



T.C.
KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

**DIYABETİK YAŞLI DIŞI SIÇAN MODELİNDE
KRONİK EGZERSİZİN KARACİĞER DOKUSUNDA
ZFAND3 GEN İFADESİ VE LİPİT
PEROKSİDASYONUNA ETKİSİ**

Sümeyya PARLATAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR-AĞUSTOS / 2024



T.C.
KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

**DIYABETİK YAŞLI DIŞI SIÇAN MODELİNDE
KRONİK EGZERSİZİN KARACİĞER DOKUSUNDA
ZFAND3 GEN İFADESİ VE LİPİT
PEROKSİDASYONUNA ETKİSİ**

Sümeyya PARLATAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ersan KARA

KIRŞEHİR-AĞUSTOS / 2024

KABUL VE ONAY

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Hareket ve Antrenman Bilimleri Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencimiz Sümeyya PARLATAN tarafından hazırlanan “Diyabetik Yaşlı Dişi Sıçan Modelinde Kronik Egzersizin Karaciğer Dokusunda Zfand3 Gen İfadesi ve Lipit Peroksidasyonuna Etkisi” adlı tez çalışması 05.09.2024 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından oy birliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI

(Başkan)

Konya Selçuk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Ersan KARA

(Danışman)

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Spor Bilimleri Fakültesi
(Üye)

Doç. Dr. Sadi ÖN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Spor Bilimleri Fakültesi
(Üye)

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm.

Sümeyya PARLATAN



ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezi olarak hazırlanan bu çalışmada, “Diyabetik Yaşlı Sıçan Modelinde Kronik Egzersizin Kas Dokusunda Lipit Peroksidasyonu ve Il-6 Düzeyleri Üzerine Etkisi” detaylı olarak ele alınmıştır. Yüksek Lisans eğitimimin ve tezimin tamamlanma sürecinde bilgi birikimini ve akademik tecrübesini benimle paylaşan danışmanım; Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ersan KARA’ya, Yüksek Lisans dersleri ve Yüksek Lisans eğitimim süresince önemli katkılarından dolayı; Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Öğretim üyelerine, Tez konusunun belirlenmesinde, tezin projelendirilmesinde, laboratuvar analizlerinde bilgi, birikim ve desteklerini esirgemeyen, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. A. Kasım BALTACI’ya içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca deneklerin temin edilmesi ve denekler üzerinde yapılan her türlü analizde desteklerinden dolayı, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde (SÜDAM) görevli tüm personellere teşekkür ederim.

Ağustos 2024

Sümeyya PARLATAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabet.....	3
2.1.1. Diyabetin Sınıflandırılması	3
2.1.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM).....	4
2.1.1.1.1. Teşhis	4
2.1.1.1.2. Genetik faktörler	5
2.1.1.1.3. Çevresel faktörler.....	6
2.1.1.1.4. Virüsler ve aşılar	6
2.1.1.1.5. Epidemioloji.....	7
2.1.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM).....	8
2.1.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)	8
2.1.1.4. Diğer Diyabet Türleri	9
2.2. Diyabet ve Yaşlanma.....	11
2.2.1. Yaşlılarda Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	12
2.2.2. Yaşlılarda Diabetes Mellitus Tanısı	12
2.2.3. Diyabetin Risk Faktörleri	13
2.2.4. Diyabetin Komplikasyonları	14
2.3. Diyabet ve Lipid Peroksidasyon	14
2.4. Diyabet ve Karaciğer Dokusu.....	16
2.4.1. Diabetes Mellitusta Karaciğer Hasarı	16
2.5. Diyabet ve ZFAND3	16
2.6. Kronik Egzersiz ve Diyabet	17

2.6.1. Diyabetli İnsanlar İçin Egzersizin Faydaları	18
2.6.2. Egzersizin T1DM'li Hastalar Üzerindeki Etkileri	18
2.6.3 Egzersiz ve Tip 2 Diyabet	19
2.7. Kronik Egzersiz ve Yaşlanma	20
2.8. Kronik Egzersiz ve Lipid Peroksidasyon.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Hayvanlarda Deneysel Diyabet Oluşturulması	25
3.2. Egzersiz Programı.....	26
3.3. Karaciğer Doku Örneklerinin Alınması	26
3.4. Biyokimyasal Analizler.....	27
3.4.1. Karaciğer Dokusunda RT-PCR Yöntemiyle ZFAND3 Gen İfadesi Tayini	27
3.4.1.1. Karaciğer Dokusundan RNA İzolasyonu	27
3.4.1.2. cDNA Elde Edilmesi	27
3.4.1.3. ZFAND3 Gen İfade Düzeyinin Belirlenmesi	28
3.4.2. Karaciğer Dokusunda Malondialdehid (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi	28
3.4.3. Karaciğer Dokusunda Glutasyon (GSH) Düzeylerinin Belirlenmesi	29
3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	32
5.1. Tartışma.....	32
5.2. Sonuç ve Öneriler	37
KAYNAKLAR	39
EKLER	

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1. Real-Time PCR için kullanılan primerler.	28
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının karaciğer dokusundaki ZFAND3 gen ifade düzeyleri.....	30
Tablo 4.2. Çalışma gruplarının karaciğer dokusundaki MDA düzeyleri.	30
Tablo 4.3. Çalışma gruplarının karaciğer dokusundaki GSH düzeyleri.	31



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1. 8 kulvarlı sıçan koşu bandı.....	26
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltma	Açıklama
----------	----------

cDNA	: mRNA molekülünün çift zincirli DNA versiyonudur.
dNTP	: Deoksiribonükleotid/ DNA molekülünün çoğalabilmesi için gerekli olan yapıtaşdır.
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GAPDH	: Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase
GSH	: Glutasyon
G1	: Grup 1
G2	: Grup 2
G3	: Grup 3
G4	: Grup 4
kg	: Kilo Gram
MDA	: Malondialdehit
mg	: Mili Gram
miRNA	: Mikro RNA
ml	: Mili Litre
µl	: Mikro Litre
mRNA	: Mesajcı RNA
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	: Ribonükleik Asit
RNaz	: RNA'nın daha küçük bileşenlere parçalanmasını katalize eden bir nükleaz türüdür.
RT-PCR	: Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
STZ	: Streptozotocin
TBA	: Tiobarbitürik Asit
ZFAND3	: Zinc finger AN1-type domain 3

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DIYABETİK YAŞLI DIŞI SIÇAN MODELİNDE KRONİK EGZERSİZİN KARACİĞER DOKUSUNDA ZFAND3 GEN İFADESİ VE LİPİT PEROKSİDASYONUNA ETKİSİ

Sümeyya PARLATAN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ersan KARA

Glikoz metabolizmasındaki kritik önemi nedeniyle karaciğer diyabetin tedavisinde terapatik organ olarak seçilmiştir. Ancak bir çinko parmak proteini olan ZFAND3 (Zinc finger AN1-type domain 3)'ün diyabetik sıçanlarda karaciğerle ilişkisi sadece bir çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmanın amacı da diyabetik yaşlı dışı sıçan modelinde orta dereceli kronik egzersizin karaciğer dokusundaki ZFAND3 gen ifadesi ve lipit peroksidasyonunu nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Bu çalışma, Wistar cinsi yaşlı dışı sıçanlar (16 aylık) üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü lokal etik komite tarafından onaylandı. Toplam 40 adet yaşlı dışı sıçan eşit sayıda 4 gruba ayrıldı

Grup 1, Kontrol. Grup 2, Egzersiz Kontrol. Grup 3, Diyabet. Grup 4, Diyabet+Egzersiz.

Grup 3 ve 4'ü oluşturan hayvanlarda 40 mg/kg streptozotosinin intraperitoneal uygulanmasıyla diyabet oluşturuldu.

Grup 2 ve 4'ü oluşturan hayvanlara sıçan koşu bandında 4 hafta süreyle günlük 45 dakikalık kronik koşu egzersizi yaptırıldı.

Son koşu egzersizinden 24 saat sonra deney hayvanları genel anestezi altında sakrifiye edilerek karaciğer doku örnekleri alındı.

Alınan karaciğer doku örneklerinde PCR yöntemiyle ZFAND3 gen ifadesi ELISA yöntemiyle MDA ve GSH düzeyleri tayin edildi.

Karaciğer dokusundaki en düşük ZFAND3 gen ifadesi ve GSH düzeyleri diyabet grubunda (G3) elde edildi ($p<0.05$). Diyabetik egzersiz grubunun (G4) aynı değerleri G3'ten yüksek

($p<0.05$), kontrol gruplarından ise (G1 ve G2) daha düşük seviyedeydi ($p<0.05$). En yüksek karaciğer ZFAND3 gen ifadesi ile GSH değerleri egzersiz kontrol (G2) grubunda elde edildi ($p<0.05$). Çalışmamızdaki en yüksek MDA seviyeleri diyabet grubunda (G3) ortaya çıktı ($p<0.05$). Egzersiz yaptırılan diyabetik sıçanların karaciğer MDA düzeyleri G3'ten önemli ölçüde düşük ($p<0.05$) ancak kontrol gruplarından daha yüksekti ($p<0.05$). Çalışmamızdaki en düşük karaciğer MDA değerlerini ise egzersiz kontrol (G2) grubunda tespit ettik ($p<0.05$).

Mevcut çalışmada diyabetik yaşlı dişi sıçan karaciğerinde artan MDA ve baskılanmış GSH düzeyleri 4 haftalık kronik egzersizle tersine çevrilmiştir. Çalışmamızda hem kronik egzersiz yaptırılan kontrol egzersiz grubunda (G2) hem de kronik egzersiz yaptırılan diyabetik grupta (G4) kronik egzersizle artan karaciğer ZFAND3 gen ifade değerleri elde edildi. Elde edilen bu sonuç diyabetik yaşlı dişi sıçan modelinde baskılanan karaciğer ZFAND3 gen ifadesinin kronik egzersizle artırılarak diyabette ortaya çıkan patolojik süreçlerin önlenileceğini göstermektedir. Kronik egzersiz karaciğer ZFAND3 gen ifade düzeyini artıran bir aktivatör olabilir.

Ağustos 2024, 72 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Yaşlı dişi sıçan, Diyabet, Kronik egzersiz, Karaciğer, ZFAND3, Lipit peroksidasyonu

ABSTRACT

M.Sc. THESIS

EFFECT OF CHRONIC EXERCISE ON ZFAND3 GENE EXPRESSION AND LIPID PEROXIDATION IN LIVER TISSUE IN A DIABETIC OLD FEMALE RAT MODEL

Sümeyya PARLATAN

Kırşehir Ahi Evran Universtiy

Institute of Health Sciences

Department of Physical Education and Sports

Supervisor: Prof. Dr. Ersan KARA

Due to its critical importance in glucose metabolism, the liver has been chosen as the therapeutic organ in the treatment of diabetes. However, the relationship of ZFAND3 (Zinc finger AN1-type domain 3), a zinc finger protein, with the liver in diabetic rats has been investigated in only one study. The aim of this study is to investigate how moderate chronic exercise affects ZFAND3 gene expression and lipid peroxidation in liver tissue in an elderly diabetic female rat model.

This study was carried out on aged female Wistar rats (16 months old). The study protocol was approved by the local ethics committee. A total of 40 old female rats were divided into 4 equal groups. Group 1, Control. Group 2, Exercise Control. Group 3, Diabetes. Group 4, Diabetes+Exercise. Diabetes was induced in the animals of groups 3 and 4 by intraperitoneal administration of 40 mg/kg streptozotocin. Animals in groups 2 and 4 were subjected to chronic running exercise for 45 minutes daily on a rat treadmill for 4 weeks. 24 hours after the last running exercise, the experimental animals were sacrificed under general anesthesia and liver tissue samples were taken. ZFAND3 gene expression was determined by PCR method in the liver tissue samples taken, and MDA and GSH levels were determined by ELISA method.

The lowest ZFAND3 gene expression and GSH levels in liver tissue were obtained in the diabetes group (G3) ($p<0.05$). The same values of the diabetic exercise group (G4) were higher than G3 ($p<0.05$) and lower than the control groups (G1 and G2) ($p<0.05$). The highest liver ZFAND3 gene expression and GSH values were obtained in the exercise control (G2) group ($p<0.05$). The highest MDA levels in our study occurred in the diabetes group (G3) ($p<0.05$). Liver MDA levels of exercised diabetic rats were significantly lower than G3

($p<0.05$) but higher than control groups ($p<0.05$). We found the lowest liver MDA values in our study in the exercise control (G2) group ($p<0.05$).

In the current study, increased MDA and suppressed GSH levels in diabetic aged female rat liver were reversed by 4 weeks of chronic exercise. In our study, we obtained liver ZFAND3 gene expression values that increased with chronic exercise in both the control exercise group (G2) with chronic exercise and the diabetic group (G4) with chronic exercise. This result we obtained shows that the pathological processes that occur in diabetes can be prevented by increasing the liver ZFAND3 gene expression, which is suppressed in the diabetic old female rat model, with chronic exercise. Chronic exercise may be an activator that increases liver ZFAND3 gene expression level.

August 2024, 72 Page

Key Words: Aged female rat, Diabetes, Chronic exercise, Liver, ZFAND3, Lipid peroxid



1. GİRİŞ

Yaşlanma insan yaşamının kaçınılmaz bir parçasıdır. Ancak yaşlanma hızını etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörlerden biri de fiziksel aktivitedir. Fiziksel aktivitedeki artış, yaşlı kişilerde sağlık durumunu, günlük yaşam aktivitelerindeki fonksiyonel yetenekleri iyileştirir, yaşlanma sürecini yavaşlatır ve erken yaşlanmanın gelişimini geciktirir (1). Sağlıklı yaşlanma, her birey için takip edilmeye değer, arzu edilen bir yoldur. Sağlıklı veya başarılı yaşlanmayı belirleyen faktörler, hastalıktan kaçınmak (örneğin obezite), hayata katılım (örneğin sosyal aktiviteler), örneğin uygun beslenme ve yeterli fiziksel aktivite yoluyla yüksek bilişsel ve fiziksel işlevi sürdürmektir (2). Düzenli fiziksel egzersizler vücutta yaşa bağlı değişiklikleri geciktirebilir. Bu nedenle sağlıklı yaşamı sürdürmek, yüksek çalışma kapasitesini uzun süre korumak için fiziksel egzersizler önemli ve gereklidir (3). Egzersizin glukoz metabolizmasını düzenlediği ve kardiyorespiratuar fonksiyonları iyileştirdiği bilinmektedir. Bundan dolayı antrenman ve egzersiz programları sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri için oldukça önemli bir yöntem olarak kabul görmektedir (1). Egzersiz biyolojisinde ortaya çıkan bir kavram, egzersizin metabolizma üzerindeki faydalı etkilerine katkıda bulunan sitokinlerin ve diğer faktörlerin kana salınımını uyarmasıdır (4). Ancak bu faktörlerin orta ve yüksek yoğunlukta kısa süreli antrenmana yanıt olarak benzer şekilde davranıp davranmadığı bilinmemektedir. Yaşlanma, ölüme kadar meydana gelen fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerin etkinliğinin ilerleyici kaybı olarak tanımlanan karmaşık bir fizyolojik bir süreçtir (5). Diyabetik yaşlı sıçanlarda yapısal ve fizyolojik değişiklikler olduğu anlaşılmıştır (5). Oksidatif stresin, başta karaciğer ve iskelet kası dokusu olmak üzere insülin direncinin çok faktörlü etiyojisi ve ardından diyabet gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (6). Bir çinko parmak proteini olan ZFAND3 (Zinc finger AN1-type domain 3)'ün son zamanlarda diyabetle ilişkili olabileceği Doğu Asya'lı diyabet hastası bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada gösterildi (7). Testis tarafından eksprese edilen sekans 27 olarak da bilinen ZFAND3, ilk olarak fare testisinden izole edilmiş ve spermatogenezde kritik önemde olduğu rapor edilmiştir(8). (9) ZFAND3'teki risk varyantının endokrin pankreasın hücre aktivitesini bozduğunu ortaya koymuştur. ZFAND3 yıkımının insan β hücre dizilerinde glukoz ile uyarılan insülin salgılanmasını etkilemesi ZFAND3'ün β hücre fonksiyonuna dahil olduğunun da bir kanıtıdır (10).

Bu çalışmanın amacı da diyabetik yaşlı dişi sıçan modelinde 4 haftalık kronik egzersizin karaciğer dokusundaki ZFAND3 gen ifadesi ve lipit peroksidasyonunu nasıl etkilediğini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet

Diabetes mellitus, vücudun endokrin tedarik etme veya bunlara cevap verme ve böylece kandaki doğru şeker (glikoz) seviyelerini koruma yeteneğinin bozulması ile karakterize makromolekül metabolizması bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Basitçe diyabet olarak da bilinen diabetes mellitus (DM), uzun süre kan şekeri seviyelerinin yüksek olduğu bir grup metabolik hastalıktır. Bu yüksek kan şekeri, sık idrara çıkma, artan susuzluk ve artan açlık semptomlarını üretir. Tedavi edilmezse diyabet birçok komplikasyona neden olabilir. Akut komplikasyonlar arasında diyabetik ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma bulunur. Diabetes mellitus üç ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlardan birincisi Tip 1 DM, vücudun yeteri kadar insülin üretememesinden kaynaklanır. Bu form daha önce insüline bağımlı diabetes mellitus veya juvenil diyabet olarak adlandırılmaktaydı. İkincisi, Tip 2 DM, hücrelerin insüline düzgün yanıt vermediği bir durum olan insülin direnci ile başlayan ve hastalık ilerledikçe insülin eksikliği de gelişebilen bir diyabet türüdür. Bu form daha önce insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus veya yetişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmaktaydı. Bunun nedeni aşırı şişmanlık ve sedanter bir yaşam tarzının olmasıdır. Üçüncüsü ise gebelik diyabeti ve daha önce diyabet öyküsü olmayan hamile kadınlar yüksek kan şekeri seviyesi geliştirdiğinde ortaya çıkan bir durumdur (11).

2.1.1. Diyabetin Sınıflandırılması

Diabetes Mellitus (DM), çeşitli genetik ve / veya çevresel faktörlerin tetiklediği çok faktörlü kronik bir sağlık durumudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet küresel raporu, diyabetle yaşayan yetişkin sayısının 1980'den bu yana neredeyse dört kat artarak 422 milyon yetişkine ulaştığını gösteriyor ve 2045 yılına kadar 693 milyona çıkması bekleniyor. Hastalık, gliseminin yönetiminde rol oynayan pankreas hormonu olan insülinin konsantrasyon ve / veya aktivite eksikliğinden dolayı yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterizedir. Şimdiye kadar diyabetin tedavisi yoktur, ancak tedavi edilebilir ve kontrol edilebilir. Kan şekeri seviyesini normale mümkün olduğunca yakın tutmak ve diyabetle ilgili sağlık sorunlarının gelişmesini geciktirmek veya muhtemelen önlemek için farmakolojik tedavi ve / veya insülin

gerekebilir. Bununla birlikte, hastalık yönetimine sağlıklı beslenme ve fiziksel egzersiz de yardımcı olabilir (12-16).

Şimdiye kadar diyabetin tedavisi yoktur, ancak tedavi edilebilir ve kontrol edilebilir. Kan şekeri seviyesini normale mümkün olduğunca yakın tutmak ve diyabetle ilgili sağlık sorunlarının gelişmesini geciktirmek veya muhtemelen önlemek için farmakolojik tedavi ve / veya insülin gerekebilir. Bununla birlikte, hastalık yönetimine sağlıklı beslenme ve fiziksel egzersiz de yardımcı olabilir. Doğru tedaviyi belirlemek için ilgili diyabet türü kilit bir rol oynar ve 2018'de Amerikan Diyabet Birliği (ADB) aşağıdaki sınıflandırmayı önermiştir (17).

2.1.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

Otoimmün hücre yıkımına bağlı olarak, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açar. Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), endokrin pankreasın β hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır. T1DM 'nin patogenezi, hem insülin direncinin hem de β hücreleri tarafından insülin salgılanmasının azalmasının sinerjik bir rol oynadığı T2DM' den farklıdır (18).

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), dünya çapındaki diyabet vakalarının yalnızca % 10'unu temsil eder, ancak yaşamın çok daha erken dönemlerinde görülme sıklığının artmasıyla ortaya çıkar. Etkilenen hastaların küçük bir yüzdesi ($\leq$ % 10) Tip 1B olarak sınıflandırılır, otoimmünite kanıtı yoktur ve bu vakalarda patogenezi idiyopatik olarak kabul edilir (19, 20).

2.1.1.1.1. Teşhis

Diyabet tanısı, $7 \cdot 0$ mmol / L'nin (126 mg / dL) üzerindeki açlık kan şekeri konsantrasyonuna, semptomları olan $11 \cdot 1$ mmol / L'nin (200 mg / dL) üzerindeki rastgele kan şekeri konsantrasyonuna veya oral glukoz tolerans testinden anormal bir sonuca dayanır. Semptomların yokluğunda, iki farklı durumda anormal glisemi bulunmalıdır. 48 Mmol / mol'ün ($\% 6 \cdot 5$) üzerindeki glikatlanmış hemoglobin (HbA1c) konsantrasyonu temelinde diyabet teşhisi de yapılabilir. Bununla birlikte, Tip 1 diyabetli hastalarda disglisemi ilerlemesi hızlı olabileceğinden, HbA1c tanı için açlık veya uyarılmış kan şekeri ölçümlerinden daha az hassastır (21).

Tip 1 diyabetli çocuklar genellikle poliüri, polidipsi ve kilo kaybı semptomları ile başvururlar; yaklaşık üçte biri diyabetik ketoasidoz ile başvurur. Tip 1 diyabetin başlangıcı, çocuklarda görülen klasik semptomlarla ortaya çıkmayabilecekken yetişkinlerde daha

değişken olabilir. Geleneksel tanımlar tip 1 diyabeti juvenil başlangıç olarak sınıflandırsa da, hastalık her yaşta ortaya çıkabilir ve vakaların % 50'sine kadarı yetişkinlikte ortaya çıkar. Tip 1 diyabetli yetişkinlerin % 50 kadarı başlangıçta Tip 2 diyabetli olarak yanlış sınıflandırılabilir. Benzer şekilde, çocukluk çağı obezitesi salgını ile bağlantılı olarak, Tip 2 diyabet ergenlerde (özellikle beyaz olmayan bireylerde) giderek daha yaygındır ve monojenik diyabet (örneğin, gençlerin olgunluk diyabeti başlangıcı) çocukluk çağı diyabet vakalarının % 1-6'sını oluşturur (22-28).

Şiddetli endojen insülin eksikliğinin bir belirteci olarak düşük C-peptid konsantrasyonu, klinik tanıdan 3 yıl sonra değerlendirilen diyabet vakalarında hem sınıflandırmaya hem de tedaviye rehberlik etmek için yararlı olsa da, tek bir klinik özellik, Tip 1'i tanı sırasında Tip 1 olmayan diyabetten mükemmel bir şekilde ayırt edemez. Sınıflandırma, Tip 1 için diğer risk faktörlerinin diğer alt tiplere göre değerlendirilmesine ve klinik özelliklerin (örneğin tanı yaşı ve vücut kitle indeksi) biyobelirteçlerle (örneğin pankreas otoantikorları) entegrasyonuna bağlıdır (29, 30). Yeni tanı konmuş Tip 1 diyabetli kişilerin % 90'ından fazlasında insülin, glutamat dekarboksilaz, adacık antijeni 2, çinko taşıyıcı 8 ve tetraspanin-7 dahil olmak üzere spesifik β hücreli proteinlere karşı ölçülebilir antikorlar bulunur (31).

2.1.1.1.2. Genetik faktörler

Tip 1 diyabet genellikle aile öyküsü olmayan bireylerde görülür. Hastaların sadece % 10-15'inde hastalıkla birinci veya ikinci derece akrabalık vardır. Bununla birlikte, genel popülasyonun % 0,4 prevalansına kıyasla, çocukların yaklaşık % 6'sı, kardeşlerin % 5'i ve monozigotik ikizlerin % 50'si hastalığı gösterdiğinden, hastaların akrabalarında yaşam boyu T1DM gelişme riski önemli ölçüde artmaktadır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ve meta-analizlerle 50'den fazla T1DM genetik risk lokusu tanımlanmıştır. T1DM'ye yatkın ana genler, genellikle HLA (insan lökosit antijeni) olarak adlandırılan ve kromozom 6'da bulunan ana histouyumculuk kompleksi ((MHC) bölgesindedir. HLA kompleks polimorfik alelleri, T1DM gelişiminin genetik riskinin % 40-50'sinden sorumludur. Kromozom 11'deki insülin geni ((Ins-VNTR, İDDM2) polimorfizmleri ve kromozom 2'deki sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 geni (CTLA-4), genetik yatkınlığın % 15'inden sorumlu oldukları için bunu takip eder. Diğer birçok farklı genetik lokusun, tek başına veya diğer otoimmün hastalıklarla kombinasyon halinde T1DM için genetik duyarlılığa daha az derecede katkıda bulunduğu bulunmuştur (18, 32-35).

2.1.1.1.3. Çevresel faktörler

Çevresel faktörler de T1DM'nin patogeneğinde önemli bir rol oynar. Bunun güçlü kanıtı, her iki kardeşte de hastalığın ortaya çıkmasının % 50 civarında değiştiği ve asla % 100'e ulaşmadığı monozigotik ikizlerin çalışmasından kaynaklanmaktadır. İlgili çevresel faktörler arasında virüsler (kızamıkçık, coxsackievirus B veya enterovirüsler), toksinler ve besinler (inek sütü, tahıllar) bulunur. Bu faktörlerin kesin etkisi belirsizliğini koruyor, ancak tanımlanması önemlidir, çünkü bu faktörler değiştirilebilir ve muhtemelen önleme veya tedavi müdahalelerine yol açabilir (32, 33).

2.1.1.1.4. Virüsler ve aşılar

Virüsler, T1DM patogenezi için önemli tetikleyicileri temsil eder ve bu başlangıçta epidemiyolojik gözlemlerle tanımlanmıştır. Fetal yaşam boyunca kızamıkçığa maruz kalan çocuklarda, otoimmün tiroidit gibi diğer otoimmün bozuklukların yanı sıra artan T1DM insidansı görülmektedir. Ayrıca, T1DM'li hastaların pankreaslarında ve diğer komşu dokularında bu tür virüslerin RNA ve proteinlerine rastlanmıştır. Enterovirüsler, doğuştan gelen bağışıklığın aktivasyonu yoluyla T1DM gelişiminin erken aşamasında önemli bir rol oynayabilir. Otoimmün yanıtın virüsler tarafından indüklenebileceği bir başka mekanizma da moleküler taklittir. Moleküler taklit hipotezi, bağışıklık tepkisinin virüslerin antijenlerine benzeyen otoantijenlere yönelik olduğunu ve bunun hücresel yıkımla sonuçlandığını öne sürer. T1DM'de en iyi çalışılan moleküler taklit paradigması, Coxsackie B4 virüsünün P2-C proteindir. Endokrin pankreasın β hücrelerinde bulunan Coxsackie B4 P2-C proteini ile glutamik asit dekarboksilaz (GAD65) enzimi arasındaki amino asit dizisinde önemli benzerlikler vardır. Deneysel çalışmalar, hem GAD65 hem de P2C peptidlerini tanıyan T hücre hatlarından gelen klonların, hem farklı kısıtlama elemanları kullanılarak hem de çapraz reaksiyona ihtiyaç duyulmadan reaksiyona girdiğini göstermiştir. Tabii ki, iltihaplanmaya, doku hasarına ve adacık otoantijenlerinin salınmasına yol açan Coxsackievirus enfeksiyonundan sonra T hücresi otomatik aktivasyonu ek olarak ortaya çıkabilir. Öte yandan, belirli koşullar altında enterovirüslerin bireyleri T1DM'ye karşı da koruyabileceğine dair bazı deneysel kanıtlar vardır. Aşıların, T1DM de dahil olmak üzere kronik otoimmün hastalıkların sonraki gelişimi ile ilgili olabileceğine dair bazı endişeler bulunmaktadır. Bununla birlikte, genetik yatkınlığı olan bebeklerin (T1DM'li hastaların kardeşleri) bile aşılınması, hastalığın gelişme riskinin artmasıyla ilişkili görünmemektedir (36-44).

2.1.1.1.5. Epidemioloji

Küresel olarak, Tip 1 diyabet hem insidans hem de prevalans açısından artmakta ve insidanstaki genel yıllık artışlar yılda yaklaşık % 2-3'tür (45, 46).

Tip 1 diyabet insidansında gözlenen en büyük artış, 15 yaşın altındaki çocuklar arasında, özellikle 5 yaşın altındakilerde görülür (47).

Bu artışlar, çevresel veya davranışsal faktörleri veya her ikisini de içeren genetik değişikliklerle açıklanamaz. Bebek ve yetişkin beslenmesi, D vitamini yeterliliği, adacık iltihabıyla ilişkili virüslere (örneğin enterovirüsler) erken yaşta maruz kalma ve azalmış bağırsak mikrobiyomu çeşitliliği dahil olmak üzere birçok çevresel maruziyet, Tip 1 diyabet ile ilişkilidir (48). Obezite, Tip 1 diyabetin artması ile ilişkilidir ve β hücre stresi potansiyel olarak mekanik bir temel sağlar (48, 49).

Tip 1 diyabet insidansındaki büyük farklılıklar sosyoekonomik sınırlarla ayrılan genetik olarak benzer popülasyonlar ve genetik olarak düşük riskli bireylerde artan Tip 1 diyabet insidansı, genetik geçmiş riskinden bağımsız olarak çevresel risk faktörlerinin önemini vurgulamaktadır (50, 51). Tip 1 diyabetin patogeneğinde gen-çevre etkileşimlerinin rolünü, hastalığın farklı evrelerinde farklı lokusların ve yolların rolünü ve hastalık riskinden bağımsız lokusların hastalığın ilerlemesinde rol oynayıp oynayamayacağını anlamak için otoimmüitenin gelişmesinden sonra daha fazla çalışma yapılmaktadır (52-54). Bazı veriler, gözlemlenen insidansın yetişkinlerde düşebileceğini veya potansiyel olarak tüm yaş aralıklarında düzelebileceğini göstermektedir; Dünya çapındaki kaydedilen veriler, bu modelin gerçekten doğru olup olmadığını nihayetinde ortaya çıkaracaktır (55-57).

Tip 1 diyabet insidansı ülkelere ve ülkeler içindeki bölgelere göre değişmektedir (55). Kuzey enlemlerinde, ilkbaharda doğan insanların hastalığı diğer mevsimlerde doğanlara göre geliştirme olasılığı daha yüksektir (58). En yüksek tanı insidansı 10-14 yaş arası çocuklarda görülür (55, 59).

Birçok insan yetişkinlikte Tip 1 diyabetle başvurursa da, yetişkinlikte Tip 1 diyabete kıyasla Tip 2 diyabet insidansının daha yüksek olması ve bu hastalık biçimlerini ayırt etmenin kusurlu kriterleri, yetişkinlerde Tip 1 diyabet insidansının değerlendirilmesini çok zorlaştırmaktadır (60-62).

2.1.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Tip 2 diyabet, tüm diyabetin % 90-95'ini oluşturur. Bu form, genellikle göreceli (mutlak değil) insülin eksikliğine sahip olan ve periferik insülin direncine (yani insüline biyolojik tepkinin azalması) sahip olan bireyleri kapsar.

Tip 2 diyabetin çeşitli nedenleri vardır. Spesifik etiyolojiler bilinmemekle birlikte, b hücrelerinin otoimmün yıkımı meydana gelmez ve bireyler diyabetin bilinen diğer nedenlerinden hiçbirine sahip değildir. Tip 2 diyabetli kişilerin çoğu, ancak hepsi değil, aşırı kilolu veya obeziteye sahiptir. Aşırı kilonun kendisi bir dereceye kadar insülin direncine neden olur. Geleneksel ağırlık kriterlerine göre obezitesi veya fazla kilosu olmayan kişiler, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığında (metabolik işlev bozukluğu ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olarak da bilinir) ve / veya ektopik bölgelerde (örn., iskelet kası) yer alan bölgeler dahil olmak üzere, ağırlıklı olarak karın bölgesinde dağılmış vücut yağının artan bir yüzdesine sahip olabilir. Tip 2 diyabet sıklıkla yıllarca teşhis edilmez, çünkü hiperglisemi yavaş yavaş gelişir ve daha erken aşamalarda, bireyin dehidrasyon veya kasıtsız kilo kaybı gibi hipergliseminin neden olduğu klasik diyabet semptomlarını fark etmesi için genellikle yeterince şiddetli değildir. Bununla birlikte, diyabetli tanı konmamış kişiler bile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar geliştirme riski altındadır. Hastalık seyrinin başlarında Tip 2 diyabetli kişilerde normal veya yüksek görünen insülin seviyeleri olabilir, ancak kan şekerini normalleştirememeye, insülin direncini telafi etmek için yetersiz olan glikozla uyarılan insülin sekresyonundaki göreceli bir kusuru yansıtır. İnsülin direnci, kilo verme, fiziksel aktivite ve / veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile düzelebilir, ancak nadiren normale döner (63).

Tip 2 diyabet gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile artar (64, 65). Tip 2 diyabetin genetiği, bu hassas tıp çağında yeterince anlaşılmamıştır ve yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (66). Tip 2 diyabet ve / veya daha genç yaş için geleneksel risk faktörleri olmayan yetişkinlerde, Tip 1 diyabet tanısını dışlamak için adacık otoantikör testi düşünülmelidir (67).

2.1.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve gebelikten önce açıkça belli olmayan diyabet türüdür. Uzun yıllar boyunca, gestasyonel diabetes mellitus, hipergliseminin derecesine bakılmaksızın, hamilelik sırasında ilk tanınan herhangi bir glikoz intoleransı derecesi olarak tanımlandı. Bu tanım, gestasyonel diabetes mellitus'un tespiti ve

sınıflandırılması için tek tip bir stratejiyi kolaylaştırmıştır, ancak bu tanımın ciddi sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, mevcut en iyi kanıt, birçok gestasyonel diabetes mellitus vakasının, hamile olmayan bireylerde üreme çağında rutin tarama yaygın olarak yapılmadığından, hamilelikte rutin tarama ile tespit edilen önceden var olan hiperglisemiye temsil ettiğini ortaya koymaktadır. Hem kısa hem de uzun vadeli maternal ve fetal riskler açısından klinik olarak önemli olan hipergliseminin ciddiyetidir (63, 68, 69).

Devam eden obezite ve diyabet salgını, üreme çağındaki kişilerde daha fazla Tip 2 diyabete yol açmış, erken gebelikte tanı konmamış Tip 2 diyabetli gebe bireylerin sayısında artış olmuştur. 110 mg / dL (6.1mmol / L) açlık glikoz eşiği veya %5.9'luk bir A1C (41mmol / mol) olarak tanımlanan erken anormal glikoz metabolizması, olumsuz gebelik ve yenidoğan sonuçları (preeklampsi, makrozomi, omuz distosisi ve perinatal ölüm) riski daha yüksek olan bireyleri tanımlayabilir. İnsülin tedavisine ihtiyaç duyma olasılığı daha yüksektir ve daha sonra gestasyonel diabetes mellitusun teşhisi riski daha yüksektir. % 5.7'lik bir A1C eşiğinin, olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmemiştir. Erken tarama negatifse, bireyler 24 ila 28. gebelik haftaları arasında gestasyonel diabetes mellitus açısından taranmalıdır. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği 75-gg oral glukoz tolerans testi için gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri ile iki aşamalı yaklaşımda kullanılan gestasyonel diabetes mellitus tarama ve tanı kriterleri gebeliğin ilk yarısındaki verilerden elde edilmedi ve erken tarama için kullanılmamalıdır (70-81).

2.1.1.4. Diğer Diyabet Türleri

Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri, örneğin monojenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi) ve ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (glukokortikoid kullanımı gibi, HIV / AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrası).

Pankreas diyabeti (pankreatojenik diyabet veya Tip 3c diyabet olarak da adlandırılır), ekzokrin pankreas disfonksiyonu bağlamında hem yapısal hem de fonksiyonel glikoz normalleştirici insülin sekresyonu kaybını içerir ve genellikle Tip 2 diyabet olarak yanlış teşhis edilir. Çeşitli etiyolojik hastalıklar arasında pankreatit (akut ve kronik), travma veya pankreatektomi, neoplazi, kistik fibroz, hemokromatoz, fibrokalsülöz pankreatopati, nadir görülen genetik bozukluklar ve idiyopatik formlar bulunur. Bu nedenle pankreas diyabeti tercih edilen şemsiye terimdir (63, 82, 83).

Pankreatit, tek bir nöbet bile pankreatit sonrası diyabetes mellitusa yol açabilir. Hem akut hem de kronik pankreatit, postpankreatit diyabete yol açabilir ve risk, tekrarlayan ataklarda en yüksektir. Ayırt edici bir özellik, eşzamanlı pankreas ekzokrin yetmezliğidir (dışkı elastazını ölçerek akut ve kronik pankreatitli bireyler ekzokrin pankreas yetmezliği açısından taranabilir), patolojik pankreas görüntülemesi (endoskopik ultrason, MRI ve bilgisayarlı tomografi) ve Tip 1 diyabetle ilişkili otoimmünitenin olmamasıdır. Hem insülin hem de glukagon sekresyonu kaybı vardır ve genellikle beklenenden daha yüksek insülin direnci gereksinimleri. Mikrovasküler komplikasyon riski, diğer diyabet formlarınıninkine benzer görünmektedir (63, 84-88).

Pankreatitli ve diyabetli kişiler için, A1C hedefleri karşılanmazsa tedavi ilerletilmelidir. Pankreatit riskinin artmasıyla ilişkili glikoz düşürücü tedavilerden (yani, incretin bazlı tedavilerden) kaçınılmalıdır. İnsülin tedavisinin erken başlatılması düşünülmelidir. Pankreatektomi bağlamında, endojen adacık fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu korumak için uzmanlaşmış merkezlerde tıbbi olarak refrakter kronik pankreatitli seçilmiş bireyler için adacık ototransplantasyonu düşünülebilir. Bazı durumlarda, ototransplant insülin bağımsızlığına yol açabilir. Diğerlerinde insülin gereksinimlerini azaltabilir (63, 89-91).

Kistik fibroz, kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici proteinini kodlayan gendeki resesif mutasyonlardan kaynaklanan çok sistemli bir durumdur. Kistik fibrozise bağlı diyabet, ergenlerin yaklaşık % 20'sinde ve yetişkinlerin % 40-50'sinde görülen kistik fibrozlu kişilerde en sık görülen komorbiditedir. Kistik fibrozise bağlı diyabetin önemi, artan morbidite, mortalite ve hasta yükü ile ilişkisi ile vurgulanmaktadır. Bu popülasyondaki diyabet, Tip 1 veya Tip 2 diyabetli bireylerle karşılaştırıldığında, daha kötü beslenme durumu, daha şiddetli inflamatuvar akciğer hastalığı ve daha fazla mortalite ile ilişkilidir. İnsülin yetmezliği, kistik fibrozise bağlı diyabetteki birincil kusurdur. Genetik olarak belirlenmiş β hücresi fonksiyonu ve enfeksiyon ve iltihaplanma ile ilişkili insülin direnci mesafesi de kistik fibrozise bağlı diyabetin gelişimine katkıda bulunabilir. Glikoz toleransındaki daha hafif anormallikler daha da yaygındır ve kistik fibrozise bağlı diyabetten daha erken yaşlarda ortaya çıkar. 10 yaşından önce diyabet taraması, anormal glukoz toleransı olanlarda kistik fibrozise bağlı diyabette ilerleme riskini belirleyebilse de, kilo, boy, BMI veya akciğer fonksiyonu açısından hiçbir fayda sağlanamamıştır. Oral glukoz tolerans testi, kistik fibrozise bağlı diyabet için önerilen tarama testidir. Düşük hassasiyet nedeniyle tarama için A1C önerilmez; Ancak % 6,5'lik bir değer (48 mmol / mol) kistik fibrozise bağlı

diyabet tanısı ile tutarlıdır ve hasta tarama yükünü azaltır. Yaştan bağımsız olarak, kilo kaybı veya beklenen kilo alımının başarısızlığı kistik fibrozise bağlı diyabet için bir risktir ve tarama başlatılmalıdır (63, 92-96).

Yenidoğan diyabeti ve gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti gibi β hücresi işlev bozukluğuna neden olan monojenik kusurlar, diyabetli kişilerin küçük bir kısmında bulunur (<% 5). 6 Aylıktan küçük meydana gelen diyabete yenidoğan veya doğuştan diyabet denir ve vakaların yaklaşık % 80-85'inin altta yatan monojenik bir nedeni olduğu bulunabilir. Yenidoğan diyabeti 6 aylıktan sonra çok daha az görülürken, otoimmün Tip 1 diyabet nadiren 6 aylıktan önce ortaya çıkar. Yenidoğan diyabeti geçici veya kalıcı olabilir. Geçici diyabet en sık 6q24 kromozomu üzerindeki genlerin aşırı ekspresyonundan kaynaklanır, vakaların yaklaşık yarısında tekrar eder ve insülin dışındaki ilaçlarla tedavi edilebilir. Kalıcı yenidoğan diyabeti en sık β hücreli KATP kanalının Kir6.2 alt birimini (KCNJ11) ve SUR1 alt birimini (ABCC8) kodlayan genlerdeki otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanır. Yakın tarihli bir rapor, Wolcott-Rallison sendromuna benzer, ancak çok az ciddi komorbiditesi olan kalıcı yenidoğan diyabeti ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili eIF2 sinyalinin etkileyen EIF2B1'deki bir de novo mutasyonunu detaylandırmaktadır (67).

Gençlerin Olgunluk Başlangıçlı Diyabeti sıklıkla erken yaşta hiperglisemi başlangıcı ile karakterizedir (klasik olarak 25 yaşından önce, ancak tanı daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilir) (63, 97-102). Gençlerin Olgunluk Başlangıçlı Diyabeti, insülin etkisinde minimal veya hiç kusur bulunmayan (birlikte var olan obezitenin yokluğunda) bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterizedir (63). Erken erişkinlikte diyabet tanısı konan çocuklarda ve yetişkinlerde monojenik diyabet tanısı aşağıdaki bulgularla düşünülmelidir:

Diyabet, yaşamın ilk 6 ayında teşhis edilir (ara sıra vakalar daha sonra ortaya çıkar, çoğunlukla INS ve ABCC8 mutasyonları) (157,177). Tip 1 veya Tip 2 diyabetin tipik özellikleri olmayan diyabet (diyabetle ilişkili negatif otoantikorlar, obezite yok ve özellikle ailede güçlü diyabet öyküsü olan diğer metabolik özelliklerden yoksun). Stabil, hafif açlık hiperglisemi (100–150mg / dL [5.6-8.5mmol / L]), stabil A1C % 5.6 ile % 7.6 arasında ((38 ile 60 mmol / mol arasında), özellikle obezite yoksa (98, 103).

2.2. Diyabet ve Yaşlanma

Yaşlanma, diyabet, osteoartrit, alzheimer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, obezite ve diğer metabolik anormallikler gibi yaşlanmaya bağlı hastalıklar gibi çeşitli

hastalıkların patogeneğinde kritik rol oynayan doğal bir süreçtir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF) diyabet Atlası'nın 9. baskısı, diyabetin 2019'da 65-99 yaş arası yaklaşık 136 milyon kişiyi etkilediğini ve yaşlıların % 19,3'ünü oluşturduğunu bildirmektedir (104, 105).

Diabetes mellitus, glikozürili veya glikozürisiz hiperglisemi ve yüksek glikasyonlu hemoglobin ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır. Glikoz metabolizması bozukluğu, pankreas tarafından insülin salgılanmasındaki bir kusurdan, hedef dokular üzerindeki insülin etkisinden (veya insülin direncinden) veya her ikisinden kaynaklanır. Kronik hiperglisemi, başta kalp, kan damarları, gözler, böbrekler ve sinirler olmak üzere çeşitli organların hasar görmesine ve bozulmasına yol açar.

Diabetes mellitus prevalansı genel olarak dünya çapında artmakta ve sosyal ve ekonomik yük ile salgın ve endemik bir sorun haline gelmektedir. Bununla birlikte, prevalansı ve eşlik eden morbiditeleri ve mortalitesi yaşlılarda gençlere göre daha yüksektir (106-108).

2.2.1. Yaşlılarda Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından diabetes mellitus salgınının dünya çapında çarpıcı bir şekilde ortaya çıktığı bildirilmiştir. 2019 yılında diyabetes mellitus hastalarının sayısı 463 milyona ulaşırken 2030'da 578 milyon, 2045'te bu sayının 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, diabetes mellitus prevalansının ilerleyen yaşla birlikte arttığını göstermiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre, 65 yaş ve üstü diyabet hastalarının sayısının 136 milyona (% 19,3) ulaştığı belirtilmiştir. Bu oranların, 2030 ve 2045'te sırasıyla 195,2 milyon ve 276,2 milyon olacağı tahmin edilmektedir (109, 110).

2.2.2. Yaşlılarda Diabetes Mellitus Tanısı

Yaşlılarda diabetes mellitus için tanı kriterleri genç popülasyondakilerle aynıdır. Glikozlu hemoglobin (HbA1c) aynı zamanda diabetes mellitus tanısında kullanılan bir parametredir, ancak genellikle komorbiditeler, özellikle yaşlılarda anemi ile bozulur. Yaşlılarda en sık rastlanan tanı kriterleri, bir kontrol rutini sırasında, kardiyovasküler bir komplikasyon, bir enfeksiyon (çoğunlukla idrar) veya ayak lezyonu durumunda. Acil durumlarda, diabetes mellitus esas olarak yaşlı deneğin susuz hissetmediği hiperosmolar koma veya prekoma ile ortaya çıkabilir. İleri yaşta ortaya çıkan son diabetes mellitus ile yaşlı diyabet arasında bir ayrım göz önünde bulundurulmalıdır, bu ayrım klinik veriler aynı olmadığı için çok önemlidir. İleri yaşta ortaya çıkan diabetes mellitus, insülinin daha az kullanılmasını

gerektirir, daha az mikrovasküler komplikasyon, özellikle daha az diyabetik retinopati sunar, ancak nöropati prevalansında veya başta kardiyovasküler olmak üzere diğer komplikasyonlarda fark yoktur. Çoğu durumda, yaşlı Tip 2 diabetes mellitus önemli bir sınıflandırma konusu oluşturmaz, bu tip diabetes mellitus belirli bir gelişim döneminden sonra insülin tedavisi gerektirir, o zaman insülinle tedavi edilen T2DM ile T1DM arasındaki ayrımı dikkate almak önemlidir. T2DM genellikle asemptomatiktir, bu nedenle belirti vermez ve özellikle, diabetes mellitusun süresi hakkında bizi bilgilendirebilecek retinopati arayışı içinde oftalmolojik muayene yaparak fark edilmeyen komplikasyonların araştırılması sistematik olmalıdır. Diabetes mellitus, bu yaşta stres sırasında (kardiyovasküler komplikasyon, iltihaplanma, hipertiroidizm) geçici hipergliseminin ortadan kaldırılması gerektiğinde gerçek bir tanı ve sınıflandırma endişesi yaratır. Pankreas hastalığı da teşhis edilmelidir (109, 111-116).

2.2.3. Diyabetin Risk Faktörleri

Diyabet, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen kronik bir durumdur. Vücudun yeterli insülin üretememesi (Tip 1 diyabet) veya vücudun insülini etkili bir şekilde kullanamaması (Tip 2 diyabet) nedeniyle yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterizedir.

Genetik: Ailede diyabet öyküsü, durumu geliştirme riskini artırabilir. Bazı genler, bireyi diyabete karşı daha duyarlı hale getirebilir.

Obezite: Aşırı kilolu veya obez olmak, Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür. Aşırı vücut yağı, insülinin kan şekeri seviyelerini düzenleme yeteneğini etkileyebilir.

Hareketsiz Yaşam Tarzı: Fiziksel aktivite eksikliği ve hareketsiz bir yaşam tarzı, Tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunabilir. Düzenli egzersiz, insülin duyarlılığını artırmaya ve sağlıklı bir kiloyu korumaya yardımcı olur.

Sağlıksız Beslenme: İşlenmiş gıdalar, şekerli içecekler ve sağlıksız yağlar açısından yüksek bir diyet tüketmek, Tip 2 diyabet geliştirme riskini artırır. Meyveler, sebzeler, kepekli tahıllar ve yağsız proteinler açısından zengin bir diyet önerilir.

Yaş: Tip 2 diyabet gelişme riski, özellikle 45 yaşından sonra yaşla birlikte artar. Bu, fiziksel aktivitenin azalması ve kas kütlesi gibi faktörlerden kaynaklanabilir.

Gebelik Diyabeti: Hamilelik sırasında gebelik diyabeti gelişen kadınların, yaşamın ilerleyen dönemlerinde Tip 2 diyabette gelişme riski artar (109, 117, 118).

2.2.4. Diyabetin Komplikasyonları

Kardiyovasküler Hastalık: Diyabet, kalp krizi, felç ve periferik arter hastalığı dahil olmak üzere kalp hastalığı riskini önemli ölçüde artırır. Yüksek kan şekeri seviyeleri kan damarlarına zarar verebilir ve ateroskleroza yol açabilir.

Nöropati: Diyabet sinir hasarına neden olarak ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve ağrı gibi semptomlara yol açabilir. Sindirim sistemi ve cinsel organlar da dahil olmak üzere diğer organları da etkileyebilir.

Retinopati: Yüksek kan şekeri seviyeleri retinadaki kan damarlarına zarar vererek diyabetik retinopatiye yol açabilir. Bu durum görme sorunlarına neden olabilir ve tedavi edilmezse körlüğe neden olabilir.

Nefropati: Diyabet, böbrek hastalığının önde gelen bir nedenidir. Yüksek kan şekeri seviyeleri böbreklerin filtreleme birimlerine zarar verebilir ve uygun şekilde yönetilmezse böbrek yetmezliğine yol açabilir.

Ayak Problemleri: Diyabet, ayaklarda sinir hasarına ve zayıf kan dolaşımına neden olarak ayak ülseri, enfeksiyon ve ciddi vakalarda amputasyon riskini artırabilir (109, 119, 120).

2.3. Diyabet ve Lipid Peroksidasyon

Lipid peroksidasyonunun oksidatif stresin değerlendirilmesi için yararlı bir gösterge olduğu düşünülmektedir, çünkü hidroksil radikali ROS'un en reaktif şeklidir ve çoklu doymamış yağ asitlerine saldırarak lipid peroksidasyonunu başlatabilir.

Hidrojen peroksit (H_2O_2), bir dismütasyon reaksiyonu yoluyla süperoksit dismutaz (SOD) tarafından süperoksit anyonundan ($O_2^{\bullet-}$) üretilir. ROS arasında en az reaktif moleküldür ve fizyolojik pH altında stabildir. En reaktif ve tehlikeli radikal olan hidroksil radikali ($\bullet OH$), metal iyonlarının varlığında H_2O_2 'den oluşur ve çok kısa bir in vivo yarı ömre sahiptir. Hidroksil radikali, lipid peroksidasyonunun reaksiyonlarında önemli bir rol oynar. Karbon-karbon çift bağları içeren lipitleri, özellikle çoklu doymamış yağ asitlerini okside eder. Çoklu doymamış yağ asitlerinde, $-C = C-$ birimleri tek bağlı bir-C-atomu ile ayrılır. Bu-C-atomlarına (bis-alilik hidrojenler) bağlı hidrojen atomları, hidroksil radikalının saldırısına duyarlıdır. Bu nedenle araşidonik (20: 4) ve dokosaheksaenoik asit (22: 6) gibi çoklu doymamış yağ asitleri yüksek oranda oksitlenebilir yağ asitleridir. Araşidonik asit, omurga olarak 20 karbonlu bir zincire ve C5, C8, C11 ve C14 konumlarında dört cis-çift bağa ve dolayısıyla üç bis-alilik hidrojene sahiptir. 7. konumda a-C-atomuna bağlı bir bis-alilik hidrojenin soyutlanması ve ardından oksijenin eklenmesi 5-20: 4-OOH veya 9-20: 4-OOH

ile sonuçlanır. Benzer şekilde, C10 ve C13'teki hidrojen soyutlaması sırasıyla 8-20: 4-OO● veya 12-20: 4-OO● ve 11-20: 4-OO● veya 15-20: 4-OO üretir. Bu araşidonik asit peroksitleri arasında, 8-, 9-, 11-, ve 12-peroksi radikalleri, hidroperoksitler yerine karşılık gelen endoperoksitleri üretme eğilimi gösterir. Endoperoksitler daha sonra F2-IsoPs ve MDA gibi geniş bir reaktif ara ürün yelpazesi üretir. Aldehit-protein katkılarının varlığı, çok çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda gösterilmiştir. Biyoaktif aldehitlerin aşırı üretiminin, ateroskleroz, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar ve karaciğer hastalığı gibi bir dizi bozuklukla ilişkili protein karbonilasyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Örneğin, aterosklerotikte oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) Apo B fraksiyonlarında MDA-protein eklentileri tespit edilmiştir. Bu nedenle, lipid peroksidasyonundan kaynaklanan aldehit-protein katkıları, hastalık riski ve ilerlemesinin yararlı biyobelirteçleridir (121).

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize ve artan serbest radikal aktivitesi ile ilişkili metabolik bir hastalıktır. Serbest radikal üretim mekanizmaları arasında glikoz otoksidasyonu, protein glikasyonu, gelişmiş glikasyon son ürünleri oluşumu ve poliol yolunun aktivasyonu bulunur ve sonuçta çeşitli dokularda oksidatif strese neden olur. Endojen antioksidan sistemlerden uygun telafi edici mekanizmaların olmaması, redoks dengesizliğine neden olur ve strese duyarlı hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna yol açar. Bu nedenle, oksidatif stres diyabetin patogeneğinde rol oynayabilir. Reaktif oksijen türlerinin artan üretimi, proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın zarar görmesine neden olabilir. Ek olarak, gen ekspresyonunu düzenleyen strese duyarlı sinyal yollarının aktivasyonu da hücrel hasara neden olabilir. Serbest radikal aktivitesi nedeniyle lipid peroksidasyonu, diyabet komplikasyonlarının gelişiminde önemli bir rol oynar (122).

Hiperglisemi, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi yoluyla oksidatif stresi artırır, bu da serbest radikaller ile hücrelerin antioksidan savunma sistemi arasında dengesizliğe neden olur. Lipid peroksit düzeyleri ile diyabetik komplikasyon arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir. Diyabet sırasındaki temel sorun, protein glikasyonuna, lipid peroksidasyonuna, oksidatif strese ve son olarak çeşitli komplikasyonlara yol açan zayıf glisemik kontroldür. Diabetes mellitusta lipid peroksidasyon ürünlerinin oksidatif stresin erken tanımlanmasına ve yönetimine katkıda bulunabileceğinden periyodik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (123).

2.4. Diyabet ve Karaciğer Dokusu

Diabetes mellitus, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkan bulaşıcı olmayan bir hastalıktır. Bu metabolik hastalık, karaciğer de dahil olmak üzere vücuttaki tüm sistemleri etkiler. Esas olarak insülin direncinin neden olduğu hiperglisemi, lipidlerin, karbonhidratların ve proteinlerin metabolizmasını etkiler ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına yol açabilir, bu da alkolsüz steatohepatit, siroz ve son olarak hepatoselüler karsinomlara ilerleyebilir. Karaciğer hasarına katkıda bulunan diyabetin altında yatan mekanizma, artan oksidatif stres ve anormal bir inflamatuvar yanıtın birleşimidir; Bu, pro-apoptotik genlerin transkripsiyonunu aktive eder ve hepatositlere zarar verir. Proinflamatuvar sitokinlerin önemli tutulumu— interlökin (IL) -1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α dahil olmak üzere karaciğerde malondialdehit, flüoresan pigmentler ve konjuge dienler gibi oksidatif hasar ürünlerinin birikmesini şiddetlendirir (124).

2.4.1. Diabetes Mellitusta Karaciğer Hasarı

Diyabetli hastalarda karaciğer hasarına neden olan birkaç kritik yol tanımlanmıştır. Hiperglisemi ve telafi edici hiperinsülineminin ana nedeni olan insülin direnci baskın etken faktördür. İnsüline duyarlı dokuların biri karaciğer, karaciğer dokusu hasarına yol açabilecek hiperglisemiye bağlı oksidatif stresin etkilerine duyarlı birincil organlar arasındadır. Bunu protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının bozulması izler, böylece oksidatif stresin artmasına ve enflamatuvar kaskadın daha da tetiklenmesine yol açar. Hem oksidatif stres hem de enflamatuvar tepkiler, DM'nin patolojik durumunu kötüleştirmede zararlı ajanlar olarak işlev görür. Bazı durumlarda DM, karaciğerde aşırı yağ hücresi birikmesine neden olarak yağlı bir karaciğere ve dolayısıyla alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına neden olur (124).

2.5. Diyabet ve ZFAND3

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, Tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili 300'den fazla lokus tanımlamıştır; Bununla birlikte, Tip 2 diabetes mellitus duyarlılığındaki rollerinin altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. Testis eksprese edilmiş sekans 27 olarak bilinen çinko parmak AN1-tip alan 3 (ZFAND3) geni, bir Tip 2 diabetes mellitus-duyarlılık genidir. ZFAND3'ün in vivo fizyolojik rolü hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Testis eksprese edilmiş sekans 27 olarak da bilinen ZFAND3, ilk olarak fare testisinden izole edildi ve spermatogenez için gereklidir. ZFAND3 yıkımının, insan β hücre hatlarında glikozla uyarılan insülin sekresyonunu etkilediği ve ZFAND3'ün β hücre fonksiyonuna dahil

olduğunu gösterdiği bildirildi. Ayrıca, ZFAND3 her yerde ifade edilir, bu da ZFAND3'ün T2DM'de başka rolleri olabileceğini düşündürür (125).

2.6. Kronik Egzersiz ve Diyabet

Diabetes mellitus (DM), bozulmuş karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile ilişkili kronik hiperglisemi ile karakterize, insülin sekresyonunun eşlik etmemesi veya metabolik etkilerine duyarlılığın azalması ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diabetes mellituslu hastalar, sağlıklı insanlara kıyasla % 30 daha fazla kalp yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık geliştirme riskine sahiptir. Kalp ve kardiyovasküler problemler dünya çapında ilk ölüm nedenidir ve yüksek sağlık maliyetlerine yol açan başlıca komplikasyonlardır. Bu tür komplikasyonlar, sağlıklı bir yaşam tarzı (yani diyet ve fiziksel aktivite) ile birlikte reçeteli ilaçlar alınarak geciktirilebilir veya önlenir. Amerikan Spor Hekimliği Koleji ve Amerikan Diyabet Derneği, diyabetiklerin haftalık rutinlerine fiziksel aktiviteyi dahil ederek toplam hareketsiz kalma süresini azaltmalarını önermektedir (126).

Fiziksel aktivite normalde Tip 1 (T1DM) ve Tip 2 (T2DM) diabetes mellitusun yönetiminde önerilmektedir ve insülin duyarlılığını artırarak, hücrelere glikoz taşınmasını ve vücut yağlanmasını azaltarak glikoz alımını iyileştirebilir. T2DM'de, hem tek başına hem de diyet ve ilaç tedavisi (örneğin oral hipoglisemik ajanlar) ile birleştirildiğinde fiziksel aktivite uygulaması, glisemik kontrolün iyileşmesine neden olabilir. Ek olarak, fiziksel aktivite ayrıca T2DM'nin başlamasını önlemeye yardımcı olabilir ve bu patolojinin dünya çapındaki önemli sorun olmasını azaltmada önemli bir role sahiptir (127).

Diyet ve egzersiz, sağlıklı bir yaşam tarzının temelini oluşturur. Bunlar özellikle diabetes mellitus ile yaşayan insanlar için önemlidir, çünkü hastaların kan şekeri seviyelerini önemli ölçüde artırabilecekleri en pratik farmakolojik olmayan araçlardır. Egzersiz insülin duyarlılığını artırır (hem kısa hem de uzun süreli), kan şekeri seviyelerini düşürür, vücut yağını azaltır ve kardiyovasküler işlevi iyileştirir. Bu nedenle egzersiz, diyabetli hastalara çok büyük fayda sağlar (128).

Egzersiz sırasında glikozun yakıt olarak artan kullanımı ve glikozun çalışan kaslara taşınmasının yukarı regülasyonu nedeniyle kan şekeri seviyeleri fiziksel aktiviteler sırasında ve sonrasında önemli ölçüde düşebilir. Bu nedenle hastalar (özellikle Tip 1 diyabetli olanlar) egzersizin etkilerini hesaba katmalı ve ilaçlarını ve beslenmelerini buna göre ayarlamalıdır. Gerçek zamanlı sürekli glikoz izleme ve bazal insülin dozunun optimizasyonundaki gelişmeler, düzenli egzersiz yapan Tip 1 diyabetli hastalarda hipogliseminin önlenmesinde

önemli fayda sağlayabilir. Çeşitli egzersiz programları ve cihazları, hastaların aktivitelerini izlemelerine ve egzersiz hedeflerine ulaşmaları için onları motive etmelerine yardımcı olabilir. Tip 1 diyabetli hastalar için sağlık profesyonellerinin hastalarına maksimum fayda sağlayabilmesi için ne kadar süre, ne kadar uzunlukta, ne kadar yorucu ve ne tür egzersiz yapılması gerektiği gibi soruların ele alınması gerekir. Ek olarak, Tip 2 diyabetli hastalar genellikle obezite ve kardiyovasküler hastalığı gibi başka önemli komorbiditelere sahip olduklarından, bakım verenler bir egzersiz programı tasarlamadan önce her hastanın risk faktörlerini değerlendirmelidir (128).

2.6.1. Diyabetli İnsanlar İçin Egzersizin Faydaları

Fiziksel aktivite, spor ve egzersiz, T2DM'li kişilerde veya genel popülasyonda teşvik edilmesi gerektiği gibi aynı nedenlerle T1DM'li kişilerde de teşvik edilmelidir. Fiziksel egzersizin en önemli etkisinin kan şekeri kontrolünün iyileştirilmesi, kilo kaybı ve kilo kaybının sürdürülmesi olduğu ortaya çıkmıştır. Fiziksel aktivite, insüline ihtiyaç duymadan bile kaslara glikoz alımını artırarak kan şekeri seviyelerinin düşürülmesine yardımcı olur. İnsülin duyarlılığını artırarak vücudu kan şekerini düzenlemek için insülin kullanmada daha verimli hale getirir. Düzenli egzersiz, daha iyi uzun süreli glisemik kontrole katkıda bulunabilir. Ayrıca, fiziksel egzersiz, özellikle T2DM'li bireyler için önemli olan kilo yönetiminde çok önemli bir rol oynar. Düzenli fiziksel aktivite vücut yağını azaltır, kas kütesini artırır ve genel vücut kompozisyonunu iyileştirir. Sağlıklı bir kiloyu korumak, insülin duyarlılığını artırarak daha verimli glikoz kullanımına izin verebilir. Bu, T2DM'de kilit bir faktör olan insülin direncinin azalmasına neden olabilir. İnsülin duyarlılığını artırarak, fiziksel egzersiz diyabetin yönetiminde ilaca veya insülin tedavisine olan bağımlılığı azaltabilir (126, 129, 130).

2.6.2. Egzersizin T1DM'li Hastalar Üzerindeki Etkileri

Aerobik egzersiz ve diyet kontrolü diyabet tedavisinin iki temel taşıdır. Aerobik egzersiz, insülin duyarlılığını ve kan şekeri ve lipit metabolizmasını iyileştirebilir, böylece insülin dozajını azaltabilir ve glisemik kontrolü iyileştirebilir. Yapılan bir çalışmada egzersizin T1DM hastalarında açlık kan şekeri ve HbA1c düzeylerini düşürdüğü ve faydalı etkilerinin egzersiz türünden ziyade haftalık egzersiz süresiyle ilişkili olduğu bulundu. Açlık kan şekeri ve HbA1c seviyeleri üzerindeki faydalı etkilere ek olarak, egzersiz tedavisi, kardiyovasküler hastalık ve periferik nöropati gibi diyabetik komplikasyonların tedavisinde de olumlu bir rol oynayabilir (131-136).

Temel mekanizmalar aşağıdaki gibidir;

- Aerobik egzersiz, hücresel glikoz taşıyıcılarının sayısını artırabilir, iskelet kası hücreleri ve yağ hücreleri üzerindeki insülin reseptörlerinin işlevini ve miktarını iyileştirebilir, periferik dokuların insüline duyarlılığını artırabilir ve kan şekeri metabolizmasını düzenler.
- Aerobik egzersiz, enerji dengesini düzenleyebilir, kas dokularındaki yağ asitlerinin alımını ve oksidasyonunu artırabilir ve kardiyovasküler işlevi iyileştirebilir.
- Aerobik egzersiz iltihabı azaltabilir, vasküler endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunu artırabilir, nitrik oksit salınımını teşvik edebilir, vasküler endotel ve mitokondriyal fonksiyonu iyileştirebilir ve miyokardiyal hücre aktivitesini artırabilir.
- Aerobik egzersiz, lipoprotein aktivitesini artırabilir, serum yüksek yoğunluklu lipoprotein içeriğini artırabilir, kan lipid metabolizmasını iyileştirebilir, insülin direncini ve trombosit agregasyonunu azaltabilir, vücut ağırlığını azaltabilir ve kan basıncını düşürebilir (136-145).

2.6.3 Egzersiz ve Tip 2 Diyabet

Diabetes mellitus salgını şimdiden ciddi bir küresel sağlık tehdidi haline geldi. Son otuz yılda, diyabetes mellituslu insan sayısı küresel olarak dört katına çıktı ve diabetes mellitus, günümüzde dünyada dokuzuncu ana ölüm nedeni olarak biliniyor. Tip 2 diabetes mellitusun artan prevalansı, gelişmekte olan ülkelerin yanı sıra çoğu gelişmiş ülkede obezitenin artmasıyla tesadüf halindedir. Hareketsiz bir yaşam tarzı, gerçek enerji ihtiyacına ve nüfus yaşlanmasına göre enerji yoğun diyetlerin benimsenmesi gibi diğer nedenlerin yanı sıra, artan Tip 2 diabetes mellitus salgınının en önemli nedenlerinden biri olarak bilinir. Orta ila şiddetli yoğunlukta düzenli bir fiziksel aktivite olarak egzersizin, bilinen Tip 2 diabetes mellitus faktörlerinin çoğunu daha sağlıklı pozisyonlara geri döndürecek etkili bir araç olduğu bulunmuştur. Egzersizin, insülin duyarlılığının artması, glikosile edilmiş hemoglobinde (A1C) azalma ve diyabete karşı kesinlikle önleyici olan artan pik oksijen tüketimi (VO₂peak) gibi klinik faydaları olduğu kanıtlanmıştır. Egzersiz eğitimi glisemik parametreleri, lipid profilini, kan basıncını ve yüksek hassasiyetli C-reaktif proteini olumlu yönde etkileyebilir. Egzersiz, Tip 2 diyabette kan şekeri kontrolünü iyileştirir, kardiyovasküler risk faktörlerini azaltır ve vücut yağ yüzdesini azaltarak ve yağsız kütleyi artırarak vücut ağırlığını düzenler (146).

Tip 2 diyabetin tedavisinde egzersiz, diyet değişiklikleri ve ilaçlar sıklıkla kullanılır. Bununla birlikte, egzersizin bazı denemelerden bağımsız etkisini belirlemek zordur, çünkü egzersiz diyet değişiklikleri veya ilaçlarla birleştirilmiştir veya başka bir müdahale şekli içeren bir kontrolle karşılaştırılmıştır. Egzersiz kan şekeri kontrolünü iyileştirir ve bu etkinin kilo kaybı olmadan bile belirgin olduğunu gösterir (147).

Düzenli egzersiz / fiziksel aktivitenin sağlıklı bir yaşam tarzının temellerinden biri olduğu iyi bilinmektedir. T2DM ve düşük fiziksel aktivite düzeyine sahip hastaların, orta ila yüksek fiziksel aktivite düzeyine sahip benzer yaş gruplarına göre kronik hastalık riski daha yüksek olan daha kısa bir yaşam beklentisine sahip oldukları bulundu. Ek olarak, haftalık fiziksel aktivitesi daha yüksek olan bireylerin, haftalık fiziksel aktivitesi daha düşük olan meslektaşlarına göre diyabet geliştirme riskinin önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Fiziksel aktivitenin ayrıca T2DM'li hastaların çoğunda beklenen yaygın komorbiditeleri iyileştirdiği gösterilmiştir. Egzersiz dayanıklılığı artırır, kas-iskelet sistemi ve kardiyovasküler komorbiditelerde terapötik bir etki sağlar, ayrıca kilo ve VKİ'yi azaltır. Egzersiz ayrıca glisemik durumlarından bağımsız olarak hastalarda endotel disfonksiyonunu iyileştirir. 3 Aylık bir egzersiz rejiminin bu kardiyovasküler yararının, 3 ay sonra egzersizin kesilmesine rağmen advers olayları 24 ay sonrasına kadar azalttığı gösterilmiştir.

Fiziksel aktivitenin ayrıca uzun süreli rejimdeki hastalarda glikosile edilmiş hemoglobinin (HbA1c) seviyelerini, VKİ'yi, yaşam kalitesini ve bel çevresini iyileştirdiği gösterilmiştir. Aslında, “aktiviteyi iyileştirmenin”, “sağlıklı beslenmeyi teşvik etmek” veya “sigarayı kontrol etmek” öncesinde bile, T2DM'nin önlenmesinde açık ara en etkili yaşam tarzı müdahalesi olduğu bulundu.

Gerektiğinde kilo ve VKİ'yi düşürmenin yanı sıra, fiziksel aktivitenin (hem kısa hem de uzun vadeli) T2DM'li hastalarda 24 saatlik glisemik kontrolü iyileştirdiği de gösterilmiştir. Fiziksel aktivitenin bu hastalarda hiperglisemide harcanan zamanı azaltabileceği de gösterilmiştir (148).

2.7. Kronik Egzersiz ve Yaşlanma

Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve kanser dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır Yaşlanma ve yaşam tarzıyla ilişkili hastalıkları önleme ve tedavi etme stratejileri, sağlık bilimi araştırmacıları, kılavuz grupları ve politika yapımcılar için bir öncelik haline gelmiştir. Kronik hastalığı önlemek ve

çoğu durumda tedavi etmek için en etkili müdahale, aktif bir yaşam tarzının benimsenmesidir; Bununla birlikte, fiziksel aktivite ve egzersizin etkilerini ortaya çıkardığı hücresel ve moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bu bilgi açığı, yapılandırılmış egzersiz rejimlerine uyamayan veya yaşam tarzlarının diğer yönlerinde önemli değişiklikler yapamayan bireylere fayda sağlayabilecek alternatif stratejilerin ve tedavilerin geliştirilmesini engellemektedir (149).

Yaşlı popülasyonlarda diyabet, azalmış kas gücü, düşük kas kalitesi ve hızlandırılmış kas kütlesi kaybı ile ilişkilidir. Ek olarak, diabetes mellitus hızlandırılmış yaşlanma ve kırılabilirlik sendromunun gelişmesi riskini artırır. Bu hastalık aynı zamanda polipatojik bir durumla da ilişkilidir ve komplikasyonları yaşam kalitesini ve hayatta kalmayı aşamalı olarak etkiler. Direnç eğitimi de dahil olmak üzere egzersiz müdahaleleri, özellikle ciddi fonksiyonel gerileme gösteren hastalarda diyabet yönetiminin temel taşlarını temsil eder. Egzersiz müdahalelerinin glisemik kontrol ve diyabetle ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki yararlı etkilerine ek olarak, fiziksel egzersiz, yaşlı diyabetli hastalarda kas gücünü, güç çıkışı ve aerobik gücü ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirmek için etkili bir müdahaledir. Bu nedenle, direnç ve dayanıklılık antrenmanının bir kombinasyonu, bu hastalarda genel fiziksel uygunluğu teşvik etmek için en etkili egzersiz müdahalesidir. Ek olarak, kırılabilirliği ve ciddi fonksiyonel düşüşü olan diyabetik hastalarda, kuvvet ve kuvvet antrenmanı, denge egzersizleri ve yürüyüşü yeniden eğitmeyi içeren çok bileşenli bir egzersiz programı, bu hastalarda düşmeleri azaltmak ve fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini iyileştirmek için etkili bir müdahale olabilir (150).

Yaş, hareketlilik yetersizliği, kardiyovasküler hastalık (KVH), Tip 2 diyabet (T2D) ve kanser dahil olmak üzere bir dizi kronik hastalık için birincil risk faktörüdür. Fiziksel aktivite kılavuzlarının çoğu, kronik hastalık riskini azaltmak için haftalık 150 dakikalık orta ila şiddetli veya 75 dakikalık şiddetli aerobik egzersiz eğitiminin performansını vurgulamaktadır. Bununla birlikte, direnç egzersizi eğitiminin birkaç kronik hastalık riskini azaltmada aerobik egzersiz eğitimi kadar etkili olduğunu gösteren bir dizi kanıt bulunmaktadır. Bazı durumlarda direnç egzersizi eğitiminin aerobik egzersiz eğitiminden daha etkili olması mümkün olabilir. Bunun tersi de muhtemelen doğrudur (151).

Aşırı kilo ve obezite prevalansı son birkaç on yılda önemli ölçüde artmıştır. Obezite ve fiziksel hareketsizlik, kardiyovasküler hastalık, Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve bazı kanserler riskini artırır. Merkezi ve total obezite, insülin direnci ve hareketsizlik yaşla birlikte artar. Egzersiz eğitimi ve artan zindelik, vücut kompozisyonunda olumlu değişiklikleri teşvik eder ve insülin duyarlılığını artırır. Yaşlanan popülasyonda

kardiyovasküler olay riskini azaltmak için insülin direnci olan aşırı kilolu ve obez bireylerde fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzının benimsenmesi vurgulanmalıdır (152).

Egzersiz, Tip 1 ve 2 diabetes mellitus yönetiminde sıklıkla önerilir ve insülin duyarlılığını artırarak ve vücut yağlanmasını azaltarak glikoz alımını iyileştirebilir. Hem tek başına hem de diyet ve ilaç tedavisi ile birleştirildiğinde fiziksel aktivite, Tip 2 diyabette glisemik kontrolde iyileşmelere neden olabilir. Ek olarak, egzersiz, özellikle daha yüksek risk altındakilerde Tip 2 diyabetin başlamasını önlemeye de yardımcı olabilir ve bu tip diyabetin dünya çapındaki önemli yükünü azaltmada önemli bir role sahiptir. Son çalışmalar, fiziksel aktivitenin akut ve uzun vadeli fizyolojik yararları hakkındaki anlayışımızı geliştirmiştir, ancak egzersizin kesin süresi, yoğunluğu ve türü henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, Tip 1 diyabette, egzersizle glisemik kontrolde beklenen iyileşmeler net bir şekilde belirlenmemiştir. Bunun yerine, dikkatli eğitim, tarama ve planlama metabolik, mikrovasküler ve makrovasküler risklerin tahmin edilmesine ve azaltılmasına izin verirken egzersizin önemli fiziksel ve psikolojik faydaları elde edilebilir (153).

2.8. Kronik Egzersiz ve Lipid Peroksidasyon

ROS tarafından üretilen lipid ara maddeleri, lipid peroksidasyonu ve lipid-radikal döngülerinin iki alternatif süreç olduğu tespit edildikten sonra daha fazla dikkat çekmiştir. Biyolojik zarlarda, bilindiği gibi bir tokoferol ve sitokrom b5, serbest radikal hasarının üstesinden gelmek ve lipid-radikal döngüleri oluşturmak için sinerjistik olarak hareket eder. Bu döngüler membran proteinlerini aktive eder, membran lipidlerini oksidasyondan korur ve endojen aldehitlerin oluşumunu önler. 5-6 yıl boyunca biriken deneysel ve klinik kanıtlar, malonik dialdehit (MDA) ve metilglioksal (MG) gibi endojen aldehitlerin metabolik bozuklukların başlıca başlatıcıları olduğunu göstermektedir. Yaşa bağlı hastalıklar, hücreler aldehit oluşumunu kontrol edemediğinde ve / veya metilglioksalın metabolizmaları üzerindeki olumsuz etkisini ortadan kaldıramadığında ortaya çıkar. Glioksalaz sisteminin etkinliği yetersizse toksik aldehitler ömür boyu kümülatif hasara neden olur (154).

Uzun süreli akut egzersiz, hepatik glikojenolizi, glukoneogenezi ve bazı proteinlerin sentezini uyarak hepatik kan akışını azaltır; Bununla birlikte, lipid metabolizması çok az değişiklik gösterir. Glutasyon tükenmesi oksidatif strese işaret eder. Karbonhidrat metabolizmasını etkileyen enzimler yukarı regüle edilirken, lipojenik enzimler aşağı regüle edilir. Başlıca tetikleyiciler humoraldır, ancak hepatik afferent sinirler, sitokinler, reaktif oksijen türleri ve hepatik kan akışındaki değişikliklerin tümü bir rol oynayabilir. Düzenli

aerobik egzersiz eğitimi, glikojen depolarını artırarak ve glukoneogenez ve karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan enzimleri düzenleyerek egzersiz sırasında kan şekeri kontrolünü iyileştirir. Oksidan strese karşı direnç genellikle antrenmanla artar. Lipojenik enzimler aşağı regüle edilir ve lipid metabolizması artar. İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü, glukagon ve interlökin-6 modülasyonları, eğitime adaptif tepkileri tetikleyebilir. Kesitsel ve boyuna çalışmalar şunu göstermektedir düzenli egzersiz karaciğer yağını azaltabilir, ancak dolaşımdaki aminotransferazlar üzerindeki etkisi belirsizdir ve sağlık yararlarını optimize eden fiziksel aktivitenin yöntemi ve dozu açıklığa kavuşturulmalıdır (155).

Beslenme ve farmakolojik müdahaleler karaciğer bozukluklarını iyileştirebilir ve beslenme müdahaleleri nispeten daha az risklidir. Egzersiz müdahalesi yaşa bağlı karaciğer hastalığını önleyebilir ve iyileştirebilir (156).

Karaciğer, detoksifikasyon, sentez ve biyomoleküllerin salınmasına katkısı ve egzersiz kaslarına enerji sağlaması nedeniyle egzersiz sonuçları sırasında oldukça önemlidir. Son zamanlarda, karaciğerin egzersiz sırasında redoks durumunda ve inflamatuvar modülasyonda da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, birkaç çalışma iskelet kaslarının akut ve kronik egzersize adaptasyonlarını tanımlamış olsa da, hepatik değişiklikler hala pek araştırılmamıştır. Gerçekten de, akut yoğun egzersiz, artan reaktif oksijen türleri (ROS) ve iltihaplanma başlangıcı ile karaciğere zarar verirken, düzenli antrenman hepatik antioksidan ve antienflamatuvar iyileşmelere neden olur. Antioksidan ve antienflamatuvar takviyelerle birlikte akut ve düzenli egzersiz protokolleri de egzersize hepatik adaptasyonları doğrulamak için test edilmiştir. Bazı akut modellerde olumlu sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen, birkaç çalışma karaciğer üzerinde egzersize bağlı stresin arttığını göstermiştir. Antrenman sırasında da benzer bir eğilim gözlenmiştir: antrenman ve antioksidan / antienflamatuvar takviyelerin sinerjik etkileri ara sıra bulunmuş olsa da, diğerleri iskelet kaslarında tarif edilen kalıpları takip ederek egzersize ilgili adaptasyonların köreldiğini bildirmiştir (157).

Oksidatif stres, diyabetik bireylerde gözlenen mikro ve makrovasküler hastalıkların patogeneğinde sıklıkla rol oynamıştır. Bazı veriler, lipid peroksidasyonunu azaltmada düzenli egzersizin rolünü desteklemektedir. Gerçekten de, düzenli egzersiz diyabetes mellituslu bireylerde oksidatif strese karşı koruyucu bir etki gösterebilir, T2DM için farmakolojik olmayan bir terapötik önlem olarak kullanımları daha da çekici hale gelir (158). ROS, membran bütünlüğünü bozabilen ve hücre işlev bozukluğuna yol açabilen bir zincir reaksiyonu olan lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Düzenli egzersiz, antioksidan

savunmayı iyileştirir ve hem yetişkinlerde hem de yaşlı bireylerde lipid peroksidasyon seviyelerini azaltır (159).

Reaktif aldehytlerin son ürünü olan lipid peroksidasyon, lipidlerin oksidatif bozunmasıdır. Malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE) gibi, ikincisi “serbest radikallerin ikinci habercisi” olarak da bilinir ve reaktif oksijen türlerinin aktivitelerine benzeyen sayısız biyolojik aktivitesi nedeniyle lipid peroksidasyonunun başlıca biyoaktif belirteci olarak kabul edilir. Fiziksel aktivite antioksidan savunmayı geliştirir ve hem yetişkinlerde hem de yaşlı bireylerde lipid peroksidasyon seviyelerini düşürür. Fiziksel olarak aktif olan yaşlı bireyler, yaşlanmaya bağlı bozulma sürecini yavaşlatmak için düzenli fiziksel aktivitenin önemini vurgulayarak, genç hareketsiz bireylere benzer antioksidan aktivite ve lipid peroksidasyon seviyeleri gösterir (160).

Daha yüksek yoğunluklu egzersiz, lipid peroksidasyonunda herhangi bir değişiklik olmaksızın koşu bandı egzersizinin düşük ve orta yoğunluklarına kıyasla toplam antioksidan kapasitesini artırır (161).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden (SÜDAM) temin edilen, 350-400 gr ortalama ağırlığa sahip Wistar cinsi 40 adet yaşlı dişi sıçan (16 aylık) üzerinde, aynı merkezde gerçekleştirildi. Çalışmanın biyokimyasal analizleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında gerçek zamanlı bir PCR (RT-PCR) ve spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi. Çalışma protokolü SÜDAM Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 2022-37 numaralı etik kurul kararı ile onaylandı.

Toplam 40 adet yaşlı dişi sıçan kullanılan araştırmada hayvanlar eşit sayıda 4 gruba ayrıldı.

Grup 1 (G1), Kontrol: Kontrol grubu olarak kullanılan bu gruptaki hayvanlara hiçbir uygulama yapılmadı.

G2, Egzersiz Kontrol: Bu grubu oluşturan hayvanlar egzersiz kontrol grubu olarak kullanıldı. Bu hayvanlara koşu bandında 4 hafta süreyle günlük 45 dakikalık kronik koşu egzersizi yaptırıldı.

G3, Diyabet: Diyabet grubu olarak kullanılan bu hayvanlara diyabet oluşturmak amacıyla İntraperitoneal Streptozotocin (STZ) “40 mg/kg” uygulandı.

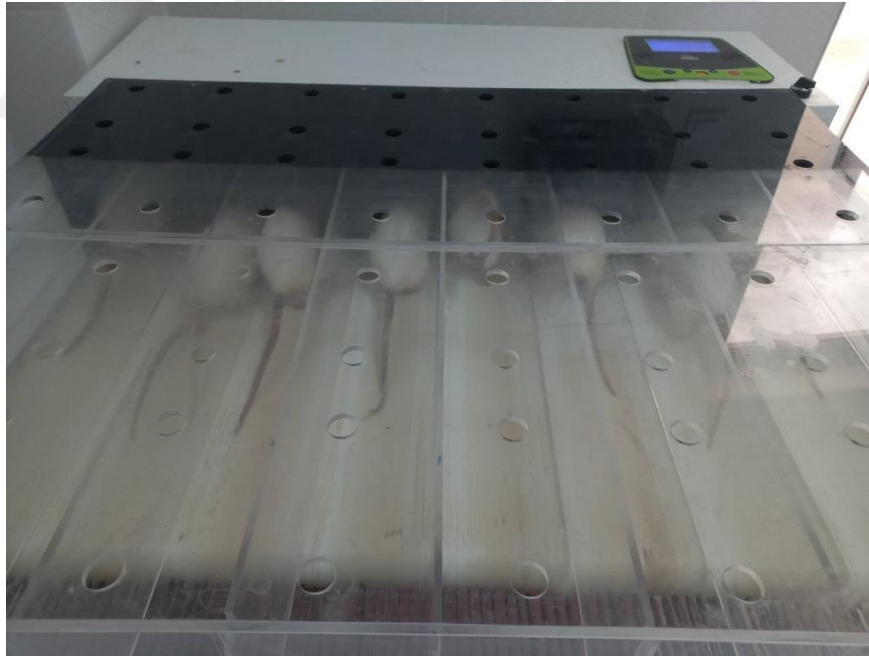
G4, Diyabet+Egzersiz: Bu gruptaki hayvanlara İntraperitoneal STZ “40 mg/kg” uygulanarak diyabet oluşturuldu. Yine bu grubu oluşturan hayvanlara sıçan koşu bandında 4 hafta süreyle günlük 45 dakikalık kronik koşu egzersizi yaptırıldı.

3.1. Hayvanlarda Deneysel Diyabet Oluşturulması

Çalışma için ayrılan dişi hayvanlardan 20 tanesi deneysel diyabet uygulaması için rastgele ayrıldı. Ayrılan hayvanlara 40 mg/kg dozunda streptozotosin (STZ) “Sigma, S-0130” intraperitoneal olarak enjekte edildi. Hayvanlar 6 gün bekletildikten sonra kuyruk venlerinden kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde tanısal glikoz kiti aracılığıyla kan glikoz seviyeleri tayin edildi. Kan glikoz seviyeleri 300 mg/dlt ve üzerinde olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edildi (162).

3.2. Egzersiz Programı

Hayvanlarda kronik koşu egzersizleri sıçan koşu bandında gerçekleştirildi. Sıçan koşu bandı 8 hayvanın aynı anda koşabileceği birbirlerinden camekânla ayrılmış 8 ayrı banttan oluşmaktadır. Hayvanları sũrekli koşmaya teşvik etmek için koşu bandı dũřũk şiddette elektriksel impuls uyarımı yapan teknik donanıma sahipti. Hayvanlarda kronik egzersiz uygulamaları deneysel diyabetin oluşturulmasından iki gũn sonra başlatıldı. Uygulamalar 4 hafta sũreli ve gũnlũk 45 dakikalık kronik koşu egzersizleri şeklinde uygulandı. Sıçanlarda gũnlũk egzersiz sũresinin 45 dakika olarak belirlenmesi fikri sıçanlarda 30 dakikadan 60 dakikaya kadar yaptırılan egzersizlerin orta dereceli strese yol açmasından ileri gelmektedir (163). Sũrenin 45 dakika olarak uygulanmasının temel nedeni stres faktũrlerini en aza indirebilmek içindi. Egzersiz gruplarını oluşturan sıçanlar koşu bandına ve egzersize alıştırılmaları için iki gũn 15 m/dk hızla ve 15'er dakika sũreyle koşturuldu. Daha sonra hayvanlar 4 hafta boyunca gũnde 45 dakika sũreyle 20 m/dk hızda koşturuldu (164). Egzersiz gruplarını oluşturan sıçanlar son koşma egzersizinden 24 saat sonra sakrifiye edilerek karaciğer doku Ȗrnekleri alındı.



şekil 3.1. 8 kulvarlı sıçan koşu bandı.

3.3. Karaciğer Doku Ȗrneklerinin Alınması

DȖrt hafta sũren kronik egzersiz uygulamalarının bitiminden sonra hayvanlar genel anestezi altında Ketalar (60 mg/kg), Parke-Davis ve ksilazin (5 mg/kg) ‘‘Rompun, Bayer’’ kombinasyonunun intramũskũler uygulanmasıyla sakrifiye edildiler. Sakrifiye edilen

hayvanların karaciğer doku örnekleri alındı. Alınan karaciğer doku örnekleri analiz zamanına kadar -80 °C’de muhafaza edildi.

3.4. Biyokimyasal Analizler

3.4.1. Karaciğer Dokusunda RT-PCR Yöntemiyle ZFAND3 Gen İfadesi Tayini

3.4.1.1. Karaciğer Dokusundan RNA İzolasyonu

ZFAND3 geninin Real Time-PCR yöntemiyle ifadesinin belirlenmesi amacıyla hazır ticari kit (Bio Basic; Kanada) kullanılarak total RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Bu amaçla öncelikle 1 ml lizis tamponu (miRNAExtractor) içerisine alınan dokular homojenizatör (SONOPULSmini20, BANDELİN; Almanya) yardımıyla parçalandı, oda sıcaklığında 5 dk bekletilerek, 30 saniye boyunca vortekslendi. Ardından her bir örnek içerisine 0.2 ml kloroform eklendi ve 4 °C’de 12.000×g hızda 10 dakika santrifüj edildi. Sonrasında süpernatant temiz bir tüpe alınarak, alınan miktarın bir buçuk katı hacimde %100 etanol ilave edildi. Daha sonra karışım Spin kolonuna aktararak 4 °C’de 12,000 × g’de 2 dakika boyunca santrifüj edildi. Alt kısmında kalan sıvı uzaklaştırılarak kit içerisinde bulunan RPE solüsyonundan 0,5 ml eklendi ve 12,000×g’de 4 °C’de 30 saniye santrifüj edildi. Bu basamak tekrar edildi. Kolon yeni bir santrifüj tüpüne alınarak üzerine 50 µl Rnaz içermeyen su eklendi ve tüm numuneler 2 dakika süre ile bekletildi. Ardından 30 saniye boyunca 12000×g’de 4 °C’de santrifüj edildi. Elde edilen RNA’ların nanodrop (SMA 1000, Merinton,China) cihazı ile OD260/280 oranına göre miktarı ve saflığını belirlendi. Uygun RNA’lar (OD260/280 oranı 1.9 civarında olan) çalışmada kullanıldı. Elde edilen RNA’lar kullanılıncaya kadar -20 °C’de muhafaza edildi.

3.4.1.2. cDNA Elde Edilmesi

Karaciğerden elde edilen total RNA’lar cDNA’ya çevrilmek üzere OneScript Plus cDNA sentez kiti (ABM; Kanada) kullanıldı (Tablo 1). cDNA elde etmek için elde edilen karışım içeriği; 4 µl 5X RT Buffer, 1 µl dNTP, 1 µl Random Primerler, 9 µl Distile su ve 5 µl total RNA (2 µg) şeklinde hazırlanmıştır. Karışım hazırlandıktan sonra, her bir tüp dikkatlice karıştırıldı ve Thermal Cycler (Biorad, ABD) cihazı ile revers transkripsiyon programı çalıştırıldı. Bu program 55°C’de 15 dakika ve 85°C’de 5 dakika, +4°C’de sonsuz şeklinde programlandı. Elde edilen cDNA’ların nanodrop (SMA 1000, Merinton, China)

cihazı ile miktarı ve saflığını belirlendi. OD260/280 oranı 1.8 civarında olanlar çalışmada kullanıldı. Daha sonra kadar -20°C’de saklandı.

3.4.1.3. ZFAND3 Gen İfade Düzeyinin Belirlenmesi

Öncelikle primerin uygun sıcaklıkta bağlanabilmesi için sıcaklık aralıkları denenerek optimizasyonu sağlandı. Ayrıca Real-Time PCR reaksiyonları hazırlanırken, standart eğrilerin çizilebilmesi amacıyla kontrol grubu dokulardan elde edilen bir örnekte 1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 ve 1/32 oranlarında seri dilüsyonlar hazırlandı. Ardından Real-Time PCR reaksiyonu gerçekleştirilerek standart eğriler çizildi.

Hedef genlerin mRNA düzeyinde ekspresyon analizi için kullanılan primer seti üretici firmada (Oligomer, Türkiye) sentezi yaptırıldı. Çalışmada kullanılan primerler her bir reaksiyonda yaklaşık 50 ng olacak şekilde kullanıldı (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Real-Time PCR için kullanılan primerler.

Gen	Primer dizisi (5’-3’)	Fonksiyonu
ZFAND3 İleri	5’- CGTGATCCAAGATAGCGAATAGG-3’	Hedef gen
ZFAND3 Geri	5’-CTGGGTCCTGAAGCAAGAATTA-3’	
GAPDH İleri	5’- GGGCCAAAAGGGTCATCATC -3’	Referans gen
GAPDH Geri	5’- AACCTGGTCCTCAGTGTAGC- 3’	

PCR reaksiyonları için hazır ticari kit (ABM, Kanada) kullanıldı. Tüm reaksiyonlar toplamda 20 µl hacimde uygulandı ve her bir reaksiyon içeriği 10 µl BlasTaq™ 2XQ pcr, 0.5 µl Primerler (10 µM), 5 µl cDNA (20 ng), 4 µl dH₂O olarak hazırlandı. PCR analizi için CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, Amerika) cihazı kullanıldı. PCR şartları ise 95°C’de 3 dakika, 95°C’de 15 saniye, 60°C’de 10 saniye olarak gerçekleştirildi. Tüm reaksiyonlarda döngü sayısı 40 olarak gerçekleştirildi. Melting curve analizi, 95°C’de 15 saniye, 60°C’de 10 saniye, 95°C’de 10 saniye olmak üzere 1 döngü şeklinde yapıldı. Reaksiyonlar sonucu elde edilen verilerin analizi Livak ve Schmittgen (2001)’in geliştirmiş oldukları 2^{-ΔΔCT} yöntemi kullanılarak yapıldı.

3.4.2. Karaciğer Dokusunda Malondialdehid (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi

MDA analizi için Uchiyama ve Mihara (1978) yöntemi kullanıldı. Analizi yapılacak olan her doku tartılarak not edildi. Ardından parçalara ayrıldı ve 150 mM KCl’e içerisine alındı. Misonix’s Microscanultrasonic doku parçalayıcısı kullanılarak buz üzerinde mekanik

parçalama gerçekleştirildi. Tamamen parçalanan dokular % 8'lik HClO_4 içerisine alınarak 3000 rpm'de 15 dk santrifüj edildi. Süpernatanttan 500 mikrolitre (μl) alınarak 3ml H_3PO_4 ve 1 ml TBA (tiobarbitürik asit) çözeltisi ilave edildi. Ardından 90°C'lik su banyosunda 45 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 4 ml n-butanol ilave edilerek 532 nm'de SPECTROstar (BMG Labtech, Germany) cihazı ile ölçümler gerçekleştirildi (165). Sonuçlar nmol/gr doku olarak belirlendi.

3.4.3. Karaciğer Dokusunda Glutasyon (GSH) Düzeylerinin Belirlenmesi

GSH düzeyleri Ellmann's metodu ile analiz edildi. Bu analiz için dokular tartılarak not edildi. Ardından parçalara ayrılarak tüplere konuldu ve 150 mM KCl içerisinde Misonix's Microscanultrasonic doku parçalayıcısı ile buz üzerinde mekanik parçalama gerçekleştirildi. Daha sonra 3000 devirde 15 dk santrifüj edildi. Süpernatanttan 200 μl alınarak üzerine 8 ml fosfat tamponu (pH 6,8), 1 N NaOH ve 100 μl Ellman's solüsyonu ilave edildi. İnkübasyon sonunda 412 nm'de SPECTROstar (BMG Labtech, Germany) cihazı ile ölçümler gerçekleştirildi (166). Sonuçlar mg/gr doku olarak belirlendi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler

Bulguların istatistiksel açıdan yorumlanması SPSS 26.0 bilgisayar paket programı ile yapılmış, bütün parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Verilerin homojenliğinin belirlenmesi amacıyla "Shapiro-Wilk" testi yapıldı ve verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendi. Gruplar arasındaki farkın tespitinde "Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)" testi, farklılıklarının hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi için ise çoklu karşılaştırma testlerinden olan "Duncan" testi kullanıldı. $P < 0,05$ düzeyindeki farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarının karaciğer dokusundaki ZFAND3 gen ifade düzeyleri mukayese edildiğinde en düşük karaciğer ZFAND3 gen ifade düzeyinin Diyabet grubunda (G3) meydana geldiği tespit edildi ($p<0.05$). Diyabetik Egzersiz grubunun (G4) aynı değeri G3'ten yüksek ($p<0.05$), kontrol gruplarından ise (G1 ve G2) daha düşük seviyedeydi ($p<0.05$). En yüksek karaciğer ZFAND3 gen ifade düzeyi Egzersiz Kontrol grubunda (G2) elde edildi ($p<0.05$, Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının karaciğer dokusundaki ZFAND3 gen ifade düzeyleri.

Gruplar	Karaciğer ZFAND3 Gen İfadesi ($2^{-\Delta CT}$)
G1 Kontrol	0,96±0,08 ^b
G2 Egzersiz Kontrol	1,34±0,12 ^a
G3 Diyabet	0,48±0,05 ^d
G4 Diyabet+Egzersiz	0,72±0,08 ^c

a>b>c>d: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir ($P<0,05$).

Çalışmamızdaki en yüksek MDA seviyelerini Diyabet grubunda (G3) elde ettik ($p<0.05$). Egzersiz yaptırılan diyabetik sıçanların karaciğer MDA düzeyleri G3'ten önemli ölçüde düşük ($p<0.05$) ancak kontrol gruplarından önemli şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). Çalışmamızdaki en düşük karaciğer MDA değerlerini ise Egzersiz Kontrol (G2) grubunda tespit ettik ($p<0.05$, Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının karaciğer dokusundaki MDA düzeyleri.

Gruplar	Kas MDA (nmol/gr doku) Düzeyleri
G1 Kontrol	29,84±5,86 ^c
G2 Egzersiz	22,46±2,81 ^d
G3 Diyabet	60,24±4,24 ^a
G4 Diyabet+Egzersiz	47,49±4,27 ^b

a>b>c>d: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir ($P<0,05$).

Diyabet grubu (G3) en düşük karaciğer GSH değerlerine sahipti ($p<0.05$). Diyabetik sıçanlarda kronik egzersiz uygulaması (G4) karaciğer GSH düzeylerinde G3'e oranla önemli ölçüde artışa yol açtı ($p<0.05$). Ancak G4'deki bu artış kontrol gruplarıyla mukayese edildiğinde daha düşük düzeyde kaldı ($p<0.05$). En yüksek karaciğer GSH değerleri Egzersiz Kontrol (G2) grubunda elde edildi ($p<0.05$, Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının karaciğer dokusundaki GSH düzeyleri.

Gruplar	Karaciğer GSH (mg/gr doku) Düzeyleri
G1 Kontrol	151,07±9,65 ^b
G2 Egzersiz	165,81±6,30 ^a
G3 Diyabet	95,37±2,11 ^d
G4 Diyabet+Egzersiz	125,59±15,48 ^c

a>b>c>d: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir ($P<0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Tartışma

Organizmada metabolik faaliyetlerin devam etmesini düzenleyen mekanizmalar yaşamın devamını sağlayan olayları kontrol ederler. Genellikle gen ifadesi düzeyinde olan bu mekanizmaların işleyişinde bazı proteinler kritik rol oynar. Bu proteinler içerisinde çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler arasında Çinko Parmak (Zinc finger) proteinini kodlayan genler de bulunmaktadır (167). Çinko parmak proteinleri, ökaryotik genomlardaki en bol proteinler arasındadır. İşlevleri olağanüstü derecede farklıdır ve bu işlevle başta DNA'nın tanınması ve onarımı, RNA paketlenme, transkripsiyonel aktivasyon, apoptozun düzenlenmesi, protein katlama ve montajı, lipit bağlanması, ubikuitinlenmiş proteinlerin degradasyonu, sinyal transdüksiyonu, aktin hedeflemesi ve hücre göçü gibi moleküler içerir (168). Çinko parmak proteinlerinin tümör baskılama ve onkogenik fonksiyonları nedeni ile kanserde ve diyabeti de içeren nörodejeneratif hastalıklardaki önemi oldukça kritiktir (169).

Tex27, karboksi terminal bölgesinde bir çinko parmak alanı ve amino terminal bölgesinde bir işlem alanı içeren bir proteini kodlayan bir gendir (8). Testiste eksprese edilen dizi 27 (Tex27) olarak da bilinen çinko parmak proteinlerinden ola Zinc finger AN1-type domain 3 (ZFAND3), ilk olarak fare testisinde bulunmuştur (170). ZFAND3'ün testis ve yumurtalık arasında farklılık gösteren germ hücresi olgunlaşması ve düzenleyici mekanizmalarla ilgili fizyolojik işlevlere sahip olabileceği rapor edilmiştir (170). Bu etkisinden dolayı spermatogenez için kritik önemde olan bir çinko parmak proteinidir (8). Ancak ZFAND3'ün üreme sistemi dışındaki fizyolojik işlevleri bilinmemektedir. Bir çinko parmak proteini olan ZFAND3'ün son zamanlarda diyabetle ilişkili olabileceği Doğu Asya'lı diyabet hastası bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada gösterildi (7, 9). ZFAND3'teki risk varyantının endokrin pankreasın hücre aktivitesini bozduğunu ortaya koymuştur. ZFAND3 yıkımının insan β hücre dizilerinde glukoz ile uyarılan insülin salgılanmasını etkilemesi ZFAND3'ün β hücre fonksiyonuna dahil olduğunun da bir kanıtıdır (10). Bu çalışmada kronik egzersiz yaptırılan diyabetik sıçanlarda karaciğer dokusunda ZFAND3 gen ifadesini tayin etme fikri

ZFAND3'ün pankreasın β hücre fonksiyonu da dahil diyabetteki patolojik süreçlerle ilişkili olabileceğini gösteren yukarıdaki çalışmalarda ileri sürülen bilgilerden doğdu.

Gerçekleştirilen mevcut çalışmada karaciğer dokusundaki ZFAND3 gen ifade düzeyleri mukayese edildiğinde en düşük karaciğer ZFAND3 gen ifade düzeyinin Diyabet grubunda (G3) meydana geldiği tespit edildi. Diyabetik Egzersiz grubunun (G4) aynı değeri G3'ten yüksek, kontrol gruplarından ise (G1 ve G2) daha düşük seviyedeydi. En yüksek karaciğer ZFAND3 gen ifade düzeyi Egzersiz Kontrol grubunda (G2) elde edildi.

Diyabet ve diyabetle ilgili patolojik süreçlerin bir çinko parmak proteini olan ZFAND3 gen ifadesiyle ilişkisinin araştırıldığı birkaç çalışma vardır. Bu çalışmalardan en önemlisi (125) tarafından gerçekleştirilmiştir. Diyabetik fare karaciğeriyle tip 2 diyabete duyarlılık geni olan ZFAND3'ün ilişkisinin araştırıldığı bahsedilen çalışmada araştırmacılar düşük toksisiteye sahip ZFAND3 eksprese eden bir adenovirüs (Ad-ZFAND3) vektörü üretmişlerdir. Ad-ZFAND3 ile tedavi edilen diyabetik farelerde insülin direncinin iyileştirdiği ve glukoneojenezin baskılanarak glikoz toleransının düzeltildiği gösterilmiştir (125). Bahsedilen çalışmada bu noktadan yola çıkan araştırmacılar ZFAND3'ün tip 2 diyabet için potansiyel yeni bir terapötik hedef olarak hizmet edebileceğini önermişlerdir (125). Mevcut çalışmada diyabetik grupta (G3) elde edilen baskılanmış ZFAND3 gen ifade düzeyleri (125) başka bir çalışmanın bulgularıyla paralellik göstermektedir. Mevcut çalışmanın yukarıda raporları sunulan çalışmadan en önemli farkı araştırmada diyabetik yaşlı dişi sıçan modeli kullanılmasıdır. Bu yönüyle mevcut çalışma ZFAND3 gen ifadesiyle diyabetik yaşlı dişi sıçanlarda karaciğer ve ZFAND3 gen ifade ilişkisinin araştırıldığı ilk ve orijinal çalışma olduğunu söylenebilir.

Yine gerçekleştirilen mevcut çalışmada hem kronik egzersiz yaptırılan kontrol egzersiz grubunda (G2) hem de kronik egzersiz yaptırılan diyabetik grupta (G4) kronik egzersizle artan karaciğer ZFAND3 gen ifade değerleri elde edilmiştir. Yapılan med-line taramalarda ZFAND3 gen ifadesinin kronik egzersizle ilişkisini konu alan hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. ZFAND3 eksprese eden adenovirüs (Ad-ZFAND3) tedavisinin diyabetik farelerde insülin direncinin glikoz toleransının iyileştirdiği bilgisinden yola çıkarak (125) kronik egzersizin yaşlı diyabetik sıçan karaciğerinde ZFAND3 gen ifadesini artırması önemli, orijinal ve kritik bir bulgudur. Elde edilen bu sonuç diyabetik yaşlı dişi sıçan modelinde baskılanan karaciğer ZFAND3 gen ifadesinin kronik egzersizle artırılarak

diyabette ortaya çıkan patolojik süreçlerin önlenebileceğini göstermektedir. Kronik egzersiz karaciğer ZFAND3 gen ifade düzeyini artıran bir aktivatör olabilir.

Diyabette glikoz ve yağ metabolizmasının bozulması nedeniyle diyabete çoğunlukla karaciğer hücre hasarı eşlik eder bu da diyabetik karaciğer hasarına neden olur. Diyabetik karaciğer hasarının diyabetik makrovasküler hastalığın görülme sıklığını arttırdığına ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının hepatit, siroz ve hatta karaciğer kanserine ilerlemesini hızlandırdığına dair artan kanıtlar vardır (171). Diyabetik karaciğer hasarı en yaygın kronik hastalıklardan biri olmasına rağmen patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ve tedavi etmek için onaylanmış etkili ilaçların vardır (172). Karaciğer, detoksifikasyon ve metabolize etme rollerinin yanı sıra kan glikoz seviyelerinin korunmasında da kritik bir organdır (173). Bununla birlikte, Tip 2 diyabette hepatik glukoz metabolizması, hepatik glukozun aşırı üretimi ve insulin direnci gelişimi nedeniyle bozulur (173). Klinik öncesi kanıtlar, uzun süreli hareketsiz yaşam tarzının yaşlanmaya bağlı metabolik bozukluklarda önemli bir rol oynadığını ve diyabetin patogenezinde ve ilişkili komplikasyonlarda rol oynayan önemli anahtar oyuncularından biri olduğunu göstermiştir (174). Dikkat çekici bir şekilde, oksidatif ve inflamatuvar ilişkili mekanizmaların, hareketsiz yaşam tarzının neden olduğu diyabetin patogenezinde rol oynadığı giderek daha fazla öne sürülmektedir (175). Yüksek kan şekeri seviyelerinden kaynaklanan serbest radikal üretiminin, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırdığı, glukoz homeostazisini ve karaciğer fonksiyonunu kontrol eden metabolik sistemlerin bozulmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (174, 175). Sonuç olarak hipergliseminin neden olduğu kronik inflamasyon ve metabolik düzensizlik, diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarında çok önemli bir rol oynar ve özellikle de karaciğerde işlev bozukluğuna yol açar (176).

Çalışmamızdaki en yüksek MDA seviyelerini diyabetik yaşlı sıçan grubunda (G3) elde ettik. Egzersiz yaptırılan diyabetik sıçanların (G4) karaciğer MDA düzeyleri G3'ten önemli ölçüde düşük ancak kontrol gruplarından daha yüksekti. Çalışmamızdaki en düşük karaciğer MDA değerlerini ise Egzersiz Kontrol (G2) grubunda tespit ettik.

Streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda yüksek glikoz düzeylerinin karaciğer dokusunda oksidatif hasarı artırdığı bilinmektedir (177). Çeşitli egzersiz stratejilerinin, streptozotosinle indüklenen diyabette bozulan karaciğer metabolizması ve artan karaciğer doku hasarını önleyebileceği rapor edilmiştir (174). 24 hafta boyunca yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyetle beslenerek Tip 2 diyabet oluşturulan farelerde artan karaciğer doku

hasarının düzenli aerobik egzersiz eğitimiyle önlenebileceği gösterilmiştir (178). Diyabetik hayvan modelleri, egzersizin böbrek karaciğer, iskelet kası dahil olmak üzere çeşitli dokularda koruyucu etkilerini ortaya koymaktadır (179-182). Ancak egzersiz dozunun doku hasarını önleyici etkisi sadece glikoz düşürücü etkisine bağlı değildir. Düzenli egzersiz kan glikoz düşürücü etkisinin yanı sıra, antioksidan sistemi direkt ve indirekt mekanizmalarla aktive ederek doku hasarını önleyebilmektedir.

Sonuç olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmada 4 haftalık kronik egzersiz diyabetli yaşlı sıçan karaciğerinde doku hasarının bir göstergesi olan artan MDA düzeylerini egzersiz yapmayan diyabetik yaşlı sıçan grubuna oranla önemli şekilde azaltmıştır. Düzenli egzersizin diyabetik hayvanlarda doku hasarını önleyici etkisi yukarıda sonuçları verildiği gibi birçok araştırmacı tarafından zaten gösterilmiştir. Biz çalışmamızda yaşlı diyabetik sıçan modeli kullandık. Yaptığımız med-line taramalarda diyabetik yaşlı dişi sıçan-kronik egzersiz-karaciğer doku hasarını bire bir konu alan bir çalışmaya da rastlayamadık. Bu yönüyle çalışmamızın bulguları kullandığımız hayvan modeli açısından orijinal olarak kabul edilebilir. Bunun ötesinde mevcut çalışmada diyabet oluşturulmayan yaşlı dişi sıçanlardan oluşan egzersiz grubunun (G2) karaciğer MDA düzeyleri egzersiz yapmayan yaşlı dişi sıçanlardan oluşan kontrol grubuna (G1) oranla önemli şekilde daha düşüktü. Kontrol gruplarında elde ettiğimiz bulgu yaşlanmanın tek başına karaciğerde doku hasarını artırabileceğini de göstermektedir. Mevcut çalışmamızın bu kısmıyla ilgili sonuçları yaşlanmada ortaya çıkabilecek doku hasarının mutedil düzenli egzersizle önlenebileceğini gösteren kritik bir bulgudur.

Diyabet tedavisinde kullanılan yardımcı reçetelerden biri de egzersiz eğitimidir (177). Egzersiz eğitimi diyabet başlangıcını önlemede ve geciktirmede, insülin duyarlılığını artırmada ve glukoz metabolizmasını iyileştirmede etkili olur (158, 183). Egzersiz eğitiminin antioksidan aktiviteyi artırarak ve pankreas β hücre bütünlüğünü koruyarak diyabet üzerinde tedavi edici, önleyici ve koruyucu etkilere sahip olduğu iyi bilinmektedir (177, 184). Sıçanlarda STZ ile deneysel diyabet indüksiyonu çok yaygın olarak kullanılmaktadır (177). Streptozotosin, Streptomyces achromogenes tarafından üretilen bir antibiyotiktir ve pankreas β hücreleri üzerindeki toksik etkileri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır (185). Pankreastaki sitotoksik etkileri, birçok organda ve kanda oksidatif hasar ile vasküler fonksiyon bozukluğuna neden olan serbest radikal üretimi ile ilişkilidir (177, 185).

Fiziksel egzersizin karaciğerde mitokondri sentezini uyardığı bilinmektedir (186). Bu nedenle, fiziksel aktivitenin mitokondriyal aktivitenin regülasyonunu kontrol ederek diyabet

ve karaciğer yağlanması dahil karaciğer hastalıklarını önleyebileceği söylenebilir (187). Araştırmalar, bir kez yapılan etkili bir akut fiziksel egzersiz seansının karaciğer metabolizması ve redoks durumu üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir. Dayanıklılık antrenmanı için uzun süreli fiziksel aktivite, karaciğer mitokondriyal bütünlüğünü ve fonksiyonunu iyileştirir ve karaciğerin strese veya hastalığa karşı daha dirençli tipik bir fenotipini destekleyebilir (188). Sadece insanlar üzerinde değil hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda da fiziksel egzersiz ile karaciğer mitokondriyal aktivite arasında benzer ilişkiler gösterilmiştir (189, 190). Yukarıda sunulan bilgilerden yola çıkarak şu rahatlıkla söylenebilir ki; düzenli yapılan fiziksel aktivitenin antioksidan aktiviteyi artırarak veya mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek karaciğer fonksiyonları üzerinde yararlı etkilerinin olması kaçınılmazdır.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada diyabet grubu (G3) en düşük karaciğer GSH değerlerine sahipti. Diyabetik sıçanlarda kronik egzersiz uygulaması (G4) karaciğer GSH düzeylerinde G3'e oranla önemli ölçüde artışa yol açtı. Ancak G4'deki karaciğer GSH düzeylerindeki bu artış kontrol gruplarıyla mukayese edildiğinde daha düşük düzeyde kaldı. Çalışmamızdaki en yüksek karaciğer GSH değerleri egzersiz kontrol (G2) grubunda elde edildi.

Diyabetin sıçan karaciğerinde doku hasarını artırıcı etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu etki aynı zamanda karaciğerde antioksidan enzim aktivitesinin baskılanmasının da doğal bir sonucudur (174). Diyabetik sıçanların karaciğerinde GSH düzeylerinin baskılandığının bildirilmesi de diyabetik sıçan karaciğerinde artan doku hasarını izah eden bir bulgudur (176). Diyabetik sıçan karaciğerinde baskılanan antioksidan enzim aktivitesiyle ilgili bir başka rapor da (191) tarafından yayınlanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz diyabetik yaşlı dişi sıçan (G3) karaciğerinde baskılanmış GSH düzeyleri yukarıda sonuçları bildirilen araştırmacıların bulgularıyla uyumludur. Yine çalışmamızda 4 haftalık kronik egzersiz diyabetik yaşlı sıçan (G4) karaciğerinde baskılanmış GSH düzeylerini egzersiz yapmayan diyabetik yaşlı sıçanlara (G3) önemli şekilde artırmıştır. Düzenli ve mutedil egzersizin diyabetik sıçan karaciğerinde baskılanan antioksidan aktiviteyi artırdığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (174, 176, 191). Düzenli egzersizin meydana getirdiği antioksidan aktivitedeki artış doğal olarak diyabetin yol açtığı karaciğer doku hasarını da önleyici bir etki yapmaktadır. Çalışmamızda kronik egzersizle elde ettiğimiz diyabetik sıçan karaciğerindeki artan GSH düzeyleri literatür bulgularla paralellik göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızdaki en önemli farklılık kullandığımız yaşlı dişi sıçanlardan oluşan hayvan modelinden kaynaklanmaktadır.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada vurgulanması gereken belki de en önemli sonuç yaşlı dişi sıçanlardan oluşan kontrol gruplarında (G1 ve 2) elde ettiğimiz karaciğer GSH düzeyleridir. Diyabet oluşturmamayan yaşlı dişi sıçanlara yaptırılan (G2) kronik egzersiz, egzersiz yapmayan kontrollerine (G1) oranla karaciğer GSH düzeylerini önemli şekilde artırmıştır. Elde ettiğimiz bu bulgu yaşlanmada artan doku hasarının tedavisinde kronik egzersizin kritik önemini gösterir.

5.2. Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızın bulguları bir bütün halinde değerlendirildiğinde

1. Mevcut çalışmada hem kronik egzersiz yaptırılan kontrol egzersiz grubunda (G2) hem de kronik egzersiz yaptırılan diyabetik grupta (G4) kronik egzersizle artan karaciğer ZFAND3 gen ifade değerleri elde ettik. Elde ettiğimiz bu sonuç diyabetik yaşlı dişi sıçan modelinde baskılanan karaciğer ZFAND3 gen ifadesinin kronik egzersizle artırılarak diyabette ortaya çıkan patolojik süreçlerin önlenebileceğini göstermektedir.

2. Kronik egzersiz karaciğer ZFAND3 gen ifade düzeyini artıran bir aktivatör olabilir.

3. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada 4 haftalık kronik egzersiz diyabetli yaşlı sıçan karaciğerinde doku hasarının bir göstergesi olan artan MDA düzeylerini egzersiz yapmayan diyabetik yaşlı sıçan grubuna oranla önemli şekilde azaltmıştır.

4.Yine mevcut çalışmada diyabet oluşturulmayan yaşlı dişi sıçanlardan oluşan egzersiz grubunun karaciğer MDA düzeyleri egzersiz yapmayan yaşlı dişi sıçanlardan oluşan kontrol grubuna oranla önemli şekilde daha düşüktü. Kontrol gruplarında elde ettiğimiz bulgu yaşlanmanın tek başına karaciğerde doku hasarını artırabileceğini de göstermektedir. Bu sonuçlar yaşlanmada ortaya çıkabilecek doku hasarının mutedil düzenli egzersizle önlenebileceğini gösteren kritik bir bulgudur.

5. Çalışmamızda elde ettiğimiz diyabetik yaşlı dişi sıçan karaciğerinde baskılanmış GSH düzeyleri 4 haftalık kronik egzersizle tersine çevrilmiştir.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada GSH düzeyleriyle ilgili vurgulanması gereken belki de en önemli sonuç diyabet oluşturmamayan yaşlı dişi sıçanlara yaptırılan (G2) kronik egzersiz,

6. Egzersiz yapmayan kontrollerine (G1) oranla karaciğer GSH düzeylerini önemli şekilde artırmıştır. Elde ettiğimiz bu bulgu yaşlanmada artan doku hasarının tedavisinde kronik egzersizin kritik önemini gösterir.

7. Bundan sonra gerçekleştirilebilecek yaşlılık ve diyabet modelleriyle ilgili çalışmalarda karbonhidrat metabolizmasını etkilemesi olası olan çinko parmak proteinlerinin yanı sıra çinko transport proteinlerinin de karaciğer ve pankreas dokusunda kronik egzersizle ilişkisinin araştırılması önemli bilgilere ulaşmamızı sağlayabilir.



KAYNAKLAR

1. Andrieieva O, Hakman A, Kashuba V, Vasylenko M, Patsaliuk K, Koshura A. Effects of physical activity on aging processes in elderly persons. 2019; 19(4): 1308-1314.
2. Granacher U, Hortobágyi T. Exercise to improve mobility in healthy aging. *Sports Medicine*. 2015;45(1):1625-1626.
3. Kushkestani M, Parvani M, Ghafari M, Avazpoor Z. The role of exercise and physical activity on aging-related diseases and geriatric syndromes. *SPORT TK-EuroAmerican Journal of Sport Sciences*. 2022;11:1-31.
4. Middelbeek RJ, Motiani P, Brandt N, Nigro P, Zheng J, Virtanen KA. Exercise intensity regulates cytokine and klotho responses in men. *Nutrition & Diabetes*. 2021;11(5):1-11.
5. Kim C-S, Park S, Chun Y, Song W, Kim H-J, Kim J. Treadmill exercise attenuates retinal oxidative stress in naturally-aged mice: an immunohistochemical study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(9):21008-21020.
6. Yi X-J, Sun Y-X, Yao T-T, Li J, Gao C, Liu L. Effects of acute and chronic exercise on fat PI3K/AKT/GLUT4 signal pathway in type 2 diabetic rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng li xue za zhi= Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi= Chinese Journal of Applied Physiology*. 2020;36(1):12-6.
7. Cho YS, Chen C-H, Hu C, Long J, Hee Ong RT, Sim X. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nature genetics*. 2012;44(1):67-72.
8. de Luis O, López-Fernández LA, Del Mazo J. A gene containing a zinc-finger domain, is up-regulated during the haploid stages of spermatogenesis. *Experimental cell research*. 1999;249(2):320-326.
9. Pasquali L, Gaulton KJ, Rodríguez-Seguí SA, Mularoni L, Miguel-Escalada I, Akerman I. Pancreatic islet enhancer clusters enriched in type 2 diabetes risk-associated variants. *Nature genetics*. 2014;46(2):136-143.

10. Ndiaye FK, Ortalli A, Canouil M, Huyvaert M, Salazar-Cardozo C, Lecoecur C. Expression and functional assessment of candidate type 2 diabetes susceptibility genes identify four new genes contributing to human insulin secretion. *Molecular metabolism*. 2017;6(6):459-470.
11. Kumar R, Saha P, Kumar Y, Sahana S, Dubey A, Prakash O. A review on diabetes mellitus: type1 & Type2. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2020;9(10):838-850.
12. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 diabetes mellitus: a review of multi-target drugs. *Molecules*. 2020;25(8):1-20.
13. Sun X, Yu W, Hu C. Genetics of type 2 diabetes: insights into the pathogenesis and its clinical application. *BioMed research international*. 2014;2014(1):1-15.
14. Kaul N, Ali S. Genes, genetics, and environment in type 2 diabetes: implication in personalized medicine. *DNA and Cell Biology*. 2016;35(1):1-12.
15. World Health Organization (WHO), Diabetes. 2024 [Erişim Tarihi 27 Temmuz 2024]. Erişim adresi: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1.
16. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;138:271-281.
17. Care D. Medical care in diabetes 2018. *Diabet Care*. 2018;41(1):105-118.
18. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine connections*. 2018;7(1):38-46.
19. Paschou SA, Petsiou A, Chatzigianni K, Tsatsoulis A, Papadopoulos GK. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. *Diabetologia*. 2014;57:1500-1501.
20. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*. 1994;331(21):1428-1436.
21. Association AD. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes care*. 2018;41(1):13-27.

22. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):938-945.
23. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(2):122-129.
24. Hope SV, Wienand-Barnett S, Shepherd M, King SM, Fox C, Khunti K. Practical Classification Guidelines for Diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. *British Journal of General Practice*. 2016;66(646):315-322.
25. Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, Iafusco D, Frontino G, Patera PI. Monogenic diabetes accounts for 6.3% of cases referred to 15 Italian pediatric diabetes centers during 2007 to 2012. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(6):1826-1834.
26. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(10):4055-4062.
27. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, et al. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the UK pediatric diabetes population with monogenic diabetes. *Diabetes care*. 2016;39(11):1879-1888.
28. Di Meglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2018;391(10138):2449-2462.
29. Jones A, Hattersley A. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic medicine*. 2013;30(7):803-817.
30. Shields BM, Peters JL, Cooper C, Lowe J, Knight BA, Powell RJ, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ open*. 2015;5(11):1-9.

31. McLaughlin KA, Richardson CC, Ravishankar A, Brigatti C, Liberati D, Lampasona V, et al. Identification of tetraspanin-7 as a target of autoantibodies in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(6):1690-1698.
32. Beyan H, Riese H, Hawa MI, Beretta G, Davidson HW, Hutton JC, et al. Glycotoxin and autoantibodies are additive environmentally determined predictors of type 1 diabetes: a twin and population study. *Diabetes*. 2012;61(5):1192-1198.
33. Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *Bmj*. 1999;318(7185):698-702.
34. Størling J, Pociot F. Type 1 diabetes candidate genes linked to pancreatic islet cell inflammation and beta-cell apoptosis. *Genes*. 2017;8(2):72.
35. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, Barker JM, Fernando MS, Babu SR, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(38):14074-14079.
36. Karim SSA, Churchyard GJ, Karim QA, Lawn SD. HIV infection and tuberculosis in South Africa: an urgent need to escalate the public health response. *the Lancet*. 2009;374(9693):921-933.
37. Hober D, Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6(5):279-289.
38. Hober D, Alidjinou EK. Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes: queries and answers. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2013;26(3):263-269.
39. Szopa T, Titchener P, Portwood N, Taylor K. Diabetes mellitus due to viruses—some recent developments. *Diabetologia*. 1993;36:687-695.
40. Yoon J-W, Austin M, Onodera T, Notkins A. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *The New England journal of medicine*. 1979;300(21):1173-1179.

41. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, Marselli L, Masini M, Dionisi S, et al. Coxsackie B4 virus infection of β cells and natural killer cell insulitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(12):5115-5120.
42. Schloot NC, Willemsen S, Duinkerken G, Drijfhout J, De Vries R, Roep B. Molecular mimicry in type 1 diabetes mellitus revisited: T-cell clones to GAD65 peptides with sequence homology to Coxsackie or proinsulin peptides do not crossreact with homologous counterpart. *Human immunology*. 2001;62(4):299-309.
43. Horwitz MS, Bradley LM, Harbertson J, Krah T, Lee J, Sarvennick N. Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry. *Nature medicine*. 1998;4(7):781-785.
44. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(14):1398-1404.
45. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2010;39(3):481-497.
46. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(15):1419-1429.
47. Chobot A, Polanska J, Brandt A, Deja G, Glowinska-Olszewska B, Pilecki O, et al. Updated 24-year trend of Type 1 diabetes incidence in children in Poland reveals a sinusoidal pattern and sustained increase. *Diabetic Medicine*. 2017;34(9):1252-1258.
48. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*. 2016;387(10035):2340-2348.
49. Ferrara CT, Geyer SM, Liu Y-F, Evans-Molina C, Libman IM, Besser R, et al. Excess BMI in childhood: a modifiable risk factor for type 1 diabetes development? *Diabetes care*. 2017;40(5):698-701.
50. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viskari H, Vesikari T, et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Annals of medicine*. 2005;37(1):67-72.

51. Steck AK, Armstrong TK, Babu SR, Eisenbarth GS, Consortium TDG. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. *Diabetes*. 2011;60(3):1045-1049.
52. Inshaw JR, Walker NM, Wallace C, Bottolo L, Todd JA. The chromosome 6q22. 33 region is associated with age at diagnosis of type 1 diabetes and disease risk in those diagnosed under 5 years of age. *Diabetologia*. 2018;61:147-157.
53. Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She J-X, et al. The influence of type 1 diabetes genetic susceptibility regions, age, sex, and family history on the progression from multiple autoantibodies to type 1 diabetes: a TEDDY study report. *Diabetes*. 2017;66(12):3122-3129.
54. Roshandel D, Gubitosi-Klug R, Bull SB, Canty AJ, Pezzolesi MG, King GL, et al. Meta-genome-wide association studies identify a locus on chromosome 1 and multiple variants in the MHC region for serum C-peptide in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61:1098-1110.
55. Rogers MA, Kim C, Banerjee T, Lee JM. Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study. *BMC medicine*. 2017;15:1-9.
56. Cartee AK, Owens LA, Lahr BD, Yawn BP, Murray JA, Kudva YC. Incidence of type 1 diabetes is not increasing in a population-based cohort in Olmsted County, Minnesota, USA. *Mayo Clinic Proceedings*; 2016;91(8):1066-1073.
57. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Möllsten A, Dahlquist G, Group SCDS. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes*. 2011;60(2):577-581.
58. Vaiserman A, Carstensen B, Voitenko V, Tronko M, Kravchenko V, Khalangot M, et al. Seasonality of birth in children and young adults (0–29 years) with type 1 diabetes in Ukraine. *Diabetologia*. 2007;50:32-35.
59. Forga Llenas L, Goñi Iriarte MJ, Cambra Contin K, Ibáñez Beroiz B, Chueca Guendulain M, Berrade Zubiri S. Incidence and temporal trends of childhood type 1 diabetes between 1975 and 2012 in Navarre (Spain). *Gaceta sanitaria*. 2015;29:51-54.
60. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron A-J. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC public health*. 2015;15:1-15.

61. Thomas N, Jones S, Weedon M, Hattersley A, Oram R. Classifying diabetes by type 1 genetic risk shows autoimmune diabetes cases are evenly distributed above and below 30 years of age. *Diabetologia*; 2016;59(233):135.
62. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016;59:13-20.
63. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(1):20-42.
64. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (U.S.). National diabetes statistics report, 2020: estimates of diabetes and its burden in the United States, Atlanta: CDC Stacks; 2020.
65. Magliano DJ, Boyko EJ. What is diabetes? IDF Diabetes Atlas 10th Edt. [Erişim Tarihi 27 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
66. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert M-F, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2020;43(7):1617-1635.
67. Holt RI, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2021;44(11):2589-2625.
68. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes care*. 2010;33(7):1665-1673.
69. Huvinen E, Koivusalo SB, Meinilä J, Valkama A, Tiitinen A, Rönö K, et al. Effects of a lifestyle intervention during pregnancy and first postpartum year: findings from the RADIEL study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(4):1669-1677.
70. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes care*. 2014;37(6):1590-1596.

71. Peng TY, Ehrlich SF, Crites Y, Kitzmiller JL, Kuzniewicz MW, Hedderson MM, et al. Trends and racial and ethnic disparities in the prevalence of pregestational type 1 and type 2 diabetes in Northern California: 1996–2014. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(2):1-8.
72. Jovanović L, Liang Y, Weng W, Hamilton M, Chen L, Wintfeld N. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2015;31(7):707-716.
73. Zhu W-w, Yang H-x, Wei Y-m, Yan J, Wang Z-l, Li X-l, et al. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in China. *Diabetes care*. 2013;36(3):586-590.
74. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Gómez N, Chillarón JJ, Llauradó G, Gortazar L, et al. Association of first-trimester HbA1c levels with adverse pregnancy outcomes in different ethnic groups. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;150:202-210.
75. Boe B, Barbour LA, Allshouse AA, Heyborne KD. Universal early pregnancy glycosylated hemoglobin A1c as an adjunct to Carpenter-Coustan screening: an observational cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2019;1(1):24-32.
76. Immanuel J, Simmons D. Screening and treatment for early-onset gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Current diabetes reports*. 2017;17:1-11.
77. Yefet E, Jeda E, Tzur A, Nachum Z. Markers for undiagnosed type 2 diabetes mellitus during pregnancy—A population-based retrospective cohort study. *Journal of Diabetes*. 2020;12(3):205-214.
78. Kattini R, Hummelen R, Kelly L. Early gestational diabetes mellitus screening with glycated hemoglobin: a systematic review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2020;42(11):1379-1384.
79. Chen L, Pocobelli G, Yu O, Shortreed SM, Osmundson SS, Fuller S, et al. Early pregnancy hemoglobin A1C and pregnancy outcomes: a population-based study. *American journal of perinatology*. 2019;36(10):1045-1053.

80. Osmundson SS, Zhao BS, Kunz L, Wang E, Popat R, Nimbal VC, et al. First trimester hemoglobin A1c prediction of gestational diabetes. *American journal of perinatology*. 2016;33(10):977-982.
81. McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA, Feig DS, Catalano PM, Damm P, et al. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy. *Diabetes care*. 2016;39(1):53-54.
82. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37(1):81-90.
83. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) are we neglecting an important disease? *European journal of internal medicine*. 2013;24(3):203-206.
84. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes care*. 2008;31(2):165-169.
85. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, Whyte MB, Munro NM, Correa AC, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes care*. 2017;40(11):1486-1493.
86. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2016;(9):311-315.
87. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes*. 2017;66(5):1103-1110.
88. Petrov MS, Basina M. Diagnosis of endocrine disease: diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas. *European journal of endocrinology*. 2021;184(4):151-163.
89. Bellin MD, Gelrud A, Arreaza-Rubin G, Dunn TB, Humar A, Morgan KA, et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation: summary of an NIDDK workshop. *Annals of surgery*. 2015;261(1):21-29.
90. Anazawa T, Okajima H, Masui T, Uemoto S. Current state and future evolution of pancreatic islet transplantation. *Annals of gastroenterological surgery*. 2019;3(1):34-42.

91. Quartuccio M, Hall E, Singh V, Makary MA, Hirose K, Desai N, et al. Glycemic predictors of insulin independence after total pancreatectomy with islet autotransplantation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(3):801-809.
92. Putman MS, Norris AW, Hull RL, Rickels MR, Sussel L, Blackman SM, et al. Cystic Fibrosis–Related Diabetes Workshop: Research Priorities Spanning Disease Pathophysiology, Diagnosis, and Outcomes. *Diabetes care*. 2023;46(6):1112-1123.
93. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2018;19(27):64-74.
94. Boudreau V, Reynaud Q, Bonhoure A, Durieu I, Rabasa-Lhoret R. Validation of a Stepwise Approach Using Glycated Hemoglobin Levels to Reduce the Number of Required Oral Glucose Tolerance Tests to Screen for Cystic Fibrosis–Related Diabetes in Adults. *Canadian Journal of Diabetes*. 2019;43(3):161-163.
95. Gilmour JA, Sykes J, Etchells E, Tullis E. Cystic fibrosis-related diabetes screening in adults: a gap analysis and evaluation of accuracy of glycated hemoglobin levels. *Canadian Journal of Diabetes*. 2019;43(1):13-18.
96. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2021 Annual Data Report. [Erişim Tarihi 27 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
97. Carmody D, Støy J, Greeley SAW, Bell GI, Philipson LH. A clinical guide to monogenic diabetes. *Genetic diagnosis of endocrine disorders*: Elsevier; 2016;2:21-30.
98. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Allen HL, Mackay DJ, Temple IK, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *The Lancet*. 2015;386(9997):957-963.
99. Sanyoura M, Letourneau L, Johnson AEK, Del Gaudio D, Greeley SAW, Philipson LH, et al. GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: description of 27 unpublished variants. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;151:231-236.

100. Carmody D, Naylor RN, Bell CD, Berry S, Montgomery JT, Tadie EC, et al. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta diabetologica*. 2016;53:703-708.
101. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Searching for maturity-onset diabetes of the young (MODY): when and what for? *Canadian journal of diabetes*. 2016;40(5):455-461.
102. De Franco E, Caswell R, Johnson MB, Wakeling MN, Zung A, Dũng VC, et al. De novo mutations in EIF2B1 affecting eIF2 signaling cause neonatal/early-onset diabetes and transient hepatic dysfunction. *Diabetes*. 2020;69(3):477-483.
103. Greeley SAW, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Current diabetes reports*. 2011;11:519-532.
104. Chen S, Gan D, Lin S, Zhong Y, Chen M, Zou X, et al. Metformin in aging and aging-related diseases: clinical applications and relevant mechanisms. *Theranostics*. 2022;12(6):2722-2740.
105. Zhu M, Liao G, Liu X, Luo X, Chen G, Wang L, et al. The pathological characters of islets aging in old rhesus monkeys. *Gene*. 2023;861:147251-147255.
106. Kalyani RR, Golden SH, Cefalu WT. Diabetes and aging: unique considerations and goals of care. *Diabetes care*. 2017;40(4):440-443.
107. Divo MJ, Marin JM, Casanova C, Cabrera Lopez C, Pinto-Plata VM, Marin-Oto M, et al. Comorbidities and mortality risk in adults younger than 50 years of age with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2022;23(267):1-10.
108. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(1):62-69.
109. Chami MA, Khaled MB. Epidemiology, Diagnosis, and Assessment of Diabetes Mellitus in The Elderly Population: A Purposive Review. *The North African Journal of Food and Nutrition Research*. 2022;6(13):9-21.

110. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas, 7th edn, 2015. [Erişim Tarihi 27 Temmuz 2024]. Erişim adresi: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2012/07/IDF_diabetes_atlas_seventh_edition_en.pdf
111. Bajwa SJS, Sehgal V, Kalra S, Baruah MP. Management of diabetes mellitus type-2 in the geriatric population: Current perspectives. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2014;6(3):151-157.
112. Kalra S, Sharma SK. Diabetes in the Elderly. *Diabetes Therapy*. 2018;9:493-500.
113. Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Medical Clinics*. 2004;88(4):1063-1084.
114. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the US. *Diabetes care*. 2006;29(11):2415-2419.
115. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2017;40(3):412-418.
116. Blickle J, Attali J, Barrou Z, Brocker P, De Rekeneire N, Verny C, et al. Le diabète du sujet âgé. *Diabetes Metab*. 1999;25(1):84-93.
117. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia—a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):395-403.
118. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: the perfect storm for mucormycosis. *Journal of fungi*. 2021;7(4):298-304.
119. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handbook of clinical neurology*. 2014;126:211-222.
120. Kaul K, Tarr JM, Ahmad SI, Kohner EM, Chibber R. Introduction to diabetes mellitus. *Diabetes: an old disease, a new insight*. 2013;771:1-11.

121. Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation. *Antioxidants*. 2019;8(3):72-100.
122. Kalaivanam K, Dharmalingam M, Marcus SR. Lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. *Int J Diab Dev Ctries*. 2006;26(1):30-32.
123. Fatani SH, Babakr AT, NourEldin EM, Almarzouki AA. Lipid peroxidation is associated with poor control of type-2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2016;10(2):64-67.
124. Mohamed J, Nafizah AN, Zariyantey A, Budin S. Mechanisms of diabetes-induced liver damage: the role of oxidative stress and inflammation. *Sultan qaboos university medical journal*. 2016;16(2):132-141.
125. Shimizu K, Ogiya Y, Yoshinaga K, Kimura H, Michinaga S, Ono M, et al. ZFAND3 overexpression in the mouse liver improves glucose tolerance and hepatic insulin resistance. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2022;130(4):254-261.
126. Piras A, Raffi M, editors. A Narrative Literature Review on the Role of Exercise Training in Managing Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Healthcare*. 2023;11(22):2947-2961.
127. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2006;29(6):1433-1438.
128. Zisser H, Gong P, Kelley C, Seidman J, Riddell M. Exercise and diabetes. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65:71-75.
129. Wasserman DH, Abumrad NN. Physiological bases for the treatment of the physically active individual with diabetes. *Sports Medicine*. 1989;7:376-392.
130. Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases*. 2016;1(1):3-8.
131. Litchfield I, Andrews RC, Narendran P, Greenfield S. Patient and healthcare professionals perspectives on the delivery of exercise education for patients with type 1 diabetes. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:1-13.

132. Valerio G, Spagnuolo MI, Lombardi F, Spadaro R, Siano M, Franzese A. Physical activity and sports participation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. 2007;17(5):376-382.
133. Cai Y, Xie K-L, Zheng F, Liu S-X. Aerobic exercise prevents insulin resistance through the regulation of miR-492/resistin axis in aortic endothelium. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2018;11:450-458.
134. Boniol M, Dragomir M, Autier P, Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta diabetologica*. 2017;54:983-991.
135. Pedersen MT, Vorup J, Bangsbo J. Effect of a 26-month floorball training on male elderly's cardiovascular fitness, glucose control, body composition, and functional capacity. *Journal of sport and health science*. 2018;7(2):149-158.
136. Lu X, Zhao C. Exercise and type 1 diabetes. *Physical Exercise for Human Health*. 2020:107-121.
137. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiological reviews*. 2013;93(3): 993-1017.
138. Muñoz VR, Gaspar RC, Kuga GK, da Rocha AL, Crisol BM, Botezelli JD, et al. Exercise increases Rho-kinase activity and insulin signaling in skeletal muscle. *Journal of cellular physiology*. 2018;233(6):4791-4800.
139. Liu M, Wright J, Guo H, Xiong Y, Arvan P. Proinsulin entry and transit through the endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells. *Vitamins & Hormones*. 2014;95:35-62.
140. Le S, Mao L, Lu D, Yang Y, Tan X, Wiklund P, et al. Effect of aerobic exercise on insulin resistance and central adiposity disappeared after the discontinuation of intervention in overweight women. *Journal of Sport and Health Science*. 2016;5(2):166-170.
141. Xie W, Su J, Wang J. Changes of blood pressure, serum inflammatory factors and endothelin levels in patients with hypertension under rehabilitative aerobic exercise. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2019;33(2):531-536.

142. Sixt S, Beer S, Blüher M, Korff N, Peschel T, Sonnabend M, et al. Long-but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. *European heart journal*. 2010;31(1):112-119.
143. Wang S, Li J, Zhang C, Xu G, Tang Z, Zhang Z, et al. Effects of aerobic exercise on the expressions and activities of nitric oxide synthases in the blood vessel endothelium in prediabetes mellitus. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;17(5):4205-4212.
144. Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Current hypertension reports*. 2013;15:659-668.
145. Niederseer D, Steidle-Kloc E, Mayr M, Müller EE, Cadamuro J, Patsch W, et al. Effects of a 12-week alpine skiing intervention on endothelial progenitor cells, peripheral arterial tone and endothelial biomarkers in the elderly. *International Journal of Cardiology*. 2016;214:343-347.
146. Amanat S, Ghahri S, Dianatinasab A, Fararouei M, Dianatinasab M. Exercise and Type 2 Diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:91-105.
147. Thomas D, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006;1(3):1-34.
148. Ahmed Burooj Paitdmar, *European Journal of Translational and Clinical Medicine*, 2024;7(1):97-105.
149. Turner JE, Lira VA, Brum PC. New insights into the benefits of physical activity and exercise for aging and chronic disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017:1-3.
150. Cadore EL, Izquierdo M. Exercise interventions in polypathological aging patients that coexist with diabetes mellitus: improving functional status and quality of life. *Age*. 2015;37:1-13.
151. Mcleod JC, Stokes T, Phillips SM. Resistance exercise training as a primary countermeasure to age-related chronic disease. *Frontiers in physiology*. 2019;10:645.
152. Ryan AS. Exercise in aging: its important role in mortality, obesity and insulin resistance. *Aging health*. 2010;6(5):551-563.

153. Peirce N. Diabetes and exercise. *British journal of sports medicine*. 1999;33(3):161-172.
154. Dmitriev L, Titov V. Lipid peroxidation in relation to ageing and the role of endogenous aldehydes in diabetes and other age-related diseases. *Ageing Research Reviews*. 2010;9(2):200-210.
155. Shephard RJ, Johnson N. Effects of physical activity upon the liver. *European journal of applied physiology*. 2015;115:1-46.
156. Su H, Liu D, Shao J, Li Y, Wang X, Gao Q. Aging Liver: Can Exercise be a Better Way to Delay the Process than Nutritional and Pharmacological Intervention? Focus on Lipid Metabolism. *Current Pharmaceutical Design*. 2020;26(39):4982-4991.
157. Pillon Barcelos R, Freire Royes LF, Gonzalez-Gallego J, Bresciani G. Oxidative stress and inflammation: liver responses and adaptations to acute and regular exercise. *Free radical research*. 2017;51(2):222-236.
158. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:1-15.
159. Militello R, Luti S, Gamberi T, Pellegrino A, Modesti A, Modesti PA. Physical Activity and Oxidative Stress in Aging. *Antioxidants*. 2024;13(5):557-572.
160. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*. 2018;9(24):17181-17198.
161. Thirupathi A, Wang M, Lin JK, Fekete G, István B, Baker JS, et al. Effect of different exercise modalities on oxidative stress: A systematic review. *BioMed Research International*. 2021;2021(1):1-10.
162. Havel PJ, Uriu-Hare JY, Liu T, Stanhope KL, Stern JS, Keen CL, et al. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1998;274(5):1482-1491.

163. Oscai LB, Molé PA. Laboratory techniques involving small animals in exercise physiology research. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 1975;3(1):351-370.
164. Jiménez-Maldonado A, Virgen-Ortiz A, Melnikov V, Rodríguez-Hernández A, Gamboa-Domínguez A, Montero S, et al. Effect of moderate and high intensity chronic exercise on the pancreatic islet morphometry in healthy rats: BDNF receptor participation. *Islets*. 2017;9(1):1-10.
165. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical biochemistry*. 1978;86(1):271-278.
166. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical biochemistry*. 1968;25:192-205.
167. Belgemen T, Akar N. Çinkonun Yaşamsal Fonksiyonlari ve Çinko Metabolizmasi ile İlişkili Genler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2004;57(3):161-166.
168. Laity JH, Lee BM, Wright PE. Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. *Current opinion in structural biology*. 2001;11(1):39-46.
169. Cassandri M, Smirnov A, Novelli F, Pitolli C, Agostini M, Malewicz M, et al. Zinc-finger proteins in health and disease. *Cell death discovery*. 2017;3(1):1-12.
170. Otake S, Endo D, Park MK. Molecular characterization of two isoforms of ZFAND3 cDNA from the Japanese quail and the leopard gecko, and different expression patterns between testis and ovary. *Gene*. 2011;488(1-2):23-34.
171. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2022;10(4):284-296.
172. Zhang Z-T, Liang Q-F, Wang X, Wang R-S, Duan T-T, Wang S-M, et al. Protective effects of Huang-Qi-Ge-Gen decoction against diabetic liver injury through regulating PI3K/AKT/Nrf2 pathway and metabolic profiling. *Journal of Ethnopharmacology*. 2024;323:1-5
173. Sehrawat A, Mishra J, Mastana SS, Navik U, Bhatti GK, Reddy PH, et al. Dysregulated autophagy: a key player in the pathophysiology of type 2 diabetes and its complications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular basis of Disease*. 2023;1869(4):1-17.

174. Agbonifo-Chijiokwu E, Nwangwa KE, Oyovwi MO, Ben-Azu B, Naiho AO, Emojevwe V, et al. Underlying biochemical effects of intermittent fasting, exercise and honey on streptozotocin-induced liver damage in rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2023;22(1):515-527.
175. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*. 2018;98(4); 2133-2223.
176. John A, Howarth FC, Raza H. Exercise alleviates diabetic complications by inhibiting oxidative stress-mediated signaling cascade and mitochondrial metabolic stress in GK diabetic rat tissues. *Frontiers in physiology*. 2022;13:1052608.
177. Chiş I, Mureşan A, Oros A, Nagy A, Clichici S. Protective effects of Quercetin and chronic moderate exercise (training) against oxidative stress in the liver tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Physiologica Hungarica*. 2016;103(1):49-64.
178. Lino Rodrigues K, Vieira Dias Da Silva V, Nunes Goulart da Silva Pereira E, Rangel Silveiras R, Peres de Araujo B, Eduardo Ilaquita Flores E, et al. Aerobic Exercise Training Improves Microvascular Function and Oxidative Stress Parameters in Diet-Induced Type 2 Diabetic Mice. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2022;15:2991-3005.
179. Gu Q, Zhao L, Ma Y-P, Liu J-D. Contribution of mitochondrial function to exercise-induced attenuation of renal dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 2015;406:217-225.
180. McGee-Lawrence ME, Wenger KH, Misra S, Davis CL, Pollock NK, Elsalanty M, et al. Whole-body vibration mimics the metabolic effects of exercise in male leptin receptor-deficient mice. *Endocrinology*. 2017;158(5):1160-1171.
181. Liu H-W, Chang S-J. Moderate exercise suppresses NF- κ B signaling and activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α Axis to attenuate muscle loss in diabetic db/db mice. *Frontiers in physiology*. 2018;9:636-645.
182. Liu H-W, Kao H-H, Wu C-H. Exercise training upregulates SIRT1 to attenuate inflammation and metabolic dysfunction in kidney and liver of diabetic db/db mice. *Nutrition & metabolism*. 2019;16:1-10.

183. Zhang H, Zhang C. Vasoprotection by dietary supplements and exercise: role of TNF α signaling. *Journal of Diabetes Research*. 2012;2012(1):1-6.
184. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2004;203(3):145-154.
185. Prabakaran D, Ashokkumar N. Protective effect of esculetin on hyperglycemia-mediated oxidative damage in the hepatic and renal tissues of experimental diabetic rats. *Biochimie*. 2013;95(2):366-373.
186. Little JP, Safdar A, Benton CR, Wright DC. Skeletal muscle and beyond: the role of exercise as a mediator of systemic mitochondrial biogenesis. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2011;36(5):598-607.
187. Stevanović J, Beleza J, Coxito P, Ascensão A, Magalhães J. Physical exercise and liver “fitness”: Role of mitochondrial function and epigenetics-related mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular metabolism*. 2020;32:1-14.
188. Ascensão A, Martins MJ, Santos-Alves E, Gonçalves IO, Portincasa P, Oliveira PJ, et al. Modulation of hepatic redox status and mitochondrial metabolism by exercise: therapeutic strategy for liver diseases. *Mitochondrion*. 2013;13(6):862-870.
189. Hung YH, Linden MA, Gordon A, Scott Rector R, Buhman KK. Endurance exercise training programs intestinal lipid metabolism in a rat model of obesity and type 2 diabetes. *Physiological reports*. 2015;3(1):1-10.
190. Zheng Y, Wang S, Wu J, Wang Y. Mitochondrial metabolic dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease: new insights from pathogenic mechanisms to clinically targeted therapy. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):1-21.
191. Kim MJ, Zhang T, Kim KN, Bae GW, Yoon SM, Yue Y, et al. Alleviation of Cognitive and Physical Fatigue with Enzymatic Porcine Placenta Hydrolysate Intake through Reducing Oxidative Stress and Inflammation in Intensely Exercised Rats. *Biology*. 2022;11(12):1739-1756.

EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARARI

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ DENEYSEL TIP UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

Karar Sayısı: 2022-37	Toplantı Tarihi: 30.09.2022	
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTAÇI ve Prof. Dr. Ersan KARA, Araş. Gör. Ayşenur Feyza BAYIROĞLU, Sümeyya YAYLACI tarafından sunulan "Diyabetik Yaşlı Sıçan Modelinde Kronik Egzersizin Karaciğer Dokusunda ZFAND3 Düzeylerine Etkisi" başlıklı yüksek lisans tezi projesi kurul tarafından değerlendirildi. Projede belirtilen anesteziik maddenin (Xylazine 5 mg/kg, Ketamin 60 mg/kg) kullanılması uygun görülmüştür. Projede belirtilen ve istatistiksel olarak en güvenilir sonuç elde edilebilecek asgari sayıda kullanılacak olan (40 adet sıçan.) hayvan sayısı uygun görülmüştür. Projenin hayvan deneylerine ilişkin yönlerinin Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde belirtilen "Etik Kurallar" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir. Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde yer alan kurallar ve belirtilen "Hayvan Deneyleri ile ilgili Etik İlkeler" saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "uygun" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.		
Prof. Dr. Bahadır ÖZTÜRK Başkan (Katıldı)		
Prof. Dr. Hasan KARA Başkan V (Katıldı)	Prof. Dr. Nimet ÜNLÜ Üye (Katıldı)	Prof. Dr. Kamil ÜNEY Üye (Katıldı)
Prof. Dr. Ayşegül BAYIR Üye (Katıldı)	Doç. Dr. Zafer SAYIN Üye (Katıldı)	Doç. Dr. İhan ECE Üye (Katıldı)
Doç. Dr. Mehmet SARGIN Üye (Katıldı)	Dr. Öğr. Üyesi Nejat ÜNLÜKAL Üye (Katıldı)	Dr. Öğr. Üyesi Atilla ORHAN Üye (Katıldı)
Vet. Hekim S. Metin GÖKYAPRAK Üye (Katıldı)	Burhan YILMAZ Üye (Katılmadı)	İhan ALDORA Üye (Katıldı)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Sümeyya PARLATAN

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Fakülte	Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu
Bölümü	Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği
Mezuniyet Yılı	2018

Yüksek Lisans	
Üniversite	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Enstitü Adı	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı
Programı	Hareket ve Antrenman Bilimleri Bilim Dalı
Mezuniyet Tarihi	2024

BİLDİRİLER

Makale ve Bildiriler
<i>Uluslararası Konferans ve Sempozyumlar</i>
Marangoz, İ. Yaylacı, S. 2022, Sportif Performans ve Karbonhidratlar Çukurova 8th International Scientific Researches Conference April 15-17, 2022/ Adana, Turkey