

T1279

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİABETTE KAYDEDİLEN GÖRSEL UYARILMA
POTANSİYELLERİNE EGZERSİZİN ETKİSİ VE
MEKANİZMASININ ARAŞTIRILMASI**

T1279 /1-1

UZMANLIK TEZİ
Dr. Y. GÜL ÖZKAYA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYSEL AĞAR

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 98.02.0103.04 proje
numarası ile desteklenmiştir.

Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir.

ANTALYA, 2001

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1-3
GENEL BİLGİLER	4-50
I) DİABETES MELLİTUS	4-23
II) SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDAN SİSTEM	24-33
III) EGZERSİZ VE OKSİDAN SİSTEM	33-38
IV) DİABET VE EGZERSİZ	39-41
V) GÖRSEL UYARILMA POTANSİYELLERİ	41-46
VI) DİABETTE GÖZLENEN VEP DEĞİŞİKLİKLERİ	46-48
VII) EGZERSİZDE GÖZLENEN VEP DEĞİŞİKLİKLERİ	48-50
GEREÇ VE YÖNTEMLER	51-63
BULGULAR	64-81
TARTIŞMA	82-97
ÖZET	98-99
İNGİLİZCE ÖZET	100-101
KAYNAKLAR	102-120

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus yaşamı tehdit etmesinin yanı sıra, kronik komplikasyonları nedeniyle mortalite ve morbiditeyi arttıran kronik bir hastalıktır. Diabette ortaya çıkan komplikasyonlardan pek çok metabolik, nörotrofik ve vasküler bozukluklar sorumludur. Diabette ortaya çıkan hiperglisemi, non-enzimatik ve enzimatik mekanizmalarla oksidatif strese neden olmaktadır (1). Hipergliseminin süresine ve derecesine bağlı olarak non-enzimatik protein glikozilasyonu, yani AGE (Advanced Glycosylation End Products: İleri Glikozilasyon Son Ürünleri) oluşmaktadır (1,2,3). AGE oluşumu sonucu pek çok proteinin, çeşitli hormon ve sitokinlerin fizyolojik düzeylerinde ve fonksiyonlarında değişiklikler olduğu gözlenmiştir (4). Tüm bu değişiklikler ROS (Reactive Oxygen Species: Reaktif Oksijen Türleri) oluşumunu tetiklemektedir.

Hipergliseminin bir başka etkisi, polyol yolağının aktivasyonudur (5). Polyol yolağında ortaya çıkan değişikliklerin, fosfoinositid turnover'ını değiştirmesi sonucu Na^+/K^+ ATPaz pompa aktivitesinin azaldığı ve esansiyel yağ asidi metabolizmasının bozulduğu bilinmektedir. Bu olaylar sinir ileti hızının azalmasına neden olmaktadır (6,7,8).

Diabette antioksidan savunma sisteminin zayıflaması, yukarıda sözü edilen mekanizmalara ek olarak oksidan sistem/antioksidan sistem dengesini,

oksidan stres lehine bozmaktadır. Son yıllarda yapılan pek çok çalışma, diabetin kronik komplikasyonlarının gelişiminde oksidan hasar mekanizmalarının rolünü önemle vurgulamaktadır (9,10,11).

Hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan vasküler komplikasyonlardan, endotele bağımlı gevşemenin azalması, düz kas kontraksiyonunun değişmesi ve trombosit agregasyonunun artması sorumlu tutulmaktadır (4,8). Öte yandan diabete bağlı olarak ortaya çıkan nörolojik komplikasyonlarda metabolik faktörlerin yanı sıra, nöronları besleyen damarlarda (vasa nervorum) hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan kan akımı azalması ve hipoksinin önemli rolünün olduğu vurgulanmaktadır (5,6)

Görsel uyarlama potansiyelleri (VEP: Visual Evoked Potentials) diabete bağlı olarak erken dönemde görsel yolakta oluşan değişiklikleri ortaya koyan güvenilir bir parametredir. Yapılan çalışmalarda, diabetik retinopati görülmeden önce VEP latenslerinde uzama olduğu gösterilmiştir (12,13,14,15). Öte yandan metal şelatörler veya α -lipoik asit veya aminoguanidin gibi çeşitli antioksidan maddelerle yapılan çalışmalarda diabete bağlı sinir ileti hızındaki ve sinir kan akımındaki azalmanın düzeldiği gösterilmiştir (9,16,17,18). Bu bulgular, diabette gözlenen nöronal iletideki yavaşlamaya oksidan stresin katkıda bulunduğuna işaret etmektedir

Egzersiz, diabetin ve diabette ortaya çıkan komplikasyonların tedavisinde önerilmektedir (19,20). Ancak literature bakıldığında egzersizin oksidan stresini arttırdığı yönünde pek çok yayın olduğu görülmektedir. Bu yüzden "ne kadar egzersiz" sorusuna yanıt bulmak gereklidir. Genel kanı, hafif ve orta dereceli egzersizin oksidan / antioksidan dengesini, oksidan hasarı azaltma yönünde

etki gösterdiği yönündedir. Bu görüş dikkate alındığında diabette artan oksidan hasarı egzersizin azaltacağı düşüncesinden yola çıkarak bu çalışma planlanmıştır. Oksidan stres belirteci olarak TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances :Tiyobarbiturik Asit Reaktif Ürünleri) ve en önemli antioksidan enzimler içerisinde yer alan SOD (Süpeksid Dismutaz), CAT (Katalaz) ve GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz) enzim aktiviteleri tayin edilmiştir.

Literatürde, egzersizin VEP latenslerini kısalttığına ilişkin birkaç yayına rastlanmıştır. Egzersizde gözlenen VEP latenslerindeki kısalmanın, yapılan egzersizin süresi, yoğunluğu ve tipiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (21,22). Tenis gibi duysal uyaranlara hızla yanıt verebilme yeteneği gerektiren ve görme keskinliğinin kritik faktör olduğu sporcularda daha kısa VEP latensleri elde edildiği gösterilmiştir (21). Diabette gözlenen VEP latenslerindeki uzamaya egzersizin etkisi olup olmadığını ortaya koyan kanıt bulunmadığından bu çalışma planlanmıştır.

Pek çok sistemde egzersizden hemen sonra gözlenen akut yanıtlar, toparlanma döneminin sonunda elde edilen yanıtlardan oldukça farklıdır. Çalışmamızda egzersizin VEP bileşenleri üzerine olan etkileri, egzersiz bitiminden hemen sonra ve egzersize bağlı adaptasyonların bitiminden sonra olmak üzere iki aşamada incelenmiştir. Bu amaçla VEP kaydı, egzersiz bitiminden 5 dakika ve 24 saat sonra olmak üzere iki kez yapılmıştır. Öte yandan vücut ısısındaki değişimlerin VEP latenslerini etkilediği bilinmektedir (23). Vücut ısısının etkisini elimine etmek için VEP kaydı sırasında tüm deneklerin vücut ısıları 37.5-38.5 °C arasında sabit tutulmuştur.

GENEL BİLGİLER

1) DİABETES MELLİTUS

TANIM: Diabetes mellitus, insülin sekresyonu ve /veya insülinin etkisindeki defektler sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalığa verilen addır (24). Diabetes mellitus diğer türlerde de bulunmakla birlikte insanlarda daha sık görülmektedir. ABD'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada toplumun % 6'sında diabetes mellitus olduğu saptanmıştır (25). Türkiye'de diabet sıklığını ortaya koyan kesin veriler olmamasına rağmen yapılan iki bölgesel çalışmada, diabetin % 4.5 ve % 4.8 sıklığında olduğu bulunmuştur (26,27). Diabetin görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı, 85 yaşın üstünde populasyonun %25'inden fazlasında bu hastalığın görüldüğü bildirilmiştir (28).

ADLANDIRMA: Diabetes mellitus endojen insülin sekresyonunun diabetik ketoasidozu önlemeye yeterli olup olmamasına göre 2 ana kategoriye ayrılmaktadır. Çoğunlukla IDDM ve Tip 1 diabetes mellitus sinonim olarak kullanılmasına karşın, IDDM terimi, etiyojisine bakılmaksızın eksojen insülinin diabetik ketoasidozu önlemek için gerekli olduğu durumda kullanılmaktadır. Tip 1 terimi ise β hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu ortaya çıkan diabeti ifade etmektedir. Benzer olarak NIDDM ve Tip 2 diabetes mellitus da genellikle

sinonim kullanılmasına rağmen NIDDM, etyolojisine bakılmaksızın, endojen insülin üretiminin, diabetik ketoasidosisi önlemeye yeterli olduğu durumu yansıtırken, Tip 2 terimi, β hücrelerinde otoimmün yıkım olmayan, pankreatik hastalığa sekonder diabeti veya hiperglisemiye neden olan başka nedenleri içeren diabeti olan hastalarla sınırlanmıştır (29)

GLİSEMİ BOZUKLUKLARININ ETİOLOJİK SINIFLAMASI (30):

I. Tip 1 (beta-hücre harabiyeti; sıklıkla mutlak insülin eksikliğine neden olur)

- Otoimmün
- İdiopatik

II. Tip 2 (insülin direncinin hakim olduğu form ile, insülin direncinin varlığı veya yokluğunda insülin sekresyonu defekti arasında bir spektrumu vardır)

III. Diğer spesifik tipler:

A. Beta hücre fonksiyonunun genetik defektler **B. İnsülin etkisinde genetik defektler**

- Kromozom 20, HNF 4 α (MODY 1)
- Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
- Kromozom 12, HNF-1 α (MODY 3)
- Kromozom 13, IPF 1 (MODY 4)
- Mitokondrial DNA 3243 mutasyonu
- Diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları:

- Fibrokalküloz pankreatopati
- Pankreatit
- Travma / Pankreatektomi
- Neoplazi
- Kistik fibrosis
- Hemokromatozis
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal diabet

- Nikotinik asit
- Glikokortikoidler
- Tiroid hormonu
- Alfa-adrenerjik agonistler
- Beta adrenerjik agonistler
- Tiazidler
- Dilantin
- Pentamidine
- Vacor
- İnterferon alfa tedavisi
- Diğerleri

H. Diğer genetik sendromlar

- Down sendromu
- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi
- Kleinfelter sendromu
- Lawrence-Moon-Biedl sendromu
- Myotonik distrofi

- Tip A insülin direnci
- Leprechaunism
- Rabson Mendenhall sendromu
- Lipoatrofik diabetes
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler:

- Cushing sendromu
- Akromegali
- Feokromasitoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidizm
- Somatostinoma
- Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

- Kongenital rubella
- Sitomegalovirüs
- Diğerleri

G. İmmün aracılı diabetin nadir görülen formları:-

- İnsülin otoimmün sendromu
- Anti-insülin reseptör antikorları
- Stiff-Man sendromu

- Porfiriya
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram sendromu
- Diğerleri

IV. Gestational Diabetes

A) Tip 1 IDDM'un patogenezi

1. Tip 1 IDDM'un genetiği: MHC (Major Histocompatibility Complex) diabette önemlidir. Tip 1 IDDM'a yatkınlığın bazı insan lökosit antijenleriyle (HLA; Human Leucocyte Antigen) ilişkisi bilinmektedir (31,32,33). MHC'ler fonksiyonlarına göre MHC 1 ve MHC 2 molekülleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Hem MHC 1, hem de MHC 2 molekülleri Tip 1 IDDM gelişmesindeki immün reaksiyonlarda çok önemlidir. Ancak kesin mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

2. Çevresel faktörler: Viruslerin Tip 1 IDDM gelişmesinde rol oynadığına dair kanıtlar vardır. Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalarda virüslerin, hastalığın başlamasında tetikleyici olduğu gösterilmiştir. Özellikle kabakulak, rubella, CMV (Sitomegalovirüs) enfeksiyonları, influenza, ensefalit polio ve EBV (Ebstein-Bar Virus) ile olan enfeksiyonlar Tip 1 IDDM başlamasında önemlidir (33,34).

Öte yandan bazı diyetlerin diabet insidansını arttırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Tip 1 IDDM riski anne sütü ile uzun süre beslenen bebeklerde, çok erken inek sütü ve ürünleriyle beslenmeye başlayan bebeklere göre daha azdır. İnek sütü, β hücre harabiyetinin başlamasında etken olmaktadır (35,36,37).

Yıllık mevsimlik ısı artış ve azalmalarının Tip 1 IDDM ortaya çıkmasında risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Ekvatordan uzaklık ve nüfusun etnik yapısı önemli görünmektedir. Ancak Tip 1 IDDM oluşumunda coğrafik farklılıkların nasıl etki yaptığı bilinmemektedir (38).

3. *Otoimmünite:* Tip 1 IDDM'un otoimmün bir hastalık olduğuna dair önemli ipuçları vardır. Tip 1 IDDM diğer otoimmün endokrinopatilerle (Hashimoto tiroiditi, adrenal yetersizlik, pernisiyöz anemi, vitiligo,vb) sıklıkla bir arada bulunmaktadır (39,40,41).

4. *Hücrel immünite:* Tip 1 IDDM patogeneğinde hücrel immünite önemli etkiler göstermektedir. Tip 1 diabetiklerin T lenfosit (CD 4+) sayısının belirgin olarak arttığı bulunmuştur (42,43).

B)Tip 2 NIDDM'un patogenezi

NIDDM, insülin sensitivitesi ve insülin sekresyonu arasındaki dengesizlikten doğan ve dünyada en sık rastlanan diabet tipidir.

1. *İnsülin sekresyonunda yetersizlik:* Yerleşmiş NIDDM'da β hücre kitlesinde %20-40 oranında azalma olmaktadır. β hücre kitlesindeki azalmanın gerçek nedenleri bilinmemekle birlikte NIDDM'da insülin sekresyonundaki defekti açıklayacak en uygun görüş glukoz toksisitesidir. Yapılan in vitro pankreas perfuzyon deneylerinde yüksek (%50) plazma glukoz konsantrasyonlarına maruz kalmanın, insülin sekresyonunda azalmaya neden olduğu, gösterilmiştir (44).

2. *İnsülin direnci:* a) Pre-reseptör düzeyde insülin direnci: Hedef dokularda yetersiz veya uygunsuz kan akımı ve insülinin endotel hücrelerinden transportundaki defektler insülinin etkilerine karşı direnç oluşturmaktadır (45,46).

b) Reseptör düzeyinde insülin direnci: NIDDM'da insülin reseptör sayısında azalma, insülin reseptör otofosforilasyonu ve tirozin kinaz aktivitesi bozukluğu bilinmektedir. Ancak, kilo kaybı ve hiperglisemiye düzelden diğer tedavi

yöntemleriyle bu defektler düzeltilebilmektedir. Bu yüzden reseptör fonksiyonlarındaki bu defekt, insülin direncinin nedeni olmaktan çok, sonucudur (47,48).

c) Post-reseptör düzeyinde insülin direnci: NIDDM'lu hastaların iskelet kasında oksidatif ve oksidatif olmayan glukoz metabolizmasının bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Çünkü NIDDM'da hem oksidatif metabolizmadan sorumlu enzim aktivitesinin (piruvat dehidrogenaz), hem de oksidatif olmayan metabolizmadan sorumlu enzimlerin (glikojen sentetaz ve glikojen sentetaz fosfataz) aktivitelerinin bozulmuş olduğu saptanmıştır (29,49).

İnsülin direncini etkileyen pek çok faktör vardır: Obesite, yaş, fiziksel aktivite dışında anti-insülin reseptör antikorları, glukokortikoidler, glukagon, katekolaminler ve büyüme hormonunun aşırı salınımı, dolaşımda fazla serbest yağ asidi bulunması ve hipergliseminin kendisi (glukoz toksisitesi) gibi sekonder faktörler sayılabilir (33,48,50). Sonuç olarak normal glukoz homeostasisi, insülin salınımıyla doku duyarlılığı arasındaki dinamik dengeye bağlıdır.

Tip 2 NIDDM ile HLA arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. NIDDM'un kalıtım şekli henüz aydınlatılamamıştır.

DIABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI

İnsülinin kullanılmasıyla birlikte diabetin akut komplikasyonlarından ölenlerin sayısı oldukça azalmıştır. Bu yüzden hem IDDM, hem de NIDDM'da

ölüm ve diğer bozukluklar çoğunlukla hastalığın dejeneratif komplikasyonlarından olmaktadır (29,33).

A) Diabetin Akut Komplikasyonları

1. Diabetik ketoasidoz : Diabetik ketoasidoz, mutlak insülin eksikliği ve artmış insülin karşıtı hormonların, hepatik glukoz üretimini arttırması, periferik glukoz utilizasyonunu azaltması ve yağ hücrelerinden yağ asidi serbestlemesini ve karaciğerden keton üretimini uyarmasıyla ortaya çıkan bir tablodur. Bu değişiklikler hiperglisemi, osmotik diürez, volem yetersizliği, ve asidoza neden olmaktadır (24,29,51)

2. Hiperglisemik Hiperosmolar Non-ketotik Koma (HHNKK): HHNKK, 60 yaşın üstündeki hastalarda ve daha çok NIDDM'da sık görülmektedir. Şiddetli hiperglisemi (glukoz düzeyi tipik olarak 600-800 mg/dl'nin üzerindedir), dehidratasyon ve değişik mental durum değişiklikleri ile karakterize, ketozisin görülmediği bir tablodur (25,51)

3. Laktik asidoz: Diabetik ketoasidozlu hastalarda laktik asidozun insidansı %10'dan daha azdır. Genellikle sepsis, konjestif kalp yetmezliği veya dehidratasyon gibi doku hipoksisine bağlıdır. Diabetli hastalar laktik asidoz oluşumu için makro ve mikroangiopatinin yüksek oranda bulunması, düşük 2,3 DPG düzeyleri ve kan viskozitesinde artma gibi birçok risk faktörlerine sahiptirler. Teorik olarak diabetli hastalar, insülin yetersizliğine bağlı alanin yapımına, böylece de laktat yapımına izin veren düşük kas piruvat dehidrogenaz düzeyleri ile birlikte bulunduğundan, laktik asidoz gelişimine

yatkındırlar (29,33) Diabetli hastalar egzersiz sırasında fazla miktarda laktik asit yapımına eğilimlidirler.

Diabette ortaya çıkan arteriyal hipoksi sistemik vasküler direnci ve myokardın oksijen gereksinimini arttırmaktadır. Myokardın oksijen tutma rezervinin azalması sonucu myokardiyumda baskılanma ortaya çıkmaktadır. Böylece dokulara daha az oksijen dağıtımının izlenmesi, özellikle iskelet kası ve barsak mukozasında laktik asit yapımını arttırmaktadır. Karaciğere ve böbreklere oksijen dağıtımı yeterli olmadığı zaman ortaya çıkan iskemik hipoksinin pH'da düşmeye neden olması sonucu bu organlar laktik asit yapan organlar haline gelmektedir (33,51).

4. Hipoglisemi koması: Hipoglisemi, kan glukoz düzeylerine bağlı olarak önce adrenerjik belirtilere neden olmaktadır. Hipogliseminin daha da derinleşmesiyle, nöroglikopeni semptomlarının tabloya eklendiği gözlenmektedir. Uzun süren hipoglisemi, beyin hücrelerinde yıkım oluşturabilmektedir (29,33,51).

B) Diabetin Kronik Komplikasyonları

Retinopati, nefropati, ve nöropati, diabetin mikrovasküler komplikasyonları olarak tanımlanırken, ateroskleroz (vasküler olaylar, myokard infarktüsü, periferik damar hastalıkları) makrovasküler komplikasyon olarak bilinmektedir.

1. Diabetin makrovasküler hastalığı (Ateroskleroz): Diabet, hızlanmış ateroskleroz için risk faktörüdür. Diabette ortaya çıkan hipertrigliseridemi, LDL ve VLDL kolesterolünde artış, buna karşılık HDL kolesterolünün azalması, artmış trombosit agregasyonu gibi faktörler diabette ortaya çıkan ateroskleroza katkıda bulunmaktadır (5,52). Lipid metabolizması bozuklukları, hemostatik faktörler,

damar duvarının endoteli ve düz kaslarda ortaya çıkan anomaliler ateroskleroz gelişiminden sorumlu tutulmaktadır

2. Diabet nefropatisi: Diabette intra ve ekstrarenal arterlerin aterosklerozu ve glomerüler kapiller yumağındaki mikroanjiopati sonucu diabet nefropatisi ortaya çıkmaktadır (29,33,53) Diabette glomerüler lezyonlar 3 tiptir:

a) Diffüz glomerüloskleroz b) Nodüler glomerüloskleroz c) Eksudatif lezyonlar

Diabette diğer böbrek hastalıkları: a) Hiporeninematik hipoaldosteronizm

b) Kronik üriner sistem enfeksiyonları c) Renal papiller nekroz

3. Diabetin göz komplikasyonları: a) Diabet retinopatisi:

i) Basit retinopati: Damarlarda dilatasyon, konstriksiyon, büküntüler, mikroanjiopatiler, sert veya yumuşak eksudalar görülmektedir (33,53)

ii) Proliferatif retinopati: Diabet oftalmopatisinin en ağır komplikasyonudur Vitreus kanamaları, retina dekolmanı ve körlük için yüksek risk taşımaktadır (33,53)

b) Konjunktiva lezyonları

c) İris dejenerasyonu

4. Diabet nöropatisi: a) Mononöropati b) Simetrik periferik nöropati c) Otonom nöropati d) Kardiovasküler nöropati

5. Diabet gastroenteropatisi

6. Diabet ayağı

7. Diabet dermopatisi

KOMPLİKASYONLARIN PATOGENEZİNDEKİ MEKANİZMALAR

Diabette ortaya çıkan yüksek glukoz konsantrasyonu ile son-organ yıkımı arasındaki metabolik yolları açıklayıcı mekanizmaların başlıcaları şunlardır:

1. Proteinlerin Enzimatik Olmayan Glikozilasyonu: Bazal membran proteinleri, α_2 makroglobulin, bazı hücre membran reseptörleri, HLA antijenleri, immunoglobulinler ve bazı hormonlar, enzimler aracılığıyla sentezlenen önemli glikoproteinlerdir

Eğer bir protein yüksek glukoz konsantrasyonu ile karşılaşır, glukoz bir enzim aracılığına ihtiyaç göstermeksizin proteine bağlanmakta ve bu olay kontrolsüz glikozilasyona neden olmaktadır (2,3,4) Enzimsiz glikozilasyon olayı, glukozun proteinlerin NH_2 gruplarıyla birleşmesiyle başlamaktadır. Bu olayı labil Schiff bazları olarak tanımlanan erken glikozilasyon ürünlerinin oluşumu izlemektedir. Başlangıçta hızlı olan reaksiyonun daha sonra yavaş olarak devam etmesi sonucu Amadori ürünleri oluşmaktadır (2,3,4,33)

Uzun yaşamlı yapısal proteinler olan myelin, tubulin, kollagen ise post Amadori glikozilasyon reaksiyonuna uğrayarak İleri Glikozilasyon Son Ürünlerine (AGE; Advanced Glycosilation End Products) çok yavaş dönüşmektedirler. Bunlar hiperglisemi süresince ve giderek artarak damar endoteli, ekstrasellüler matriks ve glomerülün bazal membranında birirmektedirler (2,3,4,33)

AGE, ekstrasellüler matrikste zamanla kalitatif ve kantitatif değişmelere neden olmaktadır. Tip IV kollagenin AGE ile formasyonu sonucu molekülün

normal ağ işlevi gören yapısı bozulmaktadır. Lamininin AGE ile formasyonu ise bunun Tip IV kollagen ve Heparan Sülfat Proteoglikan (HSPG)'a bağlanmasını önleyerek, sonuçta matriks elemanlarının aşırı yapımını uyarmaktadır. Burada muhtemelen çeşitli düzenleyici büyüme faktörleri, örneğin Fibroblast Growth Factor (FGF) ve Plasminogen Activator Inhibitor I rol oynamaktadır. Matriks elemanlarının artan yapımı diabette kronik süreçte izlenen bazal membran kalınlaşmasına neden olmaktadır (29,53).

Ekstrasellüler matriks proteinlerinin giderek artması diabetli damarda progresif tıkanmaya neden olmaktadır. Ayrıca ekstraluminal plazma proteinlerinin glikozilasyonu da damar tıkanması olayında önemli rol oynamaktadır (4,5, 29). Nispeten kısa ömürlü olan LDL ve immünglobulin G'nin, matriks proteinlerindeki reaktif AGE ile çapraz bağlantıya girerek, immobilize plazma proteinlerine dönüşmesi, yeni AGE yapımı için substrat oluşumuna katkıda bulunmaktadır. AGE, her türlü endojen proteazlara karşı dirençlidirler. Özellikle glikozilasyona maruz kalmış glomerül bazal membranı, pepsin, papain, tripsin ve endojen glomerul proteazlarına dirençlidirler. Böylece diabetli bazal membranda denature proteinlerin azalmış yıkımı ve bunun yanısıra artmış yapımı bazal membranın kalınlaşmasına neden olan diğer faktörlerdir.

AGE, çeşitli hücreler fonksiyonları spesifik reseptörleri aracılığıyla değiştirmektedirler. AGE'in monosit ve makrofajlarda çok spesifik reseptörleri bulunmaktadır (2,3,4). Bu hücreler aterosklerotik plak oluşumunda rol alan kritik elemanlardır. AGE proteinin makrofajdaki reseptöre bağlanmasını takiben makrofajlardan TNF- α , IL-1 ve IGF sentezi ve salınımı artmaktadır. Bunlar ise

Tip IV kollagen sentezini, endotel, mesengial ve düz kas hücre proliferasyonunun arttırılmasına katkıda bulunmaktadır (2,3,4,29).

İkinci spesifik AGE protein reseptörleri endotel hücrelerinde bulunur AGE'in bu reseptörlere bağlanması endotel hücrelerinde koagülasyon yönünden önemli uyarıların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Koagülasyon faktörlerinden VIIa, IX, X artmasına paralel olarak trombomodulin aktivitesi azalmaktadır. Trombomodulinin, doğal antikoagulan protein C'nin aktivasyonunu önlemesi sonucu damar endotelindeki prokoagulatör/antikoagulatör denge prokoagülasyon lehine bozulmaktadır. Vasokonstriksiyon ve fokal tromboz vasküler tıkanmayı daha da arttırmaktadır. Sonuçta bu hipoksik uyarı, serbest O₂ radikali yapımı için tetiği çekmektedir (33). Hipoksi sırasında ksantin oksidaz/ksantin dehidrogenaz yoluyla oluşan serbest O₂ radikalleri, siklooksijenaz stimülasyonunun azalmasına yol açmaktadır. Sonuçta tromboksan/ prostasiklin oranının azalması, vasokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunu daha da arttırmaktadır (2,3,4,5,33).

DNA ve diğer nükleer proteinler AGE'nin hedefleri olabilmektedir. Diabetli hastaların endotel hücreleri ve lenfositlerinde DNA'larda kırılmalar saptanmıştır (2,3).

2. Anormal Polyol- İnositol Metabolizması: Sorbitol ve myoinositol metabolizmalarında hiperglisemiye bağlı gelişen değişiklikler komplikasyonların oluşmasında rol oynamaktadır (29,33).

Sorbitol bir alkol şeker bileşiği olup periferik sinirler, lens, perisitler, böbrek papillası gibi dokularda bulunan aldoz redüktaz enzimi ile glukozdan

sentez edilmektedir (10,33,54). Sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüşmektedir. Glukoz konsantrasyonunun artmasıyla aldoz redüktaz aktivitesi artarken, sorbitol dehidrogenaz aktivitesi azalmaktadır. Sonuçta bu olay dokularda sorbitol birikimiyle sonuçlanmaktadır. Çok yüksek su çekiciliği olan sorbitolün hücre ödemi ve hasarına neden olduğu bilinmektedir (10,29). Bu artan polyol aktivitesi diğer yandan dokularda myo-inositol azalmasına neden olmaktadır. Diabetik sıçanlarda sorbitol birikimi, myoinositol tükenişi ve bunun sonucunda gözlenen diabetik kataraktın ve sinir ileti hızındaki azalmanın aldoz redüktaz inhibitörleriyle düzeldiği gösterilmiştir (54,55).

Myoinositol bir siklik hekzahidroksi-hekzanol olup pek çok hayvan, bitki ve insan hücrelerinde ekstrasellüler ortama göre fazla bulunmaktadır. Myoinositol ve glukoz yapısal olarak birbirlerine benzerler. Bu yapısal benzerlik nedeniyle glukozun çeşitli hücrelerde myoinositol taşıyıcılarıyla yarışmaya girmesi sonucu hücrelerde myoinositol transportunu önlemekte, hücre myoinositol düzeyini hiperglisemiye paralel olarak düşürmektedir (29,33).

Hücre içi myoinositol azalması, fosfatidilinositol 4 fosfat (PIP) ve fosfatidilinositol 4-5 fosfat (PIP₂) düzeylerini etkilemektedir (55,56). Fosfoinositid metabolizmasının azalması dolaylı olarak protein kinaz C aktivitesinin azalmasına, yol açmaktadır. Bu da Na⁺/K⁺ ATPaz aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır. Na⁺/K⁺ ATPaz çeşitli hücrelerde, özellikle de sinir hücrelerinde enerji için gereklidir. Na⁺/K⁺ ATPaz aktivitesinin azalması sinirlerde enerji kullanımının azalmasına yol açmaktadır. Öte yandan azalmış Na⁺/K⁺ ATPaz aktivitesinin Na⁺ bağımlı myoinositol transportunu azaltması sonucu bir kısır döngü oluşmaktadır. Azalmış Na⁺/K⁺ ATPaz aktivitesi intrasellüler Na⁺

birikimine neden olmaktadır. Bu lokal Na^+ birikimi, geniş myelinli sinirlerde Ranvier nodulünde nodal depolarizasyonun blokajına, dolayısıyla iletimin yavaşlamasına yol açmaktadır. Na^+ aynı zamanda lokal ödeme neden olarak "aksoglial disjunction" denilen karakteristik lezyonun oluşmasına neden olmaktadır. Sonuçta irreversible paranodal demyelinizasyon gelişmektedir (10,54,56,57).

Sinir sistemi dışındaki dokularda da; retina, renal glomerül ve aortada myoinositol azaldığında $\text{Na} / \text{K ATPaz}$ aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (58)

Diabette kronik hiperglisemi ayrıca sensoriyal ve otonomik liflerdeki çeşitli sinir büyüme faktörlerinin (NGF: Nerve Growth Factor, ve IGF-1:Insulin-like Growth Factor-1) sentez, sekresyon ve uyarılara olan yanıtını bozmaktadır. Sinir büyüme faktörleri, Schwann hücrelerinin gelişimi, rejenerasyonu için gerekli olduğu gibi, organdan nöral hücreye retrograd aksonal transport için de gereklidir. Hiperglisemi NGF'lerin bu işlevlerini bozarak normal sinir metabolizmasını engellemektedir (53)

3. Hemodinamik Değişiklikler: Diabetik mikroanjiopati komplikasyonlarının gelişmesinde ileri sürülen bir diğer mekanizma hemodinami hipotezidir. Tip 1 diabetesin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra kan akımı artmaktadır.

Böyle hastalarda kan basıncı genellikle normal olduğundan bu durum arteriyoller direncin azalmasıyla açıklanmaktadır. Kapiller yatakta artan hidrostatik basınç, zararlı bazı proteinlerin, makromoleküllerin ve immün komplekslerin damar duvarından filtrasyonunun artmasına neden olmaktadır. Bu durum mesangial ve bazal membran elemanlarının sentezlenmesi için uyarı niteliği taşımaktadır. Bu da giderek kapiller geçirgenliğin artmasına ve kısır

döngünün başlamasına yol açmaktadır. Hemodinamik hipotez diabetin renal hastalığındaki bazı disfonksiyonları açıklarsa da, genel anlamda diabet mikroanjiopatisindeki etkisi oldukça düşüktür (33)

4. Otoimmünite: Son yıllarda diabet nöropatisinin patogenezinde otoimmünite önem kazanmıştır. Her ne kadar diabet nöropatisi klasik bir immünolojik hastalık olarak görünmese de, son yıllarda elde edilen klinik, morfolojik, serolojik ve hücrel veriler, gelişen patolojik süreçte immünitenin önemli rol oynadığını göstermektedir (40,42)

Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda nöropatisi olan IDDM'lilerde de GAD (Glutamik asit dekarboksilaz) otoantikoru saptanmıştır. Hastalığın başlangıcında yüksek olan ve zamanla azalan GAD otoantikoru nöropati gelişmesiyle tekrar artmaktadır. Ayrıca IDDM'li hastalarda anti-adrenal medüller antikoru ve antisempatik ganglion antikoru varlığı gösterilmiştir. Bu özellikle postür değişikliklerine yeterli katekolamin yanıtı veremeyen hastalarda saptanmıştır. Bir başka çalışmada da periferik nöropatisi olan hastalarda gangliosidlere karşı antikoru saptanmıştır (51,59)

5. PKC'nin aktivasyonu: Son yıllarda diabetik hayvanlarda yapılan çalışmalarda, PKC'nin en önemli aktivatörü olan DAG'ün de novo sentezinin arttığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda böbrek glomerüllerinde, aortada, retinada ve kalpte PKC aktivitesi artmış bulunmuştur. Diabetik sıçanlarda yapılan çalışmalarda PKC'nin rolüne ilişkin çeşitli kanıtlar elde edilmiştir :

1 PKC aktivitesinin, diabetik sıçanlardan elde edilen glomerüllerde artmış olduğu bulunmuştur (60).

2. PKC'nin, PKC agonisti olan ve intravitreal verilen 12,13-dibutirat ile veya 12-0-tetradecanolyphorbol-3-acetate ile aktivasyonu, vasküler anormalliklere neden olmuştur (10,60).
3. Yüksek (27.8 mM/L) glukoz konsantrasyonunda 5 gün boyunca izlenen mesengial hücre kültürlerinin membran fraksiyonlarında PKC ve mitojen ile aktive olmuş PKC aktivitesinin arttığı bulunmuştur. Ayrıca streptozosine bağlı diabet oluşturulmuş sıçanlardan elde edilen glomerüllerde PKC, matriks bileşenlerini kodlayan mRNA düzeylerinde ve matriks sentezinde artışa neden olmuştur. PKC inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda PKC- β_2 inhibitörünün, STZ-diabetik sıçanlarda vasküler disfonksiyonu düzelttiği bulunmuştur. Yine, selektif PKC- β inhibitörü olan LY 333531'in, diabetik sıçanlarda renal fonksiyonel değişiklikleri normale getirdiği, ancak normal sıçanlara etki etmediği bulunmuştur (61)

Tüm bu mekanizmalara ek olarak son yıllarda serbest radikallerin, diabetin ve diabet komplikasyonlarının gelişiminde önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Diabette lipid peroksidasyonun arttığı ve endojen antioksidan enzimlerin azaldığı gösterilmiştir. Hiç kuşkusuz serbest radikaller, diabet komplikasyonlarının gelişimine katılan diğer mekanizmalarla etkileşim içindedir ve diabet komplikasyonlarının gelişiminde bir tek mekanizmadan söz etmek mümkün değildir.

DIABETTE SERBEST RADİKALLERİN ROLÜ

Oksidatif stres, diabet ve diabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Non-enzimatik glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yolu aktivitesi, inflamatuvar mediatörlerin düzeyleri ile antioksidan savunma sistemindeki değişiklikler, hipoksi ve iskemik reperfüzyon hasarı sonucu oluşan lokalize doku hasarı, diabette oksidatif stresi arttıran mekanizmalardır (2,3,4,5).

Diabetin başlamasında oksidasyonun rol oynadığına dair bulguların çoğu, deney hayvanlarında diabet oluşturmada kullanılan ilaçlardan alloksan ve streptozotosin (STZ) ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (62,63). Bu kimyasal maddelerin her ikisi de oksidan stres oluşturarak Langerhans adacıklarını selektif olarak tahrip etmektedirler. Alloksanın, intrasellüler redüktanlar olan askorbat ve tiollerle reaksiyona girerek onların antioksidan etkilerini engellemesi sonucu oksidan hasar meydana gelmektedir. Streptozotosin de alloksan benzeri bir mekanizmayla oksidan hasar oluşumuna yol açmaktadır. Sitotoksik mekanizmaları açıklamak üzere ortaya konulan veriler, streptozotosinin, β hücre membran yıkımı, DNA iplikçiklerinin kırılması, bir DNA tamir enzimi olan poli(ADP-riboz) sentaz aktivasyonu ve NAD eksikliğine yol açtığını göstermektedir (64,65,66).

Diabetik kişilerde plazma ve doku lipid peroksidasyon ürünlerinin aynı yaştaki sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Retinopatili ve

anjyopatili NIDDM'li hastalarda da TBA (Tiyobarbiturik asit) aktivitesinde artış görülmüştür (11,53)

Diabette özellikle vasküler komplikasyonları olan hastalarda lipid metabolizması ve yapısında belirgin değişiklikler olmaktadır. Özellikle LDL'nin oksidasyona eğiliminin arttığı bilinmektedir. Bu kişilerde, plazma proteinleri ile hücre membranındaki lipid oksidasyona yaygın vasküler hastalık eşlik etmektedir (5,33)

Hiperlipidemik diabetik sıçanlarda lipid peroksidasyonu oranının yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak lipofilik bir antioksidan olan probukol, hem lipid peroksidasyonu, hem de okside lipidlerin toksisitesini inhibe ettiği halde hiperlipidemiye etki etmemektedir (55). Probukol, non-diabetik hiperlipidemik tavşanlarda da ateroskleroz gelişimini inhibe etmektedir. Bu bulgular, diabet ve hiperlipideminin vasküler hastalığa neden olmada yalnız başına yeterli olmadığını, oksidatif stresin, vasküler hastalığın gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Diabette plazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipidlerinde ve çeşitli dokularda lipid peroksidasyonun arttığına dair çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, bu artışta enzimatik (araşidonik asit yolu) ve non-enzimatik (otooksidatif) lipid peroksidasyonundan hangisinin daha çok sorumlu olduğu bilinmemektedir (5,52,67). Ancak hem lipoksijenaz yolu ile prostaglandinlerden, hem de superoksid ve hidrojen peroksid etkisi sonucu non-enzimatik yolla diğer lipidlerden lipid peroksidlerinin meydana geldiği sanılmaktadır. Lipoksijenaz yolu, yaygın vasküler inflamasyon sonucu aktifleşmektedir. Superoksid, hidrojen peroksid ve metal iyonlarının etkisi sonucunda da dolaşımda, ekstravasküler

boşlukta veya endotelial ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden non-enzimatik yolla lipid peroksidleri meydana gelebilmektedir. Daha sonra lipoksijenaz yolu ürünleri non-enzimatik yolu, non-enzimatik yol ürünleri de lipoksijenaz yolunu aktive ederek lipid peroksidlerinin üretimini arttırılmaktadır. Sonuçta her iki yol karşılıklı olarak birbirini etkilemektedir.

Aspirin verilmesinden sonra birkaç saat içinde tavşan plazmasında lipid peroksidlerinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir. Benzer deneyler insanlarda da yapılmış olmakla birlikte bu bilgiler, diabette hem enzimatik, hem de non-enzimatik yolla lipid peroksidasyonun meydana geldiğini ve lipid peroksidasyonun antienflamatuar ajanlara karşı hassas olduğunu göstermektedir. Öte yandan diabet komplikasyonlarında lipidlere ek olarak protein oksidasyonu da artmaktadır. Özellikle ekstrasellüler proteinlerden kollagen, laminin, kristalin ve myelin kılıfındaki proteinlerde meydana gelen değişiklikler önemlidir. Sonuçta bu proteinlerce zengin olan dokularda (lens, damar, bazal membranlar gibi) meydana gelen yapısal değişiklikler katarakt, mikroanjiopati, ateroskleroz ve nefropati gibi diabet komplikasyonlarında önemli rol oynamaktadır (63)

Artmış lipid peroksidasyonun, diabet komplikasyonlarının bir sonucu ya da nedeni olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak lipid peroksidasyonun, sürekli bir siklus olan oksidatif stres ve hasarın bir parçası olduğuna inanılmaktadır.

Diabette görülen nörolojik komplikasyonların en önemlileri santral ve periferik nöropatidir. Diğer komplikasyonlarda olduğu gibi nöropati gelişiminden

de aynı mekanizmalar sorumludur. Bunlar, metabolik değişiklikler, nörotrofik desteğin azalması ve vasküler defektler olarak sıralanabilir.

Hiperglisemi, non-enzimatik ve enzimatik mekanizmalarla oksidan yıkımı başlatmaktadır. Deneysel distal periferik nöropatide konjuge dienlerin arttığı, buna karşılık SOD, GSH-Px'in ve sinir hücreleri için önemli bir antioksidan olan taurin'in azaldığı gösterilmiştir (9,68). Buna karşılık suda ve yağda çözünen serbest radikal tutucularının, nöropeptid ekspresyonundaki bozuklukları, siniri besleyen mikrodamarlardaki diabete bağlı defektleri ve sinir ileti hızını düzelttiği gösterilmiştir (9,68).

ROS (Reactive Oxygen Species: Reaktif Oksijen Ürünleri) sinir sisteminde nöronal apoptosise ve iskemi-reperfüzyon hasarına yol açarak direkt nörotoksik etki göstermektedir. Buna karşılık oksidatif strese karşı nörotrofik faktörler, nöronu korumada ve antioksidan defansı arttırmada önemli rol oynarlar.

Diabette nöronlarda 2 olay meydana gelmektedir: 1. Hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan metabolik değişiklikler oksidan hasara katkıda bulunmaktadır.

2. Tüm vücutta ortaya çıkan vasküler bozukluklar, endonöral kan akımını azaltmaktadır. Endonöral kan akımının azalması sinir enerji üretiminde azalmaya yol açarak, diğer oksidan hasar mekanizmalarıyla birlikte sinir ileti hızının yavaşlamasına katkıda bulunmaktadır (69,70).

Deneysel diabette çeşitli antioksidan ajanların nöronal mitokondri oksijenasyonunu ve enerji dengesini düzelttiği ve oksidan hasarı azalttığı gösterilmiştir (71).

Diabetin nörolojik komplikasyonlarında vitamin E'nin rolü dikkat çekicidir. Vitamin E, nöronlar için önemli bir antioksidandır. Diabette vitamin E düzeylerinin arttığı veya azaldığına ilişkin çalışmalar vardır (9). Bazı araştırmacılar polifajiyeye bağlı olarak vitamin E düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Buna karşılık, artan vitamin E düzeylerinin, diabetin oluşturduğu diğer metabolik değişiklikler nedeniyle antioksidan savunmaya katılamadığı düşünülmektedir (9,18).

Diabette ortaya çıkan oksidan stres, farklı sinir lifi kompozisyonlarına göre farklı düzeylerde nöron dejenerasyonuna yol açmaktadır. Diabette sensorimotor nöropatinin, otonom nöropatiden daha sık görüldüğü bildirilmiştir (72).

Diabette SSS komplikasyonlarının ortaya çıktığı iyi bilinmektedir. Metabolik kontrol sağlandığı zaman bu defektlerde düzelme olabilmektedir. Özellikle subklinik defisitlere erken tanı konduğu zaman tedavi yaklaşımlarına daha iyi yanıt alındığı ileri sürülmektedir.

Diabette ortaya çıkan subklinik SSS tutulumu görsel, işitsel, somatosensoryal uyarılmış ve motor kortikal potansiyellerin elde edilmesiyle ortaya konulabilmektedir. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında akut hipergliseminin FVEP (Flash Visual Evoked Potentials: Flaş Görsel Uyarılma Potansiyeller) değişikliklerine yol açmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık periferik sinirlerin, hipergliseminin erken etkilerine daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Kronik ve ağır hiperglisemi ise hem santral, hem de periferik sinir iletimini etkilemektedir (73).

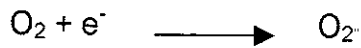
II) SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA

Serbest radikaller bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftir.

SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE REAKTİF OKSİJEN TURLERİ

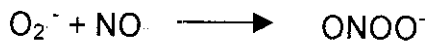
Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan serbest radikallerdir. Serbest oksijen radikalleri biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksid, hidrojen peroksit, geçiş metal iyonları ve hidroksil radikalidir. Bunlardan ilk dördünün çeşitli reaksiyonları ile sonuncusu meydana gelmektedir (63,74)

1.Süperoksit radikali: Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu serbest süperoksit radikal anyonu (O_2^-) meydana gelmektedir

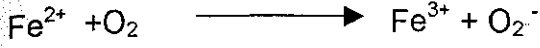


Süperoksit bir serbest radikal olarak kendisi direkt olarak zarar vermemekle birlikte asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olması nedeniyledir

Süperoksitin fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit ile birleşmesi sonucu bir reaktif oksijen türevi olan peroksinitrit oluşmaktadır

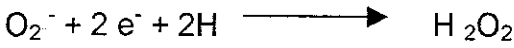
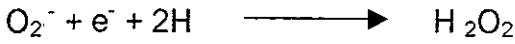


İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu da superoksit meydana getirebilir.

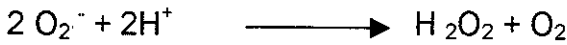


Geçiş metalleri iyonlarının oksijenle reaksiyonları geri dönüşümlü reaksiyonlardır

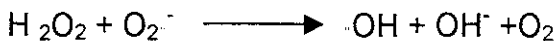
2. Hidrojen peroksit: Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden 2 elektron alması veya superoksitin bir elektron alması sonucu peroksit oluşmaktadır. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksiti (H_2O_2) meydana getirmektedir. H_2O_2 membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır



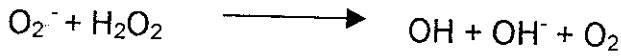
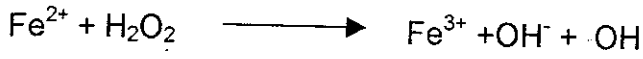
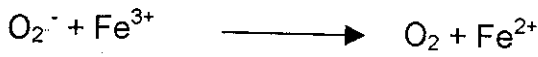
Ancak biyolojik sistemlerde hidrojen peroksitin asıl üretimi superoksitin dismutasyonu ile olmaktadır. İki superoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluşturmaktadır. Reaksiyon sonucu radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden bu bir dismutasyon reaksiyonu olarak bilinmektedir



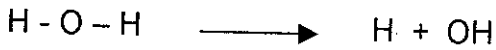
Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Çünkü superoksit ile reaksiyona girerek, en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilmektedir



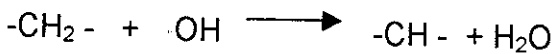
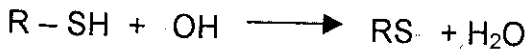
Bu reaksiyona Haber- Weiss reaksiyonu adı verilmektedir. Haber-Weiss reaksiyonu ya katalizör varlığında ya da katalizörsüz cereyan edebilmektedir. Ancak katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerlemektedir. Demirle katalizlenen ikinci şekli çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe^{3+}) superoksit tarafından ferro demire (Fe^{2+}) indirgenir. Sonra bu ferro demir kullanılarak "Fenton reaksiyonu" ile hidrojen peroksitten $\cdot\text{OH}$ ve OH^- üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir.



3.Hidroksil radikali: Hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$), hidrojen peroksitin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle (Fenton reaksiyonu) meydana gelmektedir. Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda da hidroksil radikali oluşmaktadır.



Son derece reaktif bir oksidan radikaldir. Yarılanma ömrü çok kısadır. Oluştığı yerde büyük hasara neden olmaktadır. Tioller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikallerin oluşumuna neden olmaktadır.



4.Singlet oksijen: Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da

neden olmaktadır. Oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle oluşmaktadır (63,75)

SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki etmektedir. Mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller permeabiliteyi bozduğu, hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu arttırdığı bilinmektedir (63,74).

Bunun yanında serbest radikaller, proteaz, fosfolipaz, elastaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz, lipoksijenaz, triptofan dioksijenaz ve galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederken, alfa1-antitripsin gibi bazı savunma sistemlerini inaktive etmektedir. Serbest radikallerin bu etkileri şöyle özetlenebilir:

1. Membran lipidlerine etkileri (Lipid peroksidasyonu): Serbest radikaller savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak şekilde oluştuğu zaman organizmada çeşitli bozukluklara yol açmaktadır. Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenmekle birlikte lipidler en hassas olanlarıdır. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini oluşturmaktadır. Poliansature yağ asitleri (Polyunsaturated fatty acid-PUFA)'nin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinmektedir ve oldukça zararlıdır. Çünkü kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipid

peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (27,75)

2. Proteinlere etkileri: Proteinler serbest radikal etkisine karşı PUFA'dan daha az hassastırlar ve başlayan zarar verici zincir reaksiyonlarının hızla ilerleme olasılığı daha azdır. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme dereceleri aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikal reaktivitesi yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolayca etkilenmektedir. Özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana gelmektedir. Bu reaksiyonlar sonucu immünglobulin ve albumin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin yapıları bozulmaktadır. Sonuçta bu proteinler normal fonksiyonunu yerine getirememektedir.

3. Nükleik asitler ve DNA'ya etkileri: İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme neden olmaktadır. Hücre içi veya dışından kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilmektedir.

4. Karbonhidratlara etkileri: Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynamaktadır (63,74,75,76,77)

ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bir çok savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" olarak bilinmektedir. Antioksidan savunma sistemleri, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve /veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. Antioksidan savunma primer ve sekonder antioksidan savunma olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir:

I. Primer antioksidan savunma:

A) Antioksidan enzimler: SOD (Superoksit Dismutaz), CAT (Katalaz), ve GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz).

B) Antioksidan bileşikler: Vitamin E, vitamin C, vitamin A, glutasyon, urik asit, bilirubin, vs.

II Sekonder antioksidan savunma:

A) Lipolitik enzimler: Fosfolipazlar

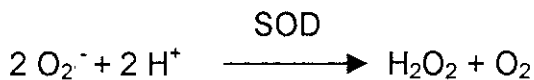
B) Proteolitik enzimler: Proteazlar, peptidazlar

C) DNA tamir enzimleri: Endonükleazlar, ekzonükleazlar, ligazlar

I. Primer antioksidan savunma

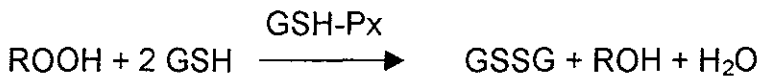
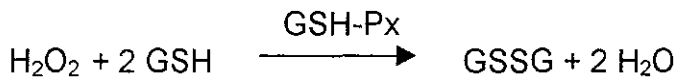
A. Enzimler:

1. *Superoksit dismutaz (SOD)*. İlk olarak 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanan SOD enzimi superoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizlemektedir (63,74,75,76)

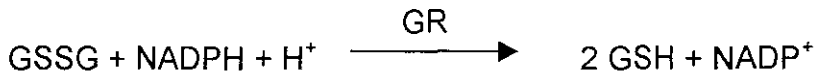


İnsanda SOD' un iki tipi bulunmaktadır. Bunlar sitozolde bulunan, Cu ve Zn içeren dimerik izomer (Cu- Zn-SOD) ve mitokondride bulunan tetramerik Mn içeren izomerdir (Mn-SOD) Ayrıca E Coli gibi bazı bakterilerde Fe-SOD enzimi saptanmıştır. Genel olarak hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu-Zn-SOD' dur. Her iki SOD' un katalizlediği reaksiyon aynıdır. Enzimin fizyolojik fonksiyonu, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerinden korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO₂ artışı ile artar. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit üretimi olmasına karşın, bu enzim sayesinde intrasellüler süperoksit düzeyleri düşük tutulur (63,74,75)

2. *Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)*: GSH-Px, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik, 4 selenyum atomu içeren, sitozolde ve mitokondri matriksinde bulunan bir enzimdir. GSH-Px aşağıdaki reaksiyonları katalize etmektedir:



Hidroperoksitlerin redükte olması ile meydana gelen GSSG, glutasyon reduktazın (GR) katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH'ya dönüşmektedir



3. *Glutasyon-S-transferazlar (GST)*: GST'lar her biri iki alt birimden oluşmuş(dimerik) bir enzim ailesi olup ilk kez 1961 yılında tanımlanmışlardır

Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluşturmaktadır

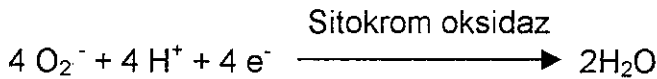


4. *Katalaz (CAT)*: CAT, 4 tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Görevi hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalamaktır. Peroksisomlarda lokalizedir



CAT'in indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ve metil, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine ise etki etmez.

5. *Mitokondrial sitokrom oksidaz*: Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksiti detoksifiye eden enzimdir



Bu reaksiyon normal koşullarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyondur. Bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanarak bol miktarda enerji üretimi sağlanmaktadır. Ancak süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşmaktadır. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksitin zararlı etkilerine engel olmaktadır (63)

B) Enzimatik olmayan antioksidanlar:

A. Vitaminler:

1. *C Vitamini*: C vitamininin (askorbik asit), organizmada bir çok reaksiyonda indirgeyici ajan olarak görev yaptığı bilinmektedir. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onları temizlemektedir. C vitamini antioksidan özelliği dışında oksidan etki de göstermektedir. Çünkü C vitamini,

ferri demiri ferro demire indirgeyen süperoksit radikali dışındaki tek hücresele aıandır. C vitamini, proteine bağılı ferri demiri uzaklaştıırarak veya ferri demiri direkt indirgeyerek Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile etkileşmeye uygun olan ferro demire dönüştürmektedir. Bu yolla süperoksit oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

2. *E vitamini (α-Tokoferol)* Çok güçlü bir antioksidan olan E vitamini (α-tokoferol), hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansature yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturmaktadır. Bir molekül E vitamini 100 molekül PUFA'nın peroksidasyonunu önleyebilmektedir. E vitamini, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksil radikallerini ve diğer radikal örneklerini indirgemektedir.

3. *Karetenoidler.* A vitamininin bir ön maddesi olan β-karotenin singlet oksijeni bastırabildiğı, süperoksit radikalini temizlediğı ve peroksi radikalleri ile direkt etkileşerek antioksidan görev yaptığı saptanmıştır.

C. Enzim olmayan diğer antioksidanlar:

1. *Melatonin* 2. *Glutasyon(GSH)* 3. *Ürik asit* 4. *Sistein* 5. *Albümin* 6. *Seruloplazmin* 7. *Transferrin ve Laktoferrin* 8. *Ferritin* 9. *Sitokinler* 10. *Bilirübin* 11. *L-arginin*

II. Sekonder antioksidan savunma

Sekonder savunmanın temel işlevi, oksidan stresin yarattığı hasarlı yapıları ortadan kaldırmak ve hücrede birikmesini önlemektir. Lipolitik ve proteolitik enzimler ve DNA tamir enzimleri sekonder savunmada rol almaktadır.

SERBEST RADİKALLERİ ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

Serbest radikallerin hastalıkların patogenezindeki rolü araştırıldıkça bu radikalleri ölçmek için gerekli tekniklere olan gereksinim de artmaktadır. Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlüdür. Bu yüzden genellikle lipidlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan son ürünlerin ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında lipid peroksidasyonun son ürünlerinin ölçümü en çok kullanılan yöntemdir (63,78)

Serbest radikal aktivitesini ölçmek için mevcut teknikler şunlardır:

1. Serbest radikallerin direkt ölçümü: Serbest radikalleri direkt olarak ölçen tek analitik teknik elektron spin rezonans spektrometresidir
2. İndirekt ölçüm yöntemleri: Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan LOOH ve konjuge dienler, daha sonra alkan aldehitler, alken aldehitler, MDA ve uçucu hidrokarbonlar gibi çok sayıda ürün oluşturmak üzere parçalanmaktadır. Bu ürünleri ölçmek için kullanılan yöntemler şunlardır: Lipid hidroperoksitleri, konjuge dienler, uçucu hidrokarbonlar, lipid peroksidasyonun floresan ürünleri ve TBA ile reaksiyon veren maddelerin (TBARS) ölçümüdür.

Serbest radikal üretimine neden olan bir çok faktörden biri de egzersizdir.

III) EGZERSİZ VE OKSİDAN SİSTEM

Mitokondrial ve ekstra mitokondrial serbest radikal üretiminin, antioksidan defans mekanizmalarının karşılayamayacağı düzeylere ulaşmasıyla oksidan hasar meydana gelmektedir (63,74,79) Egzersizde serbest radikal oluşumu ve

antioksidan defans arasındaki denge, egzersiz yoğunluğu, organizmanın antioksidan rezervi, deneklerin genetik yapısı ve yaşam şekline bağlı olmakla birlikte, bu etkileri temel olarak 2 bölümde incelemek, konuya açıklık getirmede önemli olacaktır:

A) AKUT EGZERSİZİN ETKİSİ

Akut egzersiz ve oksidan hasar: Akut egzersizden sonra lipid peroksidasyonun indirekt göstergeleri olan TBARS, konjuge dien, lipid hidroperoksit ve ekspirasyon havasındaki ethane ve penthane gibi hidrokarbonlarda artış olduğu gösterilmiştir (78,80) Bu artışlar kalp, karaciğer, iskelet kası, beyin gibi dokularda ve plazmada ortaya çıkmakta ve egzersizin kesilmesinden sonraki toparlanma döneminde normale dönmektedir

Çeşitli dokularda egzersize bağlı oksidan yıkımın tutarlı bir göstergesi, glutatyonun (GSH) oksidasyonudur. Oksidan stres varlığında intrasellüler GSH, hızla glutatyon disülfide (GSSG) okside olmaktadır. GSSG, glutatyon redüktaz enzimi aktivitesiyle, NADPH kofaktörünün varlığında tekrar GSH'ya indirgenmektedir. Ancak oksidan stresin çok şiddetli olduğu durumlarda GSSG oluşum hızı, hücrenin disülfid indirgeme kapasitesinin dışına çıkmaktadır. Bu durumda kalp ve iskelet kasından GSSG'u çıkarmak için enerjiye bağımlı bir mekanizma kullanılmaktadır. Yoğun egzersizin kalp ve iskelet kasında GSSG düzeyini arttırdığı bilinmektedir (81)

Elektron spin rezonans spektrometresi gibi direkt yöntemlerle, akut egzersizin kas ve karaciğerde serbest radikal konsantrasyonu ve oksidatif doku yıkımını arttırdığı gösterilmiştir (78,82)

Yapılan çalışmalarda, hücre içi nukleik asit yıkımının bir göstergesi olan çeşitli parametrelerde (örneğin; üriner 8-hidroksiguanozin) akut egzersiz ile artış olduğu, ayrıca DNA çapraz bağlarında ayrılmalar olduğu saptanmıştır (78).

Antioksidan sistem: Egzersizin endojen antioksidan defans sistemleri üzerine olan etkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, uygulanan egzersizin yoğunluğuna, tipine ve süresine göre değişen sonuçlar elde edilmiştir. Akut egzersizden hemen sonra antioksidan enzim aktivitelerindeki bu artış, beklenmemesi gereken bir durumdur. Olası bir açıklama, post-translasyonel modifikasyondur. Egzersiz sonrasında kan, iskelet kası, kalp, karaciğer ve böbrek dokularında GSH-Px ve SOD aktivitelerinin arttığı yönündeki görüş kabul görmektedir (79,81,82). Buna ek olarak akut egzersizden sonra beyin GSH-Px aktivitesinin arttığına ilişkin yayınlar vardır (83,84). Öte yandan, CAT aktivitesinin arttığı veya değişmediği konusunda fikir birliğine varılamamıştır.

Akut egzersizden sonra, antioksidan defansa katkıda bulunan E ve C vitaminlerinin miktarlarında azalma saptanması, egzersizden sonra ortaya çıkan oksidan hasar mekanizmalarına katkıda bulunmaktadır (85).

Akut egzersizde oksidan stres artış mekanizmaları: Egzersiz sırasında oksijen tüketimi, dinlenim değerinin 20 katına çıkmaktadır. Artan oksijen tüketimi, temel olarak mitokondrideki oksidatif fosforilasyon yolu ile enerji elde etmek için kullanılmaktadır. Ancak organizma, bu artan metabolizmanın bedelini

ödemek zorundadır ve tüketilen oksijenin %2-4'ü, solunum zincirinden elektron kaçağına ve süperoksit oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan süperoksit ve oksijen kaynaklı diğer radikallerin, doymamış yağ asitleri gibi bileşiklerle etkileşmesi sonucu lipid peroksidasyon ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında hücre içi protein ve nükleik asitlerle olan reaksiyonlar, hücre hasarlanmasına katkıda bulunmaktadır (78,80)

Egzersiz sırasında kanın dokulara yeniden dağılımı nedeniyle ortaya çıkan hipoksiye maruz kalan organlar reperfüzyon sırasında peroksidasyona daha duyarlı hale gelmektedir. Bu olay, kas içindeki bazı liflerde de gözlenmektedir (86,87).

Egzersizden sonra karaciğer ve barsaklarda kan akımının azaldığı ve serbest radikal artışı olduğu gösterilmiştir. Bu durumda oluşan serbest radikallerin kaynağı ksantin oksidaz (XO) sistemidir. XO normalde NAD (nikotinamid adenin dinukleotid) bağımlı bir enzim olarak görev görmekte ve serbest radikal oluşumuna neden olmamaktadır. Ancak iskemi, XO enziminin substratı olan ksantinin ortamda birikmesine yol açmaktadır. Reperfüzyon sırasında oksijenin dokulara yeniden girişi ile XO, ksantini kullanarak süperoksit üretiminde adeta patlamaya neden olmaktadır (63)

Egzersiz sırasında artan serbest radikal kaynaklarından biri de nötrofil sayı ve fonksiyonundaki değişikliklerdir. Egzersizden hemen sonra nötrofil sayısının arttığı bilinmektedir. Nötrofiller yoğun egzersizden sonra marjinasyon havuzundan mobilize olarak, myeloperoksidaz (MPO) enzimi aracılığıyla, oldukça toksik oksidanların (HOCl , $\cdot\text{OH}$ ve $^1\text{O}_2$) oluşumuna katkıda bulunmaktadır (86,88),

Egzersiz oluşturduğu diğer oksidan hasar mekanizmaları; katekolamin düzeylerinin ve katekolamin oksidasyonunun artması, laktik asit üretimi ve hemoglobin otooksidasyonudur. Yapılan bir çalışmada, egzersiz hipertermisinin mitokondrial ayrılma, mitokondrial solunumun kontrolünün kaybı ve serbest radikal üretimine yol açtığı gösterilmiştir (86).

B) KRONİK EGZERSİZİN ETKİSİ

Kronik egzersiz, sağlıklı yaşamı sürdürmek için olduğu kadar, pek çok kronik ve dejeneratif hastalığın ve komplikasyonlarının önlenmesi için önerilen tedavi yaklaşımlarından biridir. Kronik egzersiz, kişinin belli aralarla ve düzenli olarak egzersiz yaptığı bir durumu ifade etmektedir. Düzenli egzersiz sonucunda kişi bir süre sonra antrene hale gelmektedir. Kronik egzersizin etkileri, bireyin egzersiz yaptıktan sonraki oksidan hasar düzeyleri ve antioksidan defans sistemleri arasındaki etkileşimler sonucu oluşmaktadır.

Kronik egzersiz ve oksidan hasar: Fiziksel egzersizin serbest radikal üretimi üzerine olan etkileri konusunda yapılan araştırma sonuçları birtakım farklılıklar içermektedir. Bunlar, seçilen egzersizin süre ve yoğunluğunun farklı olmasının yanı sıra, farklı analitik değerlendirme yöntemlerinin seçiminden kaynaklanmaktadır. Kronik egzersizden sonra istirahat döneminde yapılan analizler sonucu, plazma ve doku düzeyinde lipid peroksidasyonunun değişmediği veya azaldığı konusunda fikir birliğine ulaşılamamıştır. Kronik, orta derecede yapılan aerobik egzersizin, TBARS düzeylerini azalttığı, buna karşılık kronik, ağır egzersizin lipid peroksidasyonu önemli ölçüde arttırdığı bildirilmiştir.

(89,90) Bu durumda, kişinin veya deneğin antrenman durumu, egzersizde ortaya çıkan TBARS yanıtını belirlemektedir. Antrenmanlı hayvanlarda TBARS, antrene olmayanlara oranla daha az artmaktadır (78,89).

Antioksidan sistem: Kronik egzersizin eritrosit, iskelet kası, kalp kası ve karaciğerde GSH-Px ve SOD aktivitelerini arttırdığı, buna karşılık CAT aktivitesini değiştirmedeği konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aerobik egzersiz sırasında kırmızı kas liflerinde Mn-SOD, buna karşılık beyaz kas liflerinde Cu-Zn SOD aktivitelerinin arttığı bildirilmiştir (89). Bu çalışmalarda, TBARS'in değişmediği bulunmuştur. Sonuç olarak kronik egzersiz, reaktif oksijen yıkımına karşı doğal kapasitemizi başlatma ve sürdürmede önemli rol oynamaktadır.

Kronik egzersizin E ve C vitaminlerinin düzeyleri üzerine olan etkisi konusunda birbiriyle çelişen sonuçlara rastlamak mümkündür. Kullanılmaya bağlı azalış olduğunu veya antrenman ile kalori alımının artışına bağlı artma olduğunu düşünenler vardır.

İnsan ve hayvan çalışmalarında, egzersiz yoğunluğu ile antioksidan enzim düzeyleri arasında da ilişki bulunmuştur. Doku oksijen tüketiminin daha yüksek olduğu egzersiz durumunda daha yüksek SOD ve CAT aktivitesi elde edilmektedir. Ayrıca tüketici egzersiz kas yıkımını ve akut nekrotik myopatiyi indüklemektedir. İzometrik egzersizden sonra ortaya çıkan iskemi-reperfüzyon olayı sonucu permeabilitenin arttığı ve inflamasyonun ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu da, lipid peroksidasyonun kas yıkımına katıldığını göstermektedir.

IV) DİABET VE EGZERSİZ

Fiziksel olarak aktif yaşam şeklinin diabeti önlediğine ilişkin hiç kesin kanıt olmamasına karşın, pek çok araştırmacı ve klinisyen fiziksel aktivitenin, tedavi planının önemli bir parçası olduğunu düşünmektedir (28)

Egzersiz sırasında tüm vücut oksijen tüketimi yaklaşık 20 kat artabilmektedir. Bu artan enerji gereksinimini karşılamak üzere iskelet kasları yağ dokusundan trigliseridlerin yıkımıyla ortaya çıkan FFA (Free Fatty Acids: Serbest Yağ Asitleri)'ni kullandığı kadar, kendi glikojen ve trigliserid depolarını ve karaciğerden salınan glukozu kullanmaktadır. SSS fonksiyonlarını korumak için egzersiz sırasında kan glukoz düzeyi sabit tutulmaktadır. Buna bağlı olarak egzersiz yapan non-diabetiklerde hipoglisemi nadiren görülmektedir. Egzersiz sırasında normoglisemi büyük ölçüde hormon aracılığıyla sağlanmaktadır. plazma insulini azalma, glukagon varlığında hepatik glukoz üretiminde erken bir artışa neden olmaktadır. Bu hormonal adaptasyonlar Tip 1 IDDM hastalarında bozulmuştur. Sonuç olarak insülin tedavisi almayan bu bireylerin dolaşımında bulunan az miktarda insülin, egzersiz sırasında aşırı insülin karşıtı hormonların artmasına, bunun sonucu olarak kanda glukoz ve keton cisimlerinin aşırı artışı ile diabetik ketoasidoza yatkınlığa neden olmaktadır. Buna karşılık insülin düzeylerinin arttığı durumlarda veya eksojen insülin uygulanmasında egzersize bağlı glukoz veya diğer substratların mobilizasyonunda gözlenen bu artış azalmaktadır.

Egzersiz, diabette ortaya çıkan metabolik değişiklikleri düzeltme mekanizmaları

1. Glukoz alımı üzerine olan etki: Kas glukoz alımı temel olarak insüline bağımlı ve insulinden bağımsız olmak üzere iki yolak tarafından düzenlenmektedir. İnsulin, IRS (Insulin Receptor Substance) aracılığıyla etki gösterirken, hipoksi / kontraksiyon uyarımıyla indüklenen yolak ise, PLC (Phospholipase C) aktivasyonuna neden olarak, DAG (Diacylglycerol) ve fosfatidik asit oluşumuyla ve PKC (Protein Kinase C)'nin aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Sonuçta her iki yolağın etkisi, GLUT-4'ün membrana translokasyonunu ve bu yolla hücre içine glukoz girişini arttırmaktır. Yapılan çalışmalar, egzersizin hücre içi eNOS ve nNOS'u arttırarak, GLUT-4 miktarını arttırdığını göstermektedir (91,92). Ayrıca bu artış, NOS inhibitörleriyle geri dönmektedir. Kas içi glukoz utilizasyonunu etkileyen faktörlerden biri de hücre içi glikojen miktarıdır. Dolayısıyla, glikojen miktarını etkileyen pek çok faktör, hücre içine glukoz alımını etkileyecektir (91,93).

Diabetik sıçanlarda yapılan çalışmalarda, iskelet kası oksidatif metabolizmasının yavaşladığı bildirilmiştir. Buna karşılık egzersizin oksidatif metabolizmayı arttırdığı iyi bilinmektedir. Ayrıca kas içi oksidatif metabolizması ile GLUT-4 miktarı arasında pozitif korelasyon vardır. Bu yüzden artan metabolizma, GLUT-4 mRNA ekspresyonuna ve GLUT-4'ün membrana translokasyonuna katkıda bulunmaktadır (93).

Egzersiz, diabet olmaksızın görülen bozulmuş glukoz toleransını (IGGT: Impaired Glucose Tolerance) düzelttiği bildirilmiştir (94). Bu konudaki olasılıklardan biri, egzersizin yağ hücresi ve yağ dokusu kitlesini azaltması

olabilir. Ancak yoğun egzersizden sonra yağ dokusu kitlesinde azalma olmasına karşın, glukoz toleransında düzelme olmamasının nedeni bilinmemektedir (95).

Diabetikler egzersiz programına başladığında diyet ve kan glukozunu daha sık monitorize etmektedir. Bu diabet komplikasyonlarını azaltmada etkin kontrol sağlamaktadır. Glisemik kontrolün sağlanması diabetin serebrovasküler ve periferik arter hastalığı gibi komplikasyonlarının azalmasında oldukça önemli bir faktördür.

2. Egzersiz daha çok insülinin üretimine değil, ancak reseptör bağlanma bölgesinde insülin duyarlılığında artışa neden olmaktadır (96). Bunu hangi mekanizmalarla yaptığı bilinmemektedir. İnsülin duyarlılığındaki artış birkaç saat, bazen 24 saat sürebilir. Artmış insülin düzeyleri diabetikleri aterosklerotik yıkıma karşı korumaktadır; çünkü insülinin vasküler duvar kas büyümesini artırıcı etkisi vardır.

3. Diğer kardiovasküler risk faktörleri: Diabetikler koroner arter hastalığı ve kalp atağı yönünden artmış riske sahiptir. Düzenli fiziksel egzersizden sonra trigliserit, VLDL, total kolesterol ve okside LDL miktarları düşmektedir. HDL miktarının değişmediği veya azaldığını gösteren yayınlar vardır. Ayrıca egzersiz sırasında kan basıncı ve stresin azalması ve kilo kaybı da başka yararlı durumlardır.

V) GÖRSEL UYARILMA POTANSİYELLERİ

Görsel uyarılmış yanıt, görsel uyarılmış kortikal potansiyel veya kortikal potansiyel adlarıyla da anılan Görsel Uyarılma Potansiyelleri (Visual Evoked

Potentials; VEPs), "görsel bir uyarana yanıt olarak, optik yolak ve korteksin oksipital bölgesinde oluşan büyük bir elektriksel potansiyel" olarak tanımlanmaktadır (97)

İlk kez 1934 yılında Adrian ve Matthews tarafından ortaya konan VEPs, klinik kullanıma ilk giren uyarılmış potansiyel modalitesidir (14,98) Bu teknik, görme keskinliği ve görmenin nöroanatomik değerlendirilmesini sağlamasının yanında, makular dejenerasyon, renk körlüğü, retrobulbar nörit gibi oftalmolojik hastalıkların ve optik nörit, iskemik optik nöropati, demyelinize hastalıkların araştırılmasında kullanılmaktadır (14,99)

VEP KAYDI

VEP kaydı alabilmek için;

- a) Kontrollü, genellikle kısa bir duysal uyarın kullanmak,
- b) Sinir sisteminin uygun parçasından elektriksel sinyalleri kaydetmek,
- c) Küçük (1-20 μ V) ve gözden kaçabilme eğilimindeki uyarılmış potansiyelleri, bunlarla etkileşen elektriksel sinyallerden elimine etmek, gereklidir

VEP kaydı için uygun şekilde yerleştirilmiş elektrotlar, bir diferansiyel amplifikatör, bir analog/dijital dönüştürücü, kaydedilen sinyali kalıcı olarak elde edecek bir düzenek ve bir ortalama alıcı gereklidir

VEP kaydında aktif ve referans elektrotlar arasındaki potansiyelin cebirsel farkı tayin edilmektedir. İdeali, aktif elektrodun nöral ve diğer sinyalleri içeren potansiyelleri (kas, artefakt ve interferans) toplarken, inaktif elektrodun

nöral sinyaller dışındaki tüm potansiyelleri almasıdır. Bu ideal durumun sonucunda yalnızca oksipital korteksin nöral aktivitesi yansıtılmaktadır.

UYARAN MODALİTELERİ

Uyaran modalitelerine göre 3 tip uyarılmış yanıt vardır:

A) Flaş Uyarılma Potansiyelleri (Flash Evoked Potentials: FEPs)

B) Patern Değişmeli Uyarılmış Potansiyeller (Pattern-Reversal Evoked Potentials: PREPs)

C) Sinuzoidal Dalga Izgaraları Uyarılmış Potansiyelleri (Sine Wave Gratings Evoked Potentials: SWEPs)

A) FEPs: Flaş ışığının kısa aralıklarla yinelenmesi ile elde edilmektedir. FEPs'de ışığa fiksasyon ve görme keskinliği kritik faktörler değildir. Bu yüzden hayvan modellerinde kullanılması kolaydır.

B) PREPs: Bir TV ekranında oluşturulmuş ve dönüşümlü olarak birbirini izleyen şekilli uyaran (dama tahtası) ile elde edilmektedir. Işığa adaptasyon düzeyi ve uyarana odaklanma önemlidir. PREPs insan ve hayvanlarda uygulanabilmektedir.

C) SWEPs: Bir TV ekranında kayan ızgaralar kullanılarak kayıt alınmaktadır. Dama tahtası, heterojen bir nöron popülasyonunun katıldığı kompleks bir uyarıdır. SWEPs ile şekil ve harekete yönelik spesifik fonksiyonlar araştırılabilmektedir. İnsan ve hayvan modellerinde kullanılmaktadır (100)

ÇEŞİTLİ UYARAN TİPLERİNE VERİLEN YANITLAR

A) Şekilsiz flaş ışığı VEP bir seri (-) ve (+) bileşen içerir. Literatürde dalga formlarının türü ve zamanlamasına ilişkin çeşitli farklılıklar vardır. Bunlar deneyin dizaynı ve türüyle ilişkilidir. Tek bir tekrarlayan flaş ışığı kullanıldığında genellikle ölçülen, spesifik dalga formlarının genlik (a) ve belirme süresidir (t). t, bir uyarı verildikten sonra oluşan dalga formunun, maksimum genliğe ulaştığı süredir (latens)

Flaş ışığının verilme hızı, VEP kaydında bir takım değişikliklere neden olabilmektedir. Yavaş frekanslarda dalga formları çok sayıda bileşen içerirken, hızlı flaş frekanslarında dalga formları daha sinuzoidal görünmektedir.

B) Şekilli uyaran PREPs genlik ve latens bileşenleri, dama büyüklüğü, geçme (kayma) hızı, ışıklı ve karanlık karelerin kontrastı ve diğer uyaran parametreleriyle sistematik olarak değişmektedir. Görüntünün ayırılmasının azalmasıyla P₁ latensinin uzadığı ve genliğinin düştüğü bilinmektedir.

SWEPs temel olarak şekil ve hareket süreçlerini incelemek için yararlı bir yöntemdir. Düşük uzaysal frekanslı ızgaralar temel olarak hareket sürecini uyarırken, yüksek uzaysal frekanslar kullanıldığında şekil süreci uyarılmaktadır. Farklı uzaysal frekanslarda bileşen genliklerinde sistematik değişiklikler gözlenmektedir. Bu bulgu hem insan, hem de sıçanlarda yapılan gözlemlerden elde edilmiştir ve insan ve sıçan görsel sisteminin homolog olduğunu göstermektedir.

VEP dalga formları, pozitif ve negatif oluşuna ve görülme sırasına göre adlandırılmaktadır. İlk ortaya çıkan dalga formu pozitifdir ve P₁ olarak

adlandırılmaktadır. Bundan sonra ortaya çıkan bileşen negatif dalga formu, yani N_1 'dir. Sonraki bileşenler P_2 , N_2 , P_3 ve N_3 'dür. Yapılan çalışmalarda P_1 'in 17. alanın derin tabakalarından kaynaklandığı ve tabaka IV'deki depolarizasyon sonucu ortaya çıktığı saptanmıştır. N_1 bileşeninin ise genikulokortikal girişlerin 4. tabakadaki satellat hücrelerini depolarize etmesi sonucu ortaya çıktığı belirlenmiştir. P_2 bileşeninin GABA aracılığıyla olan yüzeysel hiperpolarizasyonu yansıttığı ileri sürülmektedir. Öte yandan N_2 ve N_3 bileşenlerinin yine, yüzeysel kortikal tabakalardan kaynaklandığı belirtilmiştir. N_3 jeneratörlerinin yüzeysel tabakalarda bulunan nöronların apikal dendritleri boyunca oluşan depolarizasyonu yansıttığı ifade edilmiştir (101).

VEP kaydı, görsel sistemin elektriksel aktivitesini çalışmak için objektif ve non-invaziv bir yöntemdir. Bu yöntem ayrıca yeni doğanlar, konuşamayan hastalar ve hayvan modelleri için de oldukça yararlıdır.

VEP açısından bireyler arasında bir takım farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bunlar deneğin dikkati, elektrot yerleşimleri, alışkanlık, adaptasyon ve kas artefaktlarına bağlı olabilir. Sonuçta mutlak VEP genliklerini klinik normlarda değerlendirmek zordur. Bunun bir çözümü VEPs'de, genlikten daha az değişken olan latens ölçümüdür.

VEP kaydında dikkat edilmesi gereken konu, VEPs'in insan görsel sistemi hakkında bilgi verdiğinin bilinmesidir. Ambliopi PREPs ile erken yaşlarda saptanabilmektedir, alan defektleri FEPs ve PREPs ile gösterilebilmektedir ve yeni doğan çalışmalarında insan görme keskinliğinin gelişimi izlenebilmektedir. FEPs insanlarda nadir kullanılmasına karşın, hayvan modellerinde tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle sıçanların görsel sisteminin insanlar için karşılaştırılabilir

olması nedeniyle sıçanlardan kaydedilen VEPs'in bir takım patofizyolojik süreçleri değerlendirmede yararlı olduğu bildirilmektedir (97,100,102).

VI) DİABETTE GÖZLENEN VEP DEĞİŞİKLİKLERİ

Diabette ortaya çıkan santral ve periferik sinir defisitleri çeşitli nöropsikolojik, nöroradyolojik ve nörofizyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur (9,73). Nöropsikolojik çalışmalar, diabette özellikle öğrenme, bellek ve karmaşık bilgi işlemenin bozulduğunu ortaya koymaktadır (73). Nöroradyolojik incelemelerle diabette orta derecede serebral atrofi, subkortikal ve beyin sapı lezyonlarında artış olduğu gösterilmiştir. Nörofizyolojik teknikler içinde VEP, SEP (Somatosensory Evoked Potentials: Somatosensoryal Uyarılma Potansiyelleri) ve BAEP (Brainstem Auditory Evoked Potentials: Beyinsapı İşitsel Uyarılma Potansiyelleri), diabetin santral ve periferik sinir sistemi komplikasyonlarını incelemeye belki de en sık kullanılan yöntemlerdir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, motor ve duysal ileti hızındaki yavaşlamanın, diabetin başlangıcından sonraki birkaç haftada görüldüğü, bu uzamanın 2-3 aya kadar artarak sürdüğü, bundan sonra ise nispeten stabil kaldığı gösterilmiştir (73). Optik yolağın histolojik incelemesinde ise, diabette gözlenen VEP bileşenlerindeki değişikliklerin aksoglia ayrılma (dysjunction) ve aksonal atrofiyi yansıttığı ortaya konmuştur (56,103). Diabetik santral nöropatinin periferik nöropatiden önemli bir farkı, santral sinir sisteminde diabete bağlı olarak gözlenen nörofizyolojik değişikliklerin, insulin tedavisiyle geri döndürülememesidir.

Diabetik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda P_{100} ve N_{140} bileşenlerinin latenslerinin kontrol deneklere göre uzun olduğu tespit edilmiştir P_{100} latensindeki gecikme, optik sinir demyelinizasyonu için oldukça spesifiktir ve diabetik hastaların % 72'sinde gözleendiği bildirilmiştir. N_{140} latensindeki uzama ise diabetiklerde geç komponentlerin de etkilendiğini göstermektedir. Bu bulgu, optik yol veya retrokiazmatik yolakların tutulumuna işaret etmektedir (14).

Diabette gözlenen elektrofizyolojik değişikliklerin, hipergliseminin derecesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, orta dereceli hipergliseminin FVEP veya PREP genlik veya latenslerinde değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir. Dahası, ılımlı hipergliseminin, bellek fonksiyonlarını düzelttiği, daha yüksek glisemi durumunda (300 mg/dl) ise daha kötü bellek performansı görüldüğü bildirilmiştir (104).

Diabette periferik sinir sisteminde de birtakım değişikliklerin görüldüğü bildirilmiştir. Diabetiklerde sural sinir refrakter periyodunun uzadığı, genliklerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (6,69,73).

Diabete bağlı sinir sistemi komplikasyonlarından biri de otonom nöropatidir. Diabetik otonom nöropati, duysal-motor nöropatiden daha seyrek görülmektedir. Otonom sinir sisteminde diabete bağlı gözlenen değişiklikler sonucu mesane fonksiyon bozukluğuna bağlı enfeksiyonlar, erektil empotans, sindirim sistemi bozuklukları ve kronik arteriyel hipotoniye bağlı hipotansiyon gözlenmektedir (72).

Diabette gözlenen VEP değişikliklerinden sorumlu tutulan mekanizmalar, hiperglisemiye bağlı metabolik değişiklikler olan polyol yolağının aktivasyonu, myoinositol eksikliği ve buna bağlı Na-K-ATPaz aktivitesinde azalma,

fosfoinositid dönüşümünde ve araşidonik asit metabolizmasındaki değişiklikler, endonöral kan akımının azalması, diabetik vasküler değişiklikler, ve oksidan stres olarak sıralanmaktadır (10,54,55,73) Diabette, özellikle periferik sinirlerde gözlenen ileti hızı yavaşlamasının, α -lipoik asit veya aminoguanidin gibi antioksidan maddelerle düzeldiği gösterildiyse de, bu etkiler merkezi sinir sisteminde ortaya konmamıştır (54,55,57).

VII) EGZERSİZDE GÖZLENEN VEP DEĞİŞİKLİKLERİ

Sinir sisteminin karmaşık organizasyonu ve işlevleri düşünüldüğünde, egzersizden sonra sinir sisteminde birbirinden farklı pek çok değişikliğin ortaya çıkması şaşırtıcı olmayacaktır. Elektrofizyolojik yöntemlerle elde edilen bulgular, santral ve periferik sinir sisteminin egzersize verdiği yanıtların farklılığına işaret etmektedir (105). Öte yandan kronik egzersizden sonra çekilen EEG' de α band aktivitesinin arttığı ve bilişsel işlevlerin bir göstergesi olan P₃₀₀ latensinin kısaldığı gösterilmiştir (106,107,108) EEG, spontan kortikal potansiyeli yansıttığı ve olaya-ilişkin P₃₀₀ potansiyelini çoğul jeneratörlerin oluşturduğu düşünüldüğünde, bu potansiyellerde egzersizden sonra ortaya çıkan değişikliklerin altında yatan mekanizmaların oldukça karmaşık fonksiyonları yansıttığı söylenebilir. Bu yüzden özellikle EEG değişikliklerinde bireysel farklılıkların sıkça gözlenmesi, kişilik değişiklikleri, bireyin psikososyal durumu, entelektüel altyapısı gibi pek çok faktöre bağlıdır ve bu faktörlerin ayrıntılı incelenmesi, bu çalışmanın amacı dışındadır.

Uyarılma potansiyelleri, EEG dalgalarından daha düşük voltajlı (1-10 μ V) potansiyellerdir ve daha spesifik fonksiyonları yansıtmaktadır. Literatürde egzersizden sonra gözlenen VEP değişikliklerine ilişkin az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Kürek sporu ile ilgilenen sporcularla karşılaştırıldığında, tenis oyuncularında VEP bileşenlerinden olan P₁₀₀ latensinin kısaldığı, BAEP bileşenlerinin latenslerinin ise sedanterlere göre her iki spor türüyle ilgilenenlerde kısaldığı ortaya konmuştur (21,109). Tenis oyuncularında gözlenen bu farklılığın, duysal-motor reaksiyon süresi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (106,107,108). Tenisçilerde haftalık antrenman süresinin, kürekçilerden uzun olduğu, bu yüzden antrenman durumunun önemli bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Öte yandan tenis sporunda görme keskinliğinin kritik faktör olduğu, buna karşılık kurek yapan sporcularda güç ve dayanıklılığın ön planda olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla bu sonuçlar, gözlenen VEP değişikliklerinin, yapılan egzersizin tipine ve süresine bağlı olabileceğine işaret etmektedir (21).

Aerobik egzersizin santral sinir sistemi fonksiyonlarını hangi mekanizmalarla düzelttiği henüz bilinmemektedir. İleri sürülen birkaç mekanizma vardır. Bu mekanizmalardan biri şudur: Egzersizde beyinde oksijen transportu ve kullanımının arttığı bilinmektedir. Oksijen, beyin enerji ihtiyacının karşılanması ve nörotransmitter metabolizması için gereklidir. Yapılan çalışmalarda beyin dopamin, asetilkolin, norepinefrin ve serotonin düzeylerinin aerobik egzersizden sonra arttığı gösterilmiştir. Hafif ve orta dereceli hipoksida beyin enerji düzeyleri sabit tutulurken, asetilkolin ve biyolojik aminlerin, hafif hipoksiye duyarlı oldukları gösterilmiştir (22). Görsel yolda dopamin ve

norepinefrinin önemli rolü dikkate alındığında egzersizin VEP üzerine olumlu etkilerinden, en azından kısmen bu mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji, Biyokimya , Biyofizik Anabilim Dalı, Merkezi Araştırma laboratuvarları ve Deney Hayvanları Ünitesinde gerçekleştirilen bu çalışmada, ağırlıkları 200-250 g olan 3 aylık 60 adet erkek Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar sekiz hafta boyunca her kafeste beş hayvan olacak şekilde, 12 saatlik karanlık/aydınlık siklusunda tutulmuşlardır. Bu süre içinde hayvanlar ticari sıçan yemi ve musluk suyu ile beslenmiştir. Günlük yem ve su tüketimleri ve ağırlık değişimleri haftada bir kez ölçülerek kaydedilmiştir.

Hayvanlar rastgele olarak 4 gruba bölünmüştür. Gruplar:

- 1 Kontrol grubu (K)
2. Diabet grubu (D)
- 3 Kontrol egzersiz grubu (KE)
4. Diabet egzersiz grubu (DE)

1) DİABETİN OLUŞTURULMASI

D ve DE grubu sıçanlara , 0.05 M sitrat monohidrat (cytric acid monohydrate chrys Extra pure, Merck,242), 0.09 M sodyum fosfat (sodium

phosphate dibasic anhydrous, Sigma,S-0876) içeren sitrat tamponu (pH:4.5) içinde çözülen streptozotosin (Streptozotocin, Sigma, S-0130) 60 mg/kg dozunda, intraperitoneal tek doz enjeksiyon şeklinde uygulanarak diabet oluşturulmuştur (110). Bu işlemde 3 gün sonra kuyruk veninden alınan kanda, Hypoguard Supreme Petit 70 marka glikometre kullanılarak yapılan glukoz ölçümü ile diabet teyid edilmiştir. Tüm hayvanların kan glukozunun 250 mg /dl'nin üstünde olduğundan hepsi diabetik olarak kabul edilmiştir. Diabetin ve egzersizin kronik dönem etkilerinin yerleşmesi için hayvanlar 8 hafta boyunca takip edilmiştir.

II) EGZERSİZ İŞLEMİ

Egzersiz işlemi Fizyoloji Anabilim Dalı'nın Deneysel Egzersiz Fizyolojisi laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. KE ve DE grubu hayvanlara, karanlık siklusunda bulundukları dönemde, haftada 5 gün olacak şekilde ve sıçanlar için hazırlanmış beş yollu motorlu koşubandı (May, TME 9805, Ankara) kullanılarak egzersiz programı uygulanmıştır. Egzersiz işlemi her gün aynı saatte (9:00-12:00) ve oda ısısında uygulanmıştır. Hayvanları koşmaya motive etmek için elektrik şoku uygulanmıştır. Hayvanlar egzersiz programına alınmadan bir hafta önce, koşubandı çalıştırılmadan, 0° eğimde uyum dönemine alınmıştır. Bundan sonra protokole uygun şekilde egzersiz programı uygulanmıştır.

Egzersiz protokolü: Egzersiz grubu hayvanlara, Kainulainen'in sıçanlara uyguladığı kronik-orta derecede egzersiz programı uygulanmıştır (93). Buna göre yaptırılan egzersiz programı şu şekildedir (Tablo 1):

Haftalar	Koşma Hızı (m/dk)	Koşma Süresi (dk)	Eğim (°)	Toplam Koşma Mesafesi (m/gün)
1	10	10-20	0	100-200
2	10-15	20-25	0-3	200-375
3	12-18	25-35	3-6	300-630
4	12-20	35-45	6	420-900
5	12-22	45-50	6	540-1100
6	15-22	50-60	6	750-1320
7	15-26	60	6	900-1560
8	18-26	60	6	1080-1560

III) GÖRSEL UYARILMA POTANSİYELLERİNİN KAYITLANMASI

Görsel uyarılma potansiyelleri hafif eter anestezisi altında hayvanların kafalarına yerleştirilen iğne elektrotları (NE-223S, 5 mm Nihon Kohden) ile, Biopac MP100 Data Acquisition cihazında kaydedilmiştir. Aktif ve referans

elektrotlar bregmanın 0 5 cm arkasına ve önüne yerleştirilmiştir (111) Toprak elektrodu ise hayvanların kuyrukları üzerine konulmuştur. Flaş uyarısı, Nova-Strobe AB stroboskobu ile, sıçanların pupillalarının tümü aydınlatılacak şekilde 15 cm uzaklıktan uygulanmıştır. Flaş uyarısı saniyede bir kez ve en düşük şiddette (0 1 J) olacak şekilde ayarlanmıştır

Flaşla oluşturulan görsel uyarılma potansiyelleri (FVEP) sağ ve sol göz olmak üzere monooküler uyarılarak kaydedilmiştir. Deney süresince flaş verilmeyen diğer göz bir pamuk ve karbon kağıdı yardımıyla kapatılmıştır. Bu sırada hayvanların vücut sıcaklıkları ısıtıcı yardımıyla 37 ile 38 5 °C arasında sabit tutulmuştur (23)

Çalışmada kullanılan cihazın amplifikatörünün frekans limitleri 1 Hz-100 Hz, kazancı 5000x, analiz zamanı 300 ms olarak ayarlanmıştır. FVEP'ler 100 kez ortalama alınarak kayıtlanmıştır. Kayıtlar alındıktan sonra FVEP'ler dijital olarak kesim frekansı 100 Hz olan alçak geçiren filtre ile işlenmiştir. FVEP'lerin tekrarlanabilirliğini sağlamak amacıyla her kayıt en az iki kez yapılmıştır. İzoelektrik çizginin üzerindeki potansiyel tepeleri (pikleri) negatif (N), altındakiler pozitif (P) kabul edilmiştir. Tepe latensleri stimulus artefaktından itibaren milisaniye (ms) birimiyle, birbirini izleyen ters polaritedeki dalgaların genlikleri tepeden-tepeye mikrovolt (μ V) birimiyle hesaplanmıştır. Egzersiz yapan tüm hayvanlarda VEP çekimi, iki farklı zamanda yapılmıştır: Birincisi, son egzersiz periyodunun bitiminden hemen sonra 5 dakika içinde, diğeri ise son egzersiz periyodunun bitiminden 24 saat sonra kaydedilmiştir.

IV) BİYOKİMYASAL YÖNTEMLER

Son egzersiz periyodunun bitiminden 96 saat sonra hayvanlar hafif eter verilerek anestezi edilmiştir. Plazma glukoz tayini için kan, tiobarbiturik asit reaktif ürünleri (TBARS) ve antioksidan enzim ölçümleri için beyin dokuları çıkarılarak deneye son verilmiştir. Beyin dokuları, kan ve beyin zarları gibi artıklardan arındırılmak üzere serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra TBARS ve antioksidan enzim tayini için kullanılmıştır.

Plazma glukoz tayini: Abdominal aortadan alınan kan 3000 rpm'de 10 dakika santrifuj edildikten sonra (Heraeus Biofuge, 15R) elde edilen plazmadan glukoz oksidaz yöntemiyle (Abott aeroset) glukoz tayini yapılmıştır.

Plazma laktik asit miktarının tayini: Egzersiz yapan gruplarda (KE ve DE) egzersiz periyodunun bitiminden sonraki 5 dakika içinde kardiak ponksiyonla alınan kan örnekleri 3000 g'de 10 dakika santrifuj edilerek (Heraeus Biofuge, 15R) elde edilen plazmadan laktat dehidrogenaz yöntemiyle (Abott aeroset) laktik asit tayini yapılmıştır.

Dokuların homojenizasyonu: TBARS ve antioksidan enzim tayini yapılacak beyin dokuları küçük parçalara bölündükten sonra 0.5 M/L KH_2PO_4 (Potassium phosphate monobasic anhydrous, Sigma, P-5379) ve 0.15 M NaCl (Natrium chlorid, Merck, 6400) içeren 6 ml fosfat tamponunda (pH:7.4) sonikasyon işleminden geçirilmiştir. Sonikasyon işlemi sırasında dokuların ısınmaması için

kar içine yerleştirilmiş homojenizasyon tüpü kullanılmıştır. İşlem, Bronson Sonifier-250 marka sonikatörde, bir dakika boyunca gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen homojenat 2 ml'lik 3 ayrı ependorf tüpüne alınarak 3 ayrı santrifuj işlemine tabi tutulmuştur. TBARS ölçümü yapılacak tüp +4°C'de 14000 rpm'de 15 dakika (Heraeus Biofuge, 15R), CAT aktivitesi ölçümü yapılacak tüp +4°C'de 3000 rpm'de 15 dakika (Heraeus Biofuge, 15R) ve SOD ve GSH-Px ölçümü yapılacak tüp +4°C'de 25000 rpm'de 1 saat (Beckman Optima Ultracentrifuge) boyunca santrifuj edilmiştir.

Doku Thiobarbitürik Asit Reaktif Ürünlerinin (TBARS) Tayini:

Prensip: Lipid peroksidasyonun bir ürünü olan MDA (malondialdehid)'in Tiyobarbiturik asit ile reaksiyona girmesi ve oluşan bileşiğin butanol fazına ekstrakte edilerek 525 nm eksitasyon ve 547 nm emisyon dalga boyunda florometrik olarak okunması esasına dayanmaktadır.

Reaktifler:

- 1) 29 mM/L Tiyobarbiturik asit (Thiobarbituric acid, Sigma, T-5500)
- 2) 5 M/L HCl (Hydrogenchloride, Merck, 314)
- 3) n-butanol (1-butanol, Merck, 822262)
- 4) Standart solüsyonu: Tetraetoksipropan (1,1,3,3-tetraethoxy-propane, Sigma T-9889) stok solüsyonundan distile su ile sulandırılarak hazırlanmıştır.

İşlemler: Bir ml distile su içeren tüpe 50 µl doku supernatanı konulduktan sonra üzerine, glacial asetik asit (Glacial acetic acid, Merck, 56) içinde 29 mM/L olarak hazırlanan 1 ml 2-thiobarbiturik asit (Thiobarbituric acid, Sigma, T-5500) eklenmiştir. Tüp iyice karıştırıldıktan sonra, 1 saat süreyle 95-100 °C arasında

kaynatılmıştır. Numuneler soğutulduktan sonra 25 µl 5 M/L HCl (Hydrochloric acid, Merck,314) ve 2 ml n-butanol (ı-butanol, Meck, 822262) eklenerek 5 dakika süreyle vortekslenmiştir. Bu işlemten sonra 3000 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra butanol fazı ayrılmıştır butanol ekstraktının floresansını ölçmek için, eksitasyon dalga boyu 525 nm, emisyon dalga boyu 547 nm olarak spektrofloreometrede (Shimadzu RF-5000) okunmuştur.

TBARS miktarının tayini: 1,1,3,3-tetra-metoksi-propan standardı aynen numune gibi çalışılarak numunelerin içermiş olduğu TBARS miktarı, standart grafiğinden yararlanılarak hesaplanmıştır (112).

Protein Tayini: Protein ölçümü, albumin standart olarak alınıp, Lowry yöntemine göre yapılmıştır (113)

Prensip: Alkali ortamda proteinler Cu^{+2} ile reaksiyona girerek kompleksler oluşturmaktadır. Oluşan kompleksler, folin reaktifi varlığında tirozin ve triptofan kalıntıları ile birleşerek renkli bileşikler oluşturmaktadır. Yöntem, bunların spektrofometrik olarak saptanması esasına dayanmaktadır.

Reaktifler:

- 1) Standart solusyon: 1 mg/ml bovin serum albumin (Albumin Bovine, Sigma, A-8022)
- 2) 1 N NaOH (Natriumhydroxyde Platzchen, Merck, 6462)
- 3) D reaktifi: 10 ml % 2 Na_2CO_3 (Natrium carbonat Wasserfrei reinst, Merck,6398), 0.1 ml % 1 $CuSO_4$ (Kupper (II) –sulphate-pentahydrate, Merck, 2787), 0.1 ml % 2 Natrium tartarat (di- natrium tartrat, Merck, 6662)
- 4) Folin reaktifi (Folin & Ciocalteu's Phenol Reagent, Sigma, F- 9252)

İşlemler: 0.1 ml numune veya standart üzerine 0.1 ml NaOH ve 1 ml D reaktifi eklenerek oda ısısında ve karanlıkta 20 dakika bekletilmiştir. Kör tüpüne numune yerine distile su eklenmiştir. Bu sürenin sonunda tüm tüplere 1/1 oranında distile su ile dilüe edilmiş folin reaktifinden 0.1 ml eklenmiştir. Yine karanlıkta ve oda ısısında 30 dakika bekletilmiştir. Bekletme işlemi tamamlandıktan sonra tüplerin üzerine 2 ml distile su eklenerek, absorbanları 500 nm dalga boyunda spektrofotometrede (Shimadzu UV 1601) köre karşı okunmuştur.

Beyin Cu,Zn-SOD Aktivitesi Tayini:

Prensip: Superoksit anyonları ksantin oksidazlar yoluyla adrenalini pembe renkli adrenokroma dönüştürmektedir. Cu-Zn-SOD' un, alkali pH'da (pH:10.2) ve 30°C'de bu dönüşümü önlemesi esasına dayanan bu yöntemde, adrenokromun maksimum absorban verdiği dalga boyu 480 nm'dir.

Reaktifler:

- 1) 50 mM bikarbonat tamponu: 50 mM Na₂CO₃ (Sodium carbonate anhydrous extra pure, Merck, 6398), 50 mM NaHCO₃ (Natriumhydrogencarbonate, Merck, 6323), pH:10.2
- 2) 0.075 mM EDTA (Ethylendiamine-tetraaceticacid, tetrasodium salt, Sigma, ED4SS)
- 3) 3.6 mM Epinefrin (Epinephrine hydrochloride, Sigma, E-4642), pH:2, taze hazırlanmıştır
- 4) SOD standardı: 20 mM/L K₂HPO₄ (Potassium phosphate, Sigma, P-8281), 20 mM/L KH₂PO₄ (Potassium phosphate monobasic anhydrous, Sigma, P-

5379) içeren 20 mM/L potasyum fosfat tamponu (pH:7.4) içinde, 0.0625, 0.125, 0.25 ve 0.5 µl/ml konsantrasyonlarda hazırlanan Cu-Zn-SOD (Bovine erythrocyte SOD, Sigma, S-2515) standartları numune gibi çalışılmıştır.

İşlemler: Dokular homojenize ve santrifuj edildikten sonra doku süpernatantından 10 µl doku+990 µl 50 mM bikarbonat tamponu içeren hemolizat hazırlanmıştır. Numune tüpüne 550 µl bikarbonat tamponu+400 µl EDTA+750 µl hemolizat + 500 µl epinefrin eklenip, spektrofotometrede (Shimadzu UV 1601) 30°C'de, 480 nm'de 3 dakika boyunca okuma yapılmıştır. Kontrol tüpüne hemolizat yerine 750 µl bikarbonat tamponu eklenmiştir.

Aktivitenin Hesaplanması: Kontrol tüpünde enzim olmadığından, epinefrinin adrenokroma oksitlenmesi inhibe edilemediğinden kontrol tüpündeki inhibisyon yüzdesi sıfır kabul edilmiştir. Numune tüpündeki inhibisyon yüzdesi ise SOD aktivitesi ile orantılıdır. Standardın inhibisyon yüzdesi ile numunenin inhibisyon yüzdesi oranlanıp ilk hemolizatın gram olarak protein değerine bölünerek, gram protein başına SOD aktivitesi hesaplanmıştır (114)

Beyin Katalaz Aktivitesi Tayini:

Prinsip: Katalaz H_2O_2 'i H_2O ve O_2 'e dönüştüren enzimdir. Bu reaksiyonda katalaz aktivitesi, 25 °C'de ve 240 nm 'de absorbansın azalması olarak tayin edilebilmektedir.

Reaktifler:

- 1) 50 mM/L fosfat tamponu (pH:7.0): 50 mM/L KH_2PO_4 (Potassium phosphate monobasic anhydrous, Sigma, P-5379), 50 mM/L Na_2HPO_4 (di-Natriumhydrogenphosphate-dihydrate, Merck, 6576)

2) H_2O_2 (Hydrogen peroxide solution 35%, Merck, 8600)

İşlemler: Katalaz tayini için elde edilen supernatan, 50 mM/L fosfat tamponuyla 1/100 oranında dilüe edilerek hazırlanan hemolizattan 1 ml alınarak , üzerine 0.5 ml H_2O_2 solüsyonundan eklenmiş ve 240 nm'de, 25 °C'de 15 saniye boyunca okuma yapılmıştır (Shimadzu-1601). 0 ve 15. saniyelerdeki absorbans değerleri kaydedilerek aktivite hesaplanmasına geçilmiştir.

Aktivitenin hesaplanması: Beyin dokusunda katalaz tayini için birinci derece reaksiyon sabiti (k) kullanılmıştır.

$k = 2.3/\Delta t \times \log (A_0/A_{15})$ formülü ile, başlangıçta yapılan dilüsyon (1/100) ve beyin dokusunun g olarak tayin edilen protein düzeyi hesaba katılarak, beyin katalaz aktivitesi k/ g protein olarak hesaplanmıştır (115)

Beyin GSH-Px aktivitesinin tayini:

Prencip: GSH-Px aktivitesi, Paglia ve Valentine'ın yöntemine göre tayin edilmiştir. Birinci aşamada redükte glutatyon (GSH), GSH-Px tarafından katalizlenen bir reaksiyonla t-butil hidroperoksit (t-BOOH) kullanılarak okside edilmiştir. İkinci aşamada ise ortama eksojen olarak eklenen glutatyon reduktaz (GR), yine ortama eksojen olarak eklenen NADPH'ı kullanarak okside glutatyonu yeniden reduklemiştir. Bu sırada 340 nm'de NADPH absorbansındaki azalma ölçülmüştür.

Reaktifler:

1) 50 mM/L fosfat tamponu (pH:7.2). 50 mM/L K_2HPO_4 (Potassium phosphate , Sigma, P-8281) , KH_2PO_4 (Potassium phosphate monobasic anhydrous, Sigma,P-5379)

2) Reaksiyon karışımı: 0.3 mM/L EDTA (Ethylendiamine-tetraaceticacid, tetrasodium salt, Sigma, ED4SS), 0.1 mM/L NADPH (Sigma, N-1630), 0.5 U Glutasyon redüktaz (Sigma, G-6004), 0.5 mM/L NaN₃ (Merck, 6688), 15 ml 50 mM/L fosfat tamponunda çözölmüştür

3) Redökte glutasyon (Glutation, Sigma, G-4251)

4) t- BOOH (Merck, 819): 54.78 µl/100 ml olacak şekilde distile suda hazırlanmıştır

5) Stabilize edici solösyon: 2.7 mM/L EDTA ve 0.7 mM/L 2-merkaptöetanol (Merck, 805740) kullanılarak hazırlanmıştır.

Yapılışı: Santriföj edildikten sonra elde edilen süpernatandan 50 µl alınarak, 750 µl reaksiyon karışımı (0.3 mM/L EDTA+0.1 mM/L NADPH+0.5 mM/L glutasyon redüktaz+0.5 mM/L NaN₃) ve 100 µl redökte glutasyon (GSH) içeren birinci tüpe eklenmiştir. Bu tüpe, 100 µl t- bütöl hidroperoksit eklenerek, spektrofotometrede (Shimadzu-1601) 37°C'de 340 nm'de 5 dakika boyunca okuma yapılmıştır. Ayrıca; GSH yerine 100 µl distile su konularak hazırlanan ikinci tüpe de, aynen birinci tüpteki işlemler uygulanmıştır (116).

Aktivitenin hesaplanması: GSH(+) ve GSH(-) 'li ölçömlerin ΔOD'si bulunmuştur. Daha sonra bu değör, aşğıdaki formöle yerleştirilerek g protein başına düşen enzim aktivitesi hesaplanmıştır:

$$IU/g \text{ protein} = (\Delta OD / \Delta t) / [\epsilon \times \% g \text{ protein} \times V/V]$$

$$IU/g \text{ protein} = [(\Delta OD / dk) \times 10^5] / 6.22 \times g \text{ protein} \times \text{hemolizat hacmi}$$

$$IU/g \text{ protein} = [(\Delta OD / dk) \times 10^5] / 311 \times \% g \text{ protein}$$

Beyin XO ve XDH aktivitesi tayini:

Prencip: Ksantin oksidazın pterin (2-amino-4-hidroksipteridin)'i flüoresans veren bir ürün olan izoksantopterine oksidasyonunu sağlamasına dayanan bir yöntemdir. Deney ortamına bir elektron alıcısı olan metilen mavisi eklenerek bir sonraki aşamada ksantin oksidaz ve dehidrogenaz aktivitelerinin toplamı ölçülmüştür.

Reaktifler:

1) Fosfat Tamponu (50 mmol/l, pH: 7,4): KH_2PO_4 (Potassium phosphate monobasic anhydrous, Sigma, P-5379) ve K_2HPO_4 (Potassium phosphate, Sigma, P-8281) kullanılarak, içinde 0,1 mM EDTA (Ethylendiamine-tetraaceticacid, tetrasodium salt, Sigma, ED4SS) içerecek şekilde hazırlanmıştır.

2) Pterin (1 mM) (Sigma, P-1132)

3) Metilen Mavisi (1 mM) (Sigma, M-9140)

4) Allopurinol (1 mM) (Sigma, A-8003)

5) İzoksantopterin (1 μM) (Sigma, I-7388)

İşlemler Homojenizasyon ve santrifuj işlemlerinden sonra, beyin dokusundan elde edilen süpernatantlar Sephadex G-25 ile doldurulan kolonlardan süzülerek enzim aktiviteleri tayin edilmiştir.

Elde edilen süzuntu pH: 7.4 olan fosfat tamponu ile sonuç hacmi 2 ml olacak şekilde dilüe edilmiştir. Eksitasyon dalga boyu 345 nm, emisyon dalga boyu 390 nm olan 37 °C' ye ayarlı spektrofloreometre kuvetine bu süpernatant konularak bazal floresans ölçülmüştür. Kuvete 20 μl pterin eklenerek 0 ve 1 dakikalarda elde edilen floresanslar kaydedilmiştir. Bu sırada elde edilen floresans değişimi, XO enzimine ait floresans değişimini yansıtmaktadır. Daha sonra kuvete 20 μl metilen mavisi eklenerek yine 0 ve 1 dakikalardaki floresanslar ölçülmüştür. Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol 20 μl eklenerek reaksiyonun durdurulmasıyla bu esnadaki floresans kaydedilmiştir. Bu sırada elde edilen floresans değişimi, XDH enzimine ait floresans değişimini yansıtmaktadır. Son olarak kuvet içindeki final konsantrasyonu bilinen izoksantopterin internal standart olarak eklenerek floresansı ölçülmüştür (117)

Enzim aktiviteleri, standardın floresans değişimi ile numunenin floresans değişimi oranlanarak, numunenin gram olarak protein değerine bölünmesi sonucunda, U/g protein olarak hesaplanmıştır:

IV) VÜCUT ISISI ÖLÇÜMÜ

Tüm hayvanların vücut ısıları küçük hayvanlar için uygun olan ısı ölçer ile (May, 9404-A) rektal yoldan ölçölmüştür. Tüm ölçömler saat 9:00-12:00 arasında ve oda ısısında gerçekteştirilmiştir.

V) İSTATİSTİKSEL İşLEM

İstatistiksel değerlendirme GraphPad Prism 3.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Parametrelerin grup farklılıkları tek yönlü varyans analizi ile, sağ ve sol göz farklılıkları ve egzersiz yapan gruplardaki egzersizden 5 dakika ve 24 saat sonraki ölçömlerin karşılaştırılması, tekrarlayan ölçömler (Repeated Measures ANOVA) ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında ise Tukey testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ 'in üzerindeki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

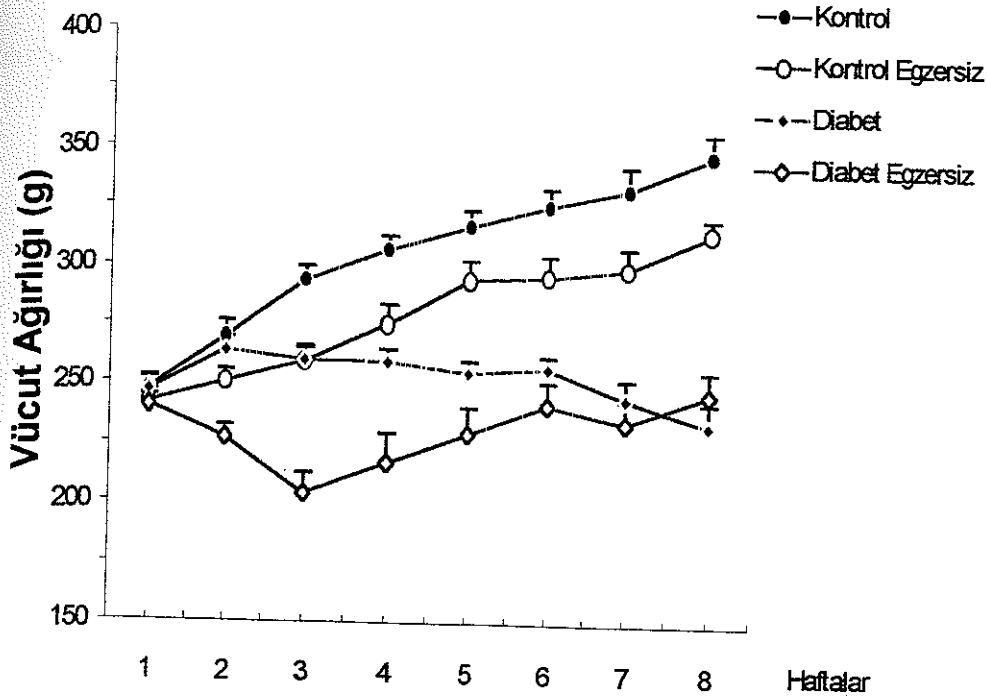
BULGULAR

I) GENEL GÖRÜNÜM

K ve KE grubunu oluşturan hayvanlar ile D ve DE grubu hayvanlar arasında belirgin görünüm farkı izlenmiştir. D ve DE grubu hayvanların beklenen diabet belirtileri gösterdiği (kilo kaybı, güçsüzlük, polifaji, poliüri) dikkati çekmiştir. Öte yandan egzersiz yapan grupların, yapmayanlara göre daha hareketli olmalarının dışında aralarında görünüm farkı izlenmemiştir.

II) AĞIRLIK DEĞİŞİMİ

Kontrol ve deney gruplarının ağırlık değişimleri incelendiğinde, KE grubunda 3. ve 4. haftalarda ağırlık artışının daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). 4. haftadan sonra KE grubu ağırlık değişimi K grubundan farksız olduğu izlenmiştir. 3. haftadan itibaren D grubunun ağırlık artışının K ve KE grubuna göre daha düşük olduğu ve bunun deney sonuna kadar sürdüğü gözlenmiştir ($p<0.001$). DE grubu ağırlık artışının 3. haftadan itibaren K ve KE grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunurken, D ile DE grubu arasında hiçbir haftada fark olmadığı gözlenmiştir (Şekil 1, Tablo 2).



Şekil 1: Haftalara göre ağırlık değişimi

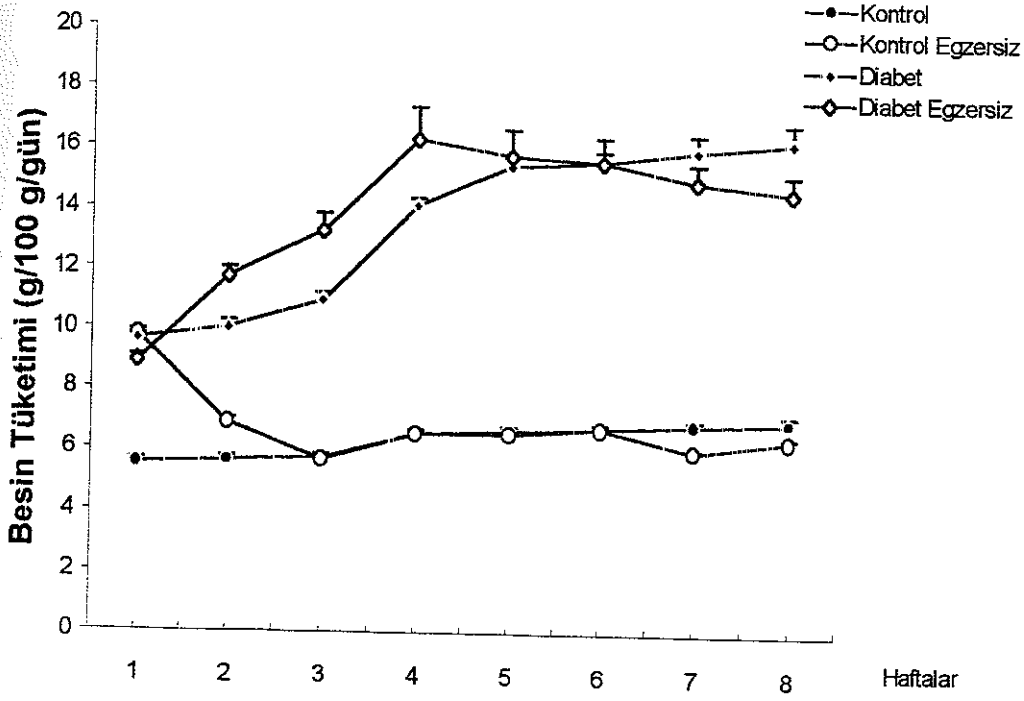
III) BESİN VE SU TÜKETİMLERİ

8 hafta boyunca KE grubunun besin tüketimi K grubuyla aynı bulunmuştur. Diabetik grupların besin tüketimleri ise 1. haftadan itibaren K ve KE gruplarından daha yüksek bulunmuştur. DE grubunun besin tüketiminin 4. haftaya kadar D grubundan daha yüksek olmasına karşılık, 4. haftadan deney süresinin sonuna kadar D grubu ile aynı olduğu izlenmiştir ($p < 0.001$) (Şekil 2, Tablo 2).

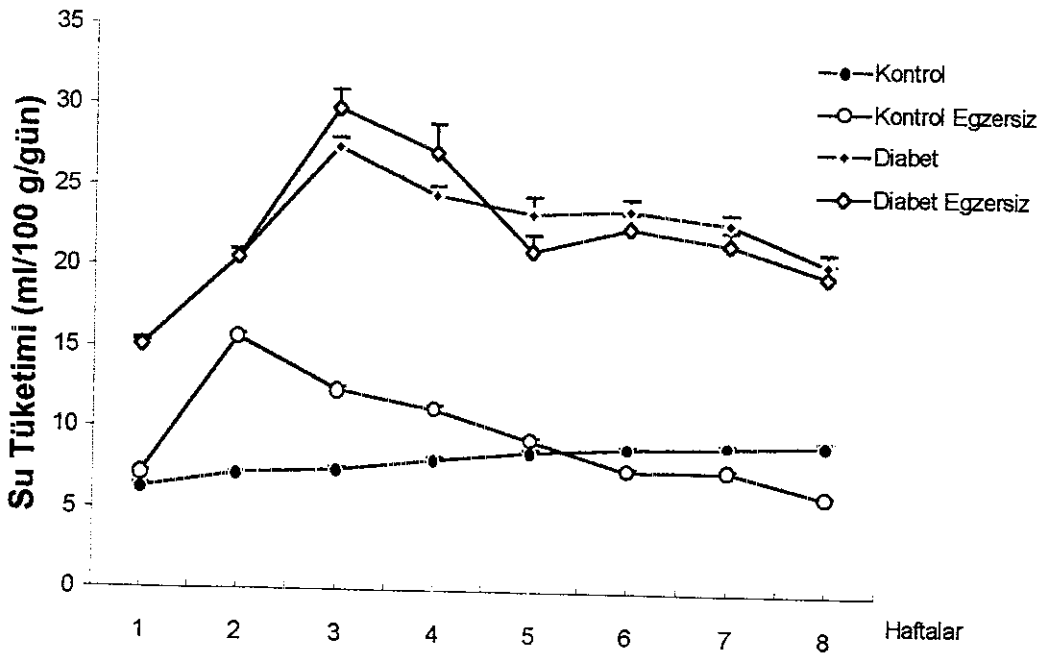
Tüm grupların su tüketimlerine bakıldığında, KE grubunun su tüketiminin 2. ve 3. haftalarda K grubuna göre daha fazlayken ($p < 0.001$), 3. haftadan itibaren K grubu ile aralarında fark olmadığı görülmüştür. D grubu su tüketiminin tüm haftalarda, hem K hem de KE grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. DE grubu su tüketimi tüm haftalarda K ve KE gruplarına göre yüksek

bulunurken ($p<0.001$), D grubundan farksız olarak tespit edilmiştir (Şekil 3,Tablo

2).



Şekil 2: Haftalara göre besin tüketimi



Şekil 3: Haftalara göre su tüketimi

Tablo 2: Haftalara göre besin (g/100 g/gün) ve su (ml/100 g/gün) tüketimleri ve ağırlık değişimleri (g)

Haftalar	Gruplar	Kontrol	Kontrol Egzersiz	Diabet	Diabet Egzersiz
1. Hafta	Besin	5.54±0.12	9.77±0.15***	9.59±0.19***	8.90±0.17*** ## †
	Su	6.28±0.14	7.16±0.11	15.02±0.35** ###	15.10±0.29*** ###
	Ağırlık	247.30±5.20	241.30±5.24	246.70±4.85	240.30±4.10
2. Hafta	Besin	5.64±0.16	6.90±0.10	10.02±0.22*** ###	11.72±0.25*** ### †††
	Su	7.12±0.17	15.58±0.23***	20.60±0.48*** ###	20.62±0.43*** ###
	Ağırlık	269.50±5.97	250.30±5.44	263.70±5.70	227.20±4.88*** # †††
3. Hafta	Besin	5.73±0.14	5.70±0.08	10.93±0.23*** ###	13.22±0.58*** ### †††
	Su	7.47±0.14	12.39±0.18***	27.51±0.53*** ###	29.81±1.28
	Ağırlık	293.20±5.57	259.00±5.57**	260.00±5.48**	203.90±8.51*** ### †††
4. Hafta	Besin	6.57±0.14	6.55±0.12	14.06±0.26*** ###	16.26±1.09*** ### †
	Su	8.06±0.17	11.23±0.21	24.49±0.61*** ###	27.21±1.72*** ###
	Ağırlık	305.90±6.32	275.00±7.76***	259.30±5.02*	217.10±12.22 ### †
5. Hafta	Besin	6.64±0.15	6.56±0.11	15.40±0.33*** ###	15.72±0.86*** ###
	Su	8.66±0.19	9.38±0.19	23.47±1.04*** ###	21.09±1.01*** ###
	Ağırlık	316.40±6.91	293.8±7.81	254.30±5.28*** ##	229.20±11.01*** ###
6. Hafta	Besin	6.75±0.16	6.73±0.14	15.53±0.34*** ###	15.53±0.85*** ###
	Su	8.92±0.19	7.54±0.16	23.66±0.81*** ###	22.62±0.90*** ###
	Ağırlık	325.00±7.66	295.00±9.18	256.70±5.58*** ##	241.70±9.30*** ###
7. Hafta	Besin	6.88±0.18	6.04±0.01	15.93±0.53*** ###	14.88±0.59*** ###
	Su	9.08±0.24	7.64±0.12	22.92±0.71*** ###	21.64±0.85*** ###
	Ağırlık	332.70±8.85	299.20±8.28*	244.70±7.55*** ###	234.20±9.41*** ###
8. Hafta	Besin	7.01±0.20	6.39±0.12	16.22±0.63*** ###	14.57±0.57*** ###
	Su	9.25±0.26	6.07±0.12**	20.44±0.78*** ###	19.78±0.77*** ###
	Ağırlık	346.80±9.82	314.00±6.23	233.60±9.18*** ###	246.50±9.63*** ###

*p < 0.05, **p < 0.01 ve ***p < 0.001 düzeyinde Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

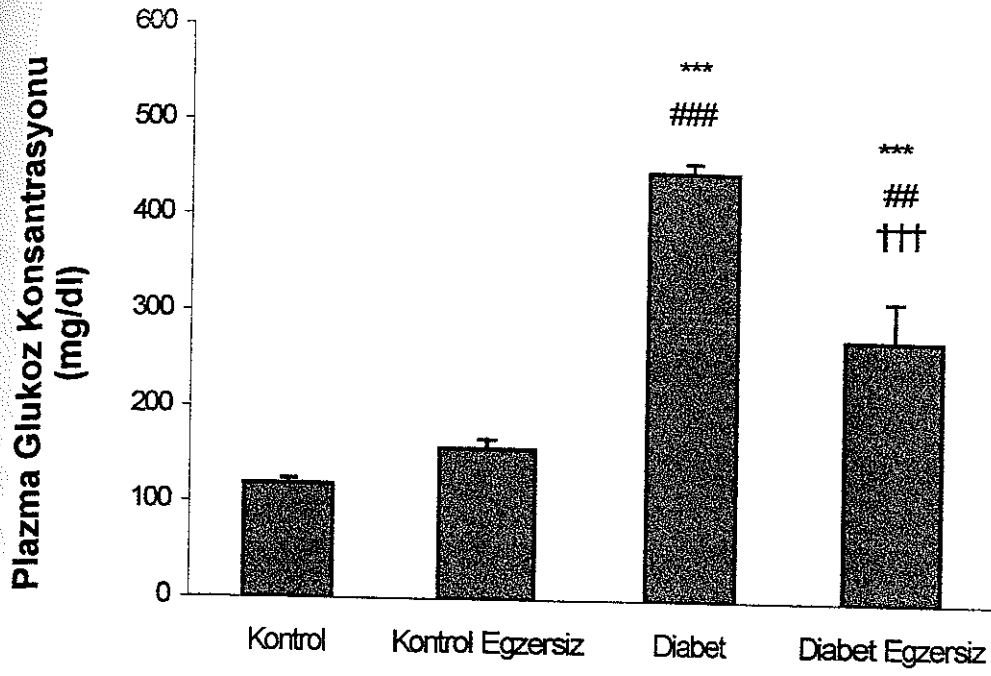
p < 0.05, ## p < 0.01 ve ### p < 0.001 düzeyinde KE grubu ile D ve DE gruplarının karşılaştırılması

† p < 0.05 ve ††† p < 0.001 düzeyinde D ve DE gruplarının karşılaştırılması

IV) BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

1. Plazma glukoz ve laktik asit sonuçları: Kontrol grubunda plazma glukoz değeri 119.20 ± 5.21 mg/dl olarak saptanmıştır. Streptozotosin verilmesi D grubunda plazma glukoz düzeyini 447.40 ± 10.94 mg/dl'ye yükseltmiştir ($p < 0.001$). KE grubunda bu değerin, 156.40 ± 11.19 mg/dl'ye yükseldiği izlenmiştir ($p > 0.05$). Öte yandan DE grubunun plazma glukoz değeri 273.40 ± 40.95 mg/dl olarak saptanmıştır ve hayvanlara düzenli egzersiz yaptırılmasının plazma glukoz düzeyini anlamlı olarak düşürdüğü tespit edilmiştir ($p < 0.001$)(Şekil 4).

Plazma laktik asit düzeyi kontrol grubunda 2.11 ± 0.23 mM/L iken bu değer KE grubunda 2.21 ± 0.17 mM/L olarak bulunmuştur. K ile KE grubu karşılaştırıldığında aralarında önemli fark tespit edilememiştir. Öte yandan D grubunun plazma laktik asit düzeyinin 7.42 ± 0.57 mM/L olduğu bulunmuştur. K ve KE grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir ($p < 0.001$). DE grubunda plazma laktik asit düzeyi 5.75 ± 0.64 mM/L olarak saptanmıştır. Düzenli egzersiz yaptırılmasının, diabetik hayvanlarda laktik asit düzeyini düşürdüğü bulunmuştur (Şekil 5).

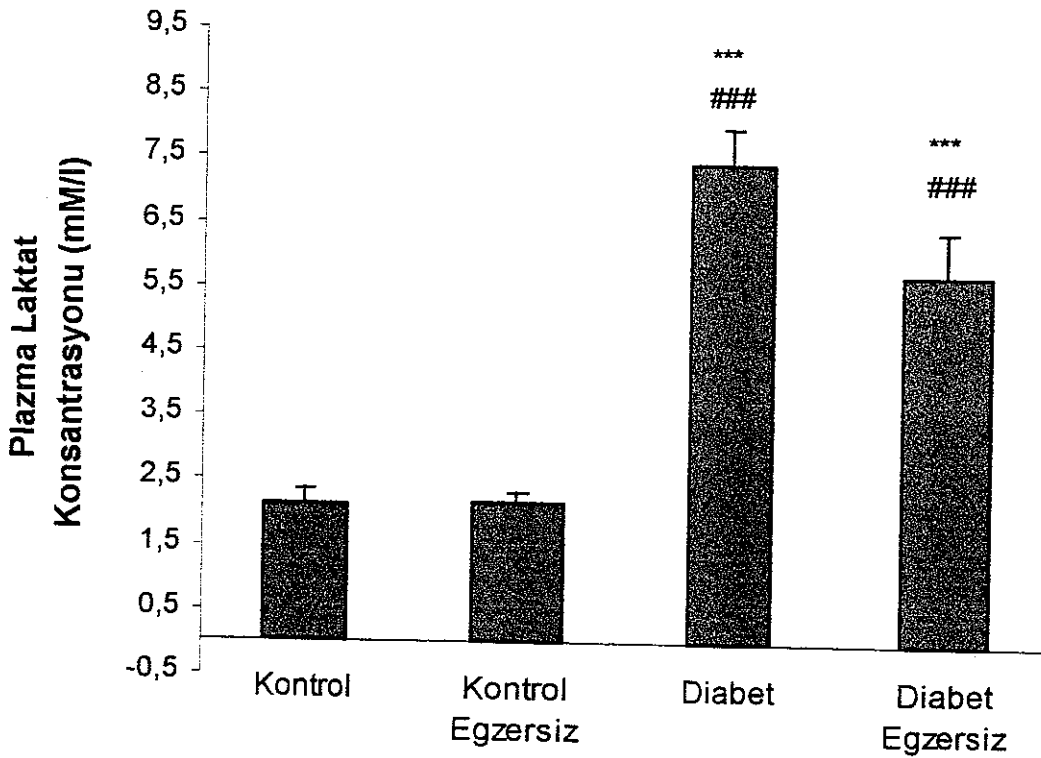


Şekil 4: Gruplara göre plazma glukoz konsantrasyonları

*** p<0.001 düzeyinde K ile diğer grupların karşılaştırılması

p<0.01 ve ### p<0.001 düzeyinde KE ile D ve DE gruplarının karşılaştırılması

††† p<0.001 düzeyinde D ve DE gruplarının karşılaştırılması

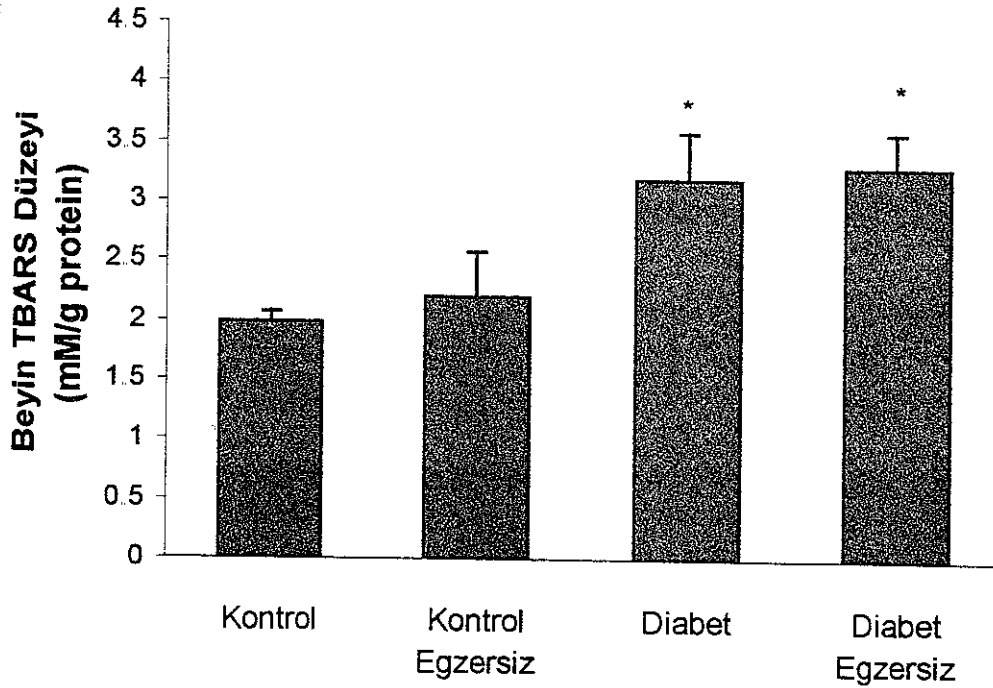


Şekil 5: Gruplara göre plazma laktik asit düzeyleri

***p<0.001 düzeyinde K ile diğer grupların karşılaştırılması

###p<0.001 düzeyinde KE ile D ve DE gruplarının karşılaştırılması

2. Beyin TBARS sonuçları: K grubunun beyin TBARS düzeyi 1.98 ± 0.09 nM/g protein olarak tespit edilmiştir. KE grubunda bu değerin 2.20 ± 0.38 olduğu bulunmuştur. Kontrolden farksız olduğu saptanmıştır. D grubunda saptanan beyin TBARS düzeyi 3.19 ± 0.39 nM/g protein olarak bulunmuştur. K grubuyla karşılaştırıldığında K grubundan yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). DE grubunda beyin TBARS düzeyi 3.29 ± 0.29 nM/g protein olarak saptanmıştır. Diabetik sıçanlara egzersiz yaptırılmasının, beyin TBARS düzeyi üzerine ilave bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Şekil 6).



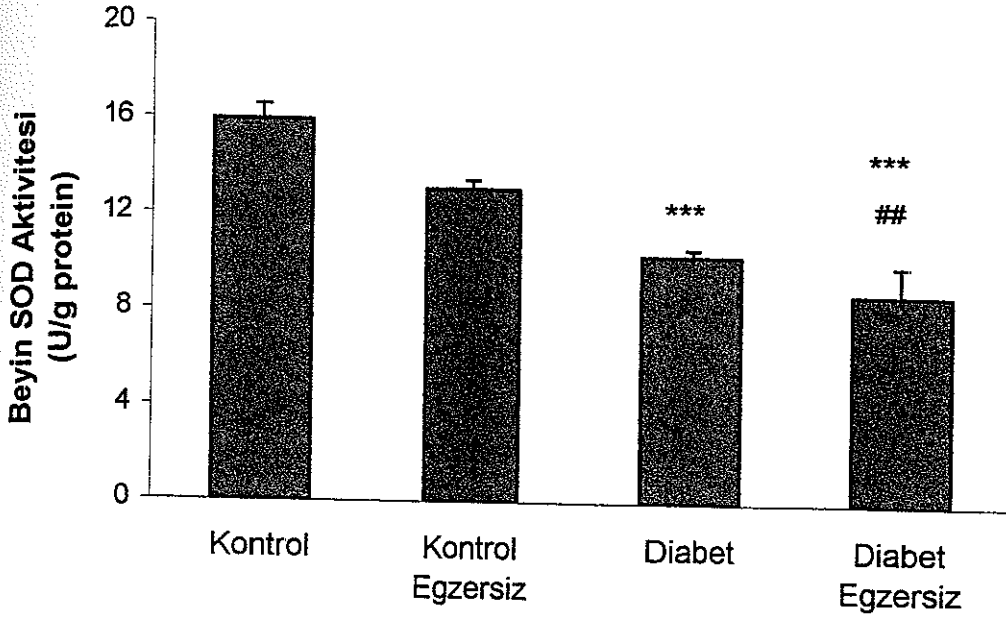
Şekil 6: Gruplara göre beyin TBARS düzeyleri
* $p<0.05$ düzeyinde K ile diğer grupların karşılaştırılması

3. Beyin antioksidan enzim aktiviteleri sonuçları: Beyin antioksidan enzim aktiviteleri Şekil 7, 8 ve 9'da sunulmuştur. İstatistiksel değerlendirme sonucunda D ve DE gruplarında beyin SOD aktivitesinin K grubuna göre azaldığı gözlenmiştir. Beyin dokusunda SOD aktivitesi K grubunda 15.92 ± 0.64 U/g protein iken, bu değer KE grubunda 13.05 ± 0.39 U/g protein olarak bulunmuştur. İstatistiksel değerlendirme sonucu iki değer arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır. D grubunun SOD aktivitesinin 10.32 ± 0.29 U/g protein olduğu gözlenirken, bu değer kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. DE grubunda beyin SOD aktivitesi 8.74 ± 1.23 U/g protein olarak saptanırken, egzersizin diabetik sıçanlarda beyin SOD aktivitesi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı izlenmiştir (Şekil 7).

Beyin CAT aktivitesi K grubunda 36.20 ± 3.48 k/g protein, KE grubunda 42.03 ± 3.29 k/g protein, D grubunda 27.79 ± 2.25 k/g protein, DE grubunda 33.65 ± 5.22 olarak saptanmıştır. Tüm gruplar kontrolle karşılaştırıldığında CAT aktivitesinde herhangi bir istatistiksel farklılık bulunamamıştır. Ancak D grubunda CAT aktivitesinin KE grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 8).

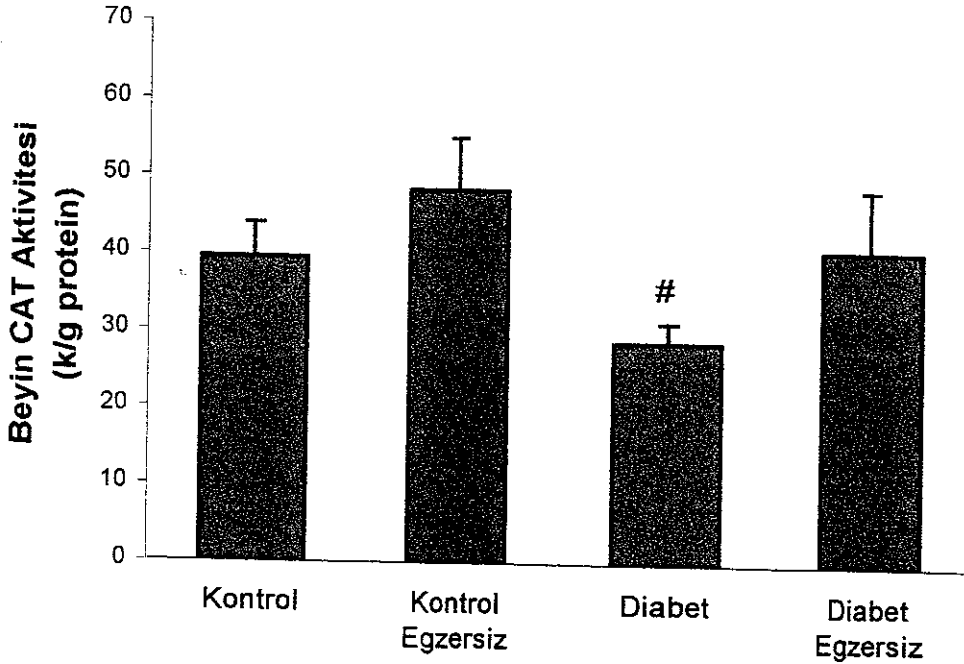
GSH-Px aktivitesinin K grubunda 14.87 ± 0.48 U/g protein, KE grubunda 16.02 ± 0.45 , D grubunda 4.84 ± 0.34 U/g protein, DE grubunda 7.25 ± 0.49 olduğu saptanmıştır. K ve KE grupları karşılaştırıldığında, GSH-Px aktiviteleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı izlenmiştir. Diğer yandan, GSH-Px aktivitesinin D grubunda K ve KE gruplarına göre anlamlı düzeyde azaldığı

($p < 0.001$) görülmüştür. DE grubunda ise GSH-Px aktivitesinin K ve KE gruplarına göre azaldığı, D grubuna göre arttığı dikkati çekmiştir (Şekil 9).



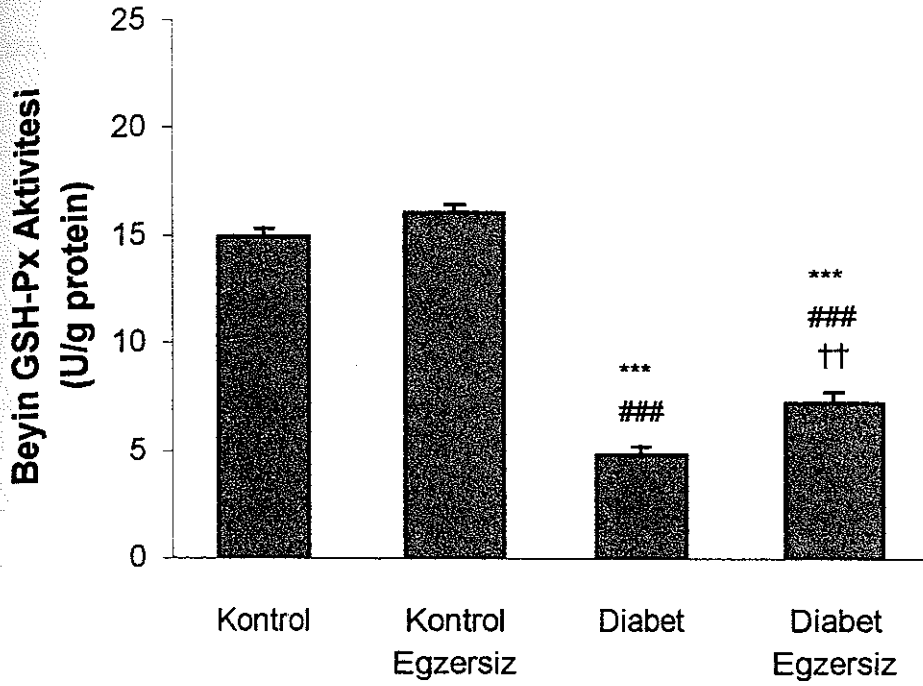
Şekil 7: Gruplara göre beyin SOD aktiviteleri

* $p < 0.05$ ve *** $p < 0.001$ düzeyinde K ile diğer grupların karşılaştırılması
$p < 0.01$ düzeyinde KE ve DE gruplarının karşılaştırılması



Şekil 8: Gruplara göre beyin CAT aktiviteleri

$p < 0.05$ düzeyinde KE ve D gruplarının karşılaştırılması



Şekil 9: Gruplara göre beyin GSH-Px aktiviteleri

***p<0.001 düzeyinde K ile diğer grupların karşılaştırılması

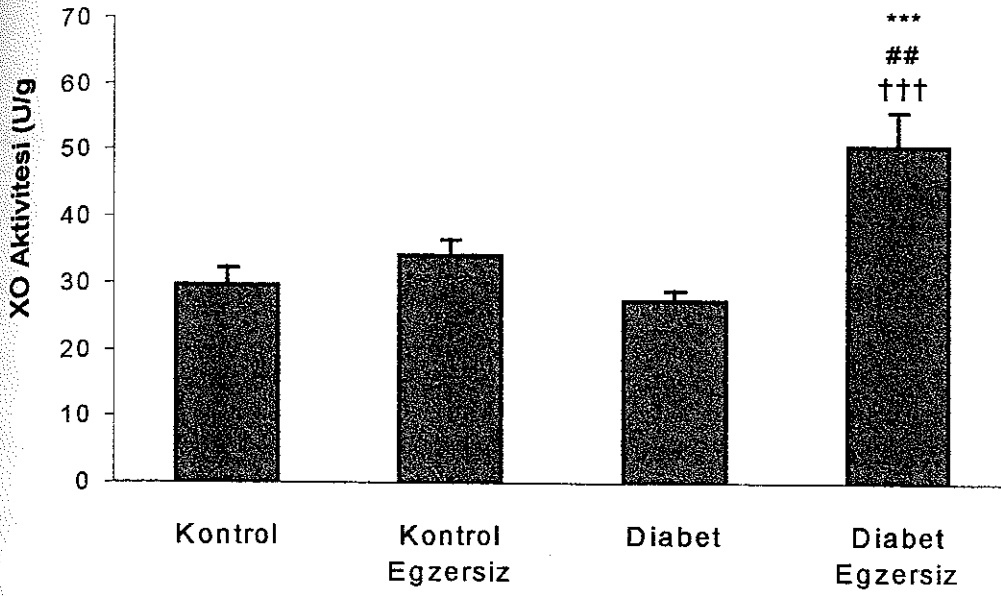
p<0.001 düzeyinde KE ile D ve DE gruplarının karşılaştırılması

†† p<0.01 düzeyinde D ve DE gruplarının karşılaştırılması

4. Beyin XO ve XDH aktivitesi sonuçları: Tüm gruplarda beyin dokusunda ksantin oksidaz düzeyleri incelendiğinde, enzim aktivitesinin K grubunda 29.52 ± 2.64 U/g protein, KE grubunda 34.09 ± 2.34 U/g protein olduğu saptanırken, K ve KE grupları arasında herhangi bir farkın bulunmadığı gözlenmiştir. Bu değer D grubunda 27.38 ± 1.56 U/g protein ve DE grubunda 50.56 ± 5.07 U/g protein olarak tespit edilmiştir. Deneysel diabetin beyin XO düzeylerini etkilemezken, diabetik hayvanlara egzersiz yaptırılmasının, beyin XO aktivitesini kontrol grubuna göre arttırdığı bulunmuştur ($p<0.001$). Öte yandan DE grubunda

görülen bu yükselmenin, KE ($p<0.01$) ve D grubuna ($p<0.001$) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (Şekil 10).

Beyin ksantin dehidrogenaz düzeyinin kontrol grubunda 21.75 ± 2.15 U/g protein, KE grubunda 10.43 ± 1.36 U/g protein olduğu izlenirken, egzersizin beyin XDH düzeyini azalttığı ($p<0.01$) bulunmuştur. Diabet grubunda bu değerin 21.43 ± 2.55 U/g protein olduğu ve K grubu ile karşılaştırıldığında herhangi bir farklılığın olmadığı, KE grubuyla karşılaştırıldığında ise yüksek olduğu ($p<0.01$) tespit edilmiştir. Diabetik hayvanlara egzersiz yaptırılmasıyla beyin XDH düzeyinin 10.77 ± 1.54 U/g protein değerine düştüğü bulunmuştur. Bu değerin, K ve D gruplarıyla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). DE ile KE grupları karşılaştırıldığında aralarında herhangi bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 11).

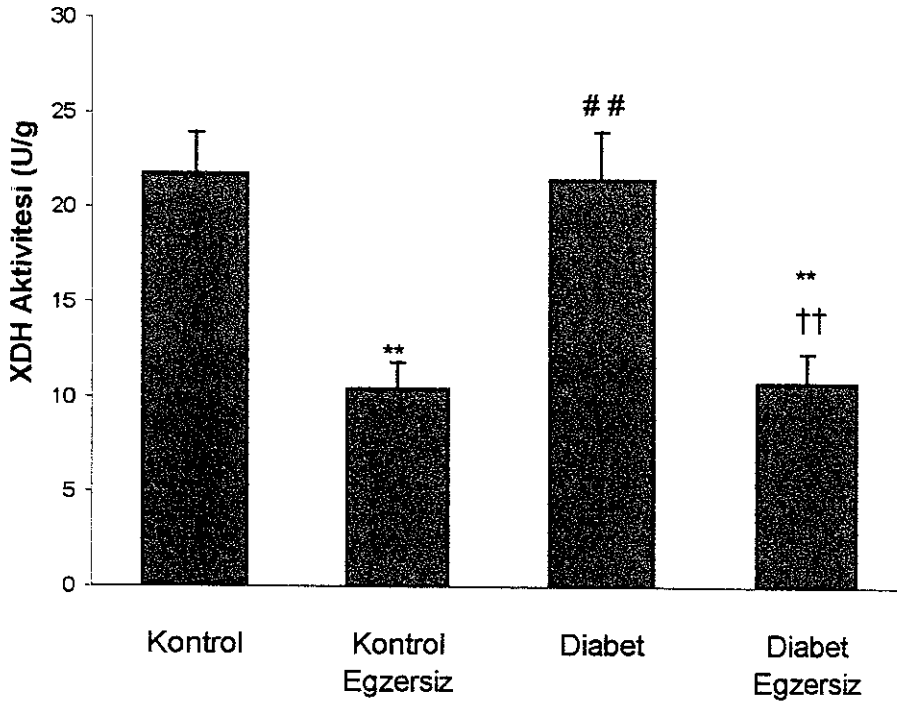


Şekil 10: Gruplara göre beyin XO aktivitesi

***p<0.001 düzeyinde K ile DE grubunun karşılaştırılması

p<0.01 düzeyinde KE ile DE grubunun karşılaştırılması

††† p<0.01 düzeyinde D ve DE gruplarının karşılaştırılması



Şekil 11: Gruplara göre beyin XDH aktivitesi

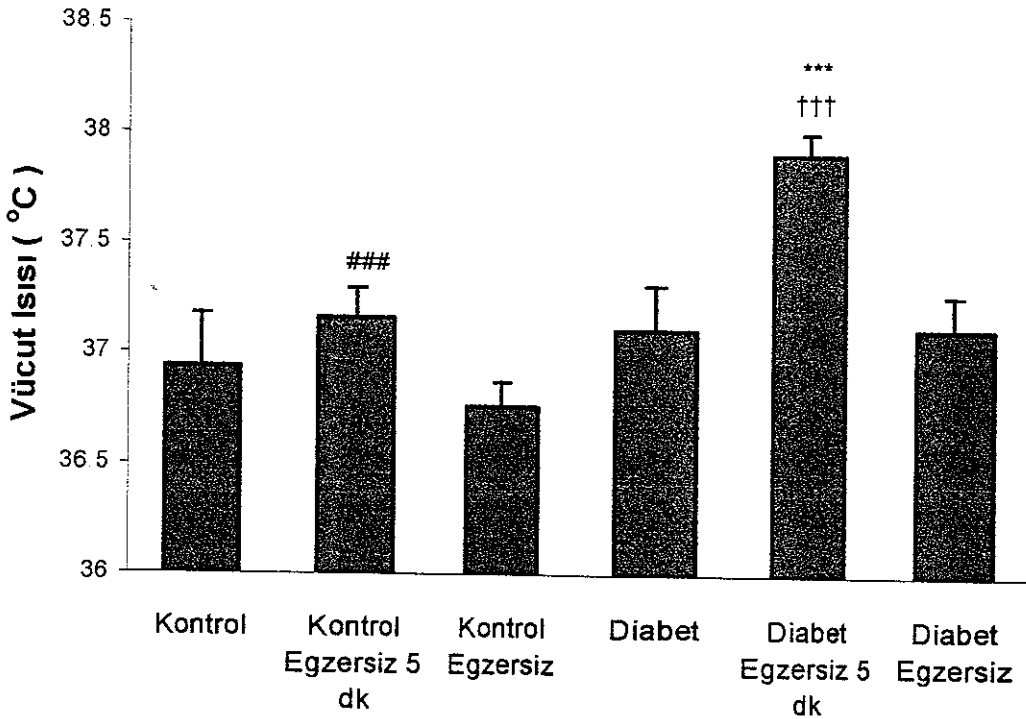
** p<0.01 düzeyinde K grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

p<0.01 düzeyinde KE grubu ile D grubunun karşılaştırılması

†† p<0.01 düzeyinde D grubu ile DE grubunun karşılaştırılması

V) VÜCUT ISISI DEĞİŞİMLERİ

Egzersiz sonucu oluşan vücut ısısı artışının VEP parametrelerini etkileyebileceği konusundaki kuşkudan yola çıkarak yapılan vücut ısısı ölçümlerinde, K grubu vücut ısısının $36.94 \pm 0.24^{\circ}\text{C}$, E grubunun $36.76 \pm 0.11^{\circ}\text{C}$, D grubunun $37.11 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ ve DE grubunun vücut ısılarının $37.12 \pm 0.15^{\circ}\text{C}$ olduğu gözlemlendi. Tüm gruplar arasında vücut ısıları yönünden farklılık bulunmadı. Egzersiz bitiminden 5 dakika sonra yapılan ölçümlerde E grubunun vücut ısısının (E-5 dk) $37.16 \pm 0.14^{\circ}\text{C}$ 'ye ve DE grubunda $37.91 \pm 0.10^{\circ}\text{C}$ 'ye çıktığı tespit edildi. E-5 dk ölçümünün, E grubuna göre yükseldiği ($p < 0.001$), benzer şekilde DE-5 dk ölçümünün, DE ölçümüne göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$) (Şekil 12).



Şekil 12: Tüm grupların vücut ısısı ölçümleri

*** $p < 0.001$ düzeyinde KE-5 dk ölçümü ile DE-5 dk ölçümünün karşılaştırılması

$p < 0.001$ düzeyinde KE ölçümü ile KE-5 dk ölçümünün karşılaştırılması

††† $p < 0.001$ düzeyinde DE ölçümü ile DE-5 dk ölçümünün karşılaştırılması

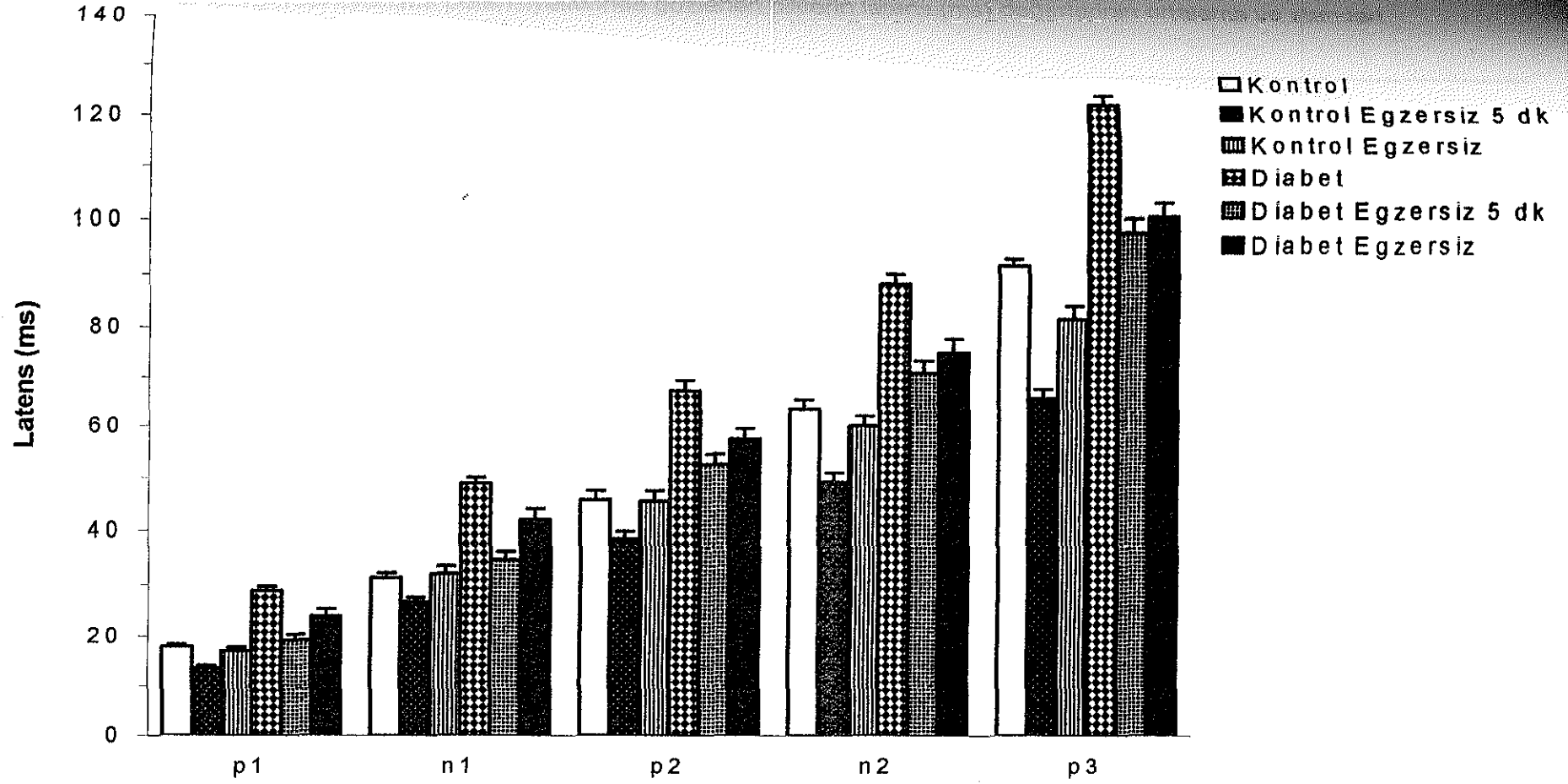
VI) VEP SONUÇLARI

VEP'ler sağ ve sol gözler flaş uyararı ile ayrı ayrı uyarılarak mono-öklüler olarak kaydedilmiştir. VEP'lerin latens ve genlikleri karşılaştırıldığında, aynı grup için sağ ve sol göz VEP'leri arasında herhangi bir istatistiksel farklılığın olmadığı ancak, gruplar arası farklar olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, daha sonraki istatistiksel analizler, sağ ve sol gözden kaydedilen VEP parametrelerinin ortalaması alınarak değerlendirilmiştir.

VEP'lerin latens ve genliklerine ait değerler Tablo 3 ve Tablo 4'de gösterilmiştir. KE grubuna ait P_1 , N_1 , P_2 , N_2 ve P_3 bileşenlerinin latenslerinin kontrol değerine yakın olduğu tespit edilmiştir. Diğer yandan D grubunda P_1 , N_1 , P_2 ve P_3 latenslerinin K ve KE gruplarına göre uzadığı görülmüştür ($p < 0.001$). Diabetik hayvanlara egzersiz yaptırılmasının, D grubunda latensleri kısalttığı saptanmıştır ($p < 0.01$). Ancak DE grubunda P_1 , N_1 , P_2 ve P_3 bileşenlerinin tepe latenslerinin, K grubuna göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

Egzersiz bitiminden 5 dakika sonra elde edilen VEP kayıtlarında (KE-5 dk), P_1 ve N_1 tepe latenslerinin ($p < 0.05$), ve P_2 , N_2 ve P_3 tepe latenslerinin ($p < 0.001$) KE grubuna göre daha kısa olduğu gözlenmiştir. DE-5 dk ölçümlerinde tüm bileşenlerin, KE-5 dk ölçümlerine göre uzamış olduğu gözlenmiştir. DE-5 dk ölçümlerinde tüm bileşenler K grubundan farksız olarak değerlendirilmiştir. P_1 , N_1 ve P_3 bileşenlerine ait latens değerlerinin ise 24 saat sonraki ölçüme göre kısaldığı tespit edilmiştir ($p < 0.01$)(Şekil 13, Tablo 3).

Tüm grupların VEP genliklerinin ölçümünde DE grubuna ait P_2N_2 bileşenlerinin K ve E grubuna göre azaldığı saptanmıştır. Gruplara ait genlik ölçümlerinde bunun dışında bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4).



Şekil 13 : Gruplara göre görsel uyarılma potansiyellerinde gözlenen piklerin latens (ms) değerleri

GRUPLAR	Kontrol	KE-5 dk	Kontrol Egzersiz	Diabet	DE-5 dk	Diabet Egzersiz
P ₁	17.90±0.45	13.5±0.56 ** #	17.05±0.74	28.85±0.84 *** ###	19.3±1.08 ‡‡ \$\$\$	23.89±1.34 ** ### ††
N ₁	31.30±0.89	26.70±0.90 #	32.09±1.41	48.85±1.14 *** ###	34.65±1.57 ‡‡ \$\$\$	42.0±2.03 *** ### ††
P ₂	45.70±1.59	38.4±1.40 ###	45.46±1.83	67.20±2.16 *** ###	52.60±1.97 \$\$\$	57.44±1.99 ** ### ††
N ₂	63.50±1.83	49.15±1.73 *** ###	60.09±1.91	88.3±1.79	70.85±2.4 \$\$\$	74.94±2.75
P ₃	91.60±1.30	65.65±1.87 *** ###	81.55±2.48	122.20±1.83 *** ###	97.6±2.62 ‡‡ \$\$\$	100.56±2.45 *** ### †††

* p<0.05 , ** p<0.01 ve *** p<0.001 düzeyinde Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

p<0.05 ve ### p<0.001 düzeyinde KE grubu ile D ve DE gruplarının ve E-5 dk ölçümlerinin karşılaştırılması

†† p<0.01 ve ††† p<0.001 düzeyinde D ve DE gruplarının karşılaştırılması

‡‡ p<0.01 düzeyinde DE ile DE-5 dk ölçümlerinin karşılaştırılması

\$\$\$ p<0.001 düzeyinde KE-5 dk ile DE-5 dk ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 4: Dört grup için görsel uyarılma potansiyellerinde gözlenen piklerin genlik (μV) değerlerinin ortalama ve standart hataları ve Tukey testi sonuçları

GRUPLAR	KONTROL	KE-5 dk	KE	DİABET	DE-5 dk	DE
P ₁ N ₁	3.95±0.49	4.64±0.71	3.06±0.31	5.08±0.55	4.46±0.98	3.97±0.47
P ₁ N ₁	5.51±0.97	4.29±0.67	3.82±0.39	5.83±0.85	3.96±0.72	4.44±0.60
P ₂ N ₂	6.92±0.93	6.32±0.43	6.45±0.83	5.76±0.98	4.42±0.78	2.71±0.40 ** #
N ₂ P ₃	6.28±1.17	6.72±0.65	6.44±0.56	6.16±0.61	4.94±0.87	4.44±0.52

**p<0.01 düzeyinde Kontrol grubu ile DE grubunun karşılaştırılması

p<0.05 düzeyinde Egzersiz grubu ile DE grubunun karşılaştırılması

TARTIŞMA

Bilindiği gibi IDDM genetik yatkınlık varlığında çeşitli çevresel ve immün defektler arasındaki etkileşimler sonucu otoimmün β hücre yıkımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bundan bir yüzyıl önce Minkovski ve Von Mering, köpeğin pankreasını çıkararak ilk deneysel diabet modelini oluşturmuşlardır. Bundan sonraki yıllarda çeşitli kimyasal toksinler ve viral enfeksiyonlarla deneysel diabet modelleri oluşturulmuştur (62). Ayrıca spesifik transgenik ve spontan diabet modelleri ile hastalığın genetik ve moleküler temelleri aydınlatılmaya başlamıştır. Hayvanlarda kalıcı diabet oluşturmak için kullanılan çeşitli diabetojenik kimyasal maddelerden birisi, bir küf olan *Streptomyces griseus*'tan elde edilen bir nitrozurea türevi olan streptozotosin'dir. Tek bir streptozotosin enjeksiyonuyla kemiricilerde kalıcı diabet oluşturulmaktadır. Sıçanlara 50-100 mg/kg tek doz streptozotosin enjekte edilmesiyle kan glukozunun 20-30 mM/L'ye çıktığı bilinmekte ve tipik hiperglisemi bulguları (poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı) görülmektedir. Hayvanlarda şiddetli ketosis gelişmemekte ve tedavisiz olarak haftalarca yaşayabilmektedirler. Streptozotosinin daha yüksek dozlarda kullanılması durumunda insülin tedavisi gereklidir.

Streptozotosinin yol açtığı β hücre nekrozu ve diabet tipik olarak 1-2 günde gelişmektedir. Streptozotosinin neden olduğu sitotoksik mekanizma,

alloksan kullanılmasıyla görülen hücre yıkımındaki mekanizma ile aynıdır; β hücre membran yıkımı, DNA iplikçiklerinin kırılması, bir DNA tamir enzimi olan poli(ADP-riboz) sentaz aktivasyonu ve NAD eksikliği β hücre fonksiyonu nikotinamid ve pikolinamid gibi poli(ADP-sentaz) inhibitörlerinin kullanılmasıyla inhibe edilebilmiştir. Ayrıca serbest radikal tutucuları ve SOD gibi anti-oksidan maddeler kullanarak, streptozotosinin yol açtığı diabet etkileri önlenebilmiştir. Bu yüzden diabetin ve komplikasyonlarının gelişiminde serbest radikallerin rolü önemle vurgulanmıştır (62,64)

Bizim çalışmamızda sıçanlarda diabet oluşturmak için tek doz streptozotosin enjeksiyonu yöntemi seçilmiştir. Streptozotosin, 60 mg/kg dozunda ve intra-peritoneal olarak uygulanmıştır. Enjeksiyondan 3 gün sonra kuyruk veninden kan glukoz düzeyi ölçülerek tüm hayvanların diabetik hale geldiği gözlenmiştir (111,118).

K ve KE grubu hayvanlar arasında genel görünüm ve besin tüketimi açısından herhangi bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bu grupların ağırlık değişimleri incelendiğinde, KE grubunda 3 ve 4 haftalarda ağırlık artışının K grubundan daha düşük olduğu gözlemini, yapılan egzersizin vücut yağ kitlesini azaltıcı etkisine bağlamak mümkündür (119,120). Bu bulgularımız Uriu-Hare ve ark.'nın bulgularıyla uyum içindedir (119). Öte yandan diabetik gruplarda 3. haftadan itibaren ağırlık artışında azalma, 1. haftadan itibaren besin ve su tüketiminde artış olduğu izlenmiştir (Şekil 1,2,3 ve Tablo 2). Hem D, hem de DE gruplarında gözlenen bu bulgu diabetin tipik bulgularıdır (poliüri, polifaji, kilo kaybı). Bu parametreler üzerine egzersizin katkısı olmamıştır.

Düzenli fiziksel egzersiz sağlıklı yaşamın sürdürülmesinde yararlı olmasının yanında, diyabetin kronik komplikasyonlarını önlemeye yönelik tedavi yaklaşımlarının önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Diyabetin kronik komplikasyonlarının patogenezinin çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Hiperglisemiye bağlı AGE oluşumu ve myo-inositol metabolizmasındaki değişiklikler, diyabette ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler, otoimmünite, serbest radikallerin yol açtığı oksidan hasar.

Literatürde egzersiz ve oksidan hasar mekanizmalarını ortaya koymak üzere yapılmış çok sayıda çalışma vardır (78,80). Bu nedenle çalışmamız, diyabetin kronik komplikasyonlarına egzersizin nasıl etki ettiğini ve bu etkiden sorumlu olan oksidan hasar mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Egzersizin çeşitli organ ve sistemlerdeki etkilerini incelerken öncelikle yapılan egzersizin süre ve yoğunluğunu ortaya koymak gerekmektedir. Dolayısıyla çalışmamızda, sekiz haftalık kronik, orta dereceli bir antrenman programı uygulanmıştır (93). Hayvanlardan, hızı ve süresi dereceli olarak artan bu egzersiz programının bitiminden sonra beş dakika içinde kan alınarak plazma laktik asit miktarı tayin edilmiştir. Plazma laktik asit düzeyi anaerobik eşiğin bir göstergesidir. İnsanlarda bu eşik değerin 4 mM/l laktik asit düzeylerinde aşıldığı bilinmektedir (28). Sıçanlarda ise bu eşik değerin 4.2 mM/L olduğu gösterilmiştir (121). KE grubunda elde ettiğimiz plazma laktat düzeyi, bu eşiğin aşılmadığını açıkça ortaya koymaktadır. Öte yandan diyabetik gruplarda plazma laktik asit düzeyinin, non-diyabetik gruplara göre daha yüksek

olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, bu konuda elde edilen çok sayıdaki literatür bulgularıyla uyum içindedir (122,123,124,125,126).

Normal istirahat durumunda beyin, kalp, iskelet kası, eritrositler ve deride glikoliz oranı en yüksektir. Vücut laktik asidinin çoğu buralarda oluşmaktadır. Glikoliz yolunun son ürünü olan piruvik asit anaerobik koşullarda laktik dehidrogenaz (LDH) enzimiyle laktik aside çevrilmektedir. Normalde laktat:piruvat oranı 10:1'dir. Belirgin laktik asidoz, glikolizin arttığı, laktat metabolizmasının azaldığı veya her iki durum birlikte görüldüğü zaman ortaya çıkmaktadır. Laktik asit yapımını etkileyen başlıca faktörler içerisinde piruvat yoğunluğu, NADH/NAD⁺ oranı, hücre içi pH'sı, hücre dışı pH'sı yer almaktadır. Ayrıca doku hipoksisi de laktik asit üretiminin önemli bir kaynağıdır. Diabette ortaya çıkan makro / mikroanjiopati, düşük 2,3-DPG düzeyleri ve kan viskozitesi artışı, doku hipoksisini arttıran diğer faktörlerdir. Sonuçta diabette ortaya çıkan dehidratasyon, kalp yetmezliği veya sepsis gibi durumlar doku hipoksisine neden olmaktadır. Kalbe ve beyine daha fazla oksijen ulaştırmak için dolaşımın değiştirilmesi, diğer dokuların, özellikle de iskelet kası ve barsakların hipoksik hale gelerek laktik asit üretmesine neden olmaktadır (29).

Sonuç olarak elde edilen bulgular, yapılan egzersizin aerobik tipte bir egzersiz olduğunu ve bu egzersiz programının, diabetik gruplarda elde edilen yüksek laktat konsantrasyonlarını etkilemediğini göstermiştir. Öte yandan orta dereceli egzersizin, glikoneogenik aktiviteyi arttırdığı ve laktik asidin bir glikoneogenik substrat olarak glukozu dönüşümünün orta dereceli egzersizde arttığı gösterilmiştir (127). Biz, KE grubunda plazma laktik asit düzeyinin kontrol grubu ile aynı olduğunu bulduk. Çalışmamızda, kontrol grubuna göre KE

grubunda plazma glukoz düzeyinde saptanan hafif artış, plazma laktik asit miktarından bağımsızdır. Egzersizden sonra vücut kompozisyonunda ortaya çıkan değişiklikler bu hafif artıştan sorumlu olabilir. KE grubu hayvanların vücut ağırlıklarının, 3. ve 4. haftalarda kontrolden daha düşük olduğu bulunmuştur. Egzersizden sonra vücut yağ kitlesinin azalması, ortaya çıkan lipolitik ürünlerin (gliserol) glukoneogeneze katkıda bulunmasına yol açabilir. Öte yandan sıçanlarda egzersiz uygulamasının, davranışsal ve psikolojik bir stres faktörü olduğu, egzersizden sonra kan katekolamin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (16). Çalışmamızda KE grubunda plazma glukoz düzeyinde K grubuna göre hafif bir artış saptanması, bu bulguyu desteklemekle birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Egzersizde kas hücresine glukoz girişi artmaktadır (128). Bu etki, kas hücresinde bulunan GLUT-4 miktarının ve membrana translokasyonunun artışına bağlıdır. Etgen ve ark. (129), aynı insülin düzeylerinde antrene kasın daha yüksek oranda glukoz alımı (uptake) gösterdiğini ve bu etkinin egzersiz bitiminden 48 saat sonra geri döndüğünü ortaya koymuştur. Buna karşılık Kainulainen ve ark., egzersizden sonra kas dokusunda artan GLUT-4 miktarının, egzersiz bitiminden bir hafta sonra kontrol düzeylerine düştüğünü göstermiştir (93). Çalışmamızdan, elde edilen egzersizin plazma glukozunu düşürücü etkisi, Etgen ve ark.'nın bulgularıyla çelişki içindedir. Öte yandan Goodyear ve ark. (130) ise, egzersizden günler sonra bile GLUT-4 miktarının yüksek olarak kaldığını, ancak bunun fonksiyonel aktiviteyi yansıtmadığını ileri sürmektedir. Denervasyon, streptozotosin tedavisi ve inaktivitenin, kas GLUT-4

sayısını azalttığı gösterilmiştir (131). İnsülin ve egzersizin her ikisinin de kas GLUT-4 miktarını arttırmasına karşılık Roberts ve ark (91), kasta egzersiz ile uyarılan glukoz uptake'inin insulinden farklı bir yolak üzerinden ve NOS aracılığıyla arttığını ortaya koymuştur. Aynı çalışmada, kronik orta dereceli egzersiz yaptırılan sıçanlarda bir NOS inhibitörü olan L-NAME'in, egzersiz ile uyarılan glukoz uptake'ini bloke ettiği, buna karşılık insülin ile uyarılan glukoz uptake'ini değiştirmedeği gösterilmiştir. İleri sürülen mekanizma, insülinin kasta PIP_3 üzerinden etki gösterdiği, buna karşılık egzersizde artan epinefrin'in cAMP miktarını arttırdığı ve artan cAMP'nin tirozin kinaz aktivitesini baskıladığı yönündedir (91). Yine de bu konu tam olarak açık değildir ve ileri çalışmalarla aydınlatılabilecektir.

Sıçanlarda orta dereceli egzersizin insülin yanıtını değiştirmedeği gösterilmiştir (92,131). Buna karşılık orta dereceli egzersizde E (epinefrin), NE (norepinefrin), glukagon ve kortizol gibi insülin karşıtı hormonların arttığı bilinmektedir (132). Egzersizde ortaya çıkan hormonal adaptasyonların mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. İleri sürülen mekanizmalar şunlardır:

1. Plazma glukoz düzeyi, kontr-insüliner hormonların salınımını tetikleyerek, hepatik glukoz üretiminin artışını ve plazma glukozunun sabit tutulmasına yönelik adaptasyonları belirleyebilmektedir (131).
2. Egzersizde artan glukoz dışı substratlar (trigliseridler, kas glikojeni) glukoz üretimini ve ütilizasyonunu belirlemektedir.
3. Kasılan kaslardan kalkan afferent sinirsel sinyaller, egzersizde ortaya çıkan metabolik ve hormonal adaptasyonları düzenlemektedir.

4. Beyinden gelen bir sinyal, bir feed-forward mekanizma ile karaciğer ve pankreasa gelerek efektör sistemlerin metabolik ve hormonal yanıtını etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada, köpek pankreasının denervasyonunun egzersize insülin yanıtını değiştirmezken, glukagon yanıtını azalttığı gösterilmiştir (133).

5. Egzersizde artan kan akımı, özellikle kas hücrelerinin daha fazla substrat (glukoz) alımına yol açmaktadır (134).

Kuşkusuz tüm bu mekanizmalar izole değildir ve adaptasyon, hormonal, metabolik ve sinirsel etkileşimlerin bir sonucu olarak sağlanmaktadır. Çalışmamızın sonuçları, egzersizin normal koşullarda plazma glukoz düzeyini etkilemezken, diabetik koşullarda önemli düzeyde düşürdüğünü ortaya koymuştur. Egzersizin bu etkisi akut bir etki değildir. Çünkü plazma glukoz düzeyi ölçümleri, son egzersiz periyodunun bitiminden 96 saat sonra yapılmıştır ve egzersizin kan glukozunu düşürücü etkisinin kronik adaptasyon mekanizmaları ile sağlandığının bir göstergesidir. Ancak ileri sürülen mekanizmalardan hangisi veya hangilerinin bu adaptasyonlarda rol aldığı bilinmemektedir.

Bilindiği gibi diabetin ve komplikasyonlarının gelişiminden sorumlu tutulan mekanizmalardan biri de oksidan stres ve bunun sonucunda oluşan lipid peroksidasyondur. Literatürde lipid peroksidasyonu ölçmek için kullanılan çok sayıda ölçüm yöntemi içinde belki de en sık kullanılanı TBARS yöntemidir (63,75,90). Dolayısıyla çalışmamızda beyin dokusu lipid peroksidasyonu bu yöntemle saptanmıştır. Tüm grupların TBARS düzeyleri incelendiğinde, diabetik

gruplarda beyin TBARS düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. Literatürde pek çok yayın, bu bulgumuzu teyid etmektedir (135,136,137,138). Diğer yandan uyguladığımız orta dereceli egzersiz programının beyin TBARS düzeyleri üzerine olan etkisi konusunda literatürde birbiriyle çelişen sonuçlara rastlanmıştır (78,139,140). Literatürde bu konuda karşımıza çıkan farklı sonuçlar, uygulanan egzersiz programının süre ve yoğunluğundaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Genel kanı, lipid peroksidasyonun hafif ve orta dereceli egzersizde değişmediği veya azaldığı, buna karşılık ağır veya tüketici egzersizde arttığı yönündedir. Bu bilgilere paralel olarak, uygulanan egzersiz programının beyin TBARS düzeylerini değiştirmedeği saptanmıştır.

Diabete bağlı hiperglisemi, aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimleri aracılığıyla intrasellüler sorbitol ve fruktoz düzeylerinin artışına yol açmaktadır. Bu iki enzimin yol açtığı metabolik değişiklikler polyol yolağı olarak adlandırılmakta ve hücre içi sorbitol ve fruktoz birikimine bağlı olarak ortaya çıkan hücresel değişikliklerin yanısıra, sitozolik NADPH/NADP⁺ oranının azalmasına yol açmaktadır. Bu olay ise sitozolik NADH/NAD⁺ oranının artışına yol açarak, hücrenin NADPH depolarını boşaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada, streptozotosin ile oluşturulan diabet modelinde, diabetin oluşmasından bir hafta sonra sıçan lens NADPH içeriğinde % 15-25 oranında düşme olduğu gösterilmiştir (141). Hücre içi NADPH düzeylerinin düşmesi, NADPH gereksinen pek çok enzimin inhibe olmasına yol açmaktadır. Bu enzimlerden biri GSH-Px'dir. GSH-Px ve aldoz redüktazın NADPH için yarışmaya girmesi sonucu hücre içi glutatyon düzeyleri düşmektedir (142). Redükte glutatyonun azalması

ise hücreleri H_2O_2 'in zararlı etkilerine karşı korumasız bırakmaktadır (74,75,76,141). Sonuç olarak hücre içi redükte glutatyonun azalmasının etkileri; a) Total protein tiollerinin kaybı, b) Glikolitik ATP üretiminin azalması, c) Hücre ve mitokondri membranlarının lipid peroksidasyonu, d) Mitokondri transmembran potansiyelinin azalması ve buna bağlı ATP üretiminin azalması, e) Hücre viabilitesinin azalması olarak özetlenebilir (141).

Bizim sonuçlarımız, diabetik gruplarda beyin GSH-Px aktivitesinin düştüğünü göstermiştir. Diabetik hayvanlara egzersiz yaptırılması, beyin GSH-Px aktivitesini arttırmıştır. Bu ise, egzersizin doku düzeyinde H_2O_2 'in zararlı etkilerine karşı endojen antioksidan savunma sistemini güçlendirdiğini göstermektedir. Bu bulgumuz, Somani, Hara ve ark.'nın bulgularıyla uyum içerisinde (139,143).

Beyin SOD aktivitesinin KE grubunda değişmediği, diabetik gruplarda kontrole göre azaldığı tespit edilmiştir. Bilindiği gibi SOD enzimi, anyonunu H_2O_2 'e dönüştüren enzimdir. Dolayısıyla SOD enzimi, oksidan hasarı ortadan kaldırmak için görev yapan endojen savunmanın önemli bir bileşenidir. Literatürde, egzersizden sonra beyin SOD aktivitesine ilişkin çok sayıda yayına rastlanmamıştır. Diabette beyin SOD aktivitesinin düştüğünü veya değişmediğini gösteren çeşitli yayınlar vardır (135,136,144,145,146). Somani ve ark., kronik egzersizin striatum ve beyin sapında SOD aktivitesini arttırdığını, diğer beyin bölgelerinde azalttığını bulmuştur (147). Aynı araştırmacı kronik egzersizden sonra azalan beyin SOD aktivitesinin diğer beyin bölgelerine göre hipokampusta en düşük düzeyde tespit edildiğini ortaya koymuştur (147). Mc

Ardle ve ark. ise, kas hücrelerinde kasılmaya bağlı olarak superoksit üretiminin ve buna paralel olarak SOD enzim aktivitesinin arttığını, SOD enzim aktivitesindeki artışın kasılmadan sonraki 12 saatte pik yaptığını ve 24 saatte kontrol düzeyine döndüğünü göstermişlerdir (148). Şüphesiz kas dokusunda SOD aktivitesine ilişkin elde edilen bu sonuçlar beyin dokusuna uyarlanamaz. Çalışmamızda elde edilen beyin SOD aktivitesi sonuçları, son egzersiz periyodunun bitiminden 96 saat sonra elde edilmiştir. Çalışmamız, diabetik gruplarda beyin SOD aktivitesinin düştüğünü ortaya koymuştur. Bu azalışın olası mekanizması, diabette ortaya çıkan enzimatik olmayan glikozilasyonun SOD aktivitesini azalttığı yönündedir. Literatürde bu bulgumuzu teyid eden yayınlar bulunmaktadır (142,143)

Literatürde, diabetik hayvanlarda beyin CAT aktivitesinin düşük olduğunu veya değişmediğini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (135,136,145). Bu çalışmamızda, D grubunda beyin CAT aktivitesinin kontrole göre değişmediği, ancak KE grubuna göre düşük olduğu gözlenmiştir. Diğer yandan DE grubunda CAT aktivitesinin kontrol ve KE grubuyla aynı bulunması, diabetik hayvanlara egzersiz yaptırılmasının bu düşüşü düzelttiğini düşündürmektedir. CAT aktivitesinin KE grubunda kontrole aynı olması, DE grubunda gözlenen bu etkinin, egzersizin kendi etkisinin dışında, bilinmeyen mekanizmalarla olabileceğine işaret etmektedir.

Antioksidan defansın çeşitli elemanlarının diabet ve egzersize verdiği yanıtlarla ilgili olarak literatürde karşımıza çıkan çelişkili sonuçlar, uygulanan egzersiz protokolundeki farklılıklardan olduğu kadar, kullanılan ölçüm

yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Yine de bizim bulgularımız, diabette lipid peroksidasyonun arttığı ve antioksidan savunma sisteminin zayıfladığı yönündeki çok sayıda yayını teyid eder niteliktedir. Egzersizin bu değişimlere etkisi, oksidan hasarı azaltma yönünde bulunmasa da, antioksidan defansı güçlendirme yönünde bulunmuştur

Diabette ortaya çıkan serbest radikal üretim mekanizmalarından biri de XO/XDH sistemidir. Normalde XDH formunda bulunan bu enzim sistemi, iskemik ve hipoksik koşullarda XO formuna dönüşerek önemli bir serbest radikal üretme mekanizmasının tetiğini çekmektedir. XO aktivasyonunun iki temel kaynağının olduğu bilinmektedir: Endotel hücreleri ve XO içeren lökositlerin infiltrasyonu (149). Beyinde, diğer dokulara göre XO miktarı oldukça düşüktür. Beyin dokusunda XO/XDH enzim sisteminin temel kaynağının, mikrovasküler endotelial hücreler olduğu bilinmektedir. Nöronlarda, mitokondri içinde olmak üzere az miktarda XO enziminin varlığı gösterilmiştir (150). Normal koşullarda XO/XDH sisteminde bulunan XO, hipoksik koşullarda aktive olarak miktarı artmakta ve önemli bir serbest radikal üreticisi haline gelmektedir (63,150). Beyinde XO miktarında artışa yol açan diğer uyaranlar, hücre içi kalsiyum miktarında artış ve ATP hidrolizinin artışıdır. Öte yandan diabette endonöral hipoksi olduğu bilinmektedir (9,18). Bu durumda XO aktivitesinde artış beklenebilir. Çekiş ve ark, diabetik sıçan lensinde XO aktivitesinin arttığını, SOD ve GSH-Px aktivitesinin azaldığını göstermiştir (151). Ancak bizim sonuçlarımız diabette beyin XO aktivitesinin artmadığı yönündedir. XDH aktivitesinin değişmemiş olması da bu bulgumuzu teyid eder niteliktedir.

Egzersiz grubunda XDH aktivitesinin düşmesine karşılık XO aktivitesinin artmadığı bulunmuştur. Egzersizde beyin XO/XDH aktivitesi üzerine yapılmış örnek bir çalışma yoktur. Ancak bulgularımız, egzersizden sonra bu sistemde ortaya çıkan değişikliğin, serbest radikal üretimine katılmadığını ortaya koymuştur. DE grubunda ise XO aktivitesi artışı ve XDH aktivitesindeki düşüş, diabet ve egzersizin, XO/XDH sistemi üzerinden serbest radikal oluşturmada potansiyalize edici etkileri olduğunu göstermiştir. Bu potansiyalizasyondan sorumlu mekanizma henüz bilinmemektedir. Ancak Tesfamariam (152), hiperglisemi oluşturulmasının veya XO verilmesinin siklooksijenaz (COX) katalizine yol açarak endotelial disfonksiyona neden olduğunu aort ringlerinde göstermiştir. Kuşkusuz bu bulgu beyin dokusuna veya serebral mikrodolaşıma uyarlanamaz. Ancak COX katalizi, egzersiz + diabet modelinde ortaya çıkan XO/XDH sisteminin aktivasyonuna yol açabilecek pek çok sitokinin salıverilmesine neden olabilecektir. Öte yandan KE ve DE gruplarında XO / XDH enzim aktivitelerinin işaret ettiği metabolik değişikliklerin, görsel yolda ilettime katılan nörotransmitterlerin miktarlarına etkisi olabileceğine ilişkin bir spekülasyon yapılabilir. Yine de bu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Görsel uyarılma potansiyelleri, görme yollarının fonksiyonel değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Pek çok kronik ve dejeneratif hastalıkta, klinik retinopati veya santral nöropatinin klinik bulguları ortaya çıkmadan önce bir takım VEP değişikliklerinin gözlemlendiği bilinmektedir. Diabette de klinik retinopati olmaksızın VEP bileşenlerinin süre ve genliğinde ortaya çıkan değişiklikler, görsel yolağın erken dejenerasyonuna işaret etmekte

ve tanısal amaçlı olarak yaygın kullanım alanı bulmaktadır (13,14,15,73,104). Öte yandan orta dereceli aerobik egzersizin görsel P_{300} latensini kısalttığı gösterilmiştir (108). Tenis oyuncularında P_{100} latensinin kısaltıldığı, ancak kürekçilerde bu bulgunun görülmediğine ilişkin bir yayın bulunmaktadır (21). Literatürde diabetin kronik komplikasyonlarının tedavisinde yerini alan egzersizin, diabette görülen VEP değişikliklerine olan etkisini ortaya koyan hiçbir yayına rastlanmamış olması nedeniyle çalışmamız, bu konudaki boşluğu dolduracak niteliktedir.

Çalışmamızda VEP'ler sağ ve sol göz ayrı olmak üzere mono-oküler olarak kaydedilmiştir. Sağ-sol göz arasında hiçbir VEP bileşeninde farklılık bulunmadığından, sonuçlar bu iki gözlemin ortalaması olarak ifade edilmiştir. VEP sonuçlarımıza göre sıçanlara orta dereceli aerobik egzersiz yaptırılmasının P_1 , N_1 , P_2 , N_2 , ve P_3 bileşenlerine etki etmediği bulunmuştur. Bu konuda sıçanlarda yapılmış örnek bir çalışma olmaması nedeniyle bu bulgumuz orijinal bir bulgudur. Diğer yandan diabet grubunda ise P_1 , N_1 , P_2 ve P_3 bileşenlerinin latensinin K ve E grubuna göre uzadığı tespit edilmiştir. Bu bulgumuzun literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Öte yandan egzersiz yapan diabetik sıçanlarda, diabetik gruba göre latenslerin kısaltıldığı, ancak yine de K grubundan uzun olduğu saptanmıştır.

Vücut ısısındaki değişimlerin VEP bileşenlerini etkilediği bilinmektedir (23). Ayrıca yapılan bir çalışmada, egzersizden önce ve egzersizden sonraki toparlanma döneminde elde edilen VEP kayıtları arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir (153). Ancak egzersizden hemen sonra ortaya çıkan akut yanıtların VEP'leri nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu yüzden VEP ölçümleri egzersizden

sonraki 5 dakikada ve egzersiz bitiminden 24 saat sonra kaydedilmiştir. Egzersizden hemen sonra elde edilen vücut ısılarının dinlenim değerlerine göre yüksek olduğu bulunmuştur. Buna karşılık VEP ölçümleri, hayvanların vücut ısıları 37.5°C- 38.5°C arasında sabit tutularak kayıtları alındığından, egzersizden hemen sonra elde edilen VEP ölçümlerinde artan vücut ısısının etkisi elimine edilmiştir.

Egzersiz bitiminden 5 dakika sonra yapılan ölçümlere bakıldığında (KE-5 dk), tüm VEP bileşenlerinin önemli ölçüde kısaldığı, hatta P₁, N₂ ve P₃ tepe latenslerinin kontrol değerlerinin altına düştüğü gözlenmiştir. DE-5 dk ölçümlerinde ise P₁, N₁, P₂, N₂ ve P₃ tepe latenslerinin kontrol değerine düştüğü, P₁ ve N₁ bileşenlerinin DE grubuna göre önemli olarak kısaldığı tespit edilmiştir. VEP bileşenlerinin genlikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı görülmüştür.

Diabette gözlenen VEP değişikliklerinden, hiperglisemiye bağlı metabolik değişiklikler, endonöral kan akımının azalması ve oksidan hasar sorumlu tutulmaktadır. Diabette gözlenen periferik sinir ileti yavaşlamasının, çeşitli antioksidan maddeler kullanılarak düzeltilebildiği gösterildiyse de, bu konuda merkezi sinir sisteminde yapılmış örnek çalışmalar yoktur.

Egzersize bağlı olarak gözlenen VEP değişikliklerinin mekanizması henüz bilinmemektedir. Çalışmamız, egzersizin diabette gözlenen hiperglisemiye azalttığını ortaya koymuştur. Öte yandan egzersize bağlı olarak beyinde özellikle GSH-Px ve CAT aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Egzersizden hemen sonra beyin mikrodamarlarında ortaya çıkan vasküler ve hemodinamik

değişikliklerin ve artan katekolamin düzeylerinin, gözlenen VEP değişikliklerine katkıda bulunabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Öte yandan egzersizden sonra gözlenen vücut ısı artışının, elde edilen VEP değişikliklerinden sorumlu olmadığı ortaya konmuştur. Literatürde egzersiz bitiminden hemen sonra VEP bileşenlerinin nasıl etkilendiğini gösteren örnek bulgu olmaması nedeniyle bu bulgumuz orijinal bir bulgudur.

Sonuç olarak egzersizden hemen sonra vücut ısısının arttığı gözlenmiş, henüz bilinmeyen mekanizmaların VEP bileşenlerini olumlu etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Literatürde, diabete bağlı vücut ısı artışının IL-1 β aracılı olduğunu ortaya koyan bir yayın bulunmaktadır (154). Ancak diabet ve egzersizin birlikte etkileri üzerine yapılmış herhangi bir çalışma bulunmadığından, ileride yapılacak diğer araştırmalar bu konuyu aydınlayabilecektir.

Çalışmamızın sonuçları şöyle özetlenebilir:

1. Kronik orta dereceli aerobik egzersiz, diabete ortaya çıkan hiperglisemiyi düzeltmede etkili bulunmuştur.
2. Diabette lipid peroksidasyonun arttığı, buna karşılık kronik, orta şiddette aerobik egzersiz uygulamasının lipid peroksidasyonu üzerine etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur.
3. Egzersiz uygulaması normal koşullarda oksidan ve antioksidan sistem parametrelerini etkilemezken, diabet varlığında CAT ve GSH-Px aktivitelerini arttırmıştır.

4. Dinlenme koşullarında diabette gözlenen VEP değişiklikleri üzerine egzersizin etki mekanizması oksidan hasarı azaltıcı etkisinden değil, henüz bilinmeyen mekanizmalar üzerindendir
5. Diabette gözlenen VEP değişiklikleri, egzersiz bitiminden beş dakika sonra düzelmeaktadır
6. Vücut sıcaklığı sabit tutulduğu halde egzersizden 5 dakika sonra VEP bileşenlerinde gözlenen etki devam etmektedir. Bunun mekanizmasını aydınlatmak için ileri çalışmalara gereksinim vardır.
7. Egzersiz bitiminden 24 saat sonra VEP değişiklikleri kontrol grubunda normale dönerken, diabet grubunda düzelmiş olarak bulunmuştur. Bu ise, diabete bağlı optik yolda oluşan değişiklikleri egzersizin düzeltebileceğinin işaret etmektedir.

ÖZET

Bu çalışma uzun süreli, orta derecede fiziksel egzersizin streptozotosinle oluşturulan diabetik sıçanlarda, görsel uyarılma potansiyelleri üzerine olan etkisini ortaya koymak için planlanmıştır.

Çalışmamızda 60 adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Gruplar; 1) Kontrol (K), 2)Diabet (D), 3) Kontrol Egzersiz (KE), ve 4) Diabet Egzersiz (DE) olarak belirlenmiştir.

Diabet, 60 mg / kg Streptozotosin enjeksiyonu ile oluşturulmuştur.

KE ve DE grubu hayvanlara, 8 hafta boyunca, süresi, hızı ve eğimi dereceli olarak artan aerobik egzersiz programı uygulanmıştır. Egzersiz bitiminden hemen sonra hayvanlardan alınan kan örneklerinde laktik asit miktarı tayin edilmiştir.

Sekizinci haftanın sonunda tüm hayvanlarda VEP kaydı yapılmış, biyokimyasal incelemeler için kan ve beyin dokusu örnekleri alınarak deneye son verilmiştir. Egzersiz gruplarında VEP kayıtları egzersizden hemen sonraki 5 dakika içinde ve 24 saat sonra olmak üzere 2 kez yapılmıştır.

Plazma laktik asit düzeylerinin kontrol grubuna göre diabetik gruplarda yükseldiği bulunmuştur. Egzersizin, DE grubunda plazma laktik asit düzeylerini

düşürdüğü saptanmıştır. Buna karşılık KE grubunda ise plazma laktik asit düzeyinin değişmediği gözlenmiştir.

Deneysel periyodun bitiminde tüm hayvanlardan VEP kaydı alınmıştır. Bundan sonra biyokimyasal ölçümler için kan ve beyin dokuları çıkarılarak deneye son verilmiştir.

Plazma glukoz düzeylerinin D grubunda kontrole göre yaklaşık 4 kat yükseldiği, DE grubunda ise K grubuna göre yüksek, ancak D grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Deney gruplarında beyin TBARS düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli olarak yükseldiği gözlenmiştir. D ve DE gruplarında GSH-Px ve SOD aktivitelerinin düştüğü gözlenmiştir. GSH-Px ve XO aktivitesinin, D grubuyla karşılaştırıldığında, DE grubunda yükseldiği saptanmıştır. Öte yandan CAT aktivitesi yalnızca D grubunda düşük bulunmuştur. Beyin XDH aktivitesinin, kontrol grubuna göre tüm deney gruplarında düştüğü tespit edilmiştir.

Diabetik gruplarda VEP bileşenlerinin latenslerinin uzadığı gözlenmiştir. Egzersiz yapan gruplarda egzersizden hemen sonra vücut ısısının yükseldiği ve VEP bileşenlerinin latensinin kısaldığı gözlenmiştir. Buna karşılık 24 saat sonra elde edilen ölçümlerde VEP latenslerinin KE grubunda kontrol düzeylerine döndüğü, DE grubunda ise kontrol değerlerine göre uzun, ancak diabet grubuna göre kısalmış olduğu tespit edilmiştir.

VEP bileşenlerinin genlik ölçümünde gruplar arasında farklılık bulunmamıştır.

SUMMARY

We investigated the effects of long term moderate physical exercise on visual evoked potentials of streptozotocin-diabetic rats.

60 male albino rats, aged four months, were divided into four groups: Control (C) , exercise training (CE) group, diabetic (D) group, and diabetic + exercise training (DE) group.

Diabetes was induced in D and DE groups by administration of Streptozotocin (60 mg / kg)

DE and CE groups were trained by running on motor-driven treadmill on 5 days / week for 8 weeks. During this program, duration, speed and degree of aerobic exercise were gradually increased. After exercise program, blood samples were immediately taken and plasma lactic acid levels were determined. Plasma lactic acid levels of diabetic groups were increased according to the control group. Exercise decreased plasma lactic acid level in DE group with respect to D group, but plasma lactic acid value was not change in CE group.

Visual evoked potentials (VEPs) were recorded from animals at the end of the experimental period. Afterwards, blood and brain of rats were taken in order to measure biochemical parameters.

Plasma glucose levels in diabetic group were increased approximately 4 fold compared to control group. In DE group it was increased compared to control group whereas found lower than diabetic group.

Brain TBARS level was significantly increased in experimental group compared with the control group. It was observed that SOD, GSH-Px activities were decreased in D and DE groups. GSH-Px and XO activities were elevated in DE group compared to D group. CAT activity was decreased only in D group. Brain XDH activity was significantly decreased in all exercise groups according to control group.

The mean latencies of VEP components were prolonged in diabetic group. Exercising groups VEPs were recorded immediately and 24 hours after exercise. Body temperature of exercising animals was increased by exercise; also VEP latencies were shortened after 5 minute of exercise. VEP records of 24 hours were returned to control levels in KE group. On the other hand in DE group, VEP latencies were prolonged after 24 hours of exercise compared to control values, whereas latencies were shortened compared to D group.

Peak to peak amplitudes of VEPs were found unaltered among the all groups.

KAYNAKLAR

1. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, Stern D. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *The Journal of Biological Chemistry* 269(April 1):9889-9897,1994.
2. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 46:223-34,1995.
3. Vlassara H. Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes*,46(Suppl 2):S19-S25,1997.
4. Vlassara H, Bucala R, Striker L. Biology of disease. Pathogenetic effects of advanced glycosylation: Biochemical, biologic and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest*. 70(2):138-151,1994.
5. Guigliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 19(3):257-67,1996.
6. Cameron NE, Cotter MA, Robertson S, Maxfield EK. Nerve function in experimental diabetes in rats: effects of electrical stimulation. *Am J Phys* 264(Endocrinol Metab 27):E161-E166,1993.
7. Lattimer SA, Anders AFS, Greene DA. In vitro correction of impaired $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase in diabetic nerve by protein kinase C agonists. *Am J Physiol*. 256(Endocrinol Metab 19):E264-E269,1989.

Cameron NE, Cotter MA, Dines KC, Robertson S, Cox D. Effects of evening primrose oil on nerve function and capillarization in Streptozotocin-diabetic rats: modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor flurbiprofen. *Br J Pharmacol* 109:972-9,1993

Nagamatsu M, Nickander CC, Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler H, Low PA. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 18(8):1160-7,1995.

Johnson PC, Doll SC, Crome DW. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 19:450-7,1986

Hartnett EM, Stratton RD, Browne RW, Rosner BA, Lanham RJ, Armstrong D. Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 23:234-240,2000.

Yargıçoğlu P, Açar A, Edremitlioğlu M, Apaydın C. The effect of cadmium on visual evoked potentials in alloxane-induced diabetic rats: relation to lipid peroxidation. *Acta Diabetol* 36:197-204,1999. Grafe P.

Algan M, Ziegler O, Gehin P, Got I, Raspiller A, Weber M, Genton P, Saudax E, Drouin P. Visual evoked potentials in diabetic patients. *Diabetes Care* 12(3):227-9,

Yaltkaya K, Balkan S, Baysal I. Visual evoked potentials in diabetes mellitus. *Acta Neurol Scand* 77:239-241,1988.

Anastasi M, Lauricella M, Giordano C, Galluzo A. Visual evoked potentials in insulin-dependent diabetics. *Acta Diabetol Lat* 22:343-349,1985

16. Kramer K, Dijkstra H, Bast A. Control of physical exercise of rats in a swimming basin. *Physiology and Behavior*. 53:271-276,1983
17. Yıldız O, Özata M, Özkardeş A, Deniz G, Yıldırımkaş M, Çorakçı A, Yardım M, Gündoğan MA. Comparison of the effects of aminoguanidine and L-carnitine treatments on somatosensorial evoked potentials in alloxan-diabetic rats. *Nauyn- Schmidberg's Arch Pharmacol*. 354:526-31,1996.
18. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, Van Huysen C, Greene DA. Effects of DL- α -lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 49:1006-1015,2000.
19. Susman JL, Helseth LD. Reducing the complications of type II diabetes: A patient-centered approach. *American Family Physician* 56(2):471-8,1997.
20. King H, Kriska AM. Prevention of type II diabetes by physical training. *Diabetes Care* 15(4):1794-9,1992.
21. Delpont E., Dolisi C., Suisse G., Bodino G., Gastaud M. Visual evoked potentials: Differences related to physical activity. *Int J Sports Med* 12:293-298,1997.
22. Dustman RE, Emmerson RY, Ruhling RO, Shearer DE, Steinhaus LA, Johnson SC, Bonekat HW, Shigeoka JW. Age, and fitness effects on EEG, ERPs, visual sensitivity and cognition. *Neurobiology of Aging* 11:193-200,1990
23. Hetzler BE, Boyes WK, Creason J, Dyer, RS. Temperature dependent changes in visual evoked potentials of rats. *Clin Neurophysiol* 70: 137-154, 1988

24. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus Diabetes Care.20(7):1183,1997.
25. The Merck Manuel of Medical Information-Home Edition, Section 13, Hormonal Disorders, Chapter 147, Diabetes Mellitus, 2000
26. Maral, I. Prevalence and risk factors of type 2 diabetes mellitus in people over fifteen years old in rural area of Gölbaşı District of Ankara. International Public Health Congress (Health in action), Abstracts, page:132, October, 8-12, 2000.
27. Ağrıdağ, G. Prevalence study oh hypertension and diabetes mellitus at Akkapı Center Region. International Public Health Congress (Health in action), Abstracts, page:129, October, 8-12, 2000
28. Wilmore J, Costill D. Textbook of Physiology of Sport and Exercise Chapter: Obesity, Diabetes and Physical Activity pp:505, 1994
29. Wilson JD, Foster DF. Williams Textbook of Endocrinology, Chapter 24, pp:1255-1333, 8th Edition, 1992.
30. WHO, Department of Non-communicable Disease Surveillance, Geneva. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, 1999.
31. Briggs BR, Jackson QPU, DuToit ED, Bahta MC The histocompatibility (HLA) antigen distribution in diabetes in southern African blacks (Xhosa). Diabetes. 29:68-70, 1980.
32. Mc Donald M. The frequencies of juvenile diabetes in American blacks and Causation's are consistent with dominant inheritance. Diabetes. 29:110-4, 1980
33. Koloğlu S Endokrinoloji "Temel ve Klinik" . Bölüm 6: Diabetes Mellitus, Medical Network, pp:359-499, 1996.

- 34 Szopa TM, Tichener PA, Portwood ND, Taylor KW. Diabetes mellitus due to viruses-some recent developments. *Diabetologia*. 36:687-695,1993.
- 35 Wasmuth HE, Kolb H. Cow's milk and immune-mediated diabetes. *Proc Nutr Soc*. 59(4):573-9,2000
- 36 Harrison LC, Honeyman MC. Cow's milk and type 1 diabetes: the renal debate is about mucosal immune function. *Diabetes*. 48(8):1501-7,1999
- 37 Gimeno SG, de Souza JM. IDDM and milk consumption. A case-control study in San Paulo, Brazil. *Diabetes Care*. 20(8):1256-60,1997
- 38 Akanji AO, Oputa RA. The effect of ambient temperature on glucose tolerance and its implications for the tropics. *Trop Geogr Med*. 43(3): 283-7,1991.
- 39 Marciulionyte D, Williams AJ, Bingley PJ, Urbonaite G, Gale EA. A comparison of the prevalence of islet autoantibodies in children from two countries with differing incidence of diabetes. *Diabetologia*. 44(1):16-21,2001.
- 40 Colman PG, Steele C, Couper JJ, Beresford SJ, Powell T, Kewning K, Pollard A, Gellert S, Trait B, Honeyman M, Harrison LC. Islet autoimmunity in infants with a Type 1 diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody. *Diabetologia*. 43(2):203-9,2000.
- 41 Amrani A, Verdaguer J, Serra P, Tafuro S, Tan R, Santamaria P. Progression of autoimmune diabetes driven by avidity maturation of a T cell population. *Nature* 406(6797):739-42,2000.
- 42 Bloomgarden ZT. European Association for the study of diabetes. Annual Meeting. The beta cell, autoimmunity and insulin resistance. *Diabetes Care* 23(8):1192-6,2000.

43. Hehmke B, Michaelis D, Gens E, Laube F, Kohnert KD. Aberrant activation of CD8+ T-cell and CD8+ T-cell subsets in patients with newly diagnosed IDDM. *Diabetes* 44(12):1414-9,1995
44. Zawulich WS, Zawulich KC, Schulman GI, Rossetti L. Chronic in vivo hyperglycemia impairs phosphoinositide hydrolysis and insulin release in isolated perfused rat islets. *Endocrinology* 126(1):253-60,1990.
45. Mc Carty MF. Exploiting complementary therapeutic strategies for the treatment of type 2 diabetes and prevention of its complications
46. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia* 36:1326-31,1993
47. Frittita L, Grasso G, Munguira ME, Vigneri R, Trichhitta V. Insulin receptor tyrosine kinase activity is reduced in monocytes from non-obese normoglycaemic insulin-resistance subjects. *Diabetologia* 36:1163-7,1993
48. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.* 75:473-486,1995.
49. Chrisholm DJ, Campbell LV, Kraegen EW. Pathogenesis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology*. 24:782-4,1997
50. Das UN. GLUT-4, tumor necrosis factor, essential fatty acids and daf-genes and their role in insulin-dependent diabetes mellitus. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 60(1):13-20,1999.
51. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Suleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları*, Cilt 2, pp:29,1997.

Schaeffer G, Wascher TC, Kostner GM, Graier WF Alterations in platelet Ca^{++} signaling in diabetic patients is due to increased formation of superoxide anions and reduced nitric oxide production. *Diabetologia*.42:167-76,1999.

Bloomgarden ZT. American Diabetes Association, Annual Meeting. Nephropathy and retinopathy. *Diabetes Care* 22(4):640-5,1999

Cameron NE, Cotter MA, Robertson S The effect of aldose reductase inhibition on the pattern of nerve conduction deficits in diabetic rats. *Quarterly Journal of Experimental Physiology* 74(6):917-26,1989.

Cameron NE, Cotter MA, Archibald V, Dines KC, Maxfield EK. Antioxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneural blood flow and oxygen tension in non-diabetic and Streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*. 37:449-59,1994.

Kamijo, M., Cherian, PV, Sima, A.A.F. The preventive effect of aldose reductase inhibition on diabetic optic neuropathy in the BB/W-rat. *Diabetologia*, 36: 893-898, 1993.

Cameron NE, Cotter MA, Maxfield EK. Antioxidant treatment prevents the development of peripheral nerve dysfunction in Streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 36:299-304,1993.

Tilton RG, Chang K, Hasan KS, Smith SR, Petrash JM, Misko TP, Moore WM, Currie MG, Corbett JA, Mc Daniel ML, Williamson JR. Prevention of diabetic reticular dysfunction by guanidines. Inhibition of nitric oxide synthase versus advanced glycation end-product formation. *Diabetes* 42:221-32,1993

ed.
A
ites

59. Dotta F, Gianani R, Previti M, Lenti L, Dionisi S, D'Erme M, Eisenbarth GS, Di Mario U. Autoimmunity to the GM2-1 islet ganglioside before and at the onset of type I diabetes. *Diabetes*. 45(9):1193-6,1996
60. Struder RK, Craven PA, De Rubertis FR. Antioxidant inhibition of protein kinase C-signaled increases in transforming growth factor-beta mesangial cells. *Metabolism*. 46(8):918-25,1997
61. Friedman EA. Advanced Glycosylated End Products and Hyperglycemia in the Pathogenesis of Diabetic Complications. *Diabetes Care* 22 (Suppl 2):B65-71,1999.
62. Bone AJ, Gwillam DJ. Animal models of insulin-dependent diabetes mellitus. Chapter 16, *Textbook of Diabetes*, pp:161-166, 1998
63. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, pp:85-91, 1995
64. Fischer LJ, Hamburger SA. Inhibition of alloxan action in isolated pancreatic islets by superoxide dismutase, catalase and a metal chelator. *Diabetes*. 29:213-6, 1980.
65. Zhang H, Brunk UT. Alloxan cytotoxicity is highly potentiated plasma membrane-and lysosomal-associated iron-a study on a model system of cultured J-774 cells. *Diabetologia* 36:707-15, 1993.
66. Gale EA. Molecular mechanisms of beta-cell destruction in IDDM: the role of nicotinamide. *Horm Res* 45 Suppl 1:39-43, 1996
67. Yadav P, Sarkar S, Bhatnagar D. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in erythrocytes and tissues in diabetic rats. *Ind J Exp Biol*. 35:389-392, 1997
68. Omawari N, Dewhurst M, Vo P, Mahmood S, Stevens E, Tomlinson DR. Deficient nitric oxide responsible for reduced nerve blood flow in diabetic rats:

led

s. A

tes

- effects of L-NAME, L-arginine, sodium nitroprusside and evening primrose oil
Br J Pharmacol. 118:186-90,1996.
69. Cameron NE, Cotter MA, Low PA. Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats: relation to conduction deficits. Am J Physiol. 261:E1-E8,1991.
70. Dewhurst M, Omawari N, Tomlinson DR. Aminoguanidine effects on endoneural vasoactive nitric oxide and on motor nerve conduction velocity in control and Streptozotocin-diabetic rats. Br J Pharmacol. 120:593-8,1997.
71. Mokhtar N, Lavoie JP, Migneron SR, Nadeau A. Physical training reverts defect in mitochondrial energy production in heart of chronically diabetic rats Diabetes 42:682-7,1993
72. Rimpel J, Frezel HP, Gerhard H, Kreijenveld S, Lehmann HJ. Autonomic neuropathy in diabetics: comparison of cardiovascular tests, neurography and cerebral refractory period of somatosensory evoked potentials J Neurol 236:278-83,1989.
73. Biessels GJ, Cristino NA, Rutten GJ, Hamers FPT, Erkelens DW, Gispen WH. Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of Streptozotocin-diabetic rats. Course of development and effects of insulin treatment. Brain 122:757-68,1999
74. Betteridge J. What is oxidative stress? Metabolism 49(2):3-8,2000.
75. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as a biomarkers of tissue damage Clin Chem 41(12):1819-28,1995.
76. Pal Yu B. Cellular defences against damage from reactive oxygen species. Physiol Rev. 74(1):139-62,1994

77. Collins AR, Dušínká M, Gedik CM, Štětina R. Oxidative damage to DNA: Do we have a reliable biomarker? *Environmental Health Perspectives*. 104(Suppl. 3):465-9,1996.
78. Alessio H.M. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 25(2):218-224,1993.
79. Polidori MC, Mecoci P, Cherubini A, Senin U. Physical activity and oxidative stress during aging. *Int J Sports Med* 21:154-7,2000.
80. Sen C. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol*. 79(3):675-86,1995.
81. Li Li J, Fu R, Mitchell EW. Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *J Appl Physiol*. 73(5):1854-9,1992.
82. Kumar CT, Reddy VK, Prasad M, Tyagaraju K, Redonna P. Dietary supplementation of vitamin E protects heart tissue from exercise-induced oxidative stress. *Molecular and Cellular Biochemistry* 111:109-115,1992.
83. Somani S M., Husain K. Interaction of exercise training and chronic ethanol ingestion on antioxidant system of rat brain regions. *J Appl Toxicol*. 17(5):329-336,1997.
84. Hara M., Abe M., Suzuki T., Reiter RJ. Tissue changes in glutathione metabolism and lipid peroxidation induced by swimming are partially prevented by melatonin. *Pharmacol Toxicol*. 78(5):308-12,1996.
85. Goldfarb AH. Antioxidants: role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sport Exerc* 25(2):232-6,1992.

- Kanter M. Free radicals and exercise: Effects of nutritional antioxidant supplementation. *Exerc Sport Sci Rev* 23:375-97,1995.
- Lowler JM, Powers SK. Oxidative stress, antioxidant status, and the contracting diaphragm. *Can J Appl Physiol* 23(1):23-55,1998.
- Suzuki K, Sato H, Kikuchi T, Abe T, Nakaji S, Sugawara K, Totsuko M, Sato K, Yamaya K. Capacity of circulating neutrophils to produce reactive oxygen species after exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 81(3):1213-22,1996.
- Vincent HK, Powers SK, Demirel HA, Coombes JS, Naito H. Exercise training protects against contraction-induced lipid peroxidation in the diaphragm. *Eur J Appl Physiol* 79:268-73,1999.
- Vasankari T, Kujala U, Heinonen O, Kapanen J, Ahotupo M. Measurement of serum lipid peroxidation: diene conjugation, thiobarbituric acid reactive material and fluorescent chromolipids. *Clinica Chimica Acta* 234:63-9,1995.
- Roberts C.K., Barnard RJ, Sheck SH, Balon TW. Exercise-stimulated glucose transporter in skeletal muscle is nitric oxide dependent. *Am J Physiol* 273(Endocrinol. Metab 36):E220-E225,1997.
- Goodyear L.J., Hirschman MF, Horton ED, Knutson SM, Wardzala LJ, Horton ES. Exercise training normalizes glucose metabolism in a rat model of impaired glucose tolerance. *Metabolism* 40(5):455-464,1991.
- Kainulainen H., Kamulainen J., Joost HG, Vikho V. Dissociation of the effects of training on oxidative metabolism, glucose utilization and GLUT-4 levels in skeletal muscle of Streptozotocin -diabetic rats. *Pflügers Archiv* 427:444-49,1994.
- ADA Position Statement: Diabetes Mellitus and Exercise. 21(Suppl 1),1998.

d

A

es

5. Goodyear LJ, Hirsman MF, Horton ED, Knutson SM, Wadzala LJ, Horton ES
Exercise training normalizes glucose metabolism in a rat model of impaired
glucose tolerance *Metabolism* 40(5):455-64,1991.
6. Ligtenberg PC, Hoekstra JBL, Bol E, Zanderland ML, Erkelens DW. Effect of
physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patient.
Clinical Science 93:127-35,1997.
7. Sokol S. Visually evoked potentials: Theory, techniques and clinical
applications. *Survey of Ophthalmology* 21(1):18-44,1976.
8. Dorfman LJ. Sensory evoked potentials: Clinical applications in medicine *Ann
Rev Med* 34:473-89,1983
9. Mehta MC, Katsumi O, Wajama R, Hirase T. PVER amplitude check size
function curve in macular and optic nerve diseases *Int Ophthalmol Clin*.
34(3):305-9,1994.
10. Otto D, Hudnell K, Boyes W, Janssen R, Dyer R. Electrophysiological
measures of visual and auditory function as indices of neurotoxicity. *Toxicology*
49:205-18,1988
11. Dyer RS, Jensen KF, Boyes WK. Focal lesions of visual cortex-effects on
visual evoked potentials in rats *Experimental Neurology* 95:100-115,1987
12. Boyes WK. Rat and human sensory evoked potentials and the predictability of
human neurotoxicity from rat data. *NeuroToxicology* 15(3):569-78,1994.
13. Sima AAF, Lattimer SA, Yagihashi S, Greene DA. "Axoglial dysfunction": a
novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve
conduction in the spontaneously diabetic BB-rat. *J Clin Invest* 77:474-
484,1986.

- 104 Martinelli V , Piatti P M , Filippi M , Paccioni M , Pastore M R , Canal N , Comi G Effects of hyperglycemia on visual evoked potentials in insulin-dependent diabetic patients. *Acta Diabetol.* 29:34-37,1992.
- 105 Chuang T-Y, Robinson LR, Nelson MR, Moss F, Chiou-Tan FY. Effect of isometric contraction on threshold somatosensory evoked potentials *Am J Phys Med Rehabil* 78:2-6,1999.
- 106 Hatfield BD, Landers DM Psychophysiology in exercise and sport research: an overview. *Exer Sports Rev.* 15:351-387,1987
- 107 Polish J, Lardon MT P300 and long term physical exercise. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 103:493-498,1997
- 108 Yagi Y , Caburn KL, Estes KM, Arruda JE. Effects of aerobic exercise and gender on visual and auditory P300 reaction time and accuracy *Eur J Appl Physiol.* 80(5):402-8,1999.
- 109 Martin F Brainstem auditory evoked potentials: Differences related physical activity *Int J Sports Med* 14:427-32,1993.
- 110 Mitton KP, Dean PAW, Dzialoszynski T, Xiong H, Sanford SE, Trevithick JR Modeling cortical cataractogenesis 13. Early effects on lens ATP/ADP and glutathione in Streptozotocin rat model of the diabetic cataract. *Experimental Eye Research* 56:187-198,1993
- 111 Apaydin C, Oğuz Y, Açar A, Yargıçoğlu P. Visual evoked potentials and optic nerve histopathology in normal and diabetic rats and effect of ginkgo biloba extract *Acta Ophthalmologica*, 71: 51-56, 1993
- 112 Wasowicz W, Ne'xe J, Peretz A Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid reactive substances in serum Importance of extraction pH

- and influence of sample preservation and storage. Clin Chem. 39(12): 2522-2526, 1993.
13. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Far AL, Randel RJ. Protein measurement with Folin-phenol reagent. J Biol Chem. 193: 265-275, 1951.
14. Sun Y, Oberley LW, Li YA. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem. 34(3):497-500, 1988.
15. Aebi BE. Catalase in methods of enzymatic analysis. Bergmayer HU (ed) Methods in enzymology. 3rd ed. Vol. 3, Germany, pp:273-286, 1987.
16. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med. 70:158-169, 1967.
17. Beckman JS, Parks DA, Pearson JD, Marshall PA, Freeman BA. A sensitive fluorometric assay for measuring xanthine dehydrogenase and oxidase in tissues. Free Radical Biology & Medicine. 6:607-15, 1989.
18. Kamata K., Miyata N., Kasuya Y. Impairment of endothelium-dependent relaxation and changes in levels of cyclic GMP in aorta from Streptozotocin-induced diabetic rats. British Journal of Pharmacology, 97:614-618, 1989.
19. Uriu-Hare JY, Keen CL, Applegate EA, Stern JS. The influence of moderate exercise in diabetic and normal pregnancy on maternal and fetal outcome in rat. Life Sciences. 45:647-654, 1989.
20. Vasankari T.J., Kujala U.M., Vasankari TM, Ahotupa M. Reduced oxidized LDL levels after a 10 month exercise program. Med and Science in Sports and Exerc. 30(10):1496-1501, 1998.

21. Pilis W, Zarzeczny R, Langfort J, Kaciuba-Uścięko H, Nazar K, Wojtyna J d.
Anaerobic threshold in rats. *Comp Biochem Physiol* 106A(2):285-289,1993
22. Mohan K I., Das UN Effect of L-arginine-nitric oxide system on the metabolism A
of essential fatty acids in chemical-induced diabetes mellitus *Prostaglandins,*
Leukotrienes and Essential Fatty Acids 62(1):35-46,2000 3S
23. Moreno-Aurioles VR, Montano R, Conde M, Bustos R, Sobrino F
Streptozotocin-induced diabetes increases fructose 2,6-biphosphate levels and
glucose metabolism in thymus lymphocytes *Life Sciences* 58(6):477-84,1996
24. Tormo MA, Gomez-Zubeldia MA, Ropero F, Munoz-Casillas M , Moreno JC,
Campillo JE. Experimental Streptozotocin-reduced diabetes and intestinal
glucose metabolism in the rat, in vivo and in vitro *Acta Diabetologica*.
32(3):182-6,1995
25. Henley D C , Phillips J W., Berry MN Stimulation of gluconeogenesis leads to
an increased rate of beta-oxidation in hepatocytes from fasted normal rats.
Biochim Biophys Acta 1244(1):92-8,1995.
26. Christopher MM, Broussard JD, Fallin CW, Drost NJ, Peterson ME. Increased
serum D-lactate associated with diabetic ketoacidosis *Metabolism* 44(3):287-
90,1995
27. López-Luna P , Iglesias M A , Muñoz C , Herrera E. Aerobic exercise during
pregnancy reverts maternal insulin resistance in rats *Med Sci Sports Exerc*
30(10):1510-1514,1998
28. Etgen GJ, Fryburg DA, Gibbs M. Nitric oxide stimulates skeletal muscle
glucose transport through a calcium/contraction and phosphatidylinositol-3-
Kinase-independent pathway *Diabetes* 46:1915-1919,1997

- 129 Etgen GJ, Brozinick JT, Kang HY, Ivy JL. Effects of exercise training on skeletal muscle glucose uptake and transport. *Am J Physiol (Cell Physiol 33):C727-C733,1993*
- 130 Goodyear LJ, Hirshman MF, Valyou PM, Horton ES. Glucose transporter number, function and subcellular distribution in rat skeletal muscle after exercise training. *Diabetes. 41:1091-1099,1992*
131. Fushiki T, Kano K, Inoue K, Sugimoto E. Decrease in muscle glucose transporter number in chronic physical inactivity in rats. *Am J Physiol. 260 (Endocrinol. Metab 23):E403-E410,1991.*
132. Hirsh IB, Marker JC, Smith LJ, Spina RJ, Parvin CA, Holloszy JO, Cryer PE. Insulin and glucagon in the prevention of hyperglycemia during exercise in humans. *Am J Physiol. 260 (Endocrinol. Metab. 23):E695-E704,1991.*
133. Berger CM, Sharis PJ, Deanna PB, Brooks LD, Wasserman DH. Sensitivity of exercise-induced increase in hepatic glucose production to glucose supply and demand. *Am J Physiol. 267 (Endocrinol. Metab 30):E411-E421,1994.*
134. Delp MD. Differential effects of training on the control of skeletal muscle perfusion. *Med Sci Sports Exerc 30(3):361-374,1998*
135. Kumar JS, Menon VP: Effects of diabetes on levels of lipid peroxides and glycolipids in rat brain. *Metabolism 42(11):1435-9,1993.*
- 136 Mooradian AD. The antioxidative potential of cerebral microvessels in experimental diabetes mellitus. *Brain Res 671(1):164-9,1995.*
137. Nishigaki I, Hagihara M, Tsunekawa H, Maseki M, Yagi K. Lipid peroxide levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients. *Biochem Med 25:373-8,1981.*

ed.

A

es

138. Altomare E, Vendemiale G, Chicco D, Procacci V, Cirelli F. Increased lipid peroxidation in type 2 poorly controlled diabetic patients. *Diabet Metab* 18:264-271,1992.
139. Somani SM, Husain K. Interaction of exercise training and chronic ethanol ingestion on antioxidant system of rat brain regions. *J Appl Toxicol*. 17(5):329-336,1997.
140. Kishihara C. Changes of locomotor activities, lipid peroxide levels and their related enzyme activities in rat loaded with swimming exercise. *Hokkaido Igaku Zasshi* 55(6):575-85,1980.
141. Mitton K P., Dean P.A W., Dzialoszynski T., Xiong H., Sanford SE, Trevithick JR. Modeling cortical cataractogenesis 13. Early effects on lens ATP/ADP and glutathione in Streptozotocin rat model of the diabetic cataract. *Experimental Eye Research* 56:187-198,1993.
142. Ramanathan M, Jaiswal AK, Bhattacharya SK. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in the brain of Streptozotocin-induced diabetic rats. *Indian J Exp Biol*. 37(2):182-3,1999.
143. Hara M, Abe M, Suzuki T, Reiter RJ. Tissue changes in glutathione metabolism and lipid peroxidation induced by swimming are partially prevented by melatonin. *Pharmacol Toxicol*. 78(5):308-12,1996.
144. Makar TK, Rimpel-Lamhaouar K, Abraham DG, Gokhale VS, Cooper AJ. Antioxidant defense systems in the brains of type II diabetic mice. *J Neurochem*. 65(1):287-91,1995.

145. Bhardwaj SK, Sharma P, Kaur G. Alterations in free radical scavenger system profile of type I diabetic rat brain. *Mol Chem Neuropathol*. 35(1-3):187-202,1998.
146. Huang WC, Juang SW, Liu IM, Chi TC, Cheng JT. Changes of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in the brain of Streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci lett* 275(1):25-8,1999.
147. Somani S M., Husain K. Interaction of exercise training and chronic ethanol ingestion on antioxidant system of rat brain regions. *J Appl Toxicol*. 17(5):329-336
148. McArdle A, Pattwell D, Vasilaki RD, Griffiths RD, Jackson MJ. Contractile activity-induced oxidative stress: cellular origin and adaptive responses. *Am J Physiol* 280(3):C621-C627,2001
149. Hellsten Y, Frandsen U, Orthenblad N, Sjodin B, Richter EA. Xanthine oxidase in human skeletal muscle following eccentric exercise: a role in inflammation. *J Physiol (Lond)* 498(Pt 1):239-48,1997
150. İşlekel H, İşlekel S, Güner G. Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischaemia and reperfusion. *J Neurol Sci (Turkish)*. 17:2, 2000
151. Çekiç O, Bardak Y, Totan Y, Akyol O, Zilelioğlu G. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and xanthine oxidase in diabetic rat lenses. *Ophthalmic Res* 31(5):346-50,1999
152. Tesfariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol*. 263(2Pt 2):H321-H326,1992
153. Magnie MN, Berman S, Martin F, Madany-Lounis M, Gastaud M, Dolisi C. Visual and auditory evoked potentials and maximal aerobic exercise: does the

influence of exercise persist after body temperature recovery? *Int J Sports Med* 19(4):255-9,1998.

154. Reimers JI Interleukin-1 beta induced transient diabetes mellitus in rats A model of the initial events in the pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus? *Dan Med Bull.* 45(3):157-80,1998