu hastalara yaptırılan egzersizin insüline gereksinmeyi azalttığını ileri sürmüştür (3). Aynı yıllarda klinisyenler de düzenli yapılan egzersizin diyabetik hastaların tedavisinde etkili olduğunu görmüşlerdir (3). İnsülin rezervi azalmış olan sıçanlarda fiziksel egzersizin glukoz homeostazisini fazlasıyla geliştirdiği gözlenmiştir (4). Fiziksel egzersizin diyabetik sıçanlarda insülin duyarlılığını arttırdığı dolayısıyla diabetes mellitus üzerinde yararlı etkisi olduğu bildirilmiştir (4,5). Son otuz yılda, düzenli egzersizin diyabet üzerindeki etkisi ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır. Bu sürede egzersizin diyabete bağlı komplikasyonları azalttığı da gösterilmiştir (2).

Diyabet hastalığının en sık görülen komplikasyonlarından birisi olan nöropati, yol açtığı ölüm ve sağlık harcamalarındaki yükü açısından önemli bir sosyoekonomik ve toplumsal bir sorundur (6).

Nöropati, insan vücudundaki beyin ve omurilikten organlara, kaslara, damarlara, deriye giden sinirlerin hasara uğramasıdır. Bunun sonucu sinirlerin innerve ettiği organ ve dokuların işlevlerinde bozukluklar ortaya çıkar. Bazen bu işlev bozuklukları kalıcı olur, bazen de aylar sonra tekrar düzelmeler görülebilir (3).

Tip I ve Tip II diyabette nöropati gelişme sıklığı %15 ile %50 arasında değişmektedir (7). Türkiye'de yapılan bir çalışmada Tip I diyabetik çocuk ve

adolesanda nöropati sıklığı %81 olarak bulunmuştur (7). İngiltere’de hastanede yatan 6487 diyabetik hastada yapılan bir çalışmada, %24 oranında belirgin nöropati bulguları bulunmuştur (3).

Duyusal sinir ileti bozuklukları diyabetik sinir hasarının erken bir göstergesi olup, bu değişiklikler subklinik nöropatinin en önemli bulgularıdır. Değişiklikler, sinir ileti hızında azalma ile birlikte duysal aksiyon potansiyellerinde genlik düşmesini ve temporal dispersiyonun artmasını kapsar (3). Çok sayıda yapılan deneysel hayvan çalışmalarında periferik sinir ileti hızlarında düşme gösterilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda, motor sinir ileti hızı üzerinde yoğunlaşma olmuş ve diyabetik ratlarda ileti bozukluğu gösterilmiştir. Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş ratlarda, diyabetin başlangıcından iki hafta sonra motor sinir ileti değerlerinde bir yavaşlama geliştiği ve aylarca devam ettiği bildirilmiştir (8,9).

Klinik ve deneysel çalışmalar diyabetik nöropatinin ana nedeninin yüksek glukoz düzeyleri olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, çok sıkı kan şekeri kontrolü yapılan hastalarda nöropati gelişme olasılığının % 30 oranında azaltılabildiği görülmüştür (3). Egzersiz kan glukoz düzeyini düşürmektedir (1,2,3,10,11). Dolayısıyla egzersiz yaptırılmasının nöropati oluşumunu engelleyebileceği veya azaltabileceği beklenebilir.

Diyabetik nöropatinin farmakolojik ajanlarla tedavisi esnasında bir çok yan etkisinin ortaya çıkması da (3,7) egzersizin önemini ortaya koymaktadır.

Yapılan literatür taramalarında diyabetik deneklere yaptırılan uzun süreli egzersizin periferik nöropati oluşumu üzerine etkileri konusunda kesin bir bilgiye ulaşılamamıştır. Bu nedenle araştırmamızda diyabet öncesi ve diyabet oluşturulduktan sonra yaptırılan uzun süreli aerobik yüzme egzersizinin, nöropati oluşumunu engelleyici etkisinin, gastroknemius kasından kaydedilen bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) parametrelerindeki (genlik, süre ve distal tepe latans) değişikliklerle ve histolojik olarak incelenmesi düşünülmüştür. Ayrıca, insülinin sedanter diyabetli ve egzersiz yaptırılan diyabetli gruba etkileri de incelenmiştir.

Çalışmamızda uzun süreli aerobik yüzme egzersizinin kan glukoz, laktat, hematokrit, hemoglobin ve lökosit düzeyleri üzerine etkilerinin de araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbonhidrat Metabolizması

İnsan vücudunun ana enerji kaynağı olan glukoz, temel olarak diyetteki karbonhidratlardan, vücuttaki karbonhidrat depolarından, proteinlerden ve trigliseritlerin gliserol kısmından elde edilmektedir. Günlük enerji gereksinimi, günlük kalori alımı ile karşılanamadığında glukoz, karbonhidrat depolarının yıkımından veya karbonhidrat olmayan kaynaklardan (glukoneojenik aminoasitler, laktat ve gliserol) sağlanmaktadır (12).

2.1.1. Beslenmede Karbonhidratların Önemi

Besin alımı, vücuda, çeşitli fonksiyonların yerine getirilmesinde kullanılan veya daha sonra kullanılmak üzere depolanan enerjiyi sağlar. Diyetle karbonhidratlar ve yağlar fazla olduğu zaman vücudun hemen hemen tüm enerjisi bu iki maddeden ve çok az bir kısmı proteinlerden sağlanır (13). Bu nedenle dengeli bir diyetle bulunmaları zorunludur.

2.1.2. Kan Glukoz Düzeyini Belirleyen Faktörler

Kan glukozunun başlıca kaynağı karaciğerdir. Kas glikojeni, kan glukoz düzeyine direkt olarak katkıda bulunmaz. Kan glukozunun %75'i karaciğerde glikojenolizden (glukojenin glukozu yıkımı) sağlanır. Geriye kalan %25 glukoneogeneze (karaciğerde amino asit, gliserol ve pirüvat gibi karbonhidrat olmayan kaynaklardan glukoz oluşturulması) bağlıdır. Dinlenme durumunda kasın başlıca enerji kaynağı kanın serbest yağ asitleridir. İstirahatteki kas, dolaşımdan çok az miktarda glukoz çekip (%15-20) alırsa da bunun büyük bir kısmı kana glikoliz ürünleri (laktat, pirüvat, alanin) halinde geri döner (14).

2.1.3. Plazma Glukozunun Düzenlenmesi

Plazma glukoz düzeyi, dolaşıma geçen ve terk eden glukoz miktarı arasındaki denge tarafından belirlenir. Dolayısıyla başlıca belirleyici etmenler:

- Diyetle alım,
- Glukozun kas hücresi, yağ dokusu ve diğer organlara giriş hızı,
- Karaciğerin glukostatik etkinliğidir.

Vücuda giren glukozun %5'i derhal karaciğerde glikojene dönüşürken, %30-40'ı yağa çevrilir. Geri kalan kısım, kas ve diğer dokularda metabolize olur. Açlıkta, karaciğer glikojeni yıkılır ve kana glukoz verilir. Uzun süreli açlık döneminde, glikojen tükenir; karaciğerde amino asitler ve gliserolu kullanan glukoneojenez artar. Normal kişilerde, uzun açlık dönemlerinde plazma glukoz düzeyi yaklaşık 60 mg/dL olacak şekilde ılımlı bir düşme gösterir. Öte yandan yemeklerden sonra yükselen plazma glukoz düzeyini düşürmek için pankreastan insülin salgılanır (3).

2.1.4. Karbonhidrat Metabolizmasına İnsülinin Etkisi

Fazla miktarda karbonhidrat içeren bir besinin alınmasından hemen sonra kana geçen glukoz, hızla insülin salınımına neden olur. Pankreasın langerhans adacıklarındaki β hücrelerinden salgılanan insülin, glukozun özellikle kaslar, karaciğer ve yağ dokusu olmak üzere birçok doku tarafından alınması, depolanması ve kullanılmasına yol açar (15,16).

2.1.4.1. İnsülinin Etki Mekanizması

İnsülinin etkisi hedef hücre zarındaki spesifik reseptörlerine bağlanması ile başlar. Bu bağlanma, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini tetikler ve tirozin kalıtlarının otofosforilasyonuna neden olur. Otofosforilasyon ise insülin reseptör substrat-1'in (IRS-1) aktivasyonunu sağlayarak çeşitli hücre içi sinyal ileti yollarını devreye sokar. Bu aktivasyonun sonucunda ortaya çıkan etkilerin en önemlilerinden biri iskelet kası ve yağ hücrelerine glukoz taşınımının artmasıdır. Bu etkisini sitoplazmik veziküllerde bulunan glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT4) hücre zarına translokasyonunu sağlayarak gösterir. Bunun yanında GLUT4 aktivitesini artırdığı da bildirilmektedir. İskelet kasında yapılan

çalışmalarda bu hormonun hücre zarına GLUT4 translokasyonunu artırıcı etkisinden, IRS-1'in uyarılması ile aktive olan fosfatidilinositol 3-kinazın sorumlu olduğu gösterilmiştir. IRS-1'in aktivasyonu ise bir yandan glikojen sentazın aktivitesini artırıp glikojen fosforilazı inhibe ederken, diğer yandan da glikolitik ve oksidatif yollardaki enzimleri aktive edip, glukoneojenez enzimlerinin inhibisyonuna neden olur (2).

2.1.4.2. İnsülinin İskelet Kasına Etkisi

İnsülin iskelet kasına glukoz girişini artırıcı etkisinin yanı sıra, glikojen sentezini artırır. Amino asit alımını artırır, protein yıkımını azaltır (17). Ayrıca glikolizi ve oksidatif fosforilasyonu da uyarır (2).

2.1.4.3. İnsülinin Karaciğere Etkisi

İnsülin karaciğerde glikojen yapımını artırırken, glukoneojenezi ve glikojen yıkılımını da inhibe eder. Karaciğerde glukoz çıkışını azaltır. Aynı zamanda karaciğerde protein ve lipid sentezini de artırır (17).

2.1.4.4. İnsülinin Yağ Dokusuna Etkisi

İnsülin, yağ sentezi ve depolanmasını, glukozun hücre membranından yağ hücreleri içine taşınmasını hızlandırır (13). Yağ dokusunda lipoprotein lipazı aktive ederek yağ asitlerinden ve gliserolden trigliserit sentezini uyarır.

2.1.5. Karbonhidrat Metabolizmasına Glukagonun Etkisi

Pankreasın α hücrelerinden salgılanan glukagon, karaciğerde glikojenolizi artırarak kan şekerini yükseltici etkisi vardır.. Hedef hücre membranlarında kendisine özgü reseptörlere bağlanarak adenil siklaz enzim sistemini uyararak glukagon, cAMP düzeyini artırarak protein kinazların aktivasyonuna ve bazı enzim proteinlerinin fosforilasyonuna yol açmaktadır (12).

2.1.6. Glukoz Kullanımının Aşamaları

Memeli hücrelerinin bir çoğunda glukoz konsantrasyonu kan glukoz konsantrasyonundan düşük olduğu için glukoz hücreye pasif transport ile girmektedir. Kan glukoz düzeyi ve insülinin artması, iskelet kası hücreleri ile adipositler tarafından taşıyıcı olarak GLUT4 kullanılarak glukozun alınmasını sağlamaktadır. Hücre yüzeyinde reseptörüne bağlanan insülin, membranlarında GLUT4 bulunan intrasellüler veziküllerin hücre membranı ile birleşerek hücreye glukoz taşıma kapasitesini artırmaktadır. İskelet kası hücreleri ile adipoz dokuda yüksek konsantrasyonda bulunan GLUT4, sadece bu dokulara insülin bağımlı glukoz alınmasını düzenlemektedir.

Dokuların bir çoğunda insülininden bağımsız olarak gerçekleşen glukoz taşınmasında GLUT1 ve GLUT3 kullanılmaktadır. Karaciğer hücrelerine glukoz giriş çıkışını GLUT2, bağırsaklardan fruktoz taşınmasını GLUT5 sağlamaktadır. Sitoplazmadan, endoplazmik retikuluma glukoz 6-fosfat, GLUT7 ile taşınmaktadır (12).

Hücre içine giren glukoz, fosforile olarak glukoz 6-fosfata dönüşür. Glukoz 6-fosfat da, başta karaciğer ve iskelet kası olmak üzere pek çok dokuda UDP-glukoza dönüştürüldükten sonra glikojen sentaz aracılığı ile glikojen oluşturularak depolanır (glikojenez). Vücudun enerji gereksinmesinin arttığı durumlarda hücrelerde depolanan glikojen, glikojen fosforilaz enzimi ile yıkılır ve bu sayede serbestleşen glukoz 1-fosfat tekrar metabolize edilebilir (glikojenoliz).

Glukozdan enerji elde edilebilmesi, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin serbestleşmesi ile oluşan bir seri reaksiyonla gerçekleşir. Hücrelerin sitoplazmasında ve mitokondride bulunan enzimler bu molekülü adım adım parçalayarak enerji açığa çıkartırlar.

Glukozdan enerji sağlanmasının ilk adımında glukoz 6-fosfat arka arkaya gelişen reaksiyonlar sonrasında üç karbonlu bir bileşik olan pirüvik asite kadar parçalanır. Bu sürece glikoliz denir ve bir molekül glukozdan net olarak iki adenosin trifosfat (ATP) elde edilir. Glikolizin hız kısıtlayıcı enzimleri fosfofruktokinaz ve pirüvat kinazdır. Metabolizma için yeterli oksijenin olmadığı ya da hızlı ATP üretimine gereksinim olduğu durumlarda oluşan pirüvik asit laktik asite dönüşür. Glukozdan bu yolla, oksijene gereksinim olmadan ATP sağlanmasına anaerobik metabolizma denir.

Anaerobik glikoliz ile oluşan pirüvik asit, metabolizma hızının yüksek olmadığı ve oksijenin yeterli olduğu durumlarda sitrik asit siklusuna girer. Pirüvik asitin sitrik

aset siklusuna girmesi için öncelikle asetil koenzim A'ya dönüşmesi gerekmektedir. Asetil koenzim A mitokondriye girdikten sonra dört karbonlu bir bileşik olan oksaloasetat ile birleşerek sitrati oluşturur. Bu reaksiyonu katalizleyen enzim sitrat sentazdır. Bunu izleyen bir dizi tepkime boyunca dihidronikotinamid adenin dinükleotid (NADH) ve dihidroflavin adenin dinükleotid (FADH₂) gibi redükte bileşikler açığa çıkarken, sonunda oksaloasetat yeniden oluşmaktadır. Özgün dehidrogenazların etkinlikleri sonucu oluşan bu indirgenmiş moleküller solunum zincirine girerek mitokondride oksidatif fosforilasyona katılır. Belirtilen tepkimeler sonrasında serbestleşen enerji ile bir glukoz molekülünden 38 ATP elde edilir. Oksidatif fosforilasyonun son basamağında oksijene gereksinim duyulduğundan, reaksiyonların tümü aerobik metabolizma başlığı altında değerlendirilir (2,12,17).

2.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus insülin sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır.

2.2.1. Diabetes Mellitusun Tarihçesi

Eski Mısır Uygarlığına ve M.Ö. 1500 yıllarına ait papirüste diyabetten söz edilmektedir. Yunan-Roma dünyasında diyabetten ilk bahseden hekim, Orta Anadolu'da yaşayan Areteus'tur. Fazla su içen ve idrar çıkaran hastaların durumuna "akıp gitme" anlamına gelen "diabetes" demiştir. Thomas Willis 1674 yılında diyabetiklerin idrarını tadarak tatlı olduğunu bulmuş, bu hastalığa "şekerli" anlamına gelen "diabetes mellitus" adını vermiştir. Mathew Dobson, 1776 yılında fermentasyon tekniği ile araştırma yaparak, idrardaki tatlı maddenin şeker olduğunu ortaya koymuş ve Chevreul, 1815'te, bu şekerin glukoz olduğunu saptamıştır (16). Minkowski'nin, 1889 yılında pankreasını aldığı bir köpeğin diyabetik oluşu ile hastalığın pankreas ile ilişkisi olduğu anlaşılmıştır. Banting ve Best'in, 1921'de insülini bulmalarıyla hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında çok önemli bir çağ başlamıştır. Çinliler ve

Amerikalılar, 1964 yılında, birbirlerinden bağımsız olarak insülin molekülünün sentezini başarmışlardır (2).

2.2.2. Diabetes Mellitusun Tipleri

2.2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreas β hücresinin selektif ve ilerleyici harabiyeti sonucu insülin bağımlı tüm diabetes mellitus hastalarını kapsamaktadır. Hastalık genellikle 30 yaşından önce başlamaktadır.

2.2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Bu kategori içine insülin direnci ve/veya insülin salgılanma kusuru bulunan diabetes mellitus tipleri girmektedir. Hastalık genellikle 40 yaşından sonra başlar ve %70'inden fazlası aşırı şişmandır (18).

2.2.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelik sırasında diabetes mellitus gelişen kadınları belirlemek amacıyla kullanılan bir tanımlamadır. Hastaların bir kısmı doğumdan sonra normale dönerken, bir kısmında diyabet devam eder.

2.2.2.4. Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri

Bu grupta pankreas β hücrelerinin genetik defekti ile egzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis ve pankreatit), bazı endokrinopatiler (akromegali gibi), ilaçlar, kimyasal maddeler ve bazı enfeksiyonlar sonrası ortaya çıkan diabetes mellitus tabloları ele alınmaktadır (2).

2.2.3. Diabetes Mellitusta Karbonhidrat Metabolizması

Diyabette, karbonhidrat metabolizmasında görülen değişiklikler ilk olarak insülinin hücreler üzerindeki etkilerinin azalması sonucu ortaya çıkar. Diyabetin hafif seyrettiği durumda normal açlık kan glukoz değişimine karşın glukoz toleransında bir azalma söz konusudur. Açlık hiperglisemisi olan belirgin diyabette insülinin yetersizliği nedeniyle hücrelere glukoz girişi bozulmuştur. Ayrıca glukoneojenez ve glikojenolizin aktive olması, glikoliz ve glikojenozun inhibe olması nedeni ile karaciğerden kana glukoz çıkışı artmıştır. Bu olayların tümü kan glukoz seviyesini artırır ve 126 mg/dL'nin üzerine çıkarır. Glukoz kullanımının insüline bağımlı olduğu periferik dokularda, özellikle açlık durumunda yağların ve proteinlerin katabolizması artmıştır. Bunun sonucunda da açlık hiperglisemisi, hiperaminoasidemi, kanda serbest yağ asitlerinin artışı gözlenir. Pankreas β hücre yetersizliğinin en ileri aşamasında kan glukoz düzeyindeki artışla birlikte insülin salgılanması daha da azalmıştır (2).

2.2.4. Diabetes Mellitusta Yağ Metabolizması

Diyabette, yağ metabolizmasının başlıca anormallikleri keton cisimlerindeki oluşumun artmasıyla birlikte lipid katabolizmasındaki hızlanma ve yağ asitleri ile trigliseritlerin sentezindeki azalmadır (17).

İnsülin yetersizliği sonucu lipoliz artar ve plazma serbest yağ asit düzeyi yükselir. Bu maddelerdeki artış temel olarak trigliseritlerin yağ depolarına gönderilmesindeki azalmaya bağlıdır. Bunun bir nedeni insülinin yağ dokusundaki hormona duyarlı lipaz üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkmasıdır. Diğerleri ise glukoz kullanımının azalması ile yağ hücrelerinde trigliseritlerin sentezinde azalmadır.

2.2.5. Diabetes Mellitusta Amino Asit ve Protein Metabolizması

Diyabette, amino asiterin CO_2 ve H_2O 'ya katabolize olma hızı artar. Şiddetli insülin yetersizliği sonucu kas hücrelerinin amino asit alımı ve protein sentezi inhibe olur. Ayrıca diyabette proteinden sağlanan amino asitlerin artışına bağlı olarak karaciğerde, glukoneojenez ile glukozun üretimi de artar. Bu durum sonunda plazma glukoz düzeyi daha da yükselir.

2.3. Deneysel Diyabet Oluşturulması

STZ, diyabetojenik özelliği olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Antibiyotik olmasına rağmen, antineoplastik ve immünosüpresan olarak da kullanılır. STZ, insülin salgılayan pankreastaki β hücrelerine toksik etkisi nedeni ile tip I diyabet için hayvan modeli oluşturmada sıklıkla kullanılan kimyasal bir ajandır (15). Uygulanan STZ'nin dozuna göre hayvanlarda diyabetin şiddeti ayarlanabilmektedir. 45 mg/kg STZ uygulanması, β hücrelerinin tamamını öldürmeyerek ılımlı bir diyabet sağlamaktadır (2).

Tip II diyabet ise deney hayvanlarında ancak fizyopatolojisi taklit edilerek oluşturulabilmektedir. Bu amaçla deney hayvanlarına, yüksek doz sukroz yada fruktoz içeren diyetler verilerek, tip II diyabette izlenen insülin direnci oluşturulmaktadır (15).

2.4. Diyabetik Nöropati

Diyabet hastalığında en sık görülen komplikasyonlardan birisi nöropatidir. Nöropati insan vücudundaki beyin ve omurilikten organlara, kaslara, damarlara, deriye giden sinirlerin hasara uğramasıdır. Bunun sonucu sinirlerin innerve ettiği organ ve dokuların işlevlerinde bozukluklar ortaya çıkar (3,19).

Nöropatinin birçok tipi vardır. Vücudun her iki tarafı da etkileniyorsa simetrik nöropati, tek tarafı etkileniyor ise asimetrik nöropatidir. Nöropatide motor, duyu veya organlara giden otonom sinirler etkilenebilir. Sadece bir tek sinir etkileniyorsa buna mononöropati denir. Birden fazla sinir etkileniyorsa buna da polinöropati denir. Gövdeye uzak kısım etkileniyor ise buna distal nöropati, gövdeye yakın kısım etkilenmiş ise proksimal nöropati denir. Proximal nöropatide uyluk (diz ve kalça arası) kaslarında güç kaybı vardır. Eğer beraberinde şiddetli ağrı varsa buna femoral nöropati denir. Eğer baldır kaslarında ağrı olmadan güç kaybı olursa buna diyabetik amyotrofi denir.

Mononöropati

Diyabetin seyrinde sıklıkla görülür. Mononöropati, sadece bir tek periferik sinir rahatsızlığı fonksiyonunu işaret eder.

Multipıl Mononöropati

Eş zamanlı veya ardı sıra iki veya daha fazla farklı periferik sinir etkilenmesidir.

Polinöropati

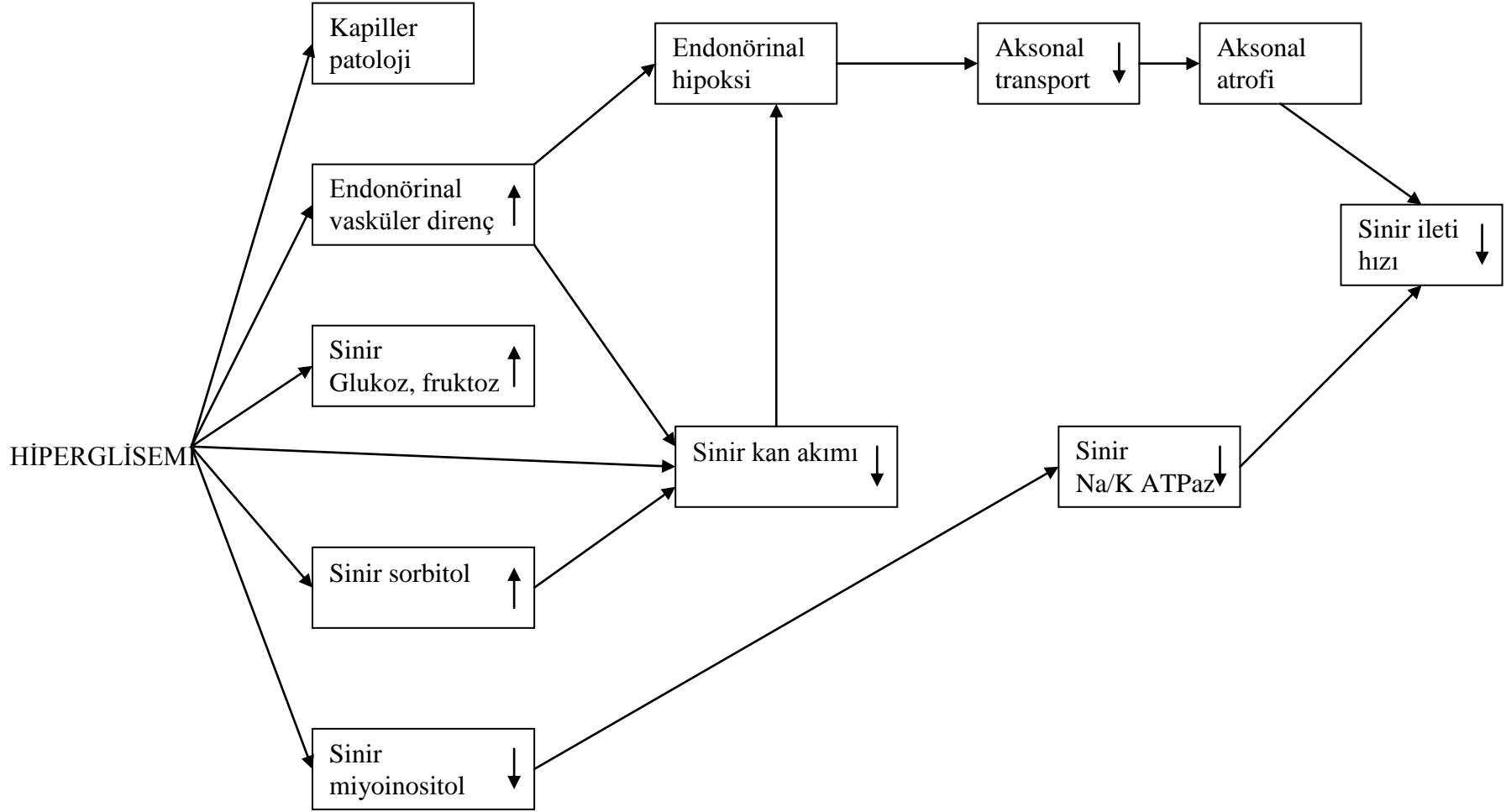
Polinöropati de periferik sinir fonksiyon bozukluğu yaygındır ve genellikle simetriktir bu nedenle klinikte hangi sinirlerin zarar gördüğü tanımlanamaz.

