

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (VETERİNER) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**TİP I DİYABETLİ SIÇANLARDA EGZERSİZİN VASKÜLER
CEVABA ETKİLERİ**

ZİHNİ CAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-15022 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Zihni Can tarafından hazırlanan “Tip I Diyabetli Sıçanlarda Egzersizin Vasküler Cevaba Etkileri” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/08/2019

Üye (T.D.) : Doç. Dr. Cengiz Ünsal Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Ferda Belge Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Aziz Bülbül Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cavit Kum
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezim boyunca bana yardım, eleştiri ve katkılarıyla desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Cengiz Ünsal'a ve Fizyoloji A.D. öğretim üyelerine ve de değerli meslektaşlarıma teşekkür etmeyi kendime bir borç bilirim.

Bu çalışmam boyunca benden manevi desteğini esirgemeyen değerli eşim Gülay Sadık Can'a,

Bugünlere gelmem de büyük emeęi geçen, benden gerek maddi gerekse manevi hiçbir şekilde desteklerini esirgemeyen deęerli ailem; babam Selahattin Can'a, annem Naciye Can'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| KABUL VE ONAY SAYFASI..... | i |
| TEŞEKKÜR | ii |
| İÇİNDEKİLER..... | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | vi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| TABLolar DİZİNİ..... | x |
| ÖZET | xi |
| ABSTRACT | xii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Arterlerin Yapısı | 3 |
| 2.1.1. Tunika İntima | 4 |
| 2.1.2. Tunika Medya..... | 7 |
| 2.1.3. Tunika Adventisya..... | 8 |
| 2.2. Vasküler Düz Kasın Yapısı | 8 |
| 2.2.1. İnce Filamentler..... | 8 |
| 2.2.2. Kalın Filamentler | 10 |
| 2.3. Vasküler Düz Kas Hücrelerinde Kasılma ve Gevşeme | 11 |
| 2.3.1. Kasılma Mekanizması | 11 |
| 2.3.2. Gevşeme Mekanizması..... | 12 |
| 2.4. Vasküler Düz Kasın Elektriksel ve Mekanik Özellikleri | 14 |
| 2.4.1. Elektriksel Özellikler..... | 14 |
| 2.4.2. Mekanik Özellikler..... | 15 |
| 2.4.2.1. Uzunluk gerim ilişkisi | 15 |
| 2.4.2.2. Güç hız ilişkisi..... | 16 |
| 2.5. Vasküler Düz Kas Kontraksiyonunun Endotel Aracılı Düzenlenmesi..... | 16 |
| 2.6. Diyabet Komplikasyonları..... | 17 |
| 2.6.1. Diyabetin Vasküler Komplikasyonları | 19 |
| 2.6.1.1. Poliyol yolak akım artışı..... | 19 |
| 2.6.1.2. İleri glikasyon son ürünleri oluşumu artışı..... | 21 |

| | |
|--|----|
| 2.6.1.3. Protein kinaz C izoformları aktivasyonu | 22 |
| 2.6.1.4. Hekzozamin yolak akım artışı | 22 |
| 2.7. Deneysel Diyabet Modelleri | 22 |
| 2.8. Egzersizin Etkileri | 24 |
| 2.8.1. Genel Etkiler | 24 |
| 2.8.2. Diyabet Oluşumu ve Diyabet Komplikasyonlarındaki Etkileri | 26 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 27 |
| 3.1. Gereç | 27 |
| 3.1.1. Deney Hayvanları | 27 |
| 3.2. Yöntem | 27 |
| 3.2.1. Deney Grupları ve Deneme Dizaynı | 27 |
| 3.2.2. Tip 1 Diyabet Oluşturulması | 27 |
| 3.2.3. Kan Glikoz Düzeylerinin Belirlenmesi | 28 |
| 3.2.4. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi | 28 |
| 3.2.5. Egzersiz Protokolü | 28 |
| 3.2.6. İzole Torasik Aort Dokularının Hazırlanması | 28 |
| 3.2.7. İzole Organ Banyosu Düzenegi | 29 |
| 3.2.8. Çalışmada Kullanılan Solüsyon ve Maddelerin Hazırlanması | 29 |
| 3.2.8.1. Krebs solüsyonu | 29 |
| 3.2.9. Deney protokolü | 30 |
| 3.2.9.1. Damar endotel bütünlüğünün test edilmesi | 30 |
| 3.2.9.2. Fenilefrin yanıtları | 30 |
| 3.2.9.3. Asetilkolin yanıtları | 31 |
| 3.2.9.4. Sodyum nitroprussid yanıtları | 31 |
| 3.2.10. İstatistiksel Analizler | 31 |
| 4. BULGULAR | 32 |
| 4.1. Kan Glikoz Düzeyleri | 32 |
| 4.2. Canlı Ağırlık Değişimleri | 33 |
| 4.3. Damar Yanıtları | 34 |
| 4.3.1. Potasyum Klorür Yanıtları | 34 |
| 4.3.2. Fenilefrin Yanıtları | 34 |
| 4.3.3. Asetilkolin Yanıtları | 35 |
| 4.3.4. Sodyum Nitroprussid Yanıtları | 37 |

| | |
|---|----|
| 5. TARTIŞMA..... | 38 |
| 5.1. Kan Glikoz Düzeylerindeki Değişimler | 38 |
| 5.2. Canlı Ağırlık Düzeyindeki Değişimler..... | 39 |
| 5.3. Potasyum Klorür Yanıtı..... | 40 |
| 5.4. Fenilefrin Yanıtı | 41 |
| 5.5. Asetilkolin Yanıtı | 42 |
| 5.6. Sodyum Nitroprussid Yanıtı..... | 44 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER | 45 |
| KAYNAKLAR..... | 46 |
| EKLER | 61 |
| Ek 1 (ADÜ-HADYEK Kararı) | 61 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 62 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-----------------------------------|---|
| A° | : Angstrom |
| ACh | : Asetilkolin |
| ADP | : Adenozin difosfat |
| AGE | : İleri glikasyon son ürünleri |
| AR | : Aldoz redüktaz |
| ATP | : Adenozin trifosfat |
| ATPaz | : Adenozin trifosfotaz |
| ATR | : Anjiyotensin-II reseptörü |
| BKCa | : Ca ⁺² -aktive K ⁺ kanalları |
| CaCl₂ | : Kalsiyum klorür |
| CNP | : C tipi natriüretik peptid |
| CO | : Karbon monoksit |
| CO₂ | : Karbon dioksit |
| DG | : Diasil gliserol |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| EDHF | : Endotel kaynaklı hiperpolarizasyon faktörü |
| EDRF | : Endotel türevli gevşetici faktör |
| EET | : Epoksieikozatrienoik asitler |
| ET1 | : Endotelin 1 |
| GAPDH | : Gliseraldehit-3-dehidrojenaz |
| GLUT | : Glikoz taşıyıcı |
| H₂O₂ | : Hidrojen peroksit |
| H₂S | : Hidrojen sülfid |
| IL | : İnterlöykin |

| | |
|-------------------------------------|---|
| IMT | : İntima medya kalınlığı |
| IP3 | : İnozitol 1,4,5 trifosfat |
| K2P | : İki gözenekli K ⁺ kanal ailesi |
| KATP | : ATP'ye duyarlı K ⁺ Kanalları |
| KCa3.1 | : Orta iletken Ca ⁺² -aktive K ⁺ kanalları, |
| KCl | : Potasyum klorür |
| kDa | : Kilodalton |
| KH₂PO₄ | : Potasyum hidrojen fosfat |
| KIR | : İç doğrultucu K ⁺ kanalları |
| KV | : Çoklu voltaj kapılı K ⁺ kanalları |
| L₀ | : Optimal kas hücresi uzunluğu |
| MCP | : Monosit kemoatraktan protein |
| MgATPaz | : Magnezyum adenozin trifosfotaz |
| MgSO₄ | : Magnezyum sülfat |
| MHC | : Miyozin ağır zinciri |
| MLC | : Miyosin hafif zinciri |
| mM | : Milimolar |
| mV | : Milivolt |
| NaCl | : Sodyum klorür |
| NADH | : Nikotinamid adenin dinükleotit |
| NADPH | : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat |
| NaHCO₃ | : Sodyum bikarbonat |
| NF-κB | : Nükleer faktör-kappa B |
| μm | : Mikrometre |
| nm | : Nanometre |
| NO | : Nitrik oksit |
| O₂ | : Oksijen |

| | |
|-----------------------|--|
| PAI-1 | : Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 |
| PARP | : Poli adenzin difosfat riboz polimeraz |
| PGH2 | : Prostaglandin H2 |
| PGI2 | : Prostatiklin I2 |
| PKC | : Protein kinaz C |
| PVS | : Periferik vasküler sistem |
| RhoGEF | : Guanin nükleotid değişim faktörü |
| ROS | : Reaktif oksijen türleri |
| SNP | : Sodyum nitroprussid |
| SO₂ | : Sülfür dioksit |
| SPSS | : Sosyal bilimler için istatistik programı |
| STZ | : Streptozotosin |
| TM | : Trombomodulin |
| t-PA | : Doku plazminojen aktivatörü |
| TRP | : Geçici reseptör potansiyeli |
| TxA2 | : Tromboksan A2 |
| VDH | : Vasküler düz kas hücreleri |
| vWF | : von Willebrand faktörü |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Bir arteriyolün şematik gösterimi..... | 4 |
| Şekil 2. Endotel hücrelerinin fonksiyonları..... | 6 |
| Şekil 3. Aort diferensiye vasküler düz kas hücresinin hücre iskeleti organizasyonunun şematik modeli | 9 |
| Şekil 4. Düz kas miyozin II molekülünün şematik görünümü | 11 |
| Şekil 5. Düz kasta kasılma mekanizması | 12 |
| Şekil 6. Düz kasta gevşeme mekanizması..... | 13 |
| Şekil 7. Vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilen başlıca iyon kanalları | 15 |
| Şekil 8. Hipergliseminin neden olduğu hücresel hasarın mekanizmaları | 19 |
| Şekil 9. Normal ve hiperglisemik koşullarda glikoz yolakları..... | 20 |
| Şekil 10. Deneysel diyabet modelleri..... | 23 |
| Şekil 11. Potasyum klorür yanıtları..... | 34 |
| Şekil 12. Fenilefrin yanıtları..... | 35 |
| Şekil 13. Asetilkolin yanıtları..... | 36 |
| Şekil 14 Sodyum nitroprussid yanıtları | 37 |

TABLÖLAR DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Diyabetin komplikasyonları | 17 |
| Tablo 2. Diyabetik makrovasküler hastalıklarda yer alan mekanizma örnekleri..... | 18 |
| Tablo 3. Krebs bikarbonat solüsyonu | 30 |
| Tablo 4. Sıçanlarda kan glikoz düzeyleri..... | 32 |
| Tablo 5. Sıçanlarda canlı ağırlık değişimleri | 33 |

ÖZET

TIP I DİYABETLİ SIÇANLARDA EGZERSİZİN VASKÜLER CEVABA ETKİLERİ

Can Z. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Veteriner) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2019.

Diabetes mellitus, insulin sekresyonunda ya da insulinin etkisinde veya her ikisindeki defektler sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile karakterize çoklu etiyojiye sahip bir metabolizma bozukluğudur. Uzun dönemde diyabet değişik dokularda fonksiyon bozuklukları ve hasarlara neden olur. Egzersizin diyabetle ilgili patolojiler üzerinde faydalı etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada ılımlı yüzme egzersizinin tip-1 diyabetik sıçanlarda vasküler cevaplara olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmada 36 adet erişkin Wistar Albino ırkı erkek sıçan kullanıldı. Deneydeki gruplar; diyabet, diyabet+egzersiz, egzersiz ve kontrol olarak oluşturuldu. Tip 1 diyabeti indüklemek için streptozotosin (50 mg/kg, periton içi) verildi. Diyabet+egzersiz ve egzersiz grubu sıçanlar streptozotosin enjeksiyonundan sonra 4 hafta boyunca 1 saatlik yüzme egzersizine tabi tutuldu. Kan glikoz düzeyleri başlangıçta ve sonda ve vücut ağırlığı haftalık olarak ölçüldü. Deney sonunda *in vitro* torasik aort yanıtları kaydedildi. Tip-1 diyabetik sıçanların vücut ağırlığında 1. haftadan 4. haftaya kadar azalma belirlendi ($p<0,001$). Kan glikoz düzeyleri, her iki diyabetik grupta kontrol ve egzersiz grubuna göre anlamlı derecede ($p<0,001$) yüksekti, ancak yüzme egzersizi diyabetik sıçanların kan glikoz seviyelerini etkilemedi. Torasik aortun norepinefrin ve sodyum nitroprussid cevabında gruplar arasında fark bulunmadı. Asetilkolin için en yüksek gevşeme yanıtı kontrol grubundaydı ve bu yanıt diyabet+egzersiz, egzersiz ve diyabet grupları izledi. Asetilkolin yanıtları 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} mmol konsantrasyonlarda anlamlıydı (sırasıyla, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$). Sonuç olarak, 4 haftalık orta dereceli yüzme egzersizinin tip 1 diyabetik sıçanlarda endotel bağımlı gevşeme yanıtlarını düzelttiği gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Aort, asetilkolin, fenilefrin, sıçan, tip 1 diyabet.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF EXERCISE ON VASCULAR RESPONSES IN TYPE I DIABETIC RATS

Can Z. Aydın Adnan Menderes University Institute of Health Science Physiology (Veterinary) Program, Master of Science Thesis, Aydın, 2019.

Diabetes Mellitus is a metabolic disorder with multi-ethiologic nature characterized by the defects in insulin production and the effects of insulin or both, leading disorders in carbohydrate, fat, and protein metabolism. Diabetes causes dysfunctions and damages in different tissues in the long-term. It is known that exercise has beneficial effects on the pathologies associated with diabetes. This study was aimed to evaluate the effects of moderate swimming exercise on vascular responses in type-1 diabetic rats. The totally 36 male adult Wistar Albino rats were used in this study. The groups in the experiment were generated as diabetes, diabetes+exercise, exercise and control. Streptozotocin (50 mg/kg, intraperitoneally) was given to induce type 1 diabetes. The rats in group diabetes+exercise and exercise only were subjected to 1 h swimming exercise for 4 weeks after streptozotocin injection. The initial and final blood glucose levels and weekly body weight were measured. *In vitro* thoracic aorta responses were recorded at the end of the experiment. A reduction in body weight of type-1 diabetic rats was determined from week 1 to week 4 ($p<0,001$). Blood glucose levels were significantly ($p<0,001$) greater in both diabetic groups than in controls and group exercise, but swimming exercise did not affect blood glucose levels of diabetic rats. No differences between groups were found in the response of thoracic aorta to norepinephrine and sodium nitroprusside. It was determined that highest relaxation response to acetylcholine was observed in control and this response gradually decreased in group diabetes + exercise, group exercise, and group diabetes. These differences were significant in the concentration of 10^{-7} , 10^{-6} and 10^{-5} mM of acetylcholine ($p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$, respectively). In conclusion, it was observed that 4-week moderate swimming exercise regimen corrected endothelium-dependent relaxation responses in type-1 diabetic rats.

Keywords: Acetylcholine, aorta, phenylephrine, rats, type 1 diabetes.