2.4.1. Diyabetik Nöropatinin Patolojisi

Diyabetik nöropatide sinirlerde ilk ortaya çıkan lezyonun aksonal dejenerasyon olduğu, dejenerasyonun distalden başlayarak proksimale, hücre gövdesine doğru ilerlediği tespit edilmiştir. Sinirlerde görülen diğer patolojik değişiklikler; aksonal rejenerasyon, demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon, vasa nervorumda bozukluklar, nöropatinin şiddeti ile orantılı olarak kapiller bölgede kapanmadır (20).

2.4.2. Diyabetik Nöropatinin Nedenleri

Diyabetik nöropatinin nedenleri, yapılan çalışmalara rağmen halen açıklık kazanamamıştır. Muhtemelen patogenetik birden fazla neden ve mekanizma sorumlu olabilir. Önemli hipotezlerden birisi vasküler hipotezdir. Periferik sinirler genel kan dolaşımına sahiptir. Yapılan hayvan deneylerinde diyabet oluşturulan farelerde, periferik kan akımının akut dönemde %80 azaldığı, uzun dönemde bu azalmanın %40 olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar (21), endotel hücrelerinin şişmesi, damar duvarının kalınlaşması ve kapiller lümenin fibrin veya plateletlerle tıkanmasının endonöral kan akımını azalttığını ve bunun da bileşik sinir aksiyon potansiyellerinde belirgin düşmeye yol açtığını göstermiştir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Diyabetik nöropatinin patogenezi (Ertan NV Uzmanlık tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi 1999 'dan kısmen değiştirilerek alınmıştır)

Diğer hipotez, metabolik hipotezdir. Hiperglisemi, sinirleri birkaç yoldan etkileyebilir. Metabolitlerin, poliol yoluna artmış akışı, indirekt yol ile sinir hasarına neden olur. Normal glisemi sırasında, sinirdeki sorbitol ve fruktoz konsantrasyonları düşüktür. Hiperglisemi ile aldoz redüktaz aktivitesi artar ve sorbitol ile fruktozun konsantrasyonları yükselir. Sorbitol birikimi ise osmotik hasara neden olur. Miyoinositol konsantrasyonları normalde periferik sinirde plazmadan fazladır ve transportu Na-K ATPase aracılığı ile olmaktadır. Azalmış miyoinositol miktarı ve buna bağlı azalmış Na-K ATPase aktivitesi hücre içerisinde Na^+ birikimine neden olur. Na^+ birikimi nodal depolarizasyonu bloke eder ve sinir ileti hızı azalır.

Son hipotez ise iskemi ve hipoksidir. Bu hipotezde endonöral hipoksi, sinir kan akımında azalma ve endonöral vasküler direncin artışı gözlenir. Bu diyabetin ilk haftasında başlar. Hücre gövdesini aynı zamanda aksonu etkiler.

Sinir kan akımında azalma, mikrovasküler değişikliklerle sonuçlanır. Sinir vasküler direncinde %170 artış olur. Azalmış sinir kan akımı, periferik sinirin bozulmuş metabolizması nedeni ile oluşan azalmış oksijen gereksinimi veya hibrit kaybı sonucudur.

2.5. Diyabetik Periferik Nöropati ve Elektrofizyolojik Değişiklikler

Diyabetik nöropati, periferik nöropatinin en sık rastlanan nedenidir ve diyabette en sık görülen komplikasyonlardan birisidir. Nöropati sonucu sinirlerin innerve ettiği organ ve dokuların işlevlerinde bozukluklar ortaya çıkar.

Duyusal sinir ileti bozuklukları diyabetik sinir hasarının erken göstergesidir. Geleneksel klinik elektrofizyolojik çalışmalar, sinir iletim hızı ve aksiyon potansiyellerinde genliğin azaldığını göstermiştir (6). Önemli sayıda deneysel hayvan çalışmalarında periferik sinir ileti hızlarında düşme bildirilmiştir. Bunların çoğunda, motor sinir ileti hızı üzerinde yoğunlaşma olmuş, diyabetik ratlarda ileti bozukluğu gösterilmiştir. STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda, diyabetin başlangıcından iki hafta sonra motor sinir ileti değerlerinde bir yavaşlama geliştiği ve aylarca devam ettiği bildirilmiştir (8,9,23).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda aksonal kayıp olmasına karşın sinir iletim hızında düşüş gösterilememiştir (24). Bu da erken dönemde aksonal dejenerasyonun

varlığını fakat miyelin hasarının hastalığın geç döneminde ortaya çıktığını göstermektedir.

2.6. Diyabetik Nöropatinin Tedavisinde İlaçların Rolü

Diyabetik nöropatinin ilaçlarla önlenmesi konusunda deneysel bilgilerin çokluğuna rağmen insanlardaki kullanımının uygun ve etkin olduğuna dair yeterli veri ve uzun süreli klinik tecrübe yoktur.

İnsülin ile aşırı tedavi veya oral ajanlar geçici olarak beyni zedeleyebilir (3). Caravati, insülin ile tedavi başlamasından sonra duyuşal nöropatinin arttığını bildirmiştir (3).

Aldoz redüktaz inhibitörleri (ARİ) kullanımının diyabetle ilgili nörolojik bozuklukları önleyebildiğini gösteren deneysel çalışmalara rağmen, hiçbirinin diyabetik nöropatili insanlarda faydalı olduğu kanıtlanamamıştır (7). Son yıllarda tolrestat'ın diyabetik nöropatinin tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Fakat ABD ve Kanada'da yapılan bir çalışmada 3 hastanın karaciğer yetersizliği ile ölümünün tolrestat kullanımı ile ilişkili bulunması bu ilacın üretimini ve klinik araştırmaları engellemiştir (7).

Diyabetik nöropati tedavisinde önerilen vazodilatörler ve antihipertansiflerin endonöral kan akımını düzelttiği ve sinir iskemisini önleyebildiği deneylerle saptanmıştır. Fakat aynı etki klinik tecrübelerle desteklenememiştir (7).

Eritropoetin diyabetik nöropatinin gelişiminde koruyucu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın klinikteki etkisini gösteren çalışmalar henüz bulunmamaktadır (22).

2.7. Egzersiz

Vücudun karşılaştığı normal streslerden hiçbirisi ağır egzersiz stresi kadar veya ona yakın olamaz. Ağır egzersizlerin bazıları daha uzun süre devam ettirilirse kolayca öldürücü olabilirler. Bu nedenle egzersizde başlıca sorun, vücut mekanizmalarına hangi sınırlara kadar yüklenilebileceğidir (13).

Anaerobik Egzersiz

Anaerobik egzersiz kısa süreli yüksek şiddetli çalışmalardır (maksimal kalp atım sayısının %80 ve üzeri). Tenis, ağırlık kaldırma, kısa süreli hızlı koşular, futbol, basketbol ve hentbol gibi aktiviteleri içerir. Enerjinin %85'i karbonhidratlardan, %14'ü yağlardan, %1'den azı proteinlerden karşılanır.

Aerobik Egzersiz

Aerobik egzersiz, geniş kas gruplarını kullanarak yapılan düşük şiddetli uzun süreli aktivite olarak tanımlanmaktadır (maksimal kalp atım hızının %60-80 arası). Aerobik egzersiz; yürüyüş, bisiklet, jogging, aerobik dans ve yüzme gibi aktiviteleri içerir. 10 dk'yı aşan uzun süreli egzersizlerde enerjinin %50'si yağlardan, %49'u karbonhidratlardan, %1 ya da daha azı proteinlerden karşılanır (25).

2.7.1. Egzersiz ve Kas

İskelet kasları yavaş ve hızlı kasılan kas lifleri içerir. Farklı kas lif tipleri farklı düzeyde miyofibrillar ATPaz enzimi içerir ve bu özellikleri ile histokimyasal olarak sınıflandırılırlar.

2.7.1.1. Tip I Kas Lifleri

Yavaş kasılan bu lifler, düşük güç üretebilmelerine karşın aerobik özelliklerindeki gelişmişlikten dolayı uzun süre güç oluşturabilme yani dayanıklılık yeteneğine sahiptirler. Enerji gereksinmesini oksidatif yol ile sağlar. Çapları küçüktür ve kırmızı renkli görünümündedir. Yavaş miyozin ATPaz enzim aktivitesine sahip olduklarından kasılma ve gevşeme hızları da yavaştır. Sarkoplazmik retikulum sayıları tip II liflere göre daha azdır. Mitokondri sayısı ve büyüklüğü artmış olup sitrik asit siklusunda rol alan enzim miktarları da fazladır. Kas lifi başına düşen kapiller sayısının fazla olduğu bu lifler, miyoglobinden zengindirler. Bu özellikleri nedeniyle egzersize dirençlidirler.

2.7.1.2. Tip II Kas Lifleri

Genellikle hızlı kasılan kas lifleri (tip II), yavaş kasılan kas lifleri (tip I) ile karşılaştırıldığında çabukluk gerektiren kasılmalarda daha hızlı bir şekilde enerji sağlayabilme yeteneğine sahiptirler. Fakat yavaş kasılan liflerden daha çabuk yorulurlar. Hızlı kasılan lifler özelliklerine göre alt gruplara ayrılmışlardır. Kas liflerinin değişik özellikleri aşağıda tablo 2.1’de sıralanmıştır.

2.7.1.2.1. Tip IIA Kas Lifleri

Hızlı kasılan bu liflerde sarkoplazmik retikulum daha iyi geliştiğinden kasılma için kalsiyum daha iyi taşınır. Motor nöronları da daha büyüktür ve beyaz renkli görülmektedir Böylece hızlı kasılan tip IIA lifleri daha çok kas lifini uyarma ve daha büyük güç oluşturma yeteneğine sahiptirler. Enerji gereksinimlerini anaerobik metabolizma ile sağladıkları için glikolitik yolla ilgili enzim sistemleri çok gelişmiştir. Hızlı miyozin ATPaz enzim aktivitesine sahiptirler. Bu nedenle Tip I liflere oranla daha hızlı kasılıp gevşeyebilirler. Sarkoplazmik retikulum sayıları ve kalsiyum pompalama kapasiteleri çok yüksektir. Mitokondri sayıları, oksidatif enzim aktiviteleri, miyogloblin içeriği ve kapiller yoğunluğu düşüktür. Hızlı ve kuvvetli kasılan bu lifler çabuk yorulma eğilimindedirler.

2.7.1.2.2. Tip IIB Kas Lifleri

Hızlı kasılan bu liflerin çapları küçüktür ve zengin miyogloblin içeriğinden dolayı kırmızı renkli görünürler. Enerji gereksinmelerini oksidatif yolla karşılamaları nedeni ile oksidatif kapasiteleri, mitokondri sayı ve büyüklüğü, kapiller yoğunluğu çok yüksektir. Aynı zamanda Tip IIA liflerinde olduğu gibi sarkoplazmik retikulum sayı ve kapasiteleri yüksektir. Miyozin ATPaz aktivitesi hızlı olan bu liflerin kasılma ve gevşemeleri de hızlıdır. Yorgunluğa gösterdikleri direnç açısından değerlendirildiklerinde Tip I ve Tip IIA lifleri arasında yer alırlar.

Tablo 2.1. Kas lifi tiplerinin değişik özellikleri.

	YAVAŞ KASILAN TİP I	HIZLI KASILAN-A TİP IIA	HIZLI KASILAN-B TİP IIB
OKSİDATİF KAPASİTE	YÜKSEK	ORTA	DÜŞÜK
GLİKOLOTİK KAPASİTE	DÜŞÜK	YÜKSEK	EN YÜKSEK
KASILMA HIZI	YAVAŞ	HIZLI	HIZLI
MOTOR UNİT GÜCÜ	DÜŞÜK	YÜKSEK	YÜKSEK
MYOZİN ATPaz	YAVAŞ	HIZLI	HIZLI
SARKOPLAZMİK RETİKULUM	DÜŞÜK	YÜKSEK	YÜKSEK
YORGUNLUĞA DİRENÇ	YÜKSEK	ORTA	DÜŞÜK

Vücudumuzdaki kasların yaptıkları görev ve fonksiyonlar göz önüne alındığında bu farklılıklar net olarak ortaya çıkar. Hızlı kasılan kaslara, büyük oranda hızlı kasılan kas lifi içeren göz kaslarını, yavaş kasılan kaslara postürümüzü sağlayan bel kaslarını örnek verebiliriz. Egzersiz sırasında egzersizin şiddeti ile orantılı olarak kas lifleri devreye girer. Hafif şiddetliden yüksek şiddetli aktiviteye doğru incelediğimizde, harekete, kas grubu içindeki sırası ile yavaş kasılan tip I liflerini takiben tip IIA ve tip IIB kas lifleri katılırlar.

Yapılan egzersizin tipine göre kas liflerinde değişimler olur. Dayanıklılık antrenmanı yapanlar sporcularda tip I lifler yoğunlukta iken, sprint türü aktivite yapan sporcularda tip II lifleri yoğunluktadır. Dünya şampiyonu maratoncuların gastroknemius kasları % 93-99 yavaş kasılan kas lifine sahipken, dünya şampiyonu olan sprinterler için bu oran % 25'dir (2,26,27).

2.7.2. Egzersiz ve Enerji

Kas kontraksiyonu için ana enerji kaynağı ATP'dir. Son iki fosfatı moleküle bağlayan bağlar, yüksek enerjili fosfat bağları adını alırlar. Bir ATP molekülünde bu bağların her birinde standart şartlarda 7300 kalori depo edilmiştir. Bu nedenle molekülden her bir fosfat kökü ayrıldığı zaman kontraksiyon için gerekli 7300 kalorilik enerji serbestlenir. İyi antrene atletlerde bile kaslarda, maksimal kas gücünü ancak 3 saniye sürdürebilecek kadar yeterli ATP bulunabilir. Hücrede ATP üç yolla elde edilir: 1) Fosfojen sistem 2) Glikolitik sistem ve 3) Oksidatif sistem.

2.7.2.1. Fosfojen Sistemi

Fosfokreatin, yüksek enerji bağı içeren bir kimyasal bileşiktir. Bu bileşik kreatin ve fosfat iyonlarına ayrışabilir ve bu sırada büyük miktarda enerji ortaya çıkar. Fosfokreatinin her molekülünde 10.300 kalori vardır. Böylece fosfokreatin ATP'nin yüksek enerji bağlarının yenilenmesi için gerekli enerjiyi kolayca sağlayabilir. Fosfokreatinden ATP'ye enerji transferi saniyenin küçük bir bölümü içerisinde gerçekleşmektedir. Bu nedenle, kas fosfokreatininde depo edilen bütün enerji ATP'deki enerji gibi, kas kontraksiyonunda ani olarak kullanılabilir.

Hücredeki ATP ile birlikte fosfokreatine, fosfojen enerji sistemi adı verilir. Her ikisi birlikte 8-10 saniyelik maksimal kas gücü sağlayabilir. Bu nedenle fosfojen sisteminin enerjisi kısa süreli patlayıcı kas gücü için kullanılır.

2.7.2.2. Glikojen Laktik Asit Sistemi (Glikolitik sistem)

Kasta depo edilen glikojen glukozu parçalanabilir. Bu glukoz da daha sonra enerji için kullanılır. Bu süreç tamamen oksijensiz olarak gerçekleştiği için anaerobik metabolizma olduğu söylenir. Glikoliz sırasında her bir glukoz molekülü iki pirüvat

molekölüne ayrılır ve her glikoz molekülü için 2 ATP kazanç söz konusudur. Genellikle pirüvik asit molekülü daha sonra kas hücrelerinin mitokondrilere girerek oksijenin varlığında daha birçok ATP'nin yapımını sağlar. Eğer ortamda oksijen yetersizse pirüvik asitin çoğu laktik asite çevrilerek, kas hücrelerinden interstisyel sıvıya ve kana difüzyona uğrar. Bu nedenle kas glikojeninin büyük bölümü laktik asite çevrilir ve bu sırada hiç oksijen tüketilmeden önemli miktarda ATP yapılır.

Optimal koşullarda glikojen-laktik asit sistemi fosfojen sistemin sağladığı 8-10 saniyeye ek olarak, 1.3-1.6 dakikalık maksimal kas aktivitesi sağlar.

2.7.2.3. Aerobik (Oksidatif) Sistem

Aerobik sistem, mitokondrielerde besin maddelerinin enerji sağlamak üzere oksidasyonu demektir. Yani besinlerdeki glukoz, yağ asitleri ve amino asitler bazı işlemlerden sonra oksijenle birleşerek adenosin monofosfat (AMP) ve adenosin difosfat 'ın (ADP) ATP 'ye çevrilmesinde tüketilecek büyük miktardaki enerjiyi serbestletirler.

Aerobik sistem uzun dayanıklılık aktivitelerinde kullanılır. Kasın dayanıklılığı aerobik sistemde besin bulunduğu müddetçe sınırsız olur. Fosfojen sistemi kaslarda ani güç deşarjında, aerobik sistem uzun atletik aktivitelerde kullanılır. Glikojen-laktik asit sistemi ise bu iki sistem arasında yer alır (13).

2.8. Kan

Vücut ağırlığının %8'ini oluşturan kan hacmi erkeklerde 5-6 litre, kadınlarda 4-5 litre arasındadır. Kanın temel görevleri, O₂ ve besin maddelerini taşımak ve dokudan atık maddeleri uzaklaştırmaktır.

İçinde çeşitli moleküller ve iyonlar bulunan kanın sıvı kısmına plazma denir. Plazmada bir protein olan fibrinojen bulunmadığı zaman kan pıhtılaşma yeteneğini

kaybeder. Bu sıvıya serum adı verilir. Kanın şekilli elemanlarının (eritrosit, lökosit ve trombosit) ve plazmanın çeşitli özellikleri vardır. Organizmada homeostazisin sağlanmasında rol oynar. Kan organizma içerisinde taşıyıcı bir sistemdir. Akciğerlerden dokulara oksijen, dokulardan akciğerlere karbondioksit, hücre ve hormonların taşınmasını sağlar. Hücre ve dokularda oluşan metabolitler kan tarafından uzaklaştırılırlar. Organizmanın savunmasını kanda bulunan lökositler sağlar (12,14,25).

2.8.1. Egzersiz ve Kan

2.8.1.1. Eritrositler (Alyuvarlar)

Kanda en çok bulunan hücrelerdir. Tüm kan hücrelerinin %50'sini oluştururlar ve kemik iliğinde üretilirler. Çapları 6-8 mikron, sayıları 1 mm³ kanda erkeklerde 5.200.000, bayanlarda 4.700.000 civarındadır. Zarları olsa da çekirdekleri yoktur. Bir eritrositin yaşam süresi 120-125 gün olup, üretim hızı saniyede 2-3 milyondur. Eritrositlerin üretimi eritropoietin tarafından düzenlenmektedir.

Eritrositler bünyelerinde hemoglobin (Hb) taşırlar. Hemoglobin, globin ve hema adı verilen Fe⁺⁺ elementi içeren pigmentten oluşmaktadır. İnsanda normal Hb miktarı erkeklerde 14-16 g/100 cm³, kadınlarda ise 13-15 g/100 cm³ kadardır. Sıçanlarda bu değer 15.7 g/100 cm³ civarındadır (25).

Akut egzersizin başında damar içinden dokular arasına sıvı kaybı sonucu eritrositlerin kanda yoğunluğu artar. Fakat egzersiz uzadıkça dokular arasındaki sıvının damara dönmesi ile kandaki yoğunluğu yine normal düzeyine döner.

Şiddetli egzersizler damarlarda laminar olan kan akımını girdaplı hale çevirir ve iskelet kaslarının kasılması ile damarlarda meydana gelen daralma eritrosit harabiyetine yol açabilir.

2.8.1.2. Lökositler (Akyuvarlar)

Çekirdekleri olan kan hücreleri olup, kemik iliğinde ve lenf düğümlerinde üretilirler. Vücudun koruma sisteminin hareketli elemanları olup, vücudu mikroplara karşı korurlar. Yetişkin bir erkekte 1 mm³ kanda 7000 lökosit vardır. 4000'den az olmasına lökopeni, 10.000'den fazla olmasına lökositoz denir.

Kanda 6 farklı tipte lökosit bulunur. Bunlardan üçü polimorf çekirdekli nötrofiller, eozinofiller ve bazofillerdir. Bunlar sitoplazmalarında granüller ihtiva ederler. Diğer lökositlerde granül bulunmaz (agranülositler). Bunlar da üç ayrı tipe ayrılırlar ve monosit, lenfosit ve plazma hücreleri adını alırlar.

Lökositler aktif olarak hareket edebilirler. Bazı durumlarda damar dışına çıkabilirler. Kandan başka dokularda, dokular arası sıvıda, mukoza yüzeylerinde, idrarda, salyada ve genital organ salgılarında rastlanabilirler.

Kılcal damarlardan çıkarak kandan dokuya geçebilmeleri, kimyasal maddelere doğru gitmeleri veya bunlardan uzaklaşmaları, canlı veya cansız maddeleri içlerine almaları gibi yetenekleri ile vücudun savunma sisteminde önemli rol oynarlar.

Egzersiz ister kısa isterse uzun süreli olsun kanda lökosit sayısında artma olur. Şiddetli egzersizde özellikle nötrofillerin artmasıyla beraber lökositoz gözlenir. Kısa süreli egzersizlerde daha çok lenfositlerin arttığı gözlenir. Fakat egzersiz uzadıkça nötrofiller artış gösterir.

Egzersizde lökositoz oluşması egzersizin kan akımını artırmasına ve süratlendirmesine bağlıdır. Böylece damar duvarlarına adeta yapışmış olan lökositleri kan akımı yerlerinden söker ve kana karıştırır (14,25).

2.8.1.3. Trombositler

Kanın en küçük elemanıdır. Tam bir hücre olarak adlandırılmamasına rağmen önemli fonksiyonları vardır. 1 mm³ kanda 300.000 kadar trombosit bulunur. Sıçanların trombosit sayısı 1 mm³ kanda 530.000 kadardır.

Kanda dolaşan trombositler kan pıhtılaşıma faktörleriyle temasa geçtiklerinde aktif hale dönüşerek bünyelerindeki çeşitli maddeleri salıverirler. Bu maddeler kanamanın durdurulmasında ve pıhtılaşımanın oluşmasında rol oynarlar (25).

Trombositlerin kandaki sayılarının normalden fazla olmasına trombositoz denir. Sindirim esnasında, sempatik uyarıda, adrenalın enjeksiyonunda, yükseklerde yaşayanlarda, gebelerde ve kanamadan sonra kanda trombosit sayısı artar. Buna karşılık yeni doğanda, kadınlarda menstrusyon dönemlerinde ve röntgen ışınlarının etkisi ile kandaki sayıları düşer.

Şiddetli bir egzersizden sonra istirahat durumuna göre trombosit sayısında bir artma olur. Antrene kimselerde antrene olmayanlara oranla egzersiz, trombositleri daha az artırır. Egzersizle birlikte kanda adrenalın ve noradrenalın düzeyinin yükselmesi de trombosit sayısını artırmaktadır (14,25).

2.8.1.4. Glukoz

100 cm³ kanda normal olarak 80-100 mg arasında glukoz bulunur. Daha düşük veya yüksek olması normal değildir. Kan glukozu, kana karaciğerden ilave edilenle, dokuların, özellikle, egzersizde kasların kandan çekip aldığı glukoz arasındaki dengeyi ifade eder. Hafif ve orta derecedeki egzersizlerde kan glukozu pek değişmez. Orta dereceden itibaren daha şiddetli egzersizlerde kan glukozu artar. Eğer egzersiz şiddetli ve uzun sürerse zamanla karaciğer glikojenin azalmasına bağlı olarak kan glukozunun da normal dinlenme düzeyinin altına düştüğü görülür (14).

2.8.1.5. Laktat

Laktat, anaerobik metabolizma esnasında glukozun glikolitik yoldan parçalanması sonucu meydana gelir. Normal koşullarda 100 cc. kanda laktat 1.1 mmol/l arasında değişir. Anaerobik proseslerin işe girmesi oranında kanda laktat da artar. Bu nedenle laktat düzeyi anaerobik metabolizmanın bir göstergesidir. Birçok

egzersizin başında, solunum-dolaşım sisteminin kasların oksijen ihtiyacını karşılayamadığı düzeyde kanda laktat artar. Fakat bir süre sonra steady-state safhasına ulaşıldığında laktat artışı durur ve hatta normal düzeye döner. Oksijenin yetersiz kaldığı kısa süreli maksimal şiddetteki egzersizlerde, egzersizi takip eden 5. dakikada kan laktatı 22 mmol/L kadar yükselebilir.

Bireyin kardiyovasküler kondüsyonu düşük ise aynı efor karşısında antrene birine oranla kanda laktik asit artışı daha fazla olur. Yani antrenmanla oksijen taşıma kapasitesi artmış bireylerde kanda laktat, daha fazla efor yüklerinde artmaya başlar. Diğer taraftan antrene kimselerde maksimal bir eforla kanda laktik asit, antrene olmayanlara oranla daha fazla artar. Yani maksimal bir efor esnasında erişebilen maksimal kan laktat düzeyi antrene olanlarda olmayanlara oranla daha yüksektir. Bu antrene olanlarda laktik asite olan toleransın artması ile izah edilebilir.

2.8.2. Egzersizin ve Diyabetin Kan Hücrelerine Etkisi

Bazı araştırmacılar diyabetli hastalar ve normal kişileri karşılaştırdıklarında kan parametrelerinde farklılıklar olduğunu bildirmişlerdir. Akgün ve arkadaşlarının bu konuda bir grup sporcu üzerinde yaptıkları araştırmada, antrenman periyodu sonunda hemoglobin ve hematokrit miktarının değişmediğini bulmuşlardır (14). Egzersiz, ister kısa süreli ister uzun süreli olsun dayanıklılık eforlarında kanda beyaz kan hücrelerinde süratli bir artmaya neden olur (14). Malcovati ve arkadaşları, 923 profesyonel futbolcu üzerinde yapmış oldukları çalışmada yarışma sezonunun başında hemoglobin ve hematokrit değerlerini yüksek bulmuşlar sonra iyi antrene sporcularda bu değerlerin azaldığını görmüşler ve aerobik egzersizin bu parametreleri düşürdüğünü bildirmişlerdir (28).

Alder ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların, kontrol gruplarına göre kan glukozu ve hemoglobin değerlerinin yüksek olduğunu görmüşlerdir (29). Grzegorzewska ve Mariak, diyabetli hastalar ve normal kişiler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, diyabetlilerin eritrosit ve lökosit sayılarının kayda değer şekilde yüksek olduğunu ve ayrıca hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yüksek olduğunu saptamışlardır (30). İnsülin

tedavisi uygulanan diyabetlilerin kanında egzersiz esnasında glukozun düştüğü ve düzenli egzersiz yapan diyabetlilerde egzersizin insülin gereksinimini azalttığı saptanmıştır (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmada İzlenen Yol

Diyabetik sıçanlara yaptırılan uzun süreli egzersizin periferik nöropati oluşumu üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada, hayvanlar dokuz gruba ayrıldı. Çalışmamızda her grupta bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) kayıtları alındı, bazı kan parametreleri ölçüldü ve histolojik inceleme yapıldı. Araştırmada sırası ile şu yollar izlendi:

- Araştırma için gerekli şartların oluşturulması, hayvan temini ve bakımının sağlanması,
- Diyabetin oluşturulması,
- Egzersiz uygulanması,
- İnsülin uygulanması,
- Aerobik yüzme egzersizinin diyabetli sıçanlarda nöropati oluşumu üzerine etkisinin elektrofizyolojik kayıtlarla saptanması,
- Biyokimyasal işlemler,
- Histolojik inceleme,
- İstatistiksel analiz

3.1.1. Deney Hayvanları

Çalışmada deney hayvanı olarak, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Ünitesinden alınan, ağırlıkları 189 ile 306 g arasında değişen 130 adet, wistar türü, albino, 3 aylık erkek sıçanlar kullanılmıştır.

Sıçanlar deney süresince 12 saat karanlık/12 saat aydınlık, ortalama oda sıcaklığı 22-25 °C olacak şekilde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yaşatılmıştır. Bu sıçanlar, 70cmX40cmX20cm boyutlarında şeffaf polikarbondan yapılmış kafeslere yedişerli gruplar halinde yerleştirilmiştir. Kafeslerin içine odun talaşı serilmiş ve haftada dört defa talaşları değiştirilmiştir. İçme suyu, yukarıdan sarkıtılan ve ucunda cam pipet olan şişelerle ad libitum olarak verilmiştir. Beslenmelerinde Tavaş Yem Sanayi

tarafından üretilen hazır palet yem kullanılmıştır.

Sıçanlar, rastgele seçilerek gruplara ayrılmıştır. Grupların hepsinde, ağırlık takibi her haftanın pazartesi günü olmak üzere haftalık yapılmıştır.

Sıçanlar elektrofizyolojik, biyokimyasal ve histolojik incelemeler için gerekli işlemlerden geçirildikten sonra yüksek dozda ketamin kullanılarak öldürülmüştür.

3.1.1.1. Kontrol Grubu ve Deney Grupları

Kontrol Grubu (K): Kafeste sedanter bir şekilde yaşayan ve üzerinde herhangi bir işlem yapılmayan grup.

Sedanter Diyabet Grubu (SD): Deneyin başından itibaren diyabet edilen ve 56 gün boyunca kafeslerinde sedanter bir şekilde yaşayan grup.

Egzersiz Grubu (E): Deneyin başından itibaren 56 gün boyunca yüzme egzersizi yaptırılan ve diyabet olmayan grup.

Egzersiz Sonrası Diyabet+Egzersiz Grubu (ESDE): 28 gün yüzme egzersizi yaptırılıp sonra diyabet oluşturulan grup. Diyabetten sonra 28 gün daha egzersiz yaptırıldı.

Egzersiz Sonrası Diyabet+Egzersiz+İnsülin Grubu (ESDİ): 28 gün egzersiz yaptırılıp sonra diyabet oluşturulan grup. Diyabet oluşturulduktan sonra günlük 0,75 U insülin ve yüzme egzersizi deneyin sonuna kadar uygulandı.

Diyabet+Egzersiz+İnsülin Grubu (DEİ): Deneyin başında diyabet oluşturuldu ve 56 gün süresince, egzersizle beraber günlük 0,75 U insülin verildi.

Diyabet+Egzersiz Grubu (DE): Deneyin başında diyabet oluşturuldu ve 56 gün süresince yüzme egzersizi yaptırıldı. Ek olarak herhangi bir şey verilmedi.

Sedanter Diyabet+İnsülin Grubu (SDİ): Deneyin başında diyabet yapıldı ve 56 gün süresince günlük 0,75 U insülin takviyesi yapıldı. Yaşamına sedanter olarak devam etti.

Sonradan Egzersiz Grubu (SSE): Deneyin başlangıcından itibaren 28 gün sonra egzersiz uygulamasına başlandı ve 28 gün süresince yüzme egzersizi yaptırıldı.

Bu çalışmada kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda 15 'er adet sıçan kullanılmış olup kontrol grubunda 10 adet sıçan kullanılmıştır.

3.1.2. Diyabetin Oluşturulması

Diyabetin oluşturulması için sıçanlara intraperitoneal yolla 0.1 molar soğuk sitrat tampon solüsyonu (pH=4.5) içinde çözölmüş 45 mg/kg STZ (Sigma-Aldrich), verildi. Egzersiz ve sonradan egzersiz grubuna ise 45 mg/kg serum fizyolojik aynı yolla enjekte edildi. Tüm hayvanların kan glukoz düzeyleri, STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra kuyruk veninden alınan kandan Acu-check Go glukozmetre (Roche Diagnostics) kullanılarak ölçölmüştür. Kan glukoz düzeyleri 200 mmol/dl olan sıçanlar deney grubuna alınmıştır.

3.1.3. İnsülin Uygulaması

İnsülin uygulanan tüm gruplara subkutanöz yolla 0.75 U/gün olacak şekilde, NPH insülin (Humulin,Lilly İlaç Tic. A.ř. Altunizade-İstanbul) verilmiştir.

3.1.4. Egzersiz Protokolü

Egzersiz grubunu oluşturan hayvanlara, şekil 3.1.'de göröldüğü gibi 90cmX100X60cm ebadında plastik yüzme havuzunda haftada 5 gün, günde 1 saat olmak üzere sekiz hafta süre ile yüzme egzersizi yaptırıldı. Suyun sıcaklığı $31\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de sabitlendi. Deney süresince hayvanlar günün aynı saatlerinde yüzdürölmüştür (şekil 3.2).

Kontrol ve sedanter diyabet grubunu oluşturan sıanlarlar ise, deneyin sonuna kadar kafeslerinde, günlük aktiviteleri kafes içi hareketlerini geçmeyecek şekilde, sekiz hafta süre ile kontrol altında tutulmuştur.



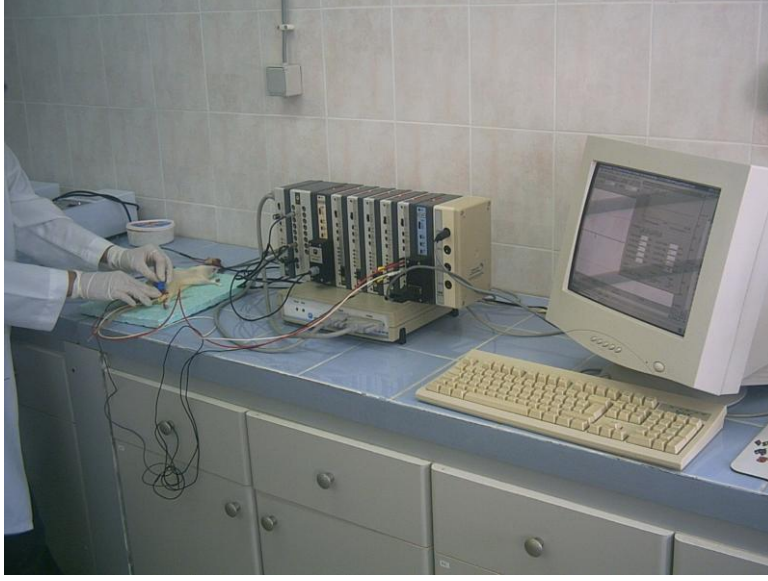
Şekil 3.1. Sıçan yüzme havuzu



Şekil 3.2. Yüzme havuzunda yüzen sıçanlar

3.1.5. Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli Kayıt Tekniği

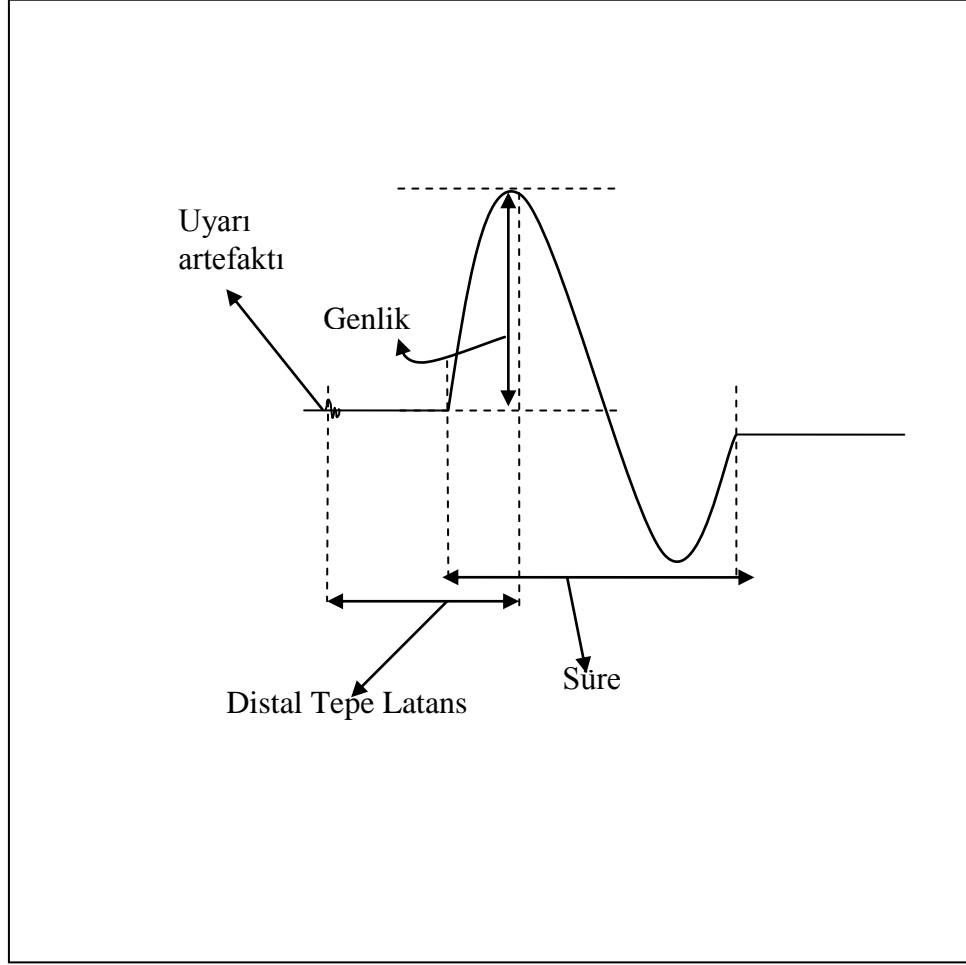
Bileşik kas aksiyon potansiyelleri standart sinir iletim çalışması teknikleri kullanılarak kaydedildi (24) Grupların hepsinde, diyabet yapılmadan önce (1. ölçüm), diyabet oluşturulduktan 28 gün sonra (2. ölçüm) ve diyabet oluşturulduktan 56 gün sonra (3. ölçüm) olmak üzere üç kez BKAP'leri kaydedildi. Kayıtlar BIOPAC MP 100 Veri Toplama Sistemi Versiyon 3.5.7 (Santa Barbara, USA) ile alındı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. BIOPAC MP 100 Veri Toplama Sistemi Versiyon 3.5.7

Stimülasyon için bipolar yüzey elektrotları (Medelec küçük bipolar sinir elektrotları, 6894T, Oxford, UK), gastroknemius kasından kayıtlar için ise disk şeklinde yüzey elektrotları (Medelec, numara 017K006, Oxford, UK) kullanıldı. Toprak elektrotu kaydın yapılmadığı bacak üzerine yerleştirildi. Siyatik sinir proksimal ve distalinden bipolar elektrotlarla uyarıldı. Proksimal ve distal uyarı bölümleri arasındaki mesafe yaklaşık olarak 0.5 cm idi. Supramaksimal uyarı tek kare pulsdan oluşmakta olup, süresi 0.5 ms olarak ayarlandı. BKAP verileri, örnekleme hızı 22346 sayısal değer/s olan (22346 Hz) 16 bitlik bir analog/dijital çevirici ile sayısal değerlere dönüştürülüp bilgisayarda depolandı.

BKAP parametrelerinden genlik, distal tepe latans ve süreyi ölçmek için BIOPAC Acqknowledge Analiz Programı (ACK 100 W5.7 versiyon) kullanıldı.



Şekil 3.4. Bileşik kas aksiyon potansiyelinin genlik, süre ve distal tepe latans parametreleri

Şekil 3.4, bileşik kas aksiyon potansiyelinin genlik, süre, ve distal tepe latans parametrelerini göstermektedir.

Genlik: Aksiyon potansiyelinin pozitif evresini içeren kısım olarak tanımlanır.

Süre: Aksiyon potansiyelinin başlangıcından bittiği noktaya kadar geçen süre olarak tanımlanır.

Distal tepe latans: Uyarı artefaktı olarak adlandırılan sinyalin gözükmesinden aksiyon potansiyelinin tepe noktasına kadar geçen süreye denir.

3.1.6. Biyokimyasal İşlemler

Glukoz ölçümü, deneyin 1., 3. ve 56. günü olmak üzere üç kez hayvanların kuyruk veninden alınan kandan yapılmıştır. Diğer kan parametreleri ise, deneyin

başlangıcından 56 gün sonra yani deneyin bitiminde hayvanlardan kan örnekleri alınarak belirlenmiştir.

Laktat: Enzimatik yöntem ile, tam otomatize Cobas Integra-800 (Roche Diagnostic-Mannheim, Germany) cihazı kullanılarak çalışıldı.

Hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), kırmızı kan hücreleri (eritrosit-RBC), beyaz kan hücreleri (lökosit-WBC): Flow sitometri yöntemi ve SLS- Hemoglobin yöntemleri ile Sysmex XT-2000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) cihazı kullanılarak çalışıldı.

3.1.7. Histolojik İnceleme

Siyatik sinir dokuları %10 formalinde 48 saat fiske edildikten sonra rutin takip ile parafin bloklara gömüldü, ışık mikroskopi incelemesi yapıldı. Parafin bloklardan 4µm kalınlıkta kesitler alınıp, hematoksilin-eozin ile boyandı. Boyama sonrası x1000 büyütmede okuler mikrometre ile her bir kesitte 100 miyelin kılıf kalınlığı ölçüldü.

3.1.8. İstatistiksel Analiz

Üç kez ölçüm alınan değişkenler (glukoz, ağırlık ve BKAP) için deney grupları arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak önemli olup olmadığı, ölçümler (1., 2. ve 3.ölçümler) arasındaki farklılıkların istatistiksel önemli olup olmadığı ve ölçüm x grup etkileşimleri “Tekrarlanan Ölçümlerin Varyans Analizi” tekniği ile araştırılmıştır. Miyelin kılıf kalınlıkları için gruplar arasında ortalama değerler açısından fark olup olmadığı “Tek Yönlü Varyans Analizi” ile değerlendirilmiştir. Biyokimya değerlerine (Hb, Hct, RBC, WBC ve laktat) ise “Faktöriyel Varyans Analizi” uygulanmıştır. Farklı grupların ikili karşılaştırılmalarında tüm analizlerde Bonferonni testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sıçanların Vücut Ağırlıkları

Çalışma süresince bütün gruplarda (K, SD, E, ESDE, DE, ESDİ, DEİ, SDİ ve SSE) yer alan sıçanların ağırlıkları, deneyin ilk günü (pazartesi) başlamak üzere deney sonlandırılmaya kadar takip eden her pazartesi günü rutin olarak ölçülmüştür. İstatistiksel hesaplamalarda ise kontrol ve deney gruplarındaki sıçanlardan 1. ölçüm (1. gün), 2. ölçüm (3. gün) ve 3. ölçümlerde (56. gün) alınan ağırlıklar kullanılmıştır.

Tablo 4.1 Kontrol ve deney gruplarındaki sıçanlardan 1., 28. ve 56. günlerde alınan ağırlıkların ortalama (Ort) ve standart sapma (Sd) değerleri

GRUP	Ağırlık (Ort ± Sd)					
	1.ÖLÇÜM (1.Gün)		2. ÖLÇÜM (28.Gün)		3. ÖLÇÜM (56.Gün)	
	Ort.	Sd.	Ort.	Sd.	Ort.	Sd.
K (n=10)	251	36	307	44	332	56
SD (n=15)	254	36	197	47	181	45
E (n=15)	243	22	295	21	337	29
ESDE (n=15)	245	20	287	22	242	46
DE (n=15)	232	22	283	18	255	26
SDİ (n=15)	233	30	202	28	189	28
ESDİ (n=15)	242	21	215	22	228	30
DEİ (n=15)	206	20	154	17	140	13
SSE (n=15)	243	22	295	21	337	29

Tablo 4.1’de görüldüğü gibi, sıçan ağırlıkları açısından 1. ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Gruplar 2. ölçüm sonuçlarına göre karşılaştırıldıkları zaman K grubu 2. ölçüm ortalamaları ile SD, SDİ, DEİ ve ESDİ grupları 2. ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p değerleri sırası ile 0.016, 0.001, 0.004 ve 0.015). K grubu ağırlık ortalamaları diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Yine E grubu 2. ölçüm ortalaması ile SDİ ve DEİ grubu 2. ölçüm ortalamaları arasında

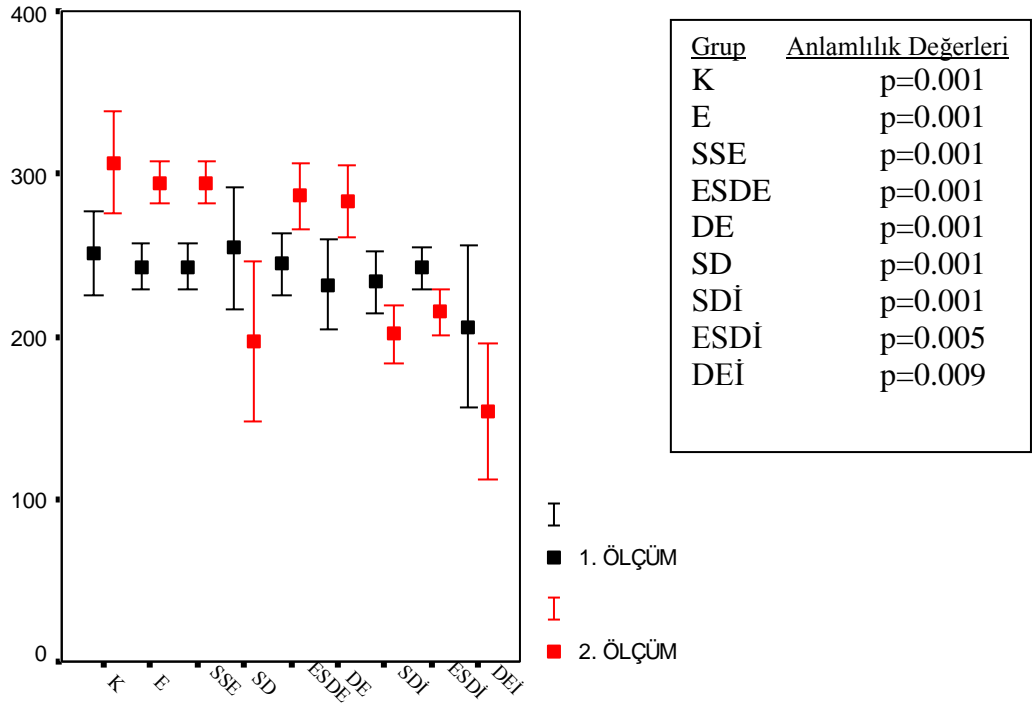
istatistiksel olarak fark vardır ($p=0.005$ ve $p=0.011$). E grubu değerleri SDİ ve DEİ gruplarına göre yüksek bulunmuştur.

Gruplar 3. ölçüm ortalamalarına göre karşılaştırıldığında ise, K grubu ile SD, ESDİ, DEİ ve SDİ grupları arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p=0.001$). Yine E grubu ile SD, SDİ, ESDİ, DEİ ve ESDE grupları arasında fark vardır ($p=0.001$ ve $p=0.044$). K ve E gruplarının ağırlıkları karşılaştırıldıkları diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur.

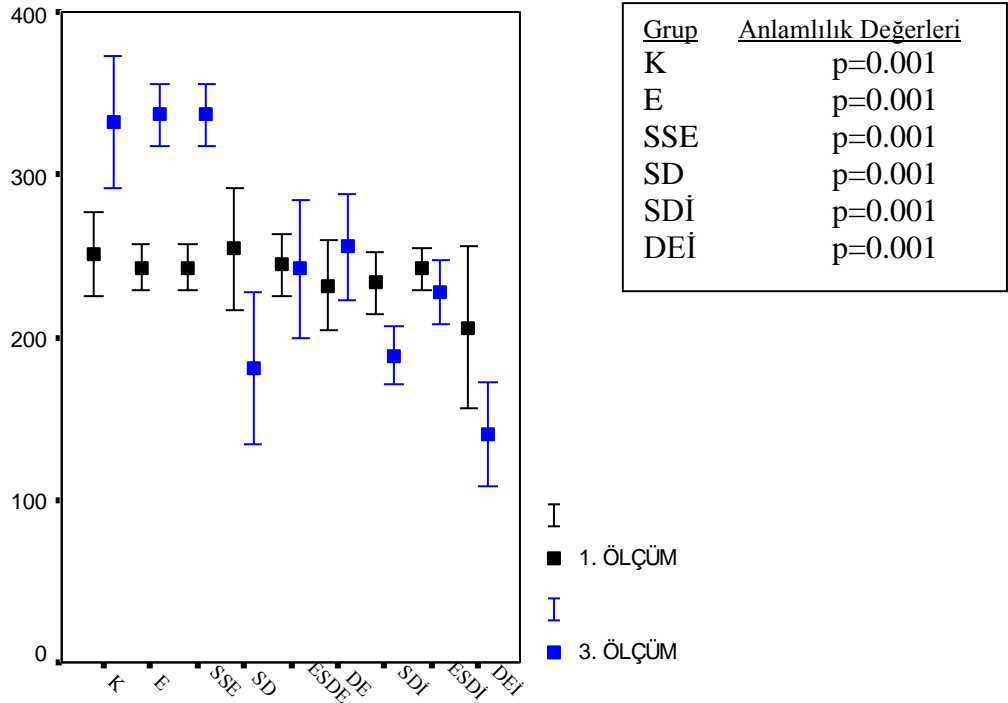
Ağırlık bakımından 1. ile 2. ölçüm ortalamaları arasında meydana gelen değişim incelendiğinde ise 5 grupta (K, E, ESDE, DE ve SSE) aynı bulunmuştur. Bu grupların ilk iki ölçümleri arasında ortalama ağırlık değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, bu fark 2. ölçümlerde sıçan ağırlıklarında bir artış şeklindedir ($p=0.001$). Diğer dört grupta ise (SD, SDİ, ESDİ ve DEİ) 2. ölçümlerin ortalama ağırlık değerlerinde düşme görülmüştür (Şekil 4.1). Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (sırası ile p değerleri 0.001, 0.001, 0.005 ve 0.009).

Gruplar 1. ve 3. ölçüm ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında, K, SSE ve E gruplarında 3. ölçümlerde ortalama ağırlık değerlerinde anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür ($p=0.001$). SD, DEİ ve SDİ gruplarında ise 3. ölçümlerde ağırlık değerleri 1. ölçüm sonuçlarına göre düşük ($p=0.001$) bulunmuştur, (Şekil 4.2).

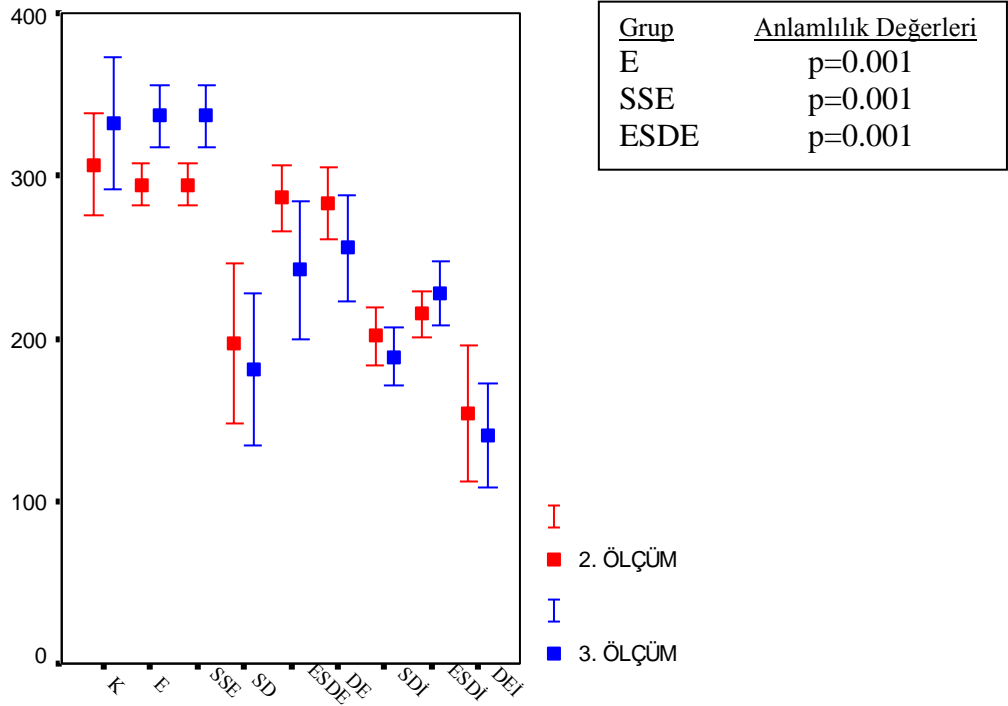
Bu grupların 2. ve 3. ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında E ve SSE grubu 3. ölçüm değerleri 2. ölçüm değerlerine göre yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). ESDE grubunda ise 3. ölçüm değerleri 2. ölçüm değerlerine göre düşük bulunmuştur ($p=0.001$), (Şekil 4.3).



Şekil 4.1. Her bir grubun 1-2 ölçüm dönemleri arasındaki ağırlık değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



Şekil 4.2. Her bir grubun 1-3 ölçüm dönemleri arasındaki ağırlık değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



Şekil 4.3. Her bir grubun 2-3 ölçüm dönemleri arasındaki ağırlık değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.

4.2. BKAP Parametreleri

Tablo 4.2, bütün gruplardan üç ölçüm sonucu elde edilen genlik, süre ve distal tepe latansın ortalama ve standart sapma değerlerini göstermektedir. Tablo 4.3, Tablo 4.4 ve Tablo 4.5’de ise grupların ikili karşılaştırılmaları görülmektedir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı olan grupların “p” değerleri “*” işareti ile belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Deneş gruplarından her üç ölçüm için elde edilen BKAP parametrelerinin sırasıyla ortalama (Ort.) ve standart sapma (Sd) değerleri.

BKAP	GRUP	1.ÖLÇÜM (1.Gün)		2.ÖLÇÜM (28.Gün)		3.ÖLÇÜM (56.Gün)	
		Ort.	Sd.	Ort.	Sd.	Ort.	Sd.
Genlik (mV)	K*	6,82	0,38	6,43	0,43	6,49	0,80
	SD [#]	5,96	1,58	3,73	0,53	2,73	0,53
	E [#]	6,47	0,94	5,79	1,16	6,29	0,74
	ESDE [#]	6,58	0,58	5,86	1,16	5,74	0,61
	DE [#]	6,55	0,48	6,09	0,79	5,54	1,65
	SDI [#]	5,43	1,15	3,16	0,44	2,93	0,42
	SSE [#]	6,47	0,94	5,79	1,16	6,29	0,74
	ESDI [#]	6,65	0,36	3,13	0,39	2,91	0,49
	DEI [#]	6,34	0,60	2,77	0,53	3,38	0,39
Süre (ms)	K*	4,50	0,16	4,09	0,67	4,65	0,36
	SD [#]	3,90	1,04	5,19	0,46	3,87	0,30
	E [#]	4,60	0,28	3,53	0,95	4,65	0,18
	ESDE [#]	4,56	0,20	3,37	0,92	4,43	0,11
	DE [#]	4,12	0,49	3,65	0,88	4,31	1,04
	SDI [#]	3,81	0,93	4,12	0,81	4,08	0,49
	SSE [#]	4,60	0,28	3,53	0,95	4,65	0,18
	ESDI [#]	4,55	0,23	4,00	0,57	3,39	0,78
	DEI [#]	4,55	0,24	4,09	0,22	3,95	1,03
Distal tepe latans (ms)	K*	0,98	0,06	0,98	0,06	0,99	0,08
	SD [#]	0,91	0,08	1,14	0,12	0,95	0,07
	E [#]	0,98	0,06	0,92	0,95	0,94	0,03
	ESDE [#]	0,98	0,07	0,92	0,08	0,95	0,02
	DE [#]	0,95	0,05	0,94	0,09	0,98	0,07
	SDI [#]	0,87	0,52	1,02	0,11	0,96	0,05
	SSE [#]	0,98	0,06	0,92	0,95	0,94	0,03
	ESDI [#]	1,01	0,02	0,98	0,12	0,97	0,12
	DEI [#]	1,00	0,04	0,93	0,50	0,98	0,16

n=10*

n=15[#]

Tablo 4.3 Gruplararası ikili karşılaştırmalarda genlik, süre ve distal tepe latans değişkenlerine ait 1. ölçüm sonuçlarının istatistiksel anlamlılık (p) değerleri

Grup	BKAP Değişkenleri		
	p Değerleri		
	Genlik	Süre	Distal Tepe Latans
K-SD	1,000	1,000	1,000
K-E	1,000	1,000	1,000
K-SSE	1,000	1,000	1,000
K-ESDE	1,000	1,000	1,000
K-ESDİ	1,000	1,000	1,000
K-SDİ	0,292	1,000	1,000
K-DEİ	1,000	1,000	1,000
K-DE	1,000	1,000	1,000
SD-E	1,000	1,000	1,000
SD-SSE	1,000	1,000	1,000
SD-ESDE	1,000	1,000	1,000
SD-ESDİ	1,000	1,000	1,000
SD-SDİ	1,000	1,000	1,000
SD-DEİ	1,000	1,000	1,000
SD-DE	1,000	1,000	1,000
E-SSE	1,000	1,000	1,000
E-ESDE	1,000	1,000	1,000
E-ESDİ	1,000	1,000	1,000
E-SDİ	1,000	1,000	1,000
E-DEİ	1,000	1,000	1,000
E-DE	1,000	1,000	1,000
SSE-ESDE	1,000	1,000	1,000
SSE-ESDİ	1,000	1,000	1,000
SSE-SDİ	1,000	1,000	1,000
SSE-DEİ	1,000	1,000	1,000
SSE-DE	1,000	1,000	1,000
ESDE-ESDİ	1,000	1,000	1,000
ESDE-SDİ	1,000	1,000	1,000
ESDE-DEİ	1,000	1,000	1,000
ESDE-DE	1,000	1,000	1,000
ESDİ-SDİ	1,000	1,000	0,025*
ESDİ-DEİ	1,000	1,000	1,000
ESDİ-DE	1,000	1,000	1,000
SDİ-DEİ	1,000	1,000	1,000
SDİ-DE	1,000	1,000	1,000
DEİ-DE	1,000	1,000	1,000

Tablo 4.4 Gruplararası ikili karşılaştırmalarda genlik, süre ve distal tepe latans değişkenlerine ait 2. ölçüm sonuçlarının istatistiksel anlamlılık (p) değerleri

Grup	BKAP Değişkenleri		
	p Değerleri		
	Genlik	Süre	Distal Tepe Latans
K-SD	0.001*	1,000	1,000
K-E	1,000	1,000	0.017*
K-SSE	1,000	1,000	0.016*
K-ESDE	1,000	1,000	0.017*
K-ESDİ	0.001*	1,000	0.017*
K-SDİ	0.001*	1,000	1,000
K-DEİ	0.001*	1,000	0.016*
K-DE	1,000	1,000	0.016*
SD-E	0.014*	0.012*	0.017*
SD-SSE	0.014*	0.012*	0.016*
SD-ESDE	0.025*	0.038*	0.017*
SD-ESDİ	1,000	0.934	0.017*
SD-SDİ	1,000	1,000	1,000
SD-DEİ	1,000	1,000	0.016*
SD-DE	0.010*	0.206	0.016*
E-SSE	1,000	1,000	1,000
E-ESDE	1,000	1,000	1,000
E-ESDİ	0.001*	1,000	1,000
E-SDİ	0.001*	1,000	0.017*
E-DEİ	0.004*	1,000	1,000
E-DE	1,000	1,000	1,000
SSE-ESDE	1,000	1,000	1,000
SSE-ESDİ	0.001*	1,000	1,000
SSE-SDİ	0.001*	1,000	0.016*
SSE-DEİ	0.004*	1,000	1,000
SSE-DE	1,000	1,000	1,000
ESDE-ESDİ	0.001*	1,000	1,000
ESDE-SDİ	0.001*	1,000	0.017*
ESDE-DEİ	0.005*	1,000	1,000
ESDE-DE	1,000	1,000	1,000
ESDİ-SDİ	1,000	1,000	0.017*
ESDİ-DEİ	1,000	1,000	1,000
ESDİ-DE	0.001*	1,000	1,000
SDİ-DEİ	1,000	1,000	0.016*
SDİ-DE	0.001*	1,000	0.016*
DEİ-DE	0.002*	1,000	1,000

Tablo 4.5 Gruplararası ikili karşılaştırmalarda genlik, süre ve distal tepe latans değişkenlerine ait 3. ölçüm sonuçlarının istatistiksel anlamlılık (p) değerleri

Grup	BKAP Değişkenleri		
	p Değerleri		
	Genlik	Süre	Distal Tepe Latans
K-SD	0.001*	1,000	1,000
K-E	1,000	1,000	1,000
K-SSE	1,000	1,000	1,000
K-ESDE	1,000	1,000	1,000
K-ESDİ	0.001*	0.013*	1,000
K-SDİ	0.001*	1,000	1,000
K-DEİ	0.001*	1,000	1,000
K-DE	1,000	1,000	1,000
SD-E	0.001*	1,000	1,000
SD-SSE	0.001*	1,000	1,000
SD-ESDE	0.001*	1,000	1,000
SD-ESDİ	1,000	1,000	1,000
SD-SDİ	1,000	1,000	1,000
SD-DEİ	1,000	1,000	1,000
SD-DE	0.002*	1,000	1,000
E-SSE	1,000	1,000	1,000
E-ESDE	1,000	1,000	1,000
E-ESDİ	0.001*	0.009*	1,000
E-SDİ	0.001*	1,000	1,000
E-DEİ	0.004*	1,000	1,000
E-DE	1,000	1,000	1,000
SSE-ESDE	1,000	1,000	1,000
SSE-ESDİ	0.001*	0.009*	1,000
SSE-SDİ	0.001*	1,000	1,000
SSE-DEİ	0.004*	1,000	1,000
SSE-DE	1,000	1,000	1,000
ESDE-ESDİ	0.001*	0.577	1,000
ESDE-SDİ	0.001*	1,000	1,000
ESDE-DEİ	0.157	1,000	1,000
ESDE-DE	1,000	1,000	1,000
ESDİ-SDİ	1,000	1,000	1,000
ESDİ-DEİ	1,000	1,000	1,000
ESDİ-DE	0.001*	1,000	1,000
SDİ-DEİ	1,000	1,000	1,000
SDİ-DE	0.001*	1,000	1,000
DEİ-DE	0.778	1,000	1,000

4.2.1. Genlik

Gruplar arasında fark olup olmaması açısından gruplararası ikili karşılaştırmalarla genlikteki değişim incelendiğinde, Tablo 4.3. ve Şekil 4.7’de de görüldüğü gibi tüm grupların 1. ölçüm sonuçlarına ait ortalama genlik değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır.

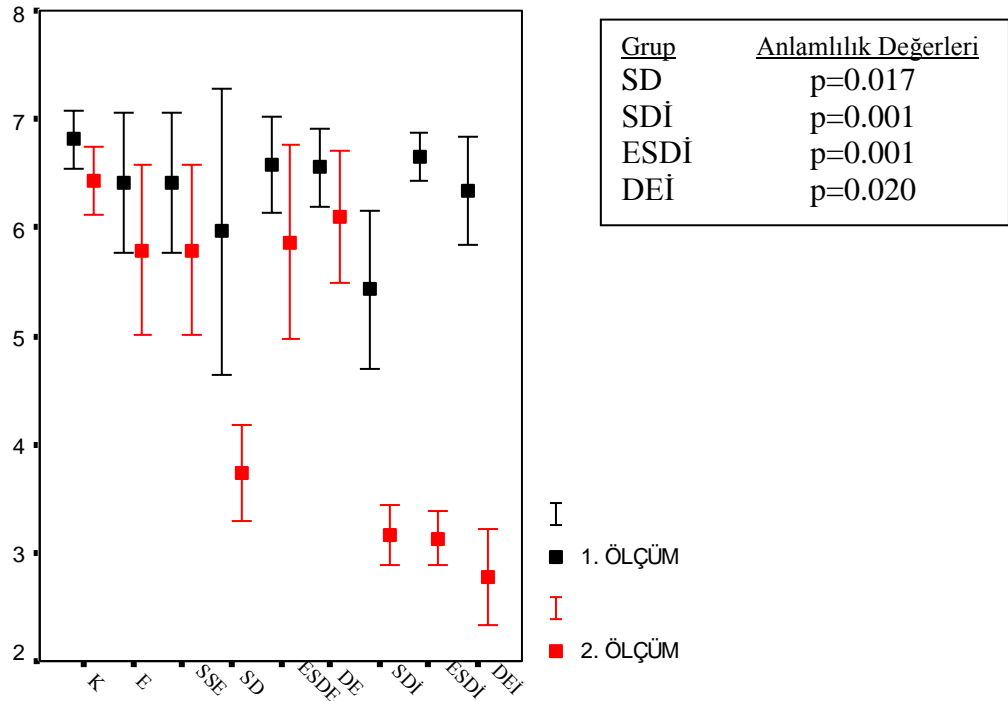
Grupların 2. ölçüm sonuçlarına ait ortalama genlik değerleri karşılaştırıldığı zaman, Tablo 4.4 ve Şekil 4.8’de de görüldüğü gibi SD grubu 2. ölçüm ortalaması ile K, E, SSE, ESDE ve DE grupları 2. ölçüm ortalamaları arasında anlamlı bir fark vardır (p değerleri sırası ile 0.001, 0.014, 0.014, 0.025 ve 0.010). SD grubunun ortalama genlik değerlerinin bahsedilen diğer gruplara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yine SDİ grubu 2. ölçüm ortalaması ile K, E, SSE, ESDE ve DE grupları ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p=0.001). Aynı farklar ESDİ grubu ile K, E, SSE, ESDE ve DE grupları arasında da görülmüştür (p=0.001). SDİ ve ESDİ gruplarındaki 2. ölçüm ortalama genlik değerlerinin, karşılaştırıldıkları diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Benzer sonuçlar DEİ grubu içinde bulunmuştur

Gruplar 3. ölçüm sonuçlarına ait ortalama genlik değerlerine göre karşılaştırıldığında ise Tablo 4.5 ve Şekil 4.9’da görüldüğü gibi yine SD grubu 3. ölçüm ortalaması ile K, E, SSE, DE ve ESDE grupları 3. ölçüm ortalamaları arasında anlamlı bir fark vardır (p= 0.001). SD grubunda diğer gruplara göre genlikte azalma olmuştur. Yine SDİ grubu 3. ölçüm ortalama genlik değerleri ile K, E, SSE, ESDE ve DE grupları ortalamaları arasında fark görülmüştür (p=0.001). SDİ grubunun genlik değerleri diğer gruplara oranla düşüş kaydetmiştir. Yine ESDİ grubu 3. ölçüm sonuçları ile K, E, SSE, ESDE ve DE grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p=0,001). ESDİ grubunun genlik değerleri karşılaştırıldığı diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Yine DEİ grubu 3. ölçüm sonuçları ile K, E, SSE, ESDE ve DE grupları 3. ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p değerleri sırası ile 0.001, 0.004, 0.004, 0.005 ve 0.001). DEİ grubunun genlik değerlerinde de karşılaştırıldığı diğer gruplara göre azalma görülmüştür .

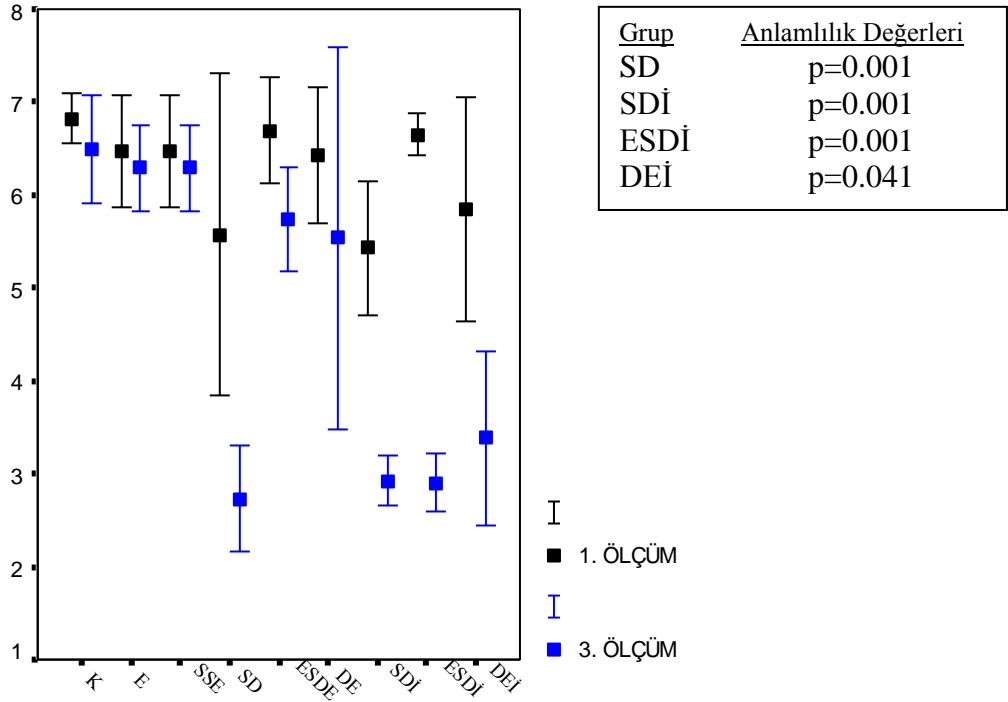
BKAP parametrelerinden genlikteki değişim incelendiğinde SD grubunun 1. ölçüm ortalaması ile 2. ve 3.ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark olduğu görülmüştür (p değerleri sırası ile 0.017 ve 0.001). Bu grubun 2. ve 3. ölçüm ortalamalarında 1. ölçüm ortalamalarına göre genlikte düşme gözlenmiştir (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5). Yine SDİ grubu 1. ölçüm sonucu ile 2. ve 3. ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.001). 2. ve 3. ölçüm sonuçlarında azalma bulunmuştur. Genlik yönünden ESDİ grubu 1. ölçüm ortalaması ile 2. ve 3. ölçüm ortalamaları arasında da istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p=0.001). Bu grubun 2. ve 3. ölçüm ortalamalarında genlikte azalma olmuştur (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5). Yine DEİ grubu 1. ölçüm ortalaması ile 2. ve 3. ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p=0.02 ve p=0.041). Bu grubun 2. ve 3. ölçüm ortalamaları 1. ölçümlerine göre düşüş göstermiştir (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5).

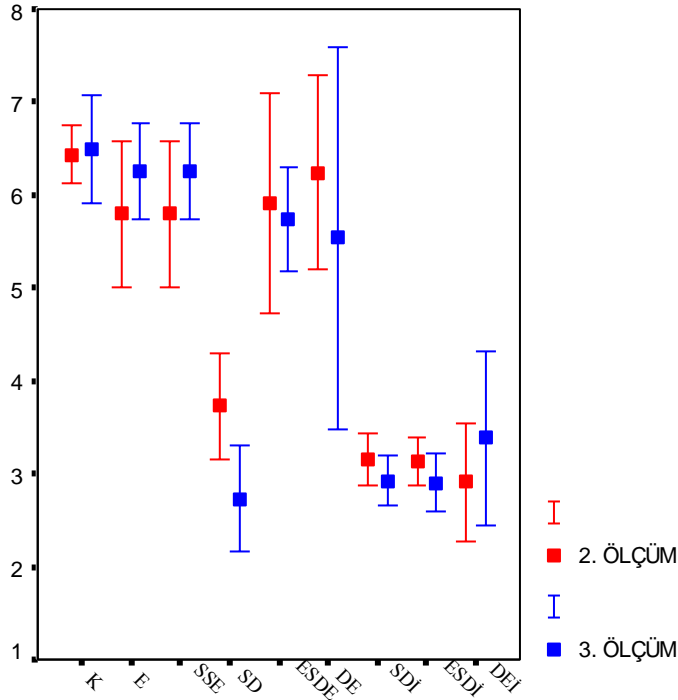
Grupların 2. ve 3. ölçüm ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 4.6).



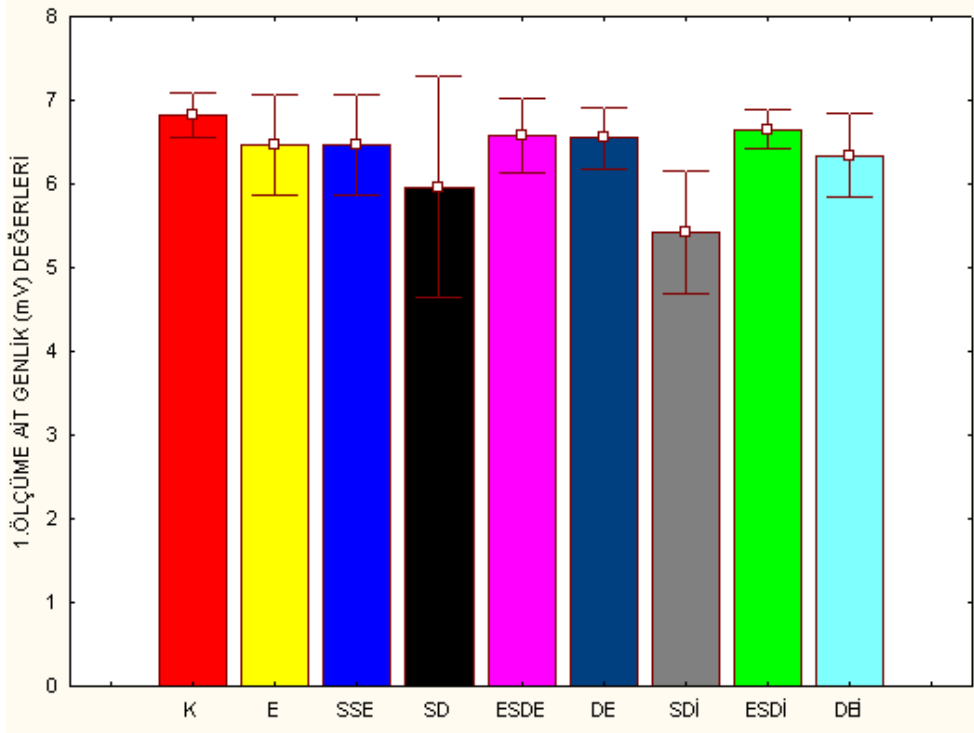
Şekil 4.4 Her bir grubun 1. ve 2. ölçüm dönemleri arasındaki genlik değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



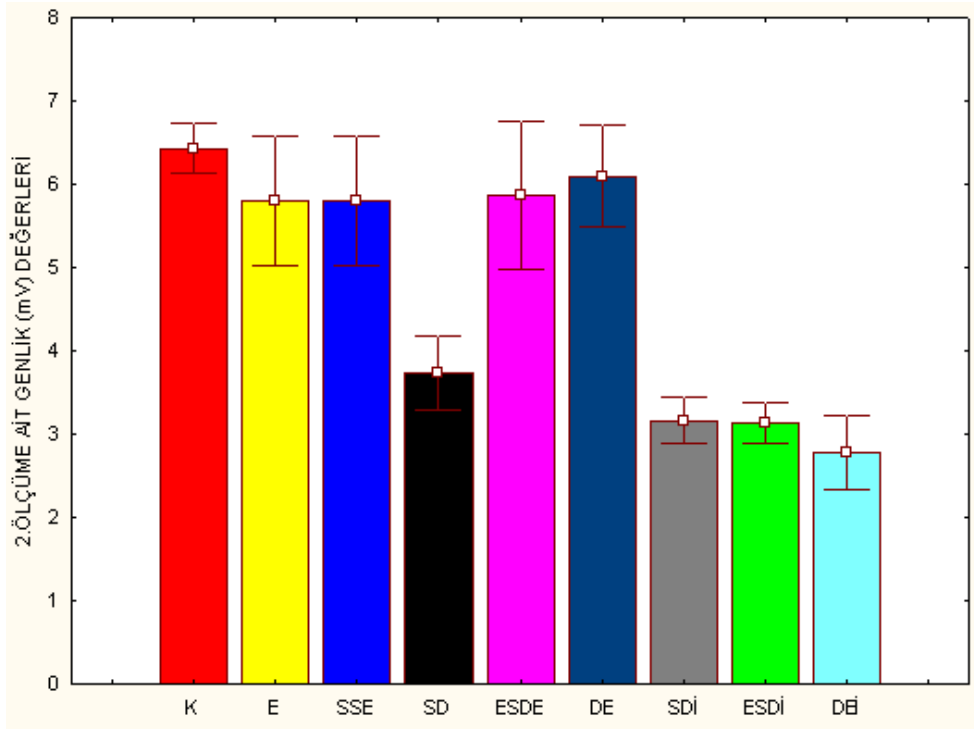
Şekil 4.5 Her bir grubun 1. ve 3. ölçüm dönemleri arasındaki genlik değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



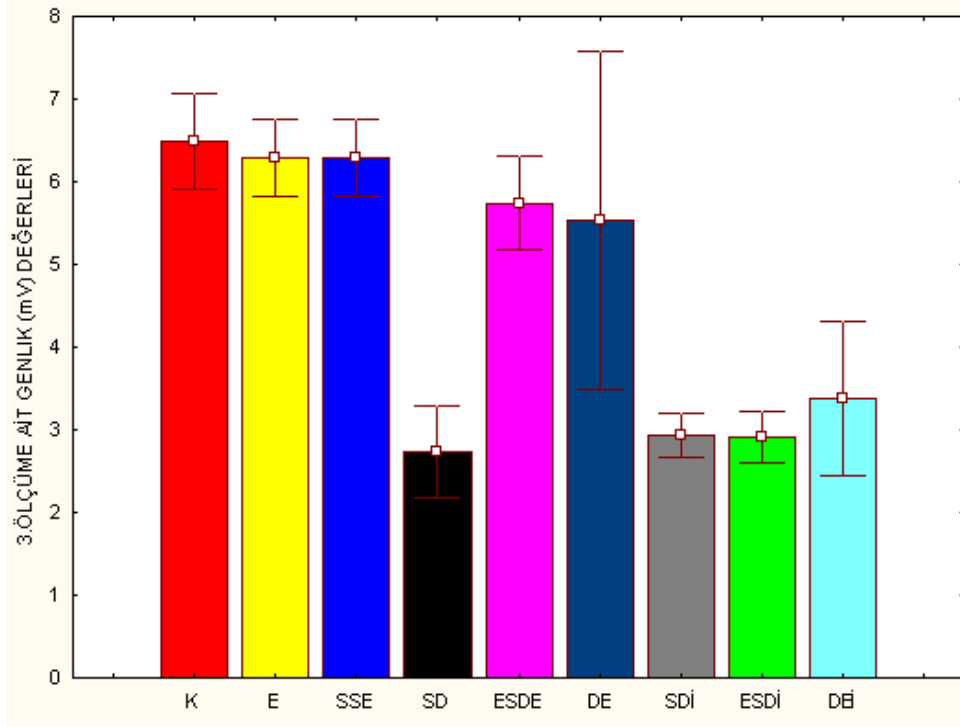
Şekil 4.6 Her bir grubun 2. ve 3. ölçüm dönemleri arasındaki genlik değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



Şekil 4.7. Tüm grupların 1. ölçüm sonuçlarına ait genlik değerleri (Ort±Sd).



Şekil 4.8. Tüm grupların 2. ölçüm sonuçlarına ait genlik değerleri (Ort±Sd).



Şekil 4.9. Tüm grupların 3. ölçüm sonuçlarına ait genlik değerleri (Ort±Sd).

4.2.2. Süre

Gruplar arasında fark olup olmaması açısından süredeki değişim incelendiğinde ise tüm grupların 1. ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.3, Şekil 4.13).

İkinci ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında ise SD grubu 2. ölçüm ortalaması ile E, SSE ve ESDE grubu 2. ölçüm ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p değerleri sırası ile 0.012, 0.012 ve 0.038). SD grubunda diğer iki gruba göre sürede uzama olmuştur (Tablo 4.4, Şekil 4.14).

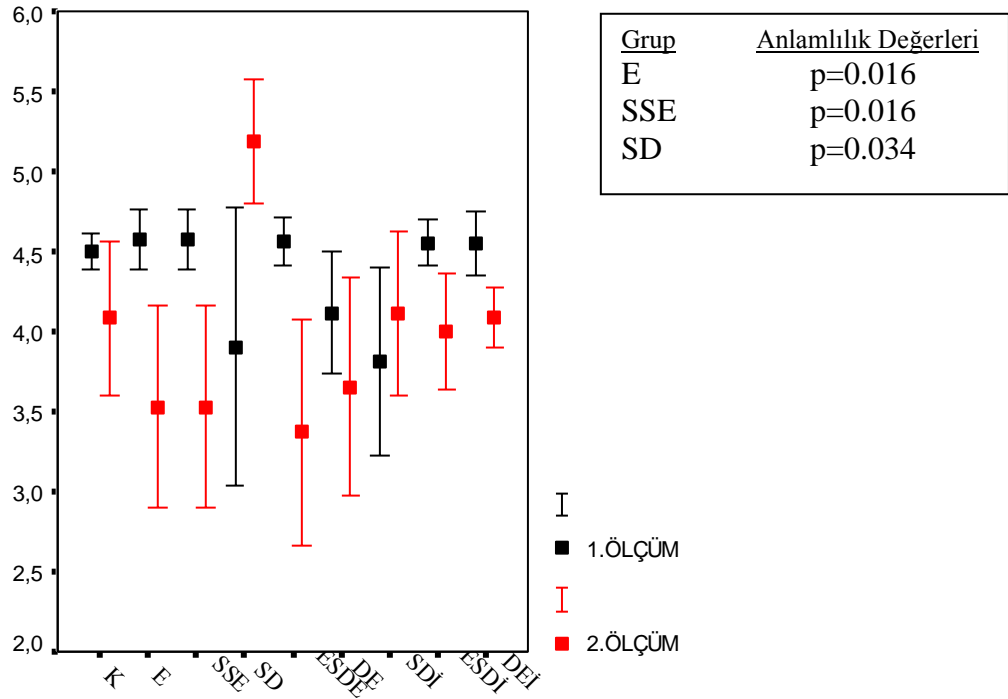
Gruplar 3. ölçüm değerlerine göre karşılaştırıldığında ise ESDİ grubu 3. ölçüm sonuçları ile K, SSE ve E grubu sonuçları arasında istatistiksel olarak fark görülmüştür (p değerleri sırası ile 0.013, 0.009 ve 0.009). ESDİ grubunda 3. ölçümlerde sürede kısalma olmuştur (Tablo 4.5, Şekil 4.15).

BKAP parametrelerinden süredeki değişim incelendiğinde SD, E ve SSE grubu 1. ölçüm ortalamaları ile 2. ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p değerleri sırası ile 0.034, 0.016, 0.016). E ve

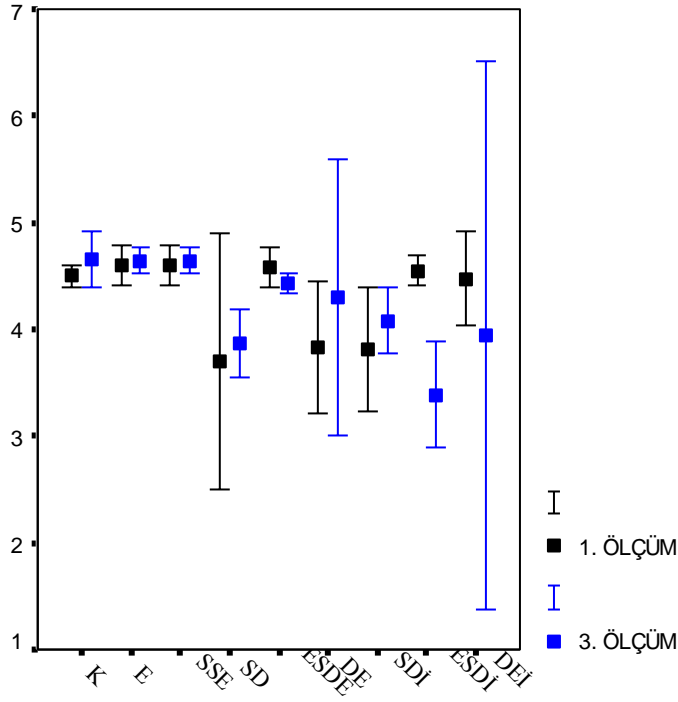
SSE gruplarının 2. ölçüm değerlerinde düşüş olurken, SD grubunun değerlerinde uzama olmuştur (Şekil 4.10).

Grupların 1. ve 3. ölçüm ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 4.11).

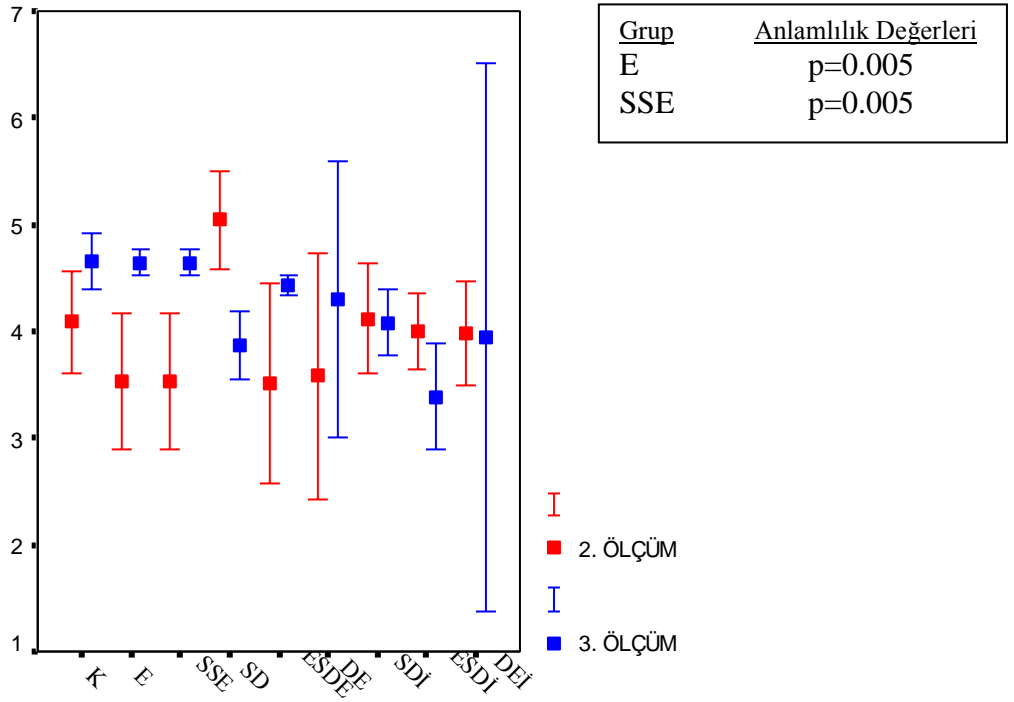
Gruplar arasında 2. ölçüm ortalamaları ile 3. ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel değerlendirmeler yapıldığında ise, yine E ve SSE grupları 2. ölçüm ortalamaları ile 3. ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p=0.005$). Önceki bulguların aksine 3. ölçümlerde toplam sürede uzama olmuştur (Şekil 4.12).



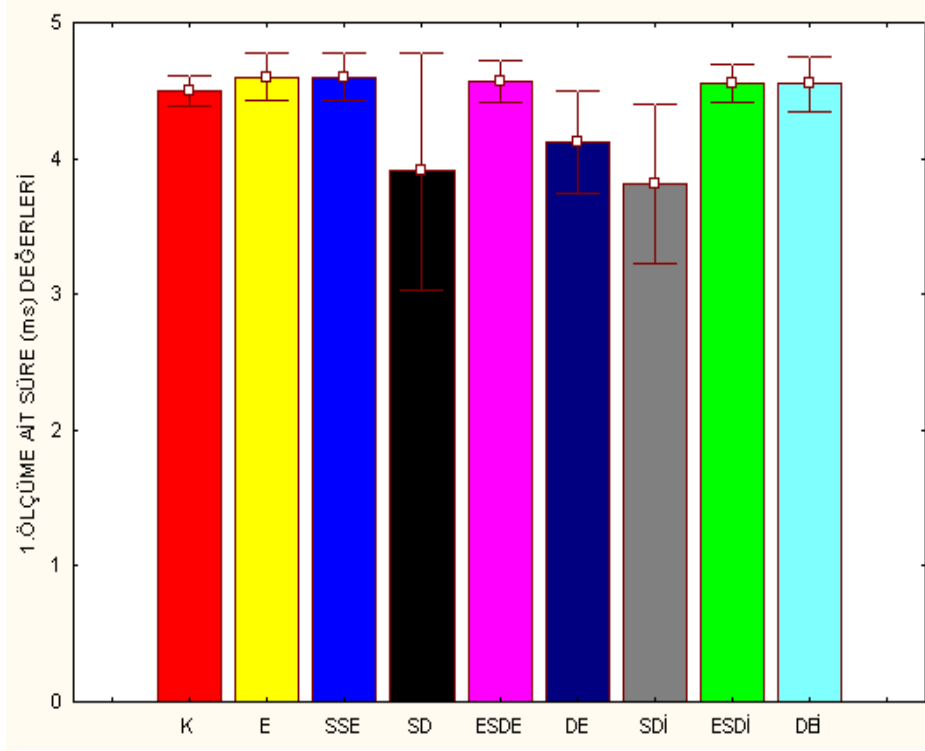
Şekil 4.10. Her bir grubun 1. ve 2. ölçüm dönemleri arasındaki süre değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



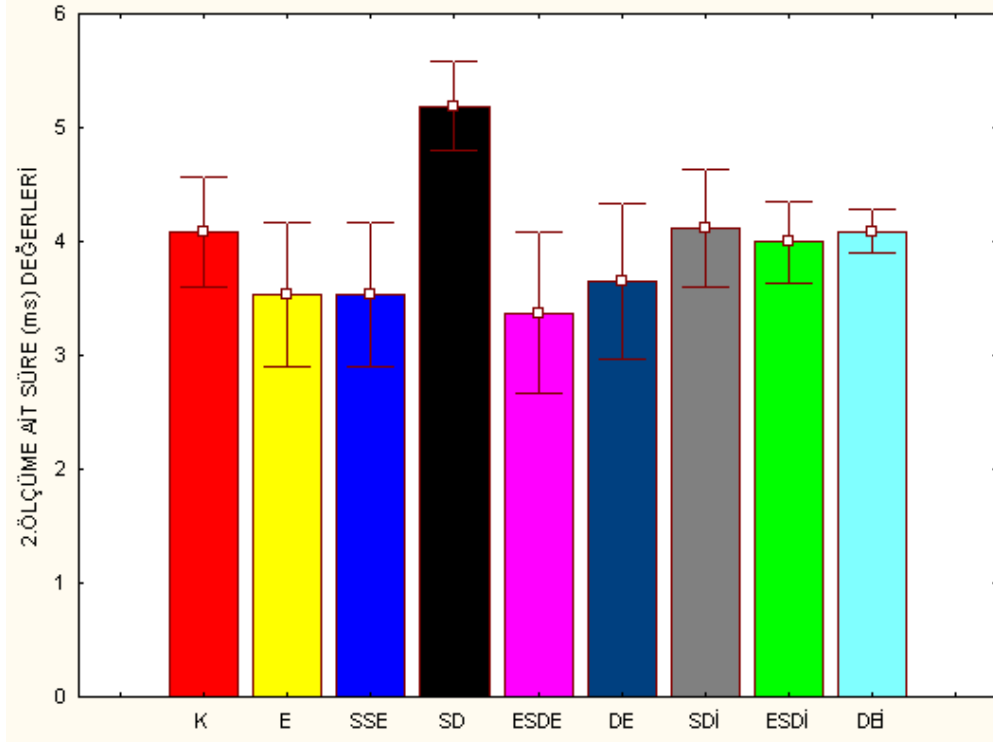
Şekil 4.11. Her bir grubun 1. ve 3. ölçüm dönemleri arasındaki süre değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



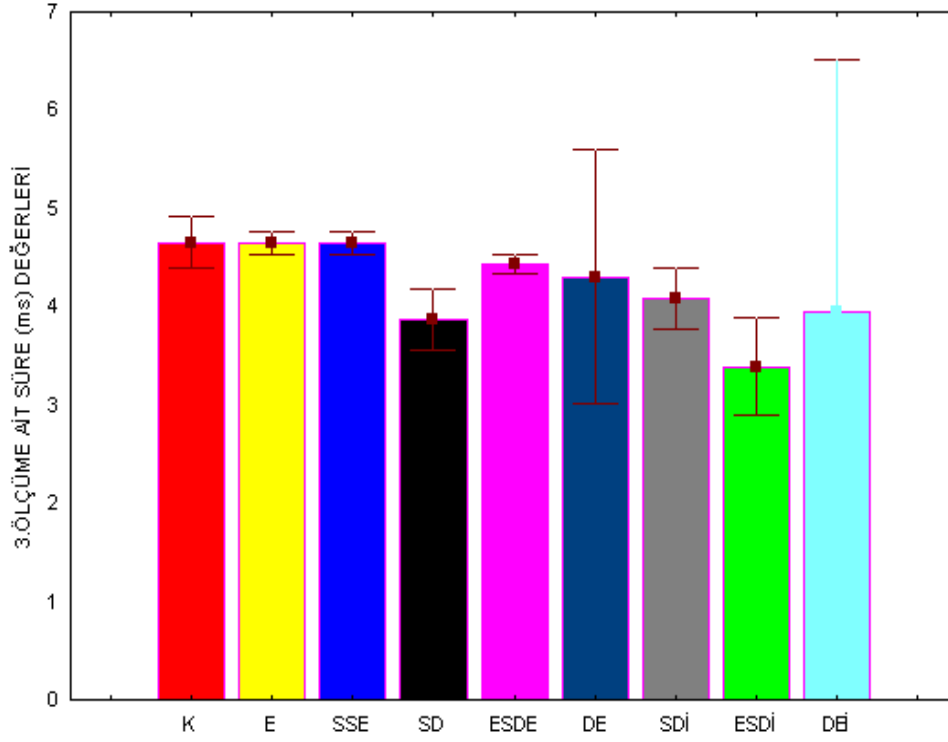
Şekil 4.12. Her bir grubun 2. ve 3. ölçüm dönemleri arasındaki süre değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



Şekil 4.13. Tüm grupların 1. ölçüm sonuçlarına ait süre değerleri (Ort±Sd).



Şekil 4.14. Tüm grupların 2. ölçüm sonuçlarına ait süre değerleri (Ort±Sd).



Şekil 4.15. Tüm grupların 3. ölçüm sonuçlarına ait süre değerleri (Ort±Sd).

4.2.3. Distal Tepe Latans

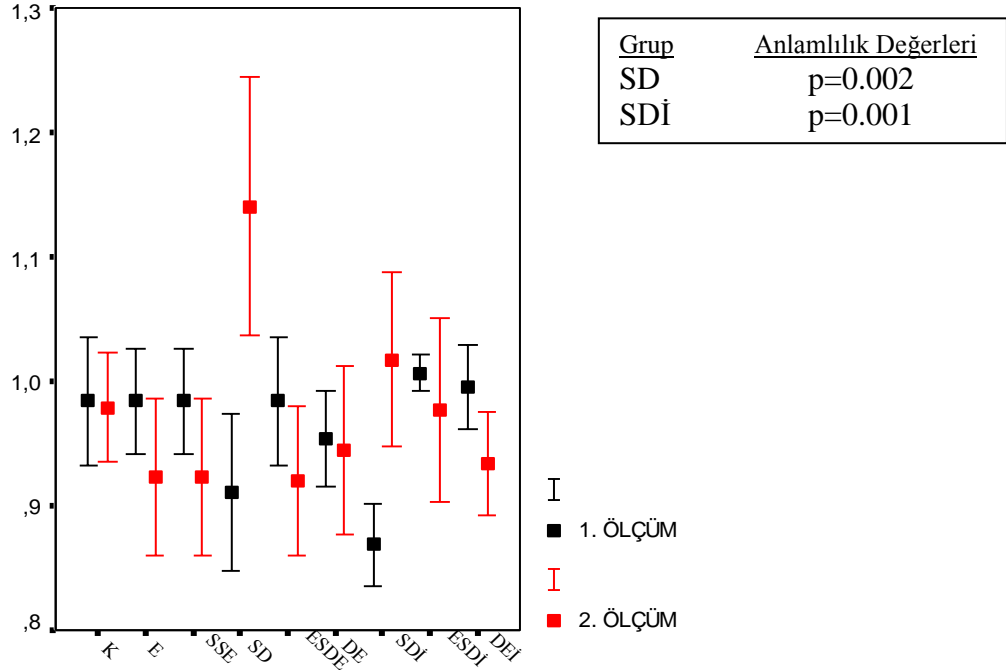
Gruplar arasında fark olup olmaması açısından distal tepe latanstaki değişim incelendiğinde, SDİ ve ESDİ gruplarının dışındaki tüm grupların 1. ölçüm distal tepe latans değerlerinde istatistiksel olarak bir fark görülememiştir ($p=1.000$). SDİ ile ESDİ arasında ise fark bulunmuştur ($p=0.025$), (Tablo 4.3).

Distal tepe latans 2. ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında ise, E ve SSE gruplarının distal tepe latans 2. ölçüm ortalamaları ile SD grubunun distal tepe latans 2. ölçüm ortalamaları arasında anlamlı bir fark vardır ($p=0,013$). SD grubunun distal tepe latans 2. ölçüm ortalamalarında uzama bulunmuştur. (Tablo 4.4, Şekil 4.20).

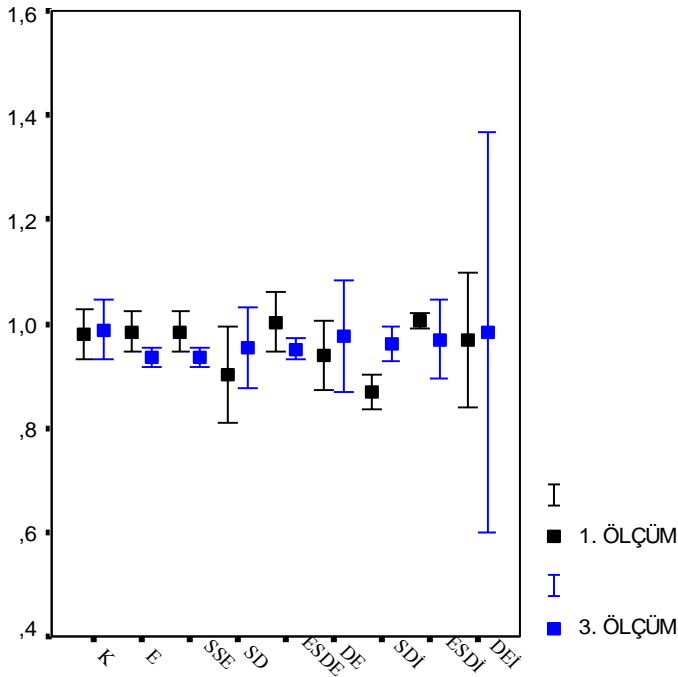
Grupların distal tepe latans 3. ölçüm parametreleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.5, Şekil 4.21).

BKAP parametrelerinden distal tepe latanstaki değişim incelendiğinde, SD ve SDİ gruplarının distal tepe latans 1. ölçüm ortalamaları ile distal tepe latans 2. ölçüm ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık vardır (sırası ile p değerleri 0.002 ve 0,001) 2. ölçüm ortalamalarında uzama görülmüştür (Şekil 4.16).

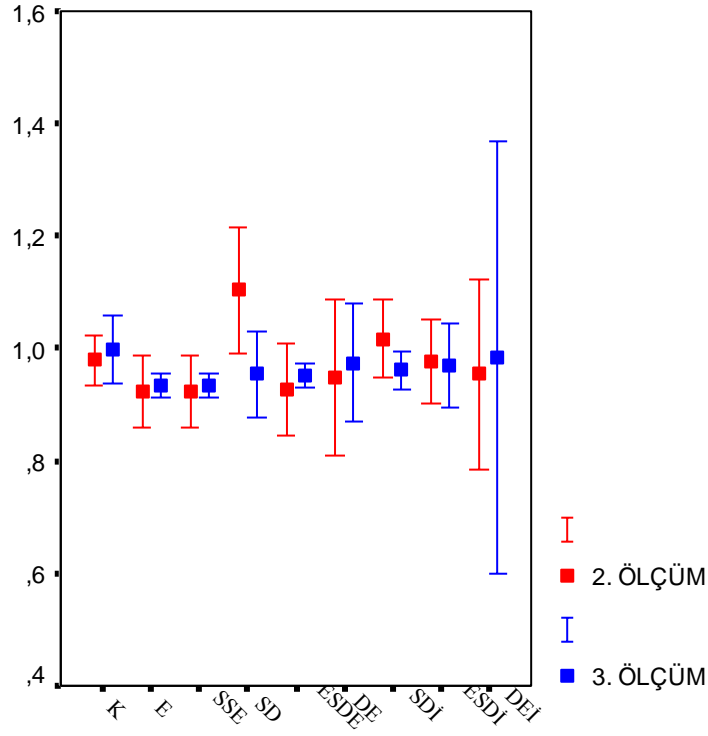
Grupların 1. ile 3. ve 2. ile 3. ölçüm ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 4.17. ve Şekil 4.18.).



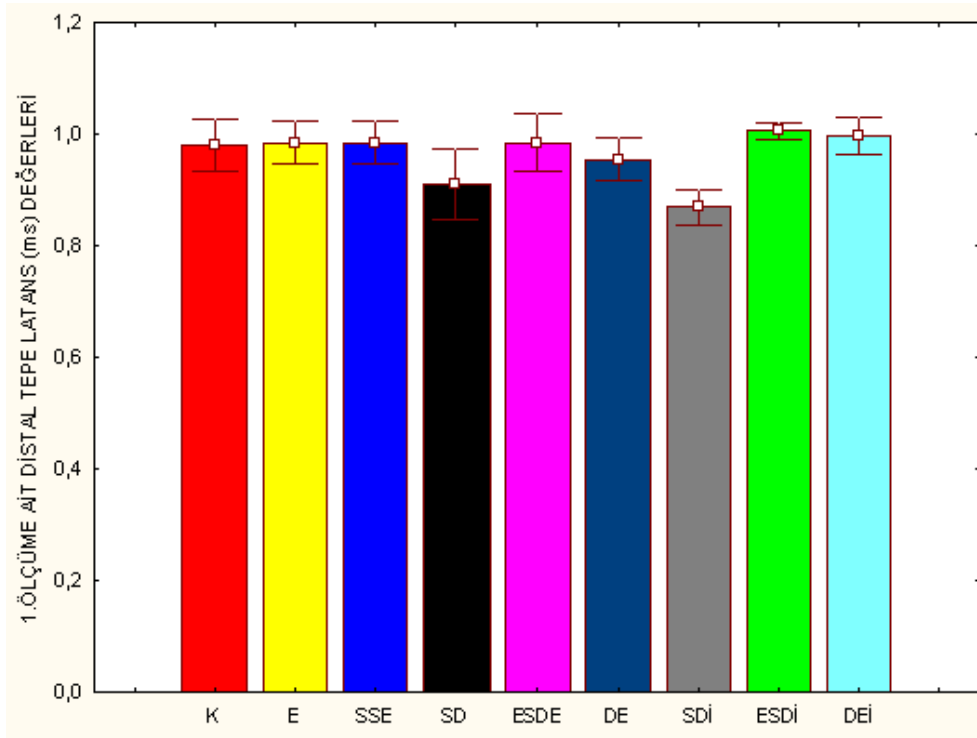
Şekil 4.16. Her bir grubun 1-2 ölçüm dönemleri arasındaki distal tepe latans değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



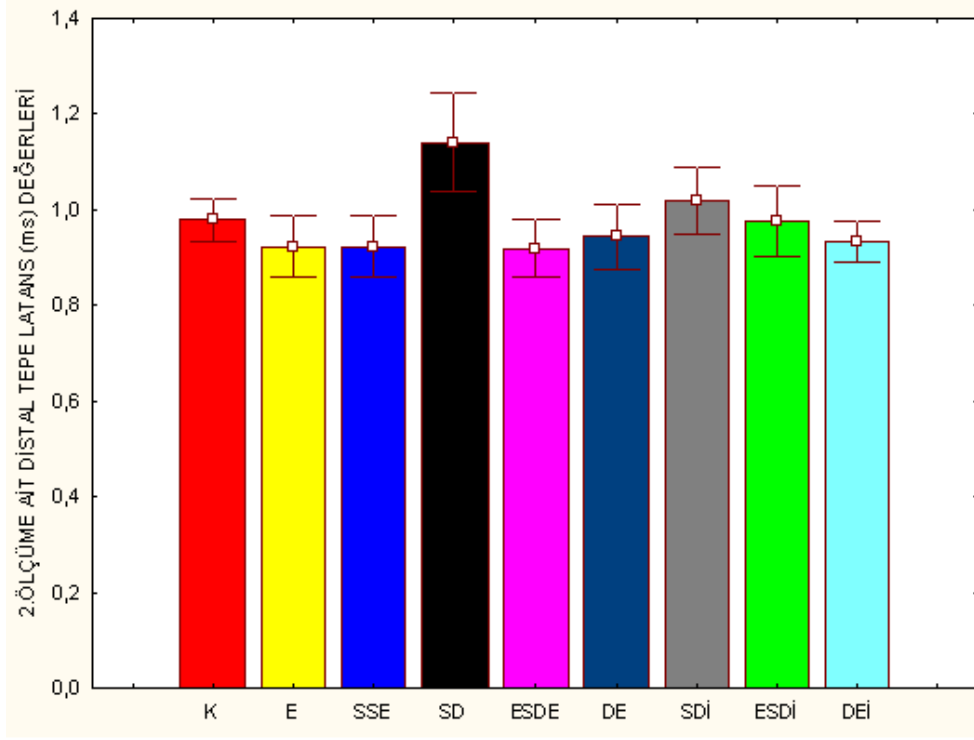
Şekil 4.17 Her bir grubun 1-3. ölçüm dönemleri arasındaki distal tepe latans değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



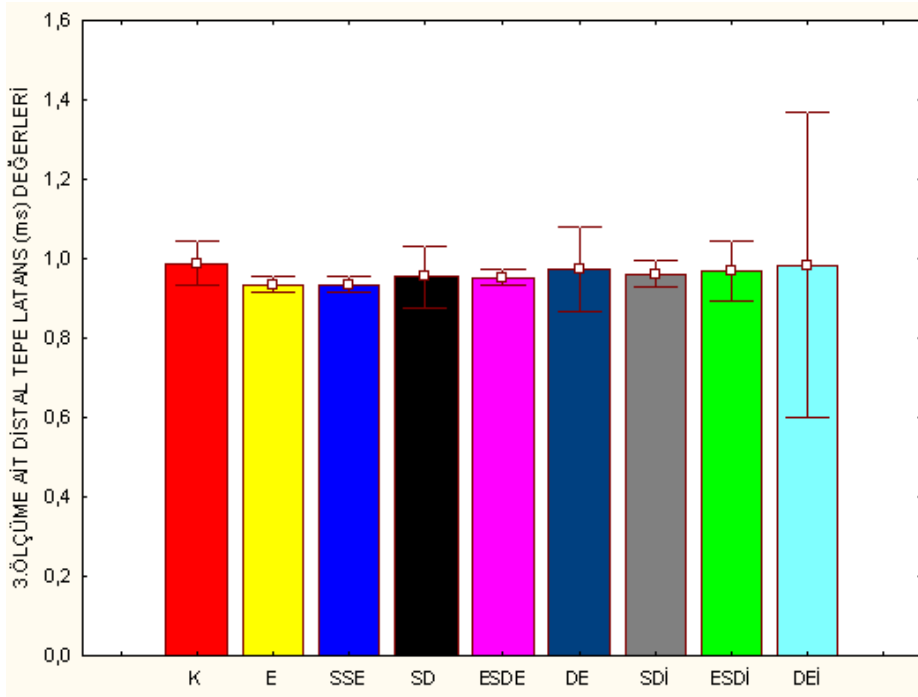
Şekil 4.18 Her bir grubun 2-3 ölçüm dönemleri arasındaki distal tepe latans değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



Şekil 4.19. Tüm grupların 1. ölçüm sonuçlarına ait distal tepe latans değerleri süre (Ort±Sd).



Şekil 4.20. Tüm grupların 2. ölçüm sonuçlarına ait distal tepe latans değerleri süre (Ort±Sd).



Şekil 4.21. Tüm grupların 3. ölçüm sonuçlarına ait distal tepe latans değerleri süre (Ort±Sd).

4.3. Miyelin Kılıf Kalınlıkları

Tablo 4.6, tüm grupların siyatik sinir dokularından elde edilen miyelin kılıf kalınlıklarının ortalama ve standart sapma değerlerini göstermektedir. Şekil 4.22, Şekil 4.23, Şekil 4.24, Şekil 4.25, Şekil 4.26, Şekil 4.27, Şekil 4.28, Şekil 4.29 ve Şekil 4.30'de, kontrol ve deney gruplarından alınan siyatik sinir dokularının ışık mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafları görülmektedir.

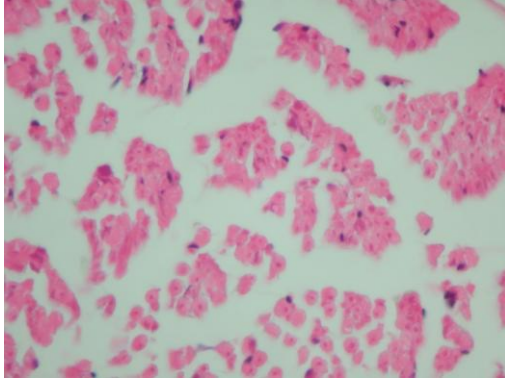
Tablo 4.6. Kontrol ve deney gruplarından yapılan ölçümlerden elde edilen miyelin kılıf kalınlıklarının sırasıyla ortalama (Ort.) ve standart sapma (Sd) değerleri.

Miyelin Kılıf Kalınlıkları (μm)		
GRUP	Ort.	Sd.
K*	3,16	0,09
SD [#]	2,56	0,08
E [#]	3,50	0,09
ESDE [#]	3,17	0,09
DE [#]	2,94	0,18
SDİ [#]	2,66	0,24
ESDİ [#]	2,76	0,13
DEİ [#]	2,51	0,39
SSE [#]	3,50	0,09

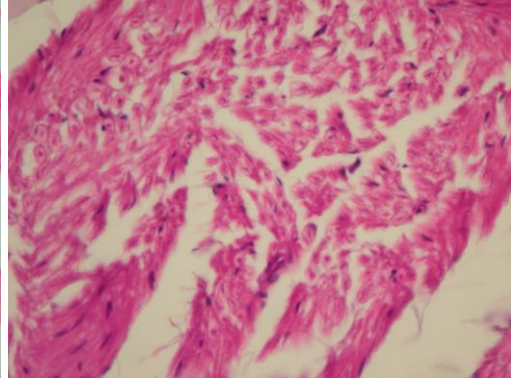
n=10*

n=15[#]

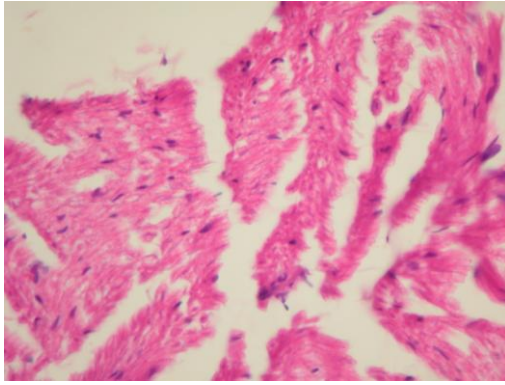
Gruplar arasında fark olup olmaması açısından miyelin kılıf kalınlıklarındaki değişim incelendiğinde, K grubu ile SD, SDİ ve DEİ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (sırası ile p değerleri 0.001, 008 ve 0.001). Bu sonuçlara göre K grubunun miyelin kılıf kalınlıklarının diğer grupların sonuçlarına göre daha büyük olduğu görülmüştür. Yine E ve SSE grupları ile SD, SDİ, DE, DEİ ve ESDİ grupları arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p= 0.001). E ve SSE gruplarının sonuçlarında diğer gruplara oranla anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Ayrıca ESDE grubu ile SD, SDİ ve DEİ grupları arasında istatistiksel olarak fark görülmüştür (sırası ile p değerleri 0.001, 0.006 ve 0.001). Bu fark ESDE grubunda artış yönündedir.



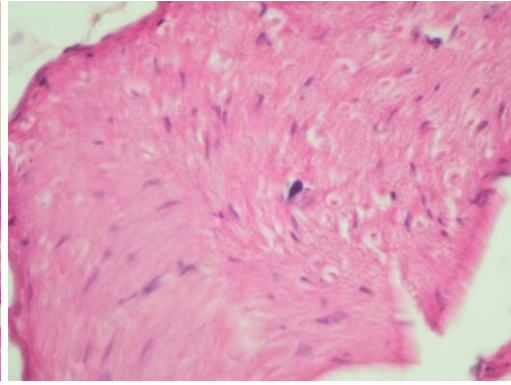
Şekil 4.22. K grubu siyatik sinir dokusu



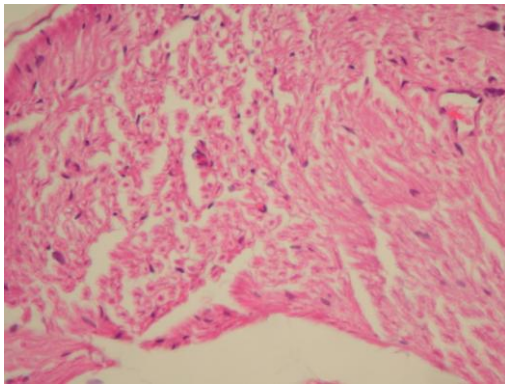
Şekil 4.23. SD grubu siyatik sinir dokusu



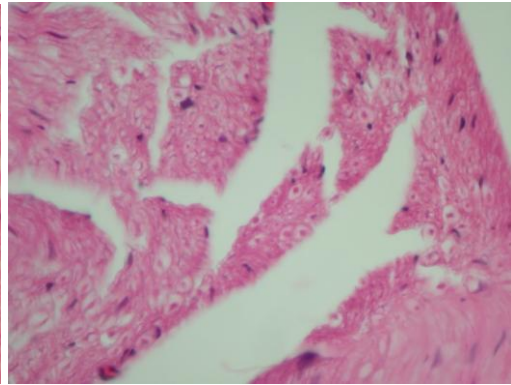
Şekil 4.24. E grubu siyatik sinir dokusu



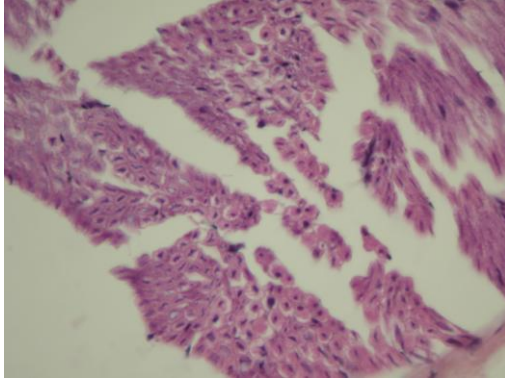
Şekil 4.25. ESDE grubu siyatik sinir dokusu



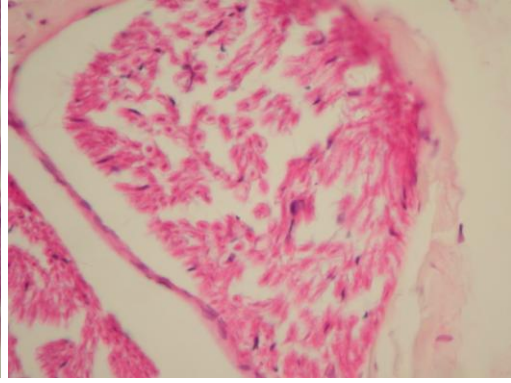
Şekil 4.26. DE grubu siyatik sinir dokusu



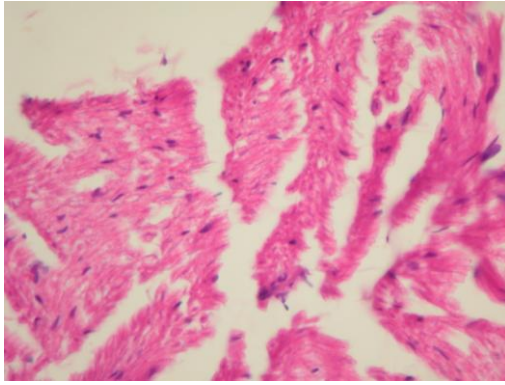
Şekil 4.27. SDİ grubu siyatik sinir dokusu



Şekil 4.28. ESDİ grubu siyatik sinir dokusu



Şekil 4.29. DEİ grubu siyatik sinir dokusu



Şekil 4.30. SSE grubu siyatik sinir dokusu

4.4. Kan Parametreleri

4.4.1. Glukoz

STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra kuyruk venlerinden alınan kandan glukoz değerleri ölçüldü ve kan glukoz düzeyi 200 mmol/dl'nin üzerinde olan sıçanlar deneye alınmıştır. Kan glukoz değerleri, deneyin 1. (1. ölçüm), 3. (2. ölçüm) ve 56. (3. ölçüm) günleri olmak üzere toplam 3 defa ölçülmüştür (Tablo 4.7).

Tüm STZ uygulanan gruplarda glukozun 1. ve 2. ölçüm değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p=0.001$). Bu fark 2. ölçümlerde artış yönünde olmuştur (Şekil 4.31).

Tablo 4.7. Kontrol ve deney gruplarından 3 ölçüm sonucu elde edilen kan glukoz değerlerinin sırasıyla ortalama (Ort.) ve standart sapma (Sd) değerleri.

GRUP	Kan Glukoz Düzeyi (mmol/dl)					
	1. Ölçüm (1.Gün)		2. Ölçüm (3.Gün)		3. Ölçüm (56.Gün)	
	Ort.	Sd.	Ort.	Sd.	Ort.	Sd.
K*	115	7	-	-	131	9
SD [#]	116	20	435	43	555	96
E [#]	105	23	-	-	133	13
ESDE [#]	132	25	363	118	526	261
DE [#]	113	17	369	43	124	72
SDİ [#]	121	10	362	42	595	59
ESDİ [#]	121	11	386	52	704	90
DEİ [#]	123	3	474	42	577	32
SSE [#]	105	23	-	-	133	13

n=10*

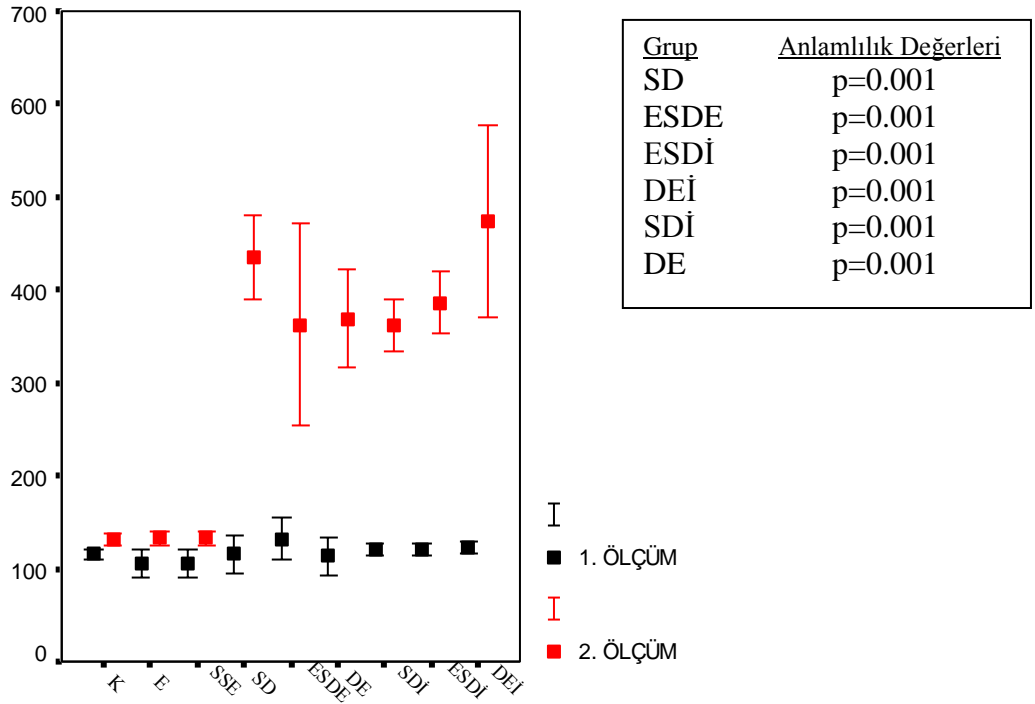
n=15[#]

Gruplar arasında fark olup olmaması açısından kan glukoz değerlerindeki değişim incelendiğinde, tüm grupların 1. ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Aynı şekilde 2. ölçüm sonuçları arasında da istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

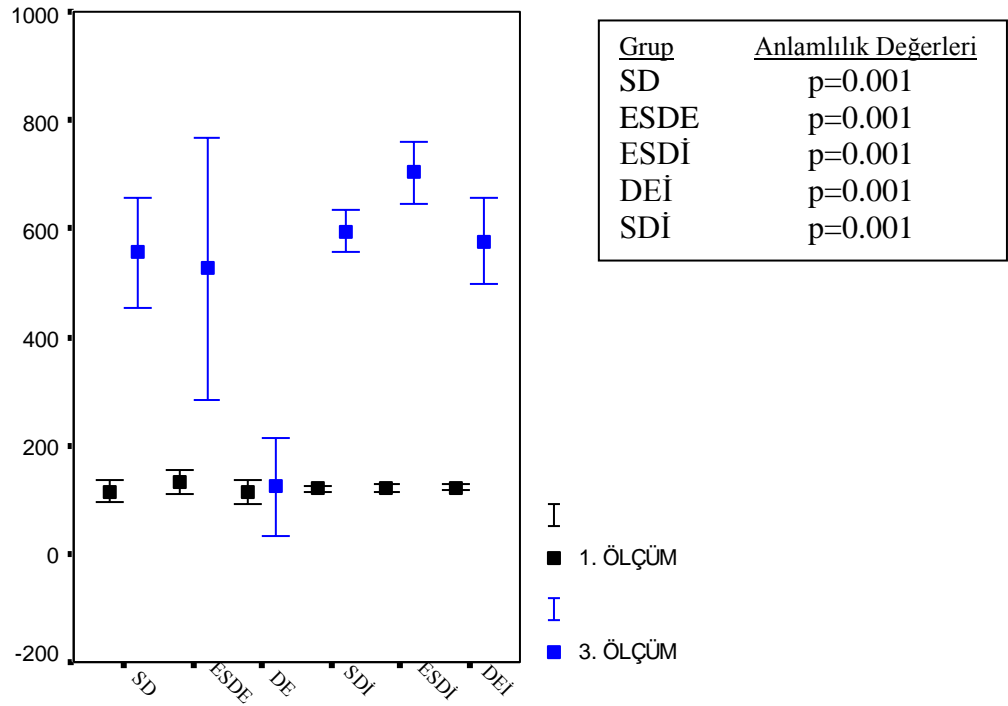
DE grubu 3. ölçüm sonuçları ile SD, ESDE, ESDİ, DEİ ve SDİ grupları 3. ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p=0.001). DE grubunun kan glukoz değerleri sözü edilen gruplara göre düşük bulunmuştur. Yine ESDE grubu 3. ölçüm ile ESDİ grubu 3. ölçüm değerleri arasında fark olduğu görülmüştür (p=0.044). ESDE grubu kan glukoz değerleri daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.7).

Grupların 1. ve 3. ölçümleri karşılaştırıldığında ise DE grubunun dışında (p=1.000) diğer STZ uygulanan tüm grupların ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (p=0.001), (Şekil 4. 32).

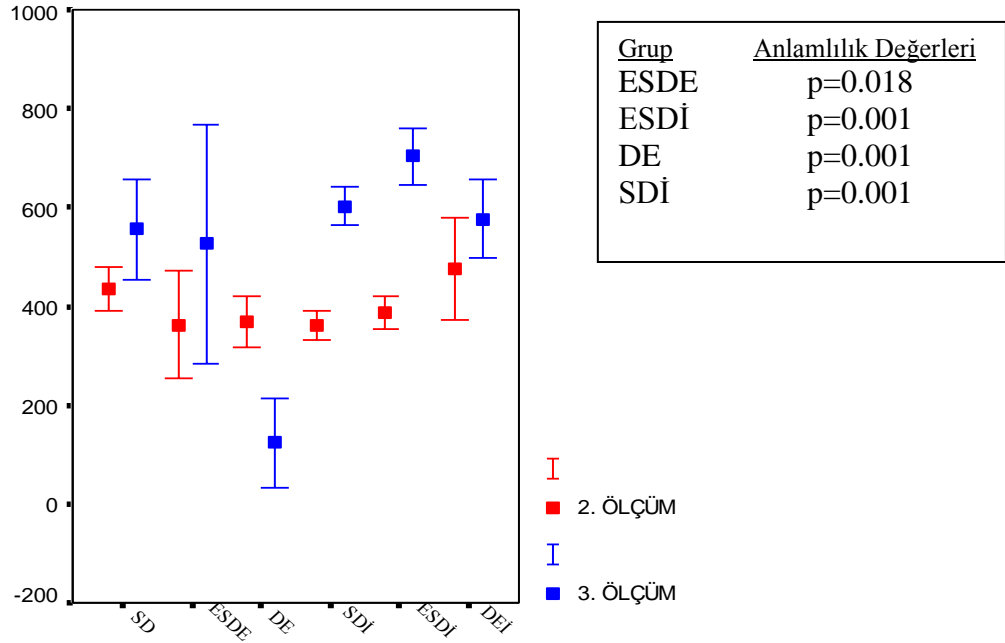
Grupların 2. ve 3. ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında ise (Şekil 4.33), SDİ, ve ESDİ gruplarının ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.001). Aynı şekilde ESDE grubunun da 2. ve 3. ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmuştur (p=0.018). Bu gruplarda 3. ölçümlerde kan glukoz değerlerinde artış bulunmuştur. DE grubunun 2. ve 3. ölçüm sonuçları arasında da fark bulunmuştur. Fakat diğer grupların aksine DE grubunda 3. ölçüm değerlerinde düşüş kaydedilmiştir (p=0.001).



Şekil 4.31 Her bir grubun 1.-2. ölçüm dönemleri arasındaki glukoz değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



Şekil 4.32 Streptozotosin uygulanan her bir grubun 2.-3. ölçüm dönemleri arasındaki glukoz değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.



Şekil 4.33 Streptozotosin uygulanan her bir grubun 2.-3. ölçüm dönemleri arasındaki glukoz değişimlerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.

4.4.2. Diğer kan parametreleri

Tablo 4.8. kontrol ve deney gruplarından deney sonunda alınan kanlardan ölçülen laktat, RBC, WBC, Hb ve Hct değerlerinin sırasıyla ortalama ve standart sapma değerlerini göstermektedir.

Tablo 4.8. Kontrol ve deney gruplarından deney sonunda alınan kanlardan ölçülen laktat, RBC, WBC, Hb ve Hct değerlerinin sırasıyla ortalama (Ort.) ve standart sapma (Sd) değerleri.

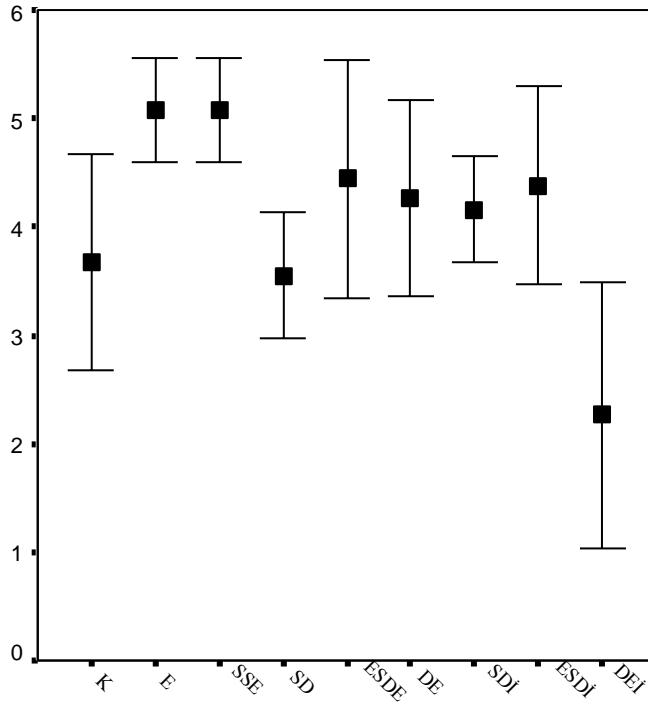
GRUP	Kan Parametreleri									
	Laktat (mg/dl)		RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)		WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		Hb (g/dl)		Hct (%)	
	ORT.	Sd.	ORT.	Sd.	ORT.	Sd.	ORT.	Sd.	ORT.	Sd.
K*	3,67	1,40	9,10	0,28	4,42	1,12	15,12	0,49	44,71	1,57
SD [#]	3,55	0,55	5,17	2,53	6,11	3,70	8,61	4,42	27,48	12,81
E [#]	5,08	0,76	8,57	1,27	3,52	1,19	12,79	0,85	44,97	4,70
ESDE [#]	4,44	1,19	9,15	0,47	5,19	2,45	13,97	0,87	45,56	2,68
DE [#]	4,26	0,73	7,73	1,14	5,49	1,47	12,45	1,41	37,83	4,11
SDİ [#]	4,16	0,77	8,41	0,33	2,97	0,91	14,11	0,39	43,20	1,42
ESDİ [#]	4,38	1,44	7,94	0,40	3,70	1,53	13,63	0,35	44,44	1,31
DEİ [#]	2,26	0,50	8,03	0,39	4,46	1,49	13,63	0,75	43,63	2,06
SSE [#]	5,08	0,76	8,57	1,27	3,52	1,19	12,79	0,85	44,97	4,70

n=10*

n=15[#]

4.4.2.1. Laktat

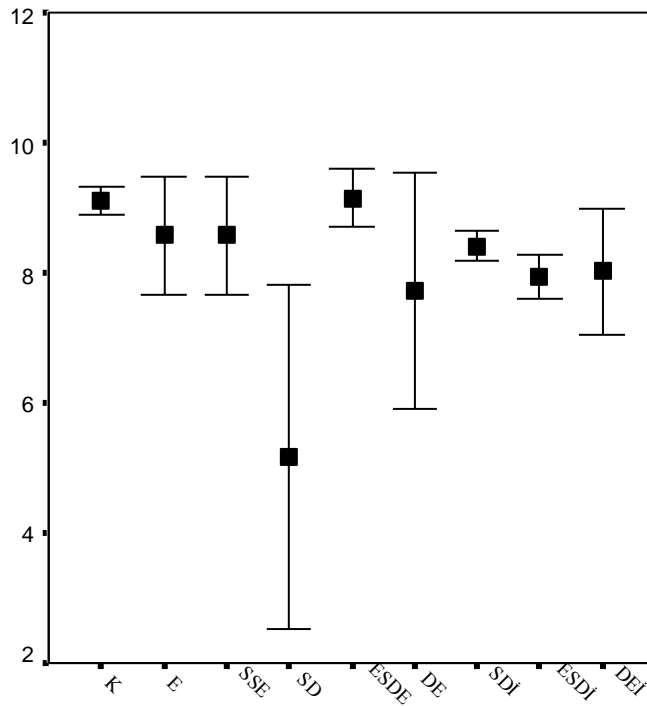
Laktat yönünden gruplar karşılaştırıldığında (Tablo 4.8), DEİ grubu ile E, SSE ve ESDİ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.002$). E, SSE ve ESDİ gruplarının laktat düzeyinin DEİ grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda K grubu ile E ve SSE grupları arasında da istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p=0.046$). E ve SSE gruplarının laktat düzeyleri K grubuna göre yüksek bulunmuştur. Diğer gruplarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=1.000$), (Şekil 4.34).



Şekil 4.34 Kontrol ve deney gruplarının ortalama laktat düzeylerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.

4.4.2.2. Eritrosit (RBC)

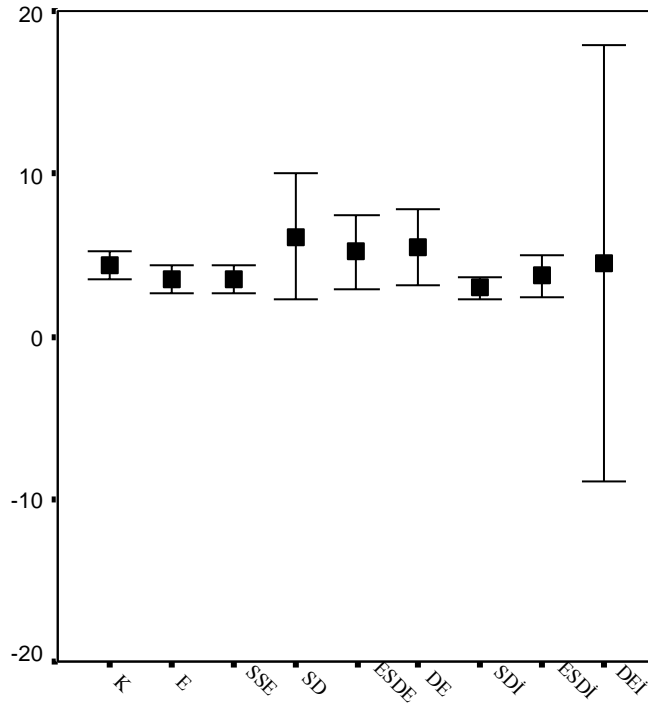
RBC yönünden gruplar karşılaştırıldığında, SD grubunun RBC değerleri diğer gruplara göre düşük olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.35). SD grubu ile K, E, SSE, ESDE, SDİ, ve ESDİ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.001$). Yine SD grubu ile DE ve DEİ grupları arasında anlamlı bir fark vardır (p değerleri sırası ile 0.016 ve 0.014).



Şekil 4.35 Kontrol ve deney gruplarının ortalama eritrosit düzeylerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.

4.4.2.3. Lökosit (WBC)

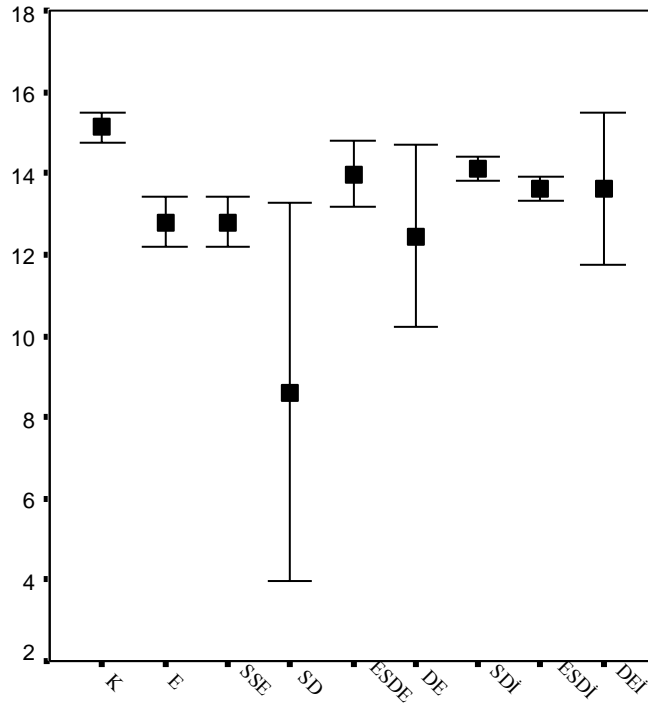
WBC yönünden gruplar karşılaştırıldığında SD grubu ile SDİ grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p=0.024$), (Şekil 4.36).



Şekil 4.36 Kontrol ve deney gruplarının ortalama lökosit düzeylerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.

4.4.2.4. Hemoglobin (Hb)

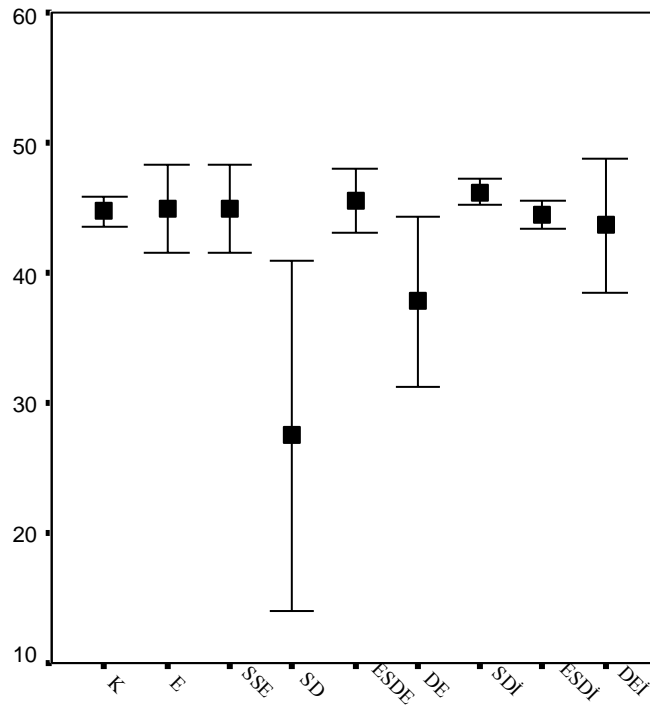
Hb yönünden gruplar karşılaştırıldığında, SD grubunun Hb değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 4.37). SD grubu ile K, E, SSE, ESDE, ESDİ ve DEİ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.001$). Yine SD grubu ile DE grubu arasında da anlamlı bir fark vardır ($p=0.005$).



Şekil 4.37 Kontrol ve deney gruplarının ortalama hemoglobin düzeylerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.

4.4.2.5. Hematokrit (Hct)

Hct yönünden gruplar karşılaştırıldığında ise SD grubu ile K, E, SSE, ESDE, ESDİ, SDİ ve DEİ grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p=0.001$). SD grubunun Hct sonuçları diğer gruplara göre düşük bulunmuştur. Yine SD grubu ile DE grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.041$), (Şekil 4.38).



Şekil 4.38 Kontrol ve deney gruplarının ortalama hematokrit düzeylerine ait ortalama ve %95 ihtimalli güven sınırları.

5.TARTIŞMA

Klinik ve deneysel çalışmalar diyabetik n6ropatinin ana nedeninin y6ksek glukoz d6zeyleri olduğunu g6stermektedir. Yapılan alışmalar, kan şekerinin kontrol altında tutulmasının, n6ropati gelişme olasılığını azaltabildiğini g6stermiştir (3). Egzersiz kan glukoz d6zeyini d6şurmektedir (1,2,3,10,11). Dolayısıyla egzersiz yaptırılmasının n6ropati oluşumunu engelleyebileceği veya azaltabileceği beklenebilir.

Diyabetik n6ropatinin farmakolojik ajanlarla tedavisi esnasında bir çok yan etkisinin de ortaya çıkması (3,7,31) egzersizin 6nemini ortaya koymaktadır.

Bu nedenle araştırmamızda diyabet 6ncesi ve diyabet oluşturulduktan sonra yaptırılan uzun s6reli aerobik y6zme egzersizinin, n6ropati oluşumunu engelleyici etkisinin, gastroknemius kasından kaydedilen BKAP parametrelerindeki (genlik, s6re ve distal tepe latans) değişikliklerle ve histolojik olarak incelenmesi d6ř6n6lm6řt6r. Ayrıca, ins6linin sedanter diyabetli ve egzersiz yaptırılan diyabetli gruba etkileri de incelenmiştir. Aynı zamanda egzersizin glukoz, laktat, hematokrit, hemoglobin ve l6kosit d6zeyleri 6zerine etkilerinin de araştırılması planlanmıştır.

5.1. Egzersiz ve Diyabetin Sıçanların V6cut Ağırlıklarına Etkisi

Diabetes mellitusta, organizmada glukoz ihtiyacının karşılanabilmesi için, proteinin glukozla d6n6ř6m6 artar. Ins6lin aktivitesinin azalmasıyla, protein sentezi bozulur ve aminoasitler, glukoneogeneze y6nelir. Protein eksikliği oluşması sonucu kilo kaybı ortaya çıkar (3). Bu da diyabet esnasında v6cudun katabolik etki altında olduğunu g6stermektedir. Diyabet esnasında v6cutta kilo kaybının olduğunu g6steren bir çok çalışma mevcuttur (20,32,33,34,35). Çalışmamızda da DE grubu dışındaki t6m gruplarda diyabet oluşturulduktan sonra kilo kaybı g6zlenmiştir.

Ancak Oliveira ve ark. (33), alloksan ile diyabet oluşturarak yapmış oldukları bir çalışmada, egzersiz yaptırılan diyabetli grup ile sedanter diyabetli grup arasında v6cut ağırlıklarının değişimi bakımından bir fark bulamamışlardır. alışmalarında, her iki grupta da ağırlık artışının devam ettiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılarla

bizim verilerimiz arasındaki uyumsuzluk, belirtilen çalışmadaki kullanılan sıçanların yaşları (1 aylık) ile çalışmamızdaki sıçanların yaşları (3 aylık) arasındaki farklılık yada Oliveira ve arkadaşlarının diyabeti alloksan ile oluşturmaları gibi değişkenlerle açıklanabilir.

Çalışmamızda egzersizle insülinin birlikte uygulandığı gruplarda kilo kaybı daha fazla olmuştur. Sonuçlarımız Wegner ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur. Wegner ve ark. (34) yapmış oldukları çalışmada, egzersiz ve insülinin birlikte uygulandığı gruptaki kilo kaybının salt insülin uygulanan gruba göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Egzersizle insülinin beraber uygulandığı gruplarda kilo kaybının beklenenin aksine daha da fazla olması egzersizle insülinin birlikte bir tedavi yöntemi olarak kullanılamayacağı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda DE grubunda 28. günde yani diyabetin kısa döneminde kilo artışı olurken 56. günde yani diyabetin uzun döneminde kilo kaybı görülmektedir. Sonuçlarımız Goodyear ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur. Goodyear ve ark. (35), STZ ile diyabet oluşturdıkları sıçanlarda egzersizle beraber 3 hafta süresince kilo artışı olduğunu fakat 3. haftadan sonra kilo kaybı gözlediklerini bildirmişlerdir. Bu durum egzersizin diyabette, kısa dönemde anabolik etki gösterirken, uzun dönemde vücudun katabolik sürece girmesini engelleyemediği şeklinde düşünülebilir.

ESDE ve ESDİ grubunda deneyin başlangıcından 28. güne kadar diyabet oluşturulmadığından dolayı kilo artışı beklenmiştir. Gerçekten de ESDE grubunda sonuç beklendiği gibi çıkmıştır. Fakat ESDİ grubunda ise diyabet olmamasına karşın kilo kaybı gözlenmiştir. Bu durum açıklanamamıştır.

5.2. Egzersiz ve Diyabetin Sıçanların BKAP Parametrelerine Etkisi

5.2.1. Genlik

Diyabetik nöropatide temel patolojik değişiklik aksonal dejenerasyondur (24). Geleneksel klinik elektrofizyolojik çalışmalar aksonal dejenerasyon sonucu genlikte azalma olduğunu göstermiştir (36). Carrington ve ark. (37) diyabetik sıçanların genlik değerlerinde düşme olduğunu bildirmişlerdir. Bianchi ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, 8. hafta sonunda diyabetik grubun tepeden tepeye genlik

değerlerinde %30 oranında düşme olduğunu kaydetmişlerdir (22). Çalışmamızda SD grubunun genlik değerlerinde azalma bulunması aksonal dejenerasyon olduğunu göstermiştir. Sonuçlarımız Carrington ve ark. ve Bianchi ve ark.'nın sonuçları ile uyum göstermektedir.

Çalışmamızda insülin uygulanan tüm diyabetli gruplarda genlikte düşme olmuştur. Bu sonuç insülinin diyabetik nöropati oluşumunu engelleyemediği şeklinde yorumlanabilir. Nitekim Caravati ve ark. (3) insülin ile tedavi başlamasından sonra duyuşsal nöropatinin arttığını bildirmişlerdir. Sonuçlarımız Caravati ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda insülin verilmeyen ve sadece egzersiz uygulanan diyabetli grupların (DE ve ESDE) genlik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemiştir. Bu nedenle sadece egzersiz tedavisinin diyabetik nöropatiyi engellemede etkili olabileceği sonucu çıkarılabilir. Yapılan literatür taramasında, egzersizin diyabetik nöropatide genlik üzerine etkilerini inceleyen çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle, sonuçlarımızın karşılaştırma olanağı bulunamamıştır.

5.2.2. Süre

Diyabetik nöropatide sürede uzama olması, açık Na⁺ kanalları sayısında azalma olduğunu ve Na⁺ kanallarının açılma-kapanma kinetiklerinin yavaşlamış olduğunu düşündürmektedir (38). Çalışmamızda ise SD grubunda sürede uzama olmasına karşın, bu uzama istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

E ve SSE gruplarında ise 2. ölçümlerde kısalma olmuştur. Bu gruplarda sürede kısalma olması, egzersizin, Na⁺ kanallarının açılma-kapanma kinetiklerini artırmış olduğunu düşündürmektedir.

5.2.3. Distal Tepe Latans

STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, diyabetin başlangıcından iki hafta sonra motor sinir ileti değerlerinde bir yavaşlama geliştiği ve aylarca devam ettiği bildirilmiştir (8,9).

Diyabetik nöropatide segmentel miyelin kaybı sinir iletim hızında yavaşlamanın ana faktörüdür (6). Sayers ve arkadaşları (39) yapmış oldukları çalışmada, kontrol grubunun motor sinir iletim hızını 53.9 m/s bulurken, diyabetik grubun iletim hızını 38.1 m/s bulmuşlardır.. Carrington ve arkadaşları (37) diyabetik sıçanlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, diyabetik sıçanların motor sinir iletim hızlarında, kontrol grubuna göre kayda değer bir şekilde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Carrington ve arkadaşları, kontrol grubunun motor sinir iletim hızını 57.6 m/s bulurken, diyabetik grubun iletim hızını 45.3 m/s bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Ferreira ve arkadaşları (40) 60 mg/kg STZ enjekte ederek oluşturdukları diyabetin, sıçanların motor sinir iletim hızlarında düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada motor sinir iletim hızı ile ilgili bilgi elde edemedik. Çünkü iletim hızı hesaplamasında kullanılan 2 latans farkının sıçan gastrocnemius kasından ölçüm yaparken mesafenin kısa olması nedeni ile ölçemedik. Bu nedenle çalışmamızda sinir lifi miyelin kaybının distal tepe latans değerlerinin ölçülmesi ile belirlenmesi düşünülmüştür. Çünkü distal tepe latans'daki uzama motor sinir iletim hızı ile ters orantılıdır.

Çalışmamızda SD grubun distal tepe latans değerlerinde uzama görülmüştür. Sonuçlarımız Sayers ve arkadaşlarının (39) ve Carrington ve arkadaşlarının (37) sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Aynı şekilde egzersiz yaptırılan tüm grupların distal tepe latans 2 ölçümlerinde, egzersiz yaptırılmayan grupların 2. ölçümlerine göre kısalma olmuştur. Bu durum egzersiz yaptırılan grupların iletim hızında artış olduğu anlamına gelmektedir. Bulgularımız, egzersizin ister diyabet öncesi, isterse diyabet sonrası olsun, miyelin kaybını önlediğini göstermiştir.

SDI grubunun distal tepe latans 1 ölçümü 0.87 ms iken, 2. ölçümü 1.02 ms olduğu yani bir uzama olduğu görülmüştür. Bu durum insülin tedavisinin miyelin kaybını önleyemediğini dolayısı ile nöropati oluşumunun önlemede yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

5.3. Egzersiz ve Diyabetin Sıçanların Miyelin Kılıf Kalınlıklarına Etkisi

Çalışmamızda SD grubunun miyelin kılıf kalınlıkları, K grubuna göre düşük bulunmuştur. Bulgularımız ışığında SD grubunda miyelin hasarı olduğu söylenebilir.

Wattling ve arkadaşları (41) deneysel diyabetik nöropatide miyelindeki azalmadan başlıca schwann hücre lezyonlarının sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum çalışmamızdaki miyelin kılıf kalınlığındaki azalmanın nedenini ortaya koymaktadır. Aynı şekilde SDİ grubunda da miyelin kılıf kalınlıklarında azalma görülmüştür. Bulgularımız insülin tedavisinin miyelin hasarını önleyemediği, dolayısıyla nöropati oluşumunu engelleyemediği sonucu ile ilişkilendirilebilir.

DEİ grubunda K grubuna göre miyelin kılıf kalınlıklarında azalma görülmesi, egzersizle beraber insülin takviyesinin nöropati oluşumunu engellemede etkili olmadığı şeklinde düşünülebilir. Yapılan literatür taramasında, egzersiz ile insülinin, miyelin kılıf kalınlığı üzerine etkilerini inceleyen çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle sonuçlarımızı karşılaştırma olanağı bulunamamıştır.

Çalışmamızda özellikle E ve SSE gruplarında miyelin kılıf kalınlıkları yönünden artış gözlenmiştir. Bu durumdan egzersizin miyelin kılıf rejenerasyonunu artırdığı sonucu çıkarılabilir. Fakat Key ve arkadaşları (42) yapmış oldukları bir çalışmada egzersizin miyelin kılıf kalınlığı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Key ve arkadaşlarının (42) verileri ile bizim verilerimiz arasındaki uyumsuzluk, belirtilen çalışmadaki kullanılan egzersiz süresinin 13 hafta gibi çok uzun bir dönem olması ile açıklanabilir. Diyabetin uzun süreli olması, egzersizin miyelin kılıf kalınlığını korumada yetersiz kalmasına neden olmuştur.

5.4. Egzersiz ve Diyabetin Sıçan Kan Parametreleri Düzeyine Etkisi

STZ'nin pankreatik β hücrelerine zarar veren bir ajan olduğu ve bu ajanın infüzyonundan 7-10 saat sonra pankreas hücrelerinde lezyon başladığı bilinmektedir(2).

Çalışmamızda streptozotosin enjeksiyonundan 48 saat sonra kan glukoz değerlerinin kontrol grubundaki sıçanlardan yüksek bulunması, bu ajanın pankreas hücrelerinde yaptığı harabiyetin bir sonucudur. Diyabetik hayvanlarda kan glukoz düzeyinin yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (43,44,45,46). SD grubunda kan glukoz düzeyinin yüksek çıkması literatürle uyum göstermektedir. Fakat çalışmamızla literatürdeki çalışmalar karşılaştırıldığı zaman, diyabetik gruptaki

glukoz değerlerinin düşük STZ (45 mg/kg) enjeksiyonumuza rağmen, literatürdeki değerlere göre (274 mmol/dl), oldukça yüksek (555 mmol/dl) olduğu görölmektedir.

Glukoz iskelet kasının egzersiz sırasındaki en önemli enerji kaynaklarından bir tanesidir. Egzersiz esnasında, GLUT4 reseptörlerinin plazma membranına taşınması yoluyla, iskelet kasında glukoz transportunu arttırdığı gösterilmiştir (47,48). Egzersizin bir diğer etkisi de insülinin hücre zarı üzerindeki etkisini artırmasıdır (2).

Özellikle salt egzersiz uygulanan diyabetli grupların (DE, ESDE) kan glukoz değerlerinin SD grubuna göre düşük çıkması egzersiz esnasında GLUT4 proteinlerinin etkisinin artmış olduğu ve egzersizin insülinin hücre zarı üzerindeki etkisini arttırdığı ile açıklanabilir. Nitekim deneyin başında günlük 1 U verilen insülin, SDİ grubunda bir sorun yaratmazken, DEİ grubunu yani aynı zamanda egzersiz uygulanan grubu hipoglisemiye sokmuştur. Bu nedenle tüm gruplara 0.75 U günlük insülin verilmeye başlanmıştır.

Diyabetin 56. gününde, özellikle insülin uygulanan grupların (ESDİ, DEİ ve SDİ), kan glukoz değerlerinin SD grubuna göre yüksek çıkması, diyabetin geç dönemlerinde insülinin glukozun hücre içerisine alımında etkisiz kaldığı şeklinde düşünülebilir. Ya da SD grubunda aşırı insülin noksanlığı sonucu, glukozun hücre içerisine alınmasında bilinmeyen başka mekanizmaların devreye girdiğini düşündürebilir

Çalışmamızda SDİ grubunun glukoz değerleri, insülin tedavisine rağmen 595 mg/dl bulunmuştur. Glukoz düzeyi oldukça yüksek olup, insülin tedavisine rağmen düşürülemediği. Bulgularımız Zhou ve arkadaşlarının (49) bulgularıyla uyumaktadır. Zhou ve arkadaşları (49) 40 mg/kg STZ verdikleri ratlara günlük 0.50 U insülin vermelerine rağmen glukoz değerleri insülin vermedikleri grupla benzer çıkmıştır. Huang TJ ve arkadaşları (46), günlük 1 U verdikleri diyabetik sıçanların glukoz değerlerinin salt diyabetik gruptan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum insülin tedavisinin kan glukoz değerlerini istenildiği oranda düşüremediğini göstermektedir.

DE grubunun glukoz düzeyinin, diyabetin 28. gününde yüksek çıkarken, 56. gününde K grubunun değerlerine inmesi, egzersizin, aşırı insülin noksanlığında

glukozun hücre içerisine alımında bilinmeyen başka mekanizmaları devreye soktuğunu düşündürmektedir.

Sonuçlarımıza bakıldığında ESDİ grubunun glukoz değerlerinin (704 mmol/dl) SD grubundan (555 mmol/dl) fazla çıkmış olduğu görülmektedir. Bu durum insülinle tedavi edilmeyen SD grubunda kan glukoz düzeyini düşürmek için bilinmeyen başka mekanizmaların devreye girdiğini düşündürmektedir. ESDİ grubunda ise insülin tedavisinin aynı mekanizmaların ortaya çıkmasını önlediğini düşündürmektedir.

Diyabetin oluşturulmasından 48 saat sonra (2. ölçüm) kan glukoz değerleri ölçüldüğünde, önceden egzersiz uygulanan grupların (ESDE, ESDİ) glukoz değerlerinin, SD grubundan daha düşük çıkması, diyabet öncesinde yapılan egzersizin, pankreatik β hücrelerini koruduğu, dolayısıyla kan glukozunun daha fazla artmasını önlediği şeklinde düşünülebilir. Nitekim Coşkun ve arkadaşlarının (10) yapmış oldukları bir çalışmada, önceden yaptırılan egzersizin STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda pankreatik β hücrelerini koruduğunu bildirmişlerdir. Coşkun ve arkadaşlarının sonuçları çalışmamızı destekler niteliktedir.

Laktat, anaerobik metabolizma esnasında glukozun glikolitik yoldan parçalanması sonucu meydana gelir. Anaerobik proseslerin işe girmesi oranında kanda laktat da artar. Bu nedenle laktat düzeyi anaerobik metabolizmanın bir göstergesidir.

Çalışmamızda, egzersiz sonrası tüm grupların laktat değerleri ile kontrol grubunun değerlerinin arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Bu durum egzersiz yapan grupların aerobik egzersiz yaptığını ortaya çıkarmaktadır. Nitekim Gobatto ve ark. (50) maximal laktat kararlılık durumunu 5.5 mmol/l olarak bildirmişlerdir. Voltarelli ve ark. (51) ise 7.17 mmol/l olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda en yüksek laktat seviyesi E grubunda çıkmış olmasına rağmen 5.5 mmol/l 'den düşük bir seviyedir. Bu da yaptırdığımız egzersizin aerobik egzersiz olduğunu göstermektedir.

Bireyin kardiyovasküler kondüsyonu düşük ise aynı efor karşısında antrene birine oranla kanda laktik asit artışı daha fazla olur. Nitekim Gobatto ve arkadaşları (50) tarafından yapılan çalışmada, aynı egzersiz şiddetini antrenmanlı ve sedanter

sıçanlara yaptırdığı zaman, sedanter grubun laktat seviyesinin antrenmanlı gruba göre daha fazla yükseldiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda DEİ grubunun laktat değerleri diğer gruplara oranla düşük bulunmuştur. Fakat literatürde DEİ grubunu karşılaştırabileceğimiz herhangi bir çalışmaya ulaşamadığımızdan dolayı, sonuçlarımızı karşılaştırma imkanı bulamadık.

Çalışmamızda DE grubunun laktat değerleri SD grubunun değerlerinden yüksek çıkmıştır. Enoki ve arkadaşları (52) yapmış oldukları bir çalışmada, diyabetli egzersiz grubunun laktat değerlerini sedanter diyabetli grubun değerlerinden düşük bulmuşlardır. Sonuçlarımızla Enoki ve arkadaşlarının sonuçları arasındaki farklılık onların egzersizi 3 hafta bizim ise 8 hafta yapmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda eritrosit, hemoglobin ve hematokrit düzeylerine bakıldığında SD grubunun düzeyleri diğer tüm grupların düzeylerinden düşük olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımız Rajasekaran ve arkadaşlarının (44) sonuçları ile uyum göstermektedir. Rajasekaran ve arkadaşları diyabetli grubun hemoglobin düzeylerinde düşüş olduğunu bildirmişlerdir (44). Çalışmamızda SD grubun hemoglobin değeri 8,61 g/dl olarak bulurken, Rajasekaran ve arkadaşları 10,34 g/dl bulmuşlardır. Fakat Alder ve arkadaşları (29) STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların hemoglobin düzeylerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Grzegorzewska ve Mariak (30), diyabetli ve normal hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, diyabetlilerin eritrosit ve lökosit sayılarının kayda değer şekilde yüksek olduğunu ve ayrıca hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yüksek olduğunu saptamışlardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda aerobik egzersizin, deneysel Tip I diyabet oluşturulmuş sıçanlarda periferik nöropati oluşumu üzerine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla elektrofizyolojik, histolojik ve biyokimyasal yöntemler kullanılmıştır.

Sonuç olarak diyabetin sıçan ağırlıklarını düşürdüğü bulunmuştur. Fakat aerobik egzersiz uygulandığı zaman kilo artışının olduğu görülmüştür. Sadece insülin verilmesi diyabetli sıçanların kilo almasına yardımcı olmamıştır. Egzersiz ve insülin birlikte uygulandığı durumlarda da hayvanlar kilo kaybetmiştir. Diyabet sıçanlarda BKAP parametrelerinden distal tepe latansın uzamasını yol açmıştır. Egzersiz ise distal tepe latansın tekrar kısalmasını sağlamıştır. Sadece insülin distal tepe latansın uzamasına engel olamamıştır. Egzersiz insülinle beraber uygulandığı zaman da distal tepe latansın uzamasına engel olamamıştır. BKAP parametrelerinden genlik ve süre içinde benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır.

İnsülin verilmesi diyabetik nöropati oluşumunu engelleyememiştir. Egzersiz ve insülin beraber uygulandığı zaman yine nöropati oluşumu engellenememiştir. Fakat sadece egzersiz uygulandığı zaman diyabetin erken dönemlerinde periferik nöropati oluşumunu engellemiştir.

Elektrofizyolojik incelemeler, sadece egzersiz uygulanan diyabetli grupların distal tepe latans, genlik ve süre değerlerinin kontrol değerlerine yaklaştığını, histolojik incelemeler ise, sadece egzersiz uygulanan diyabetli grupların miyelin kılıf kalınlıklarında diğer diyabetli tüm gruplara göre iyileşme olduğunu göstermiştir. Biyokimyasal analizlerde ise, sadece egzersiz uygulanan diyabetli grupların glukoz değerlerinin diğer diyabetli grupların glukoz değerlerinden düşük olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada elde edilen elektrofizyolojik, histolojik ve biyokimyasal bulgular, aerobik egzersizin, deneysel tip I diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gelişen nöropatide belirgin bir düzelme sağlayabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. **Gul M, Laaksonen DE, Atalay M, Vider L, Hanninen O.** Effects of endurance training on tissue glutathione homeostasis and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Scand J Med Sci Sports*, **2002**; Jun;12(3):163-70.
2. **Ergen N.**, Aerobik antrenmanın diyabetik sıçan kas karbonhidrat metabolizmasına ve dayanıklılığa etkisi. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana, **2000**.
3. **Yenigün M, Altuntaş Y,** Her yönüyle diabetes mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. **2001**.
4. **Tancrede G, Rousseau-Migneron S, Nadeau A.** Beneficial effects of physical training in rats with a mild streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Diabetes*, **1982 May**;31(5 Pt 1): 406-9.
5. **Goodyear LJ, Kahn BB.** Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med.*, **1998**;49:235-61.
6. **Çömelekoğlu Ü., Özge Ö., Büyükkılıç B.** Diyabetik nöropati ve aksonal iyon kanalları. I. Ulusal diyabetik nöropati sempozyumu kitabı., Mersin., **31 Mayıs- 3 Haziran 2001**; 259-266.
7. **Sarıkaya S.**, Tip I diabetes mellituslu çocuk ve adolesanlarda periferik ve otonom nöropati: L-Karnitin tedavisinin periferik ve otonom sinir fonksiyonları üzerine etkisi. Yandal uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, **2000**.
8. **Greene DA, De Jesus PV JR, Winegrad AI.** Effect of insulin and dietary myoinositol on impaired peripheral motor nerve conduction velocity in acute streptozotocin diabetes. *J.Clin Invest*, **1975**; 55:1326-36.,
9. **Jeffery JG, Palmano KP, Sharma AK, Thomas PK.** Influence of dietary myoinositol on nerve conduction and inositol phospholipids in normal and diabetic rats. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, **1978**; 41:333.
10. **Coşkun Ö., Ocakçı A., Bayraktaroğlu T., Kanter M.** Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Tohoku J. Exp. Med.*, **2004**, 203, 145-154.
11. **Davison GW, George L, Jackson SK, Young IS,** Davies B, Bailey DM, Peters JR, Ashton T. Exercise, free radicals, and lipid peroxidation in type 1 diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med.* **2002 Dec** 1;33(11):1543-51.
12. **Onat T, Emerk K, Sözmen EY.** İnsan biyokimyası. Ankara: Palme yayıncılık. **2002**.

13. **Guyton AC., Hall JE.** Tıbbi fizyoloji., İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. **2001.**
14. **Akgün N,** Egzersiz ve spor fizyolojisi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi. **1994.**
15. **Vardı N., Uçar M., Iraz M., Öztürk F.** Deneysel diyabetin sıçan endokrin pankreasında oluşturduğu morfolojik değişiklikler. T Klin Tıp Bilimleri **2003**,23:27-32.
16. **Pınar R.** Diyabet ve yönetimi. İstanbul: **1998.**
17. **Ganong WF.** Tıbbi fizyoloji., İstanbul: Barış kitabevi, **1999**
18. **Sencer E.** Metabolizma ve beslenme hastalıkları.,İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. **2001.**
19. <http://www.diabservice.com/newpage/pages/turkce/norop.shtml.>)
20. **Köroğlu Ş., Aşçıoğlu M., Küçük A.**Sıçanlarda deneysel diyabetin öğrenmeye etkisi. E.Ü.Journal of Health 52 th Sciences **2004** 13(3) 52-58.
21. **Moralı S.** Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda sinir ileti incelemeleri ile erken nöropati varlığının belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **2002.**
22. **Bianchi R, Buyukakilli B, Brines M, Savino C, Cavaletti G, Oggioni N, Lauria G, Borgna M, Lombardi R, Cimen B, Comelekoglu U, Kanik A, Tataroglu C, Cerami A, Ghezzi P.** Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. **2004 Jan** 20;101(3):823-8.
23. **Patel J., Tomlinson DR.** Nerve conduction impairment in experimental diabetes-proximodistal gradient of severity. Muscle Nerve **1999** 22: 1403–1411.
24. **Aminoff MJ.** Electromyography in clinical practice. 3th edition, United States of America, Churchill Livingstone, **1998.**
25. **Günay M.** Egzersiz fizyolojisi., Ankara: Bağırğan Yayımevi, **1998.**
26. http://www20.uludag.edu.tr/~sportmed/hakan_ders.htm#son
27. **Fox.** Çeviren: **Cerit M.** Beden eğitimi ve sporun fizyolojik temelleri., Ankara: Bağırğan Yayımevi, **1999.**
28. **Malcovati L, Pascutto C, Cazzola M.** Hematologic passport for athletes competing in endurance sports: a feasibility study. Haematologica. **2003 May**; 88(5):570-81.

29. **Alder VA, Yu DY, Su EN.** Comparison of hematologic parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Lions Eye Institute.* **1992. Apr.**; 42(2):170-3.
30. **Grzegorzewska AE, Mariak I.** Parathyroid hormone contributes to variations in blood morphology in diabetic and non diabetic patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* **2001**; 17:5-9.
31. **Kochar DK, Ravat N, Agraval A, Benival R, Kochar SK, Garg P.** Sodiumvalproate for painful diabetic neuropathy: arandomized double-blind placebo-controlled study. *QJ Med* **2004**; 97:33-38.
32. **Cotter MA, Ekberg K, Wahren J, Cameron NE.** Effects of proinsulin C-peptide in experimental diabetic neuropathy: vascular actions and modulation by nitric oxide synthase inhibition.*Diabetes.* **2003 Jul**;52(7):1812-7.
33. **De Oliveira CA, Luciano E, de Mello MA.** The role of exercise on long-term effects of alloxan administered in neonatal rats. *Exp Physiol.* **2005 Jan**; 90(1):79-86.
34. **Wegner JA, Lund DD, Overton JM, Edwards JG, Oda RP, Tipton CM.** Select cardiovascular and metabolic responses of diabetic rats to moderate exercise training.*Med Sci Sports Exerc.* **1987 Oct**;19(5):497-503.
35. **Goodyear, Laurie J, Michael F. Hirshman, Sonja MKnutson, Elizabeth D. Horton, Edward S. Horton.** Effect of exercise training on glucose homeostasis in normal and insulin-deficient diabetic rats.*J Appl Physiol.* **1988 Aug**; 65(2):844-51.
36. **Quasthoff S.** The role of axonal ion conductances in diabetic neuropathy: a review. *Muscle Nerve.* **1998 Oct**; 21(10):1246-55.
37. **Carrington AL, Calcutt NA, Ettlinger CB, Gustafsson T, Tomlinson DR.** Effects of treatment with myo-inositol or its 1,2,6-trisphosphate (PP56) on nerve conduction in streptozotocin-diabetes. *Eur J Pharmacol.* **1993 Jun**; 24;237(2-3):257-63.
38. **Buyukakilli B, Comelekoglu U, Tataroglu C, Kanik A.** Reversible conduction block in isolated frog sciatic nerve by high concentration of bupivacaine. *Pharmacol Res.* **2003 Mar**; 47(3):235-41.
39. **Sayers NM, Beswick LJ, Middlemas A, Calcutt NA, Mizisin AP, Tomlinson DR, Fernyhough P.** Neurotrophin-3 prevents the proximal accumulation of neurofilament proteins in sensory neurons of streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes.* **2003 Sep**;52(9):2372-80.
40. **Ferreira LD, Huey PU, Pulford BE, Ishii DN, Eckel RH.** Sciatic nerve lipoprotein lipase is reduced in streptozotocin-induced diabetes and corrected by insulin. *Endocrinology.* **2002 Apr**; 143(4):1213-7.

41. **Wattig B., Warzok R., Thomas PK.** Experimental diabetic neuropathy. Morphometric studies on the rat N. suralis in short-term streptozotocin-induced diabetes. *Zentralbl Allg Pathol.* **1986**; 131(5):451-8. German.
42. **Key B., Parker AW, Giorgi PP.** Endurance exercise does not modify nerve fibre morphology in the rat soleus nerve. *Brain Res.* **1984 Apr**; 9;297(1):137-44.
43. **Maiti R, Das UK.** Ghosh D. Attenuation of hyperglycemia and hyperlipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats by aqueous extract of seed of *Tamarindus indica*. *Biol Pharm Bull.* **2005 Jul**;28(7):1172-6.
44. **Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S.** Antioxidant effect of Aloe vera gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacol Rep.* **2005 Jan-Feb**;57(1):90-6.
45. **Lino Cde S, Diogenes JP, Pereira BA, Faria RA, Andrade Neto M, Alves RS, de Queiroz MG, de Sousa FC, Viana GS.** Antidiabetic activity of *Bauhinia forficata* extracts in alloxan-diabetic rats. *Biol Pharm Bull.* **2004 Jan**;27(1):125-7.
46. **Huang TJ, Price SA, Chilton L, Calcutt NA, Tomlinson DR, Verkhatsky A, Fernyhough P.** Insulin prevents depolarization of the mitochondrial inner membrane in sensory neurons of type 1 diabetic rats in the presence of sustained hyperglycemia. *Diabetes.* **2003 Aug**; 52(8):2129-36.
47. **Işıldak M., Güven G.S., Gürlek A.** Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi.*, **2004**; 35:96-99.,
48. **Hayashi, Tatsuya, Jørgen F. P. Wojtaszewski, and Laurie J. Goodyear.** Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 273, **1997**; E1039–E1051.
49. **Zhou YS, Gao Y, Guo XH, Li B, Wang S, Chi JM.** Effects of timely insulin treatment on protection of beta cells in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl).* **2004 Oct**; 117(10):1523-9.
50. **Gobatto CA, de Mello MA, Sibuya CY, de Azevedo JR, dos Santos LA, Kokubun E.** Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* **2001 Aug**; 130(1):21-7.
51. **Voltarelli FA, Gobatto CA, de Mello MA.** Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. *Braz J Med Biol Res.* **2002 Nov**;35(11):1389-94.
52. **Enoki T., Yoshida Y., Hatta H., Bonen A.** Exercise training alleviates MCT1 and MCT4 reductions in heart and skeletal muscles of STZ-induced diabetic rats. *J Appl Physiol.* **2003 Jun**;94(6):2433-8.

ÖZGEÇMİŞ

20 Şubat 1972 yılında Malatya’da doğdu. İlkokulu, ortaokulu ve liseyi Mersin’de tamamladı. 1990-1992 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Kayseri Meslek Yüksek Okulu Elektronik Bölümünde ön lisans eğitimini tamamladı. 1993-1997 yılları arasında Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümü’nde lisans eğitimini tamamladı. 1997 yılında Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.