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insulin sekresyonunda ya da insulinin etkisinde veya her ikisindeki defektler sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile karakterize çoklu etiyolojiye sahip bir metabolizma bozukluğudur. DM uzun süreli hasar, fonksiyon kaybı ve değişik organlarda yetmezlik gibi etkilere sahiptir. Uzun zaman etkileri içerisinde retinopati (potansiyel körlük), nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi patolojiler sıralanabilir. Ayrıca diyabetli kişilerde kardiyovasküler, periferik damar ve serebrovasküler hastalıklara yakalanma riskinde de artışlar olmaktadır (Alberti ve Zimmet, 1998).

Günümüzde diyabet dünya genelinde bulaşıcı olmayan hastalıkların en sık karşılaşılanı konumundadır. Gelişmiş ülkelerin pek çoğunda ölüm nedenleri içerisinde dördüncü ya da beşinci sırayı almaktadır (Allgot ve ark, 2003).

Bundan 30.000 yıl önce insanoğlu için hesaplanmış yaşam süresi 30 yıl iken günümüzde dünya nüfusu giderek daha uzun yaşamaktadır ve ortalama yaş 75 olmuştur (WEB_1 2019). Artan yaşla birlikte şekillenebilen ve yaşam kalitesini etkileyen süreçler ve kronik hastalıklar önem kazanmaktadır.

20-40 yaş arası insülin bağımlı diyabet hastalarının koroner arter hastalıkları nedeniyle 30-55 yaş arasında ölüm oranları %33 iken, normal popülasyondaki erkeklerin %8'i ve kadınların da %4'ü bu yaş aralığında ölmektedir (Vlassara ve Palace, 2002).

Diyabette kusurlu anjiyogeneze yol açan endotelial fonksiyon bozukluğunun nedenleri komplekstir. Bu faktörlerden bazıları artmış reaktif oksijen türleri ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE), azalmış büyüme faktörleri ve sitokinler ve değişmiş hücrel immun yanıtlar olarak sıralanabilir (Kolluru ve ark, 2012).

Çin'de yapılan bir çalışma 6 yıllık diyet ve egzersiz programının bozuk glikoz toleransı olan bireylerde tip 2 diyabet riskini diyet grubunda %31, egzersiz grubunda %46 ve her ikisini uygulayan grupta ise %42 azalttığını bulmuştur (Pan ve ark, 1997).

Normal koşullarda egzersize fizyolojik adaptasyonda kompleks nörohormonal düzenlemeler devreye girer. Egzersiz devam ettiği sürece karşıt düzenleyici hormonlar olan glukagon, büyüme hormonu ve kateşolaminler artarken insulin sekresyonu da azalır (Steppel ve Horton, 2004; Camacho ve ark, 2005; Chase, 2006). Düzenli fiziksel aktivitenin; obezite,

kardiyovasküler hastalıklar ya da diyabet gibi patolojik durumlarda olumlu etkileri olduğu bilinmektedir.

Bu çalışma tip I diyabet oluşturulmuş erkek sıçanlarda 4 hafta süreyle uygulanan ılımlı yüzme egzersizinin vasküler cevap üzerine etkilerini ortaya koymayı amaçlamıştır.

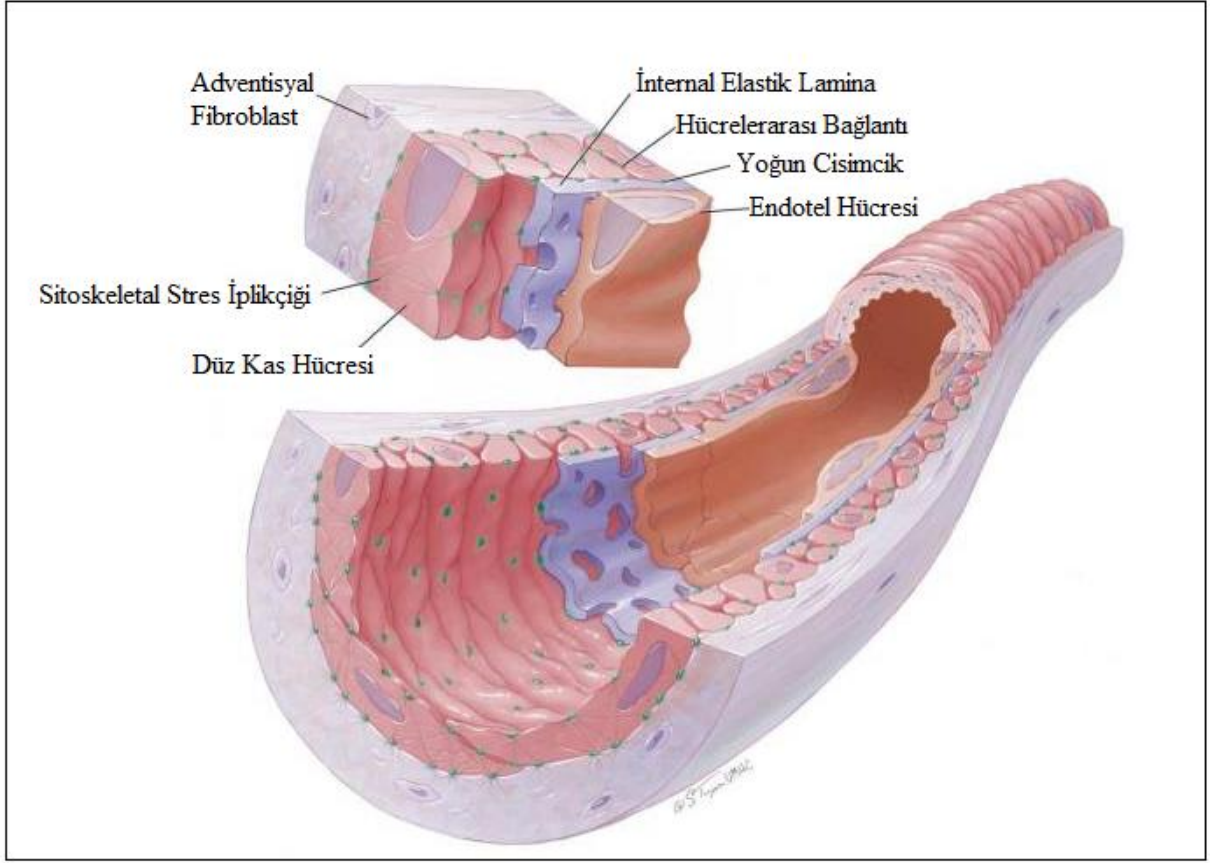
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Arterlerin Yapısı

Periferik vasküler sistem (PVS), kalbin dışında bulunan tüm kan damarlarını içerir. PVS şu şekilde sınıflandırılabilir: Aort ve dalları, arteriyoller, kılcal damarlar, venüller ve venler. PVS'nin her bir bölümünün işlevi ve yapısı, dolaşım sağladığı organa bağlı olarak değişim gösterir. Kılcal damarların dışında, kan damarlarının hepsi kanala yapısal destek ve şekil sağlayan adventisya (dış katman), tunika medya (damarın iç çapını düzenleyen elastik ve kas dokudan oluşan orta katman) ve tunika intimadan (kanın hareketi için sürtünmesiz bir yol sağlayan endotelial astarın şekillendirdiği bir iç tabaka) oluşmaktadır. Her tabaka içindeki kas ve kollajen fibrillerinin miktarı, damarın büyüklüğüne ve konumuna bağlı olarak değişim gösterir (Tucker ve Mahajan, 2019).

Bununla birlikte, bu katmanların hücrel ve hücre dışı bileşenlerinin kesin sınırlarla ayrılmadığı ve bağlantılı oldukları görülmektedir (Şekil 1). Örneğin, arteriyollerin iç elastik laminasında bulunan pencereler (fenestra), endotel ve vasküler düz kas hücreleri (VDH) arasında doğrudan temas ve iletişim için yollar sağlar. Bu hücre-hücre etkileşimleri, lokal vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon etkilerinin bütünleştirilmesi ve birbirine bağlı damarlar ağındaki vasküler tepkilerin koordinasyonu için temel kabul edilmektedir (Martinez-Lemus, 2012).

Arterler tunika medyanın özelliklerine göre elastik ve musküler olmak üzere iki kategoride toplanabilir. Aort, brakiosefalik trunkus, subklaviyan arter, karotis ve iliyak arterler gibi büyük çaplara sahip olanlar, elastik arterler olarak adlandırılır. Arteriyel ağaç çevreye doğru uzanırken ve damarların çapları azaldıkça, daha az elastik hale gelir ve düz kas hücreleri hakim olur. Bu damarlar musküler arter olarak tanımlanır. Damarlar, kılcal damarlara yaklaşırken çapları 30–60 µm'ye düşer ve tunika medya yalnızca 1-2 kat düz kas içerir. Bu damarlar arteriyol olarak bilinir (Rhodin, 2014).



Şekil 1. Bir arteriyolün şematik gösterimi.

Martinez-Lemus (2012)'den modifiye edilmiştir.

2.1.1. Tunika İntima

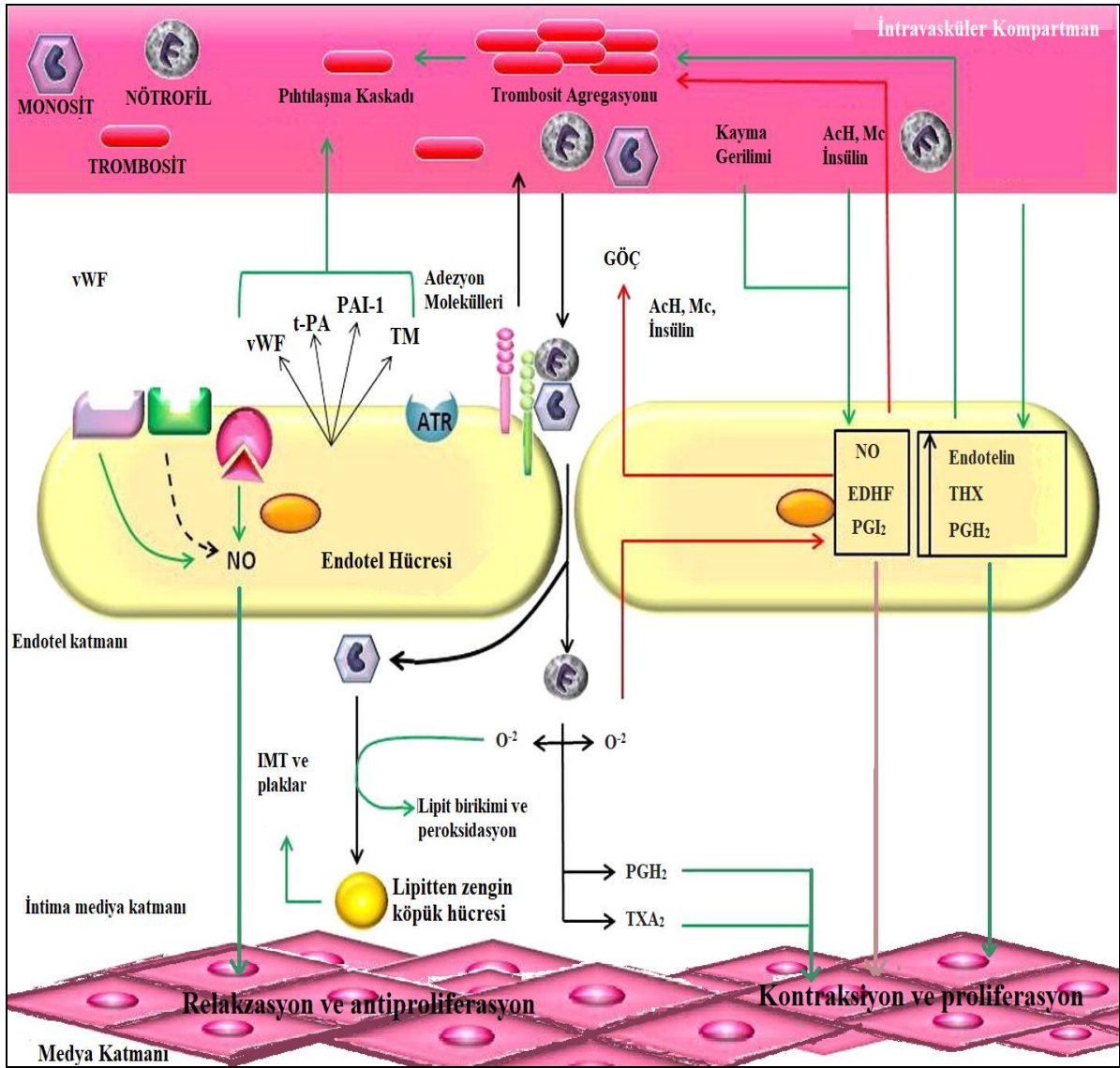
Tunika intima, kan bileşenleri ve ekstravasküler dokular arasında fiziksel bir bariyerdir, endotel hücreleri ve bir abluminal bazal membrandan oluşur. Fonksiyonel olarak endotel hücreleri, komşu düz kas hücreleri üzerindeki etkilerini sağlayan vazoaktif faktörlerin üretimi ve salınması yoluyla damar tonusunun kontrolüne katılır. Çoğu anatomist ve hücre biyoloğu, intimayı üç katmana ayırır; 1) damar duvarını kaplayan tek katlı endotel hücre tabakası, 2) ince, yaklaşık 80 nm kalınlığında bir bazal lamina ve 3) kollajen demetleri, elastik lifler, düz kas hücreleri ve belki de bazı fibroblastlardan oluşan subendotel tabakası. Bununla birlikte, alt üç tabaka genellikle sadece insanlardaki aort gibi büyük elastik arterlerde bulunurken, diğer kan damarlarının çoğunda intima sadece endotel hücreleri ve bazal laminadan oluşur. İnsanlar, domuzlar ve sincap maymunlarının aortunda, intima tabakası endotel ve subendotelial tabakadan oluşur. Ancak bu türlerde de, karotit ve vertebral arter gibi diğer

elastik arterlerde, subendotel tabakası mevcut değildir. Diğer memelilerin aortu ve elastik arterleri de ayrıca bir subendotel tabakası içermez (Rhodin, 2014).

Endotel hücreleri, kan akımına paralel olarak, uzun eksenleri boyunca yerleşim gösterirler. Bu hücreler birbirlerine zonula okludens ve gap junctionlar ile bağlıdırlar (Yuansheng, 2017). Endotel hücrelerinin görevlerini; permeabilite, lökosit geçişi, hemostaz, vazomotor tonusun düzenlenmesi, anjiyogenez, doğal ve edinsel bağışıklık gibi başlıklar altında toplayabiliriz (Şekil 2) (Aird, 2007).

Endotel hücrelerinin yapılarıyla doğrudan ilişkili olan fonksiyonlardan biri vasküler geçirgenliktir. Endotel hücre morfolojisinde toksemi ve akut hipertansif etkilere cevap olarak ortaya çıkan değişiklikler, hücresel kavşaklar ve endotelial hücre iskeleti yapıların da değişiklikler yaratır ve bu geçirgenlikten en fazla venüller etkilenir (Nag ve ark, 1982; Thurston ve ark, 1995). İntimadaki endotel hücreleri sadece fenotipik olarak değişmeyebilir, bazı hücreler multipotent özelliklere de sahip olabilir. Çalışmalar endotel progenitör hücrelerinin düz kas hücrelerine farklılaşabileceğini göstermektedir (Imamura ve ark, 2010; Moonen ve ark, 2010). Endotel progenitör hücreleri, vasküler onarım ve neovaskülarizasyona yardımcı olan kök hücre benzeri hücrelerdir (Martinez-Lemus, 2012).

Arteriyollerdeki endotelial hücrelerin altındaki bazal membran kalınlığı $\sim 0.1 \mu\text{m}$ 'dir (Rhodin, 1967) ve temel olarak tip IV kollajen, laminin ve heparan sülfat proteoglikanlarından (Das ve ark, 1990) ve ayrıca tip I, III ve V kollajenleri ve fibronektin içermektedir (Stratman ve ark, 2009). Bu membranın temel işlevi, endoteli sabitlemektir. Bununla birlikte, endotel hasarı sırasında, kan bileşenlerine ve damar düz kasına maruz kalması, hücrelerin damar duvarı boyunca sabitlenmesi ve göç etmesi için sinyalizasyon sağlar. Geleneksel olarak bazal membran, endotel hücreleri tarafından üretilen intimanın içsel bir parçası olarak kabul edilmiştir (Martinez-Lemus, 2012).



Şekil 2. Endotel hücrelerinin fonksiyonları.

ACh: asetilkolin; ATR: anjiyotensin-II reseptörü; EDHF: Endotel kaynaklı hiperpolarizasyon faktörü; IMT: İntima medya kalınlığı; NO: Nitrik oksit; PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1; PGH₂: Prostaglandin H₂; PGI₂: prostasiklin; O²⁻: Süperoksit anyonu; t-PA: Doku plazminojen aktivatörü; TM: Trombomodulin; TxA₂: Tromboksan A₂; vWF, von Willebrand faktörü.

Sena ve ark (2013)'ten modifiye edilmiştir.

2.1.2. Tunika Medya

Arteriyollerdeki medya tabakası ağırlıklı olarak VDH'den ve bir iç elastik laminadan oluşur. İç elastik lamina, esasen bozulmaya dirençli elastin moleküllerinden oluşan $\sim 0.3 \mu\text{m}$ kalınlığında bir tabakadır. Bu kısım arteriyel ağacın tüm seviyelerinde bulunmaz, ancak iskelet kası, mezenter ve beynin besleyici arteriyollerinde bulunur (Rhodin, 1967; Rhodin, 2014). Elastik laminanın yüksek elastin içeriği, damar duvarının pulsatil kan basıncı ile başa çıkmasında önemli olan geri tepme özelliğini sağlar (Sleek ve Duling, 1986). Bu fonksiyon, konduit arterlerinde belirginken, pulsatil basıncın daha az görüldüğü arteriyollerde daha az belirgindir. Ek olarak, bir tonusa sahip arterlerdeki iç elastik lamina tamamen pürüzsüz/gergin değildir (Martinez-Lemus, 2012). Bu gözlem, normal fizyolojik koşullar altında, iç elastik laminanın, damar duvarının visko-elastik özelliklerine önemli bir katkı yapmadığını göstermektedir. Arteriyollerde tunika medyanın en bol bulunan bileşeni düz kastır. VDH'nin birincil işlevi, hücre kasılması ve gevşemesi süreçleri yoluyla damar çapını kontrol etmektir. Bu amaçla, VDH, çevresel bir şekilde damarın uzun eksenine dik olarak yerleşmişlerdir (Miller ve ark, 1986; Evan ve Connors, 1996). Besleyici arteriyollerde, damarın enine eksenindeki ortalama hücre genişliği damarları daraltır, oysa damarın boyuna eksenindeki hücre genişliği $\sim 4 \mu\text{m}$ 'dir ve vazokonstriksiyon veya vazodilatasyonla değişmez (Martinez-Lemus ve ark, 2004).

Fizyolojik koşullar altında, elastik lifler çıkıntılı ve dalgalı durumdayken arteriyolar düz kas hücreleri tonus oluşturmak üzere kısmen kasılmaya başlar (Sleek ve Duling, 1986). Bu kollajen ve elastik lifler gibi arteriyollerin hücre dışı matriks bileşenleri, *in vivo* vasküler tonus seviyelerinin altındaki gerilme durumlarında kısmen sıkışmış durumdadır. İç elastik laminadaki sırtların veya kıvrımların düzenli dağılımı, kasılmış düz kas hücrelerinin hücre dışı matriks bileşenlerinin bir kısmını sıkıştırdığını ve aynı zamanda diğer bileşenlerin de gerilim altında olabileceğini düşündürmektedir (Martinez-Lemus, 2012).

Yoğun cisimler vasküler düz kas içindeki elektron-yoğun bölgelerdir. Aktomyozin etkileşimleri veya aktin filament demetleri ve hücre dışı matriks ile bağlantılar oluşturmak için fokal adezyon bileşenleriyle etkileşime girerler. Yoğun cisimlerin dağılımının hücre zarının abluminal yüzeyinde daha belirgin olduğu görülmektedir (Rhodin, 1967).

2.1.3. Tunika Adventisya

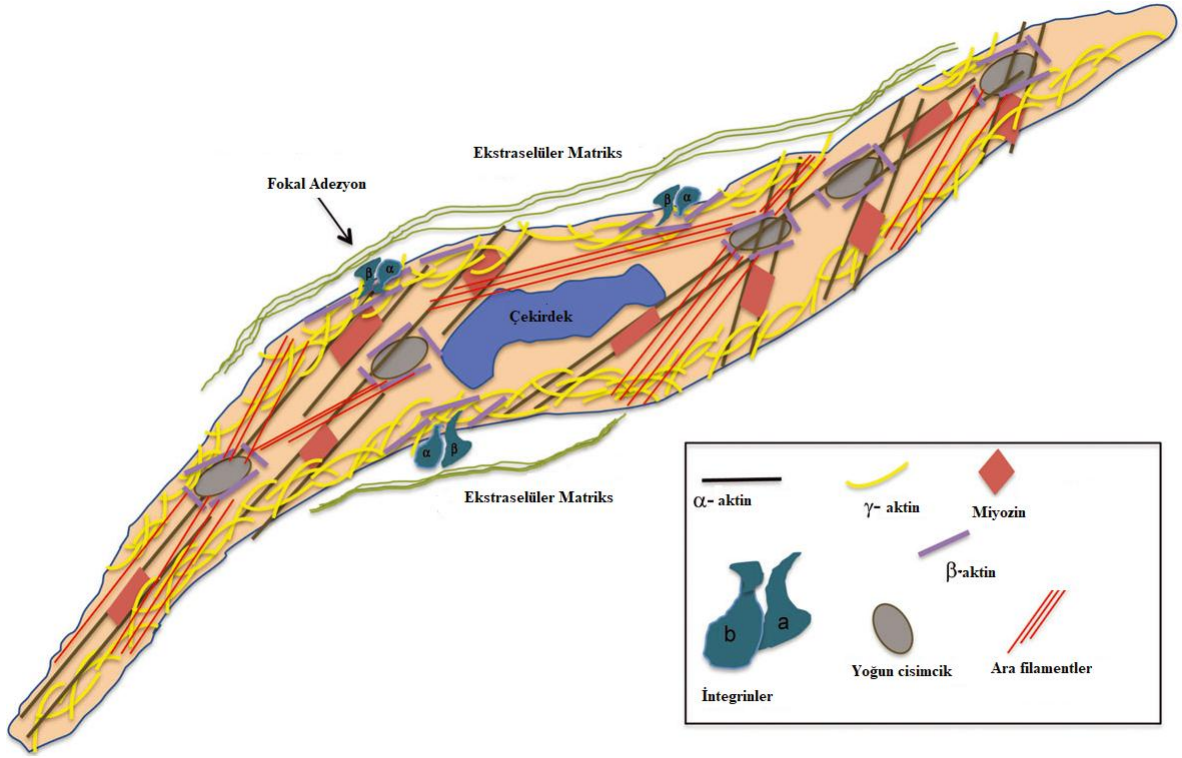
Adventisya katmanı, ağırlıklı olarak damarın uzun eksenini boyunca yerleşim gösteren kalın kollajen lif demetlerinden oluşmuş ekstraselüler matriks içine gömülü bazı fibroblastlardan oluşmaktadır (Rhodin, 1967; Sangiorgi ve ark, 2006). Tunika medyadaki VDH'ye kıyasla, adventisyadaki fibroblastlar bazal bir membranla çevrili değildir. Bu kısımda, vasküler düz kasın en dış tabakasından yaklaşık 5 µm uzaklıkta, miyelinsiz sinir uçları da bulunmaktadır (Rhodin, 1967; Higuchi ve ark, 2000).

2.2. Vasküler Düz Kasın Yapısı

VDH, kan damarına kasılma ve gevşeme ve böylece kan basıncını ve kan dağılımını düzenleme yeteneğini sağlayan ana hücrelerdir. Olgunlaşmamışken, hamilelik ve egzersiz sırasında, vasküler yaralanmalardan sonra veya belirli patofizyolojik koşullar altında bu hücreler kasılma özelliği göstermezler, ancak büyük miktarlarda ekstraselüler matriks bileşenleri sentezler ve belirgin bir proliferasyon ve göç etme eğilimi gösterirler (Yuansheng, 2017).

2.2.1. İnce Filamentler

İnce filamentler çift sarmal aktin monomerlerinden oluşmuştur. Filamentler, yaklaşık 7 nm genişliğinde ve ortalama 4.5 µm uzunluğundadır, ince filamentler kalın filamentlerin yaklaşık 3 katı uzunluğundadır (Şekil 3). İnce filamentler, bir tarafıyla miyozine diğer kısmıyla sitoplazma içindeki yoğun cisimciklere, hücre uzunluğu boyunca uzunlamasına ve hücre zarına yapışacak şekilde bağlanır (Yamin ve Morgan, 2012).



Şekil 3. Aort diferensiyel vasküler düz kas hücresinin hücre iskeleti organizasyonunun şematik modeli. Yamin ve Morgan, (2012)'den modifiye edilmiştir.

Yamin ve Morgan (2012)'den modifiye edilmiştir.

Aktin, ince filamentin yapı taşı proteindir. 40-50 Å'lık bir çapa sahip, 42 kDa ağırlığında ve 374 amino asit rezidüsüne sahip tek zincirli küresel bir proteindir. ATP veya ADP için bağlayıcı bölgenin bulunduğu yarıyla ayrılmış büyük ve küçük bir parçadan oluşur. Hücresel aktin, G-aktin olarak adlandırılan monomerik globüller ve F-aktin olarak adlandırılan polimerik filamentler olmak üzere iki formda bulunur. F-aktin kasılma aparatının ince filamentleri olmasının yanı sıra, ayrıca kasılma ve kuvvet oluşumu sırasında hücre şeklini ve hücre-hücre iletişimini kontrol eden ökaryotik hücre iskeletinin temel bir elemanıdır (Lehman ve Morgan, 2012). Düz kasla ilgili α ve γ düz kas aktini, β kas dışı aktini ve γ sitoplazmik aktini olmak üzere dört adet aktin izoformu vardır. α ve γ düz kas aktini kontraktil yapılardır ve esas olarak damar düz kaslarında yer alırlarken, diğer iki izoform enterik düz kaslarda yer alırlar. Aktin vasküler düz kas hücrelerinin toplam protein içeriğinin yaklaşık % 20'sini oluşturur (Kim ve ark, 2008).

Tropomiyozin, kaldesmon ve kalponin F-aktin filamentleri ile ilişkili proteinlerdir. Tropomiyozin, uzunluğu yaklaşık 410 Å ve çapı yaklaşık 20 Å olan uzun bir çubuk benzeri

bir moleküldür. İki sarmal aktin arasındaki oluklar boyunca birbirine sarılmış her biri 35 kDa'dan oluşan iki α -sarmal zincirinden oluşur. Tropomiyozin, diğer aktin bağlayan proteinlerin aktin filamanlarına erişebilirliğini kontrol ederek aktin işlevi için kontrolör olarak görev yapar ve böylece aktin polimerleşmesini ve aktin ve miyozinin etkileşimini düzenler (Marston ve El-Mezgueldi, 2008).

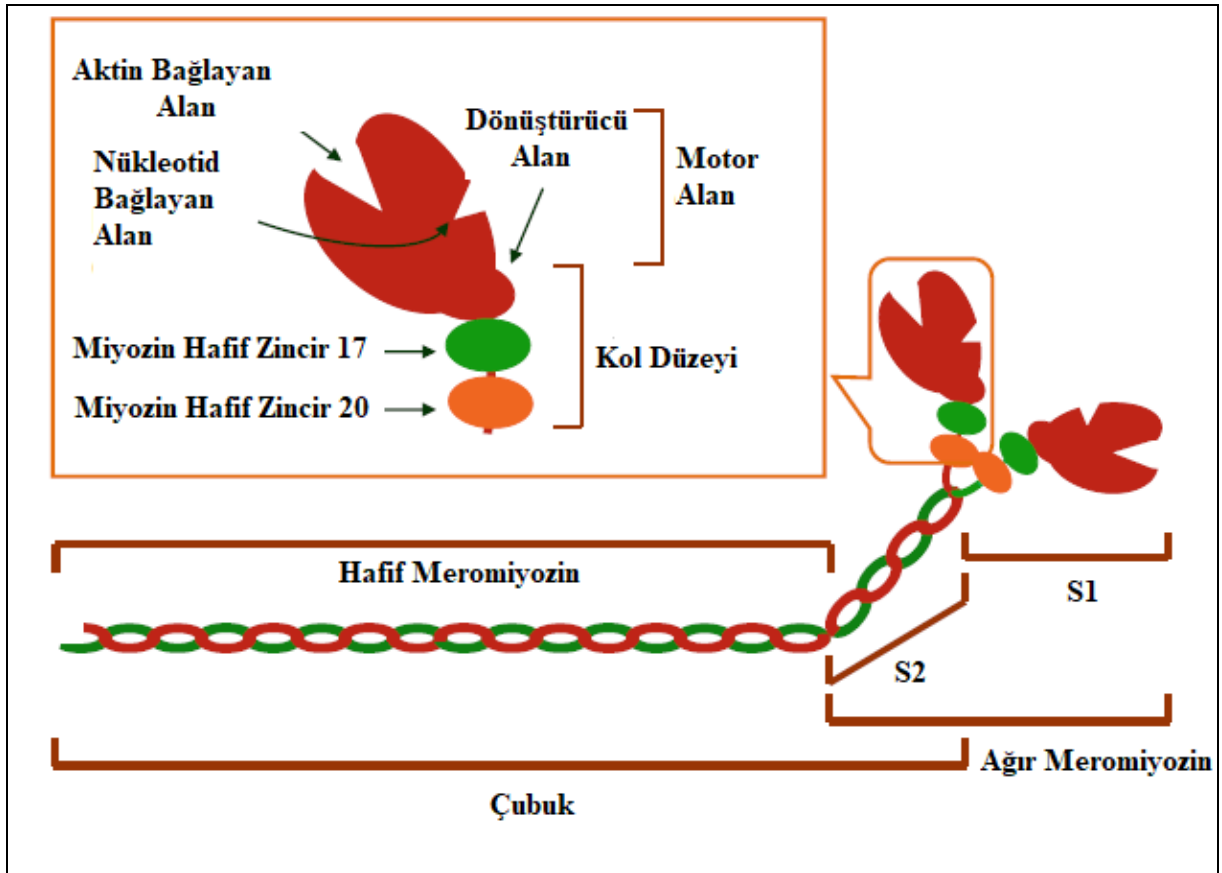
Kalmodulinin, düz kas h-kalmodulin (vasküler düz hücrelerinde daha fazladır) ve I-kalmodulin (kas dışı izoformu) olmak üzere iki izoformu bulunur. h-kalmodulin 74 nm uzunluğundadır. N-terminal ucu miyozinin boyun (S2) bölgesine bağlanırken, C-terminal ucu aktine bağlanır ve aktomiyozin ATPaz aktivitesini inhibe ederek, tropomiyozinle birlikte dinlenme durumunda aktin-miyozin etkileşimini bloke eder. Miyozin fosforile edildiğinde h-kalmodulinin C-terminal alanı, aktin üzerindeki inhibitör konumundan uzaklaşır ve miyozinin bağlanması ve kasın kontraksiyonu sağlanır. Kalmodulin ve tropomiyozinin uzun yapıları aktin filamentlerinin bağlanmasını kolaylaştırır. Dinlenme durumunda, düz kas tropomiyozini miyozinin aktine bağlanmasını önlemek için miyozin bağlanma bölgesini kısmen kapatan bir konumda bulunur. Kalmodulin kalsiyum-kalmodulin tarafından aktive edildiğinde, miyozin başları tropomiyozini bir hizaya getirerek komşu aktini aktif hale getirir (Wang, 2008).

Kalponin, düz kasta tropomiyozin ile aynı molar konsantrasyonda bulunan, ısıya dayanıklı, bazik, 34 kDa ağırlığında bir proteindir. Kalponin, tamamen fosforile edilmiş veya tiyofosforile miyozinin aktinle aktifleştirilen MgATPaz'ı üzerinde inhibe edici bir etki gösterir. Kalponin, protein kinaz C (PKC) ve kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz II ile fosforile edilir. Bu süreç sonunda aktomiyozin ATPaz inhibisyonu sona erer (Winder ve ark, 1998; Roman ve ark, 2013).

2.2.2. Kalın Filamentler

Kalın filamentler, aktin ile etkileşime giren, ATP'yi hidrolize eden ve hareket üreten tip 2 miyozin moleküllerinden oluşur. Miyozin II, iki miyozin ağır zinciri (MHC), bir çift 17-kDa ağırlığında esansiyel miyozin hafif zinciri (MLC) ve bir çift 20-kDa ağırlığında düzenleyici miyozin hafif zincirinden oluşur. Karboksil terminalinden başlayan iki MHC uzun bir sarmal yapı oluşturmak için birbirlerinin etrafına sarılır. Amino terminalinde ise her iki zincir başın oluşturulması için katlanarak ayrı küresel yapılar oluşturulur. Uzun kuyruk kısmı kalın

filamentin omurgasını oluşturur ve kafalar miyozin ağır zincirde çapraz köprüler olarak çıkıntı yaparlar (Şekil 4) (Eddinger ve Meer, 2007; Taylor ve ark, 2014).



Şekil 4. Düz kas miyozin II molekülünün şematik görünümü.

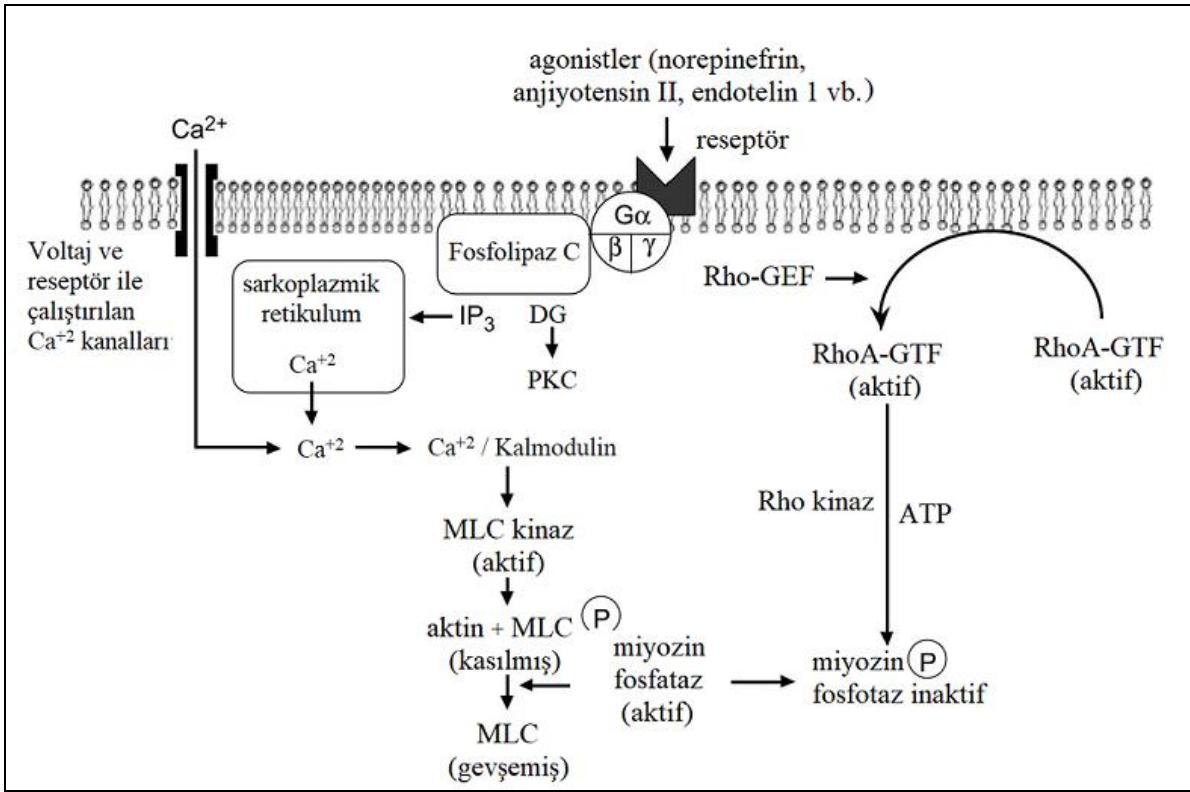
Yuansheng (2017)'den modifiye edilmiştir.

2.3. Vasküler Düz Kas Hücrelerinde Kasılma ve Gevşeme

2.3.1. Kasılma Mekanizması

Çeşitli agonistler (nörotransmitterler, hormonlar, vb.) düz kastaki kasılmayı etkinleştirmek için spesifik reseptöre bağlanır. Bu bağlanmanın ardından bir G proteini ile fosfolipaz C aktivitesi artmaktadır. Fosfolipaz C, membran lipit fosfatidilinositol 4,5-bisfosfattan iki güçlü ikinci haberci üretir [diasilgliserol (DG) ve inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3)]. IP3, sarkoplazmik retikulumdaki spesifik reseptörlere bağlanır ve kalsiyum

salınmasına neden olur. Ca^{+2} ile birlikte DG, spesifik hedef proteinleri fosforile eden PKC'yi aktive eder (Şekil 5). Düz kasların çoğunda, PKC Ca^{+2} kanallarının fosforilasyonu veya çapraz köprü döngüsünü düzenleyen diğer proteinler gibi kasılmayı teşvik edici etkilere sahiptir. Aktivatör Ca^{+2} kalmoduline bağlanır ve MLC kinaz aktivasyonuna yol açar. Bu kinaz, miyozin hafif zincirini fosforile eder ve aktin ile birlikte çapraz köprü döngüsü meydana gelir. Düz kas hücrelerinin kışalmasına neden olur. Bununla birlikte, hücre içindeki Ca^{+2} konsantrasyonundaki yükselme geçicidir ve kasılma miyozin fosfataz aktivitesinin Rho kinaz tarafından inhibe edilmesine kadar sürer. Bu mekanizma fosfolipaz C'nin aktive edildiği zaman başlatılır. RhoA'nın G protein-bağlı reseptör tarafından aktivasyon mekanizması kesin değildir. Muhtemelen bir guanin nükleotid değişim faktörü (RhoGEF) ve RhoA'nın membran zarına transferini içerir. Aktivasyon üzerine RhoA, Rho kinaz aktivitesini artırarak miyozin fosfatazın inhibisyonuna yol açar (Webb, 2003).

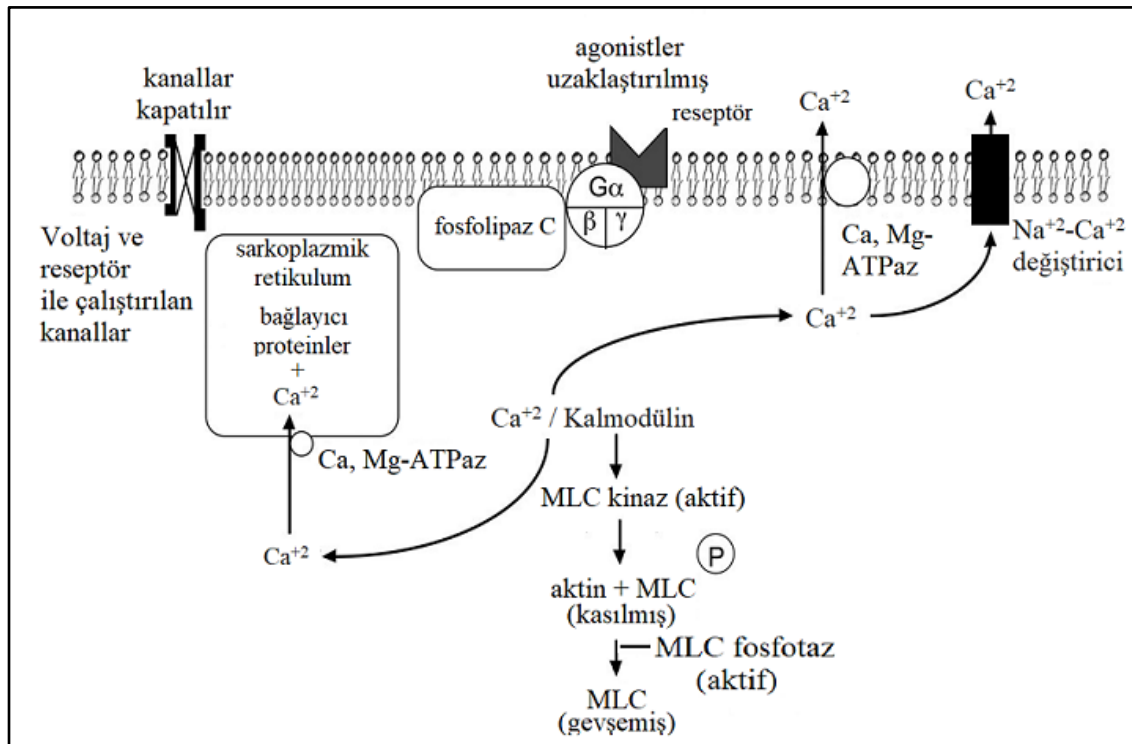


Şekil 5. Düz kasta kasılma mekanizması.

Webb (2003)'ten modifiye edilmiştir.

2.3.2. Gevşeme Mekanizması

Ca^{+2} aktivatörünün hücre içi konsantrasyonundaki bir azalma, düz kas hücresinin gevşemesini sağlar (Şekil 6). Sitolizik Ca^{+2} 'un uzaklaştırılmasında sarkoplazmik retikulum ve membran zarını içeren çeşitli mekanizmalar devreye girer. Sarkoplazmik retikulum içine Ca^{+2} alımı ATP hidrolizine bağlıdır. Sarkoplazmik retiküler Ca, Mg-ATPaz fosforile edildiğinde iki Ca^{+2} iyonu bağlar ve luminal kısma aktarır. Mg^{+2} , enzimin aktivitesi için gereklidir ve reaksiyona aracılık etmek için ATPaz'ın katalitik bölgesine bağlanır. Sarkoplazmik retiküler Ca^{+2} bağlayıcı proteinler ayrıca hücre içi Ca^{+2} seviyelerinin azalmasına da katkıda bulunur. Hücre plazma membranı ayrıca hücrede aktivatör Ca^{+2} konsantrasyonunu azaltmak için ek bir mekanizma sağlayan Ca^{+2} , Mg-ATPaz'ları da içerir. Bu enzim kalmodulin tarafından bağlanabilen ve plazma membranı Ca^{+2} pompasının uyarılmasına neden olabilen otomatik inhibitör bir alana sahiptir ve bu yönüyle sarkoplazmik retiküler proteinden farklıdır. Ayrıca $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$ değiştiricileri plazma membranında bulunur ve hücre içi Ca^{+2} 'nin azaltılmasına yardımcı olur (Webb, 2003).



Şekil 6. Düz kasta gevşeme mekanizması.

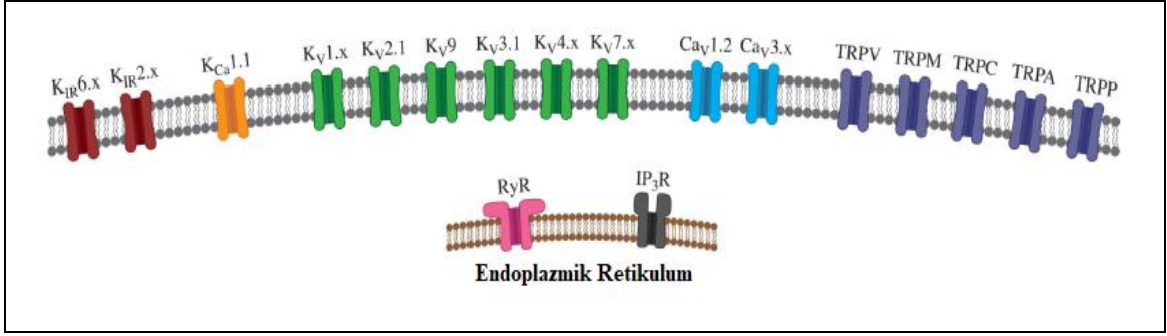
Webb (2003)'ten modifiye edilmiştir.

2.4.Vasküler Düz Kasın Elektriksel ve Mekanik Özellikleri

2.4.1. Elektriksel Özellikler

Vasküler düz kasta kasılma için gerekli olan sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonundaki değişiklikler için aksiyon potansiyelleri vazgeçilmez değildir, çünkü hücre içi Ca^{+2} seviyeleri sadece voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının depolarizasyona bağlı aktivasyonla değil aynı zamanda fosfolipaz C'nin reseptör aracılı aktivasyonu ile de gerçekleşebilir (Thorneloe ve Nelson, 2005). Yüksek bir sitozolik Cl^- konsantrasyonu nedeniyle VDH istirahat membran potansiyeli, düz kas hücresi olmayanlara kıyasla K^+ denge potansiyelinden daha pozitifdir (Chipperfield ve Harper, 2000). Aksiyon potansiyeli oluşturmak için Na^+ girişi önemli değildir. Depolarizasyona Cl^- kanallarının ve geçici reseptör potansiyeli kanallarının (TRP) aktivitesi aracılık eder. K^+ kanalları uyarıya negatif geri bildirim sağlayan hiperpolarize iyon kanalları gibi görev görür. Farklı tiplerdeki düz kasların işlevleriyle uyumlu olarak dalgalanma göstermesine karşın bazal membran dinlenme potansiyeli -60 ila -30 mV arasında bir değere sahiptir (Thorneloe ve Nelson, 2005).

Direnç arteri ve arteriyolar düz kas hücreleri; K^+ kanalları dahil, iki veya daha fazla voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları, dört veya daha fazla Ca^{+2} kanal sınıfı, iki veya daha fazla hücre içi salma kanalı, TRP ailesinden beş sınıfın çoklu üyeleri ve epiteliyal asit duyarlı kanalın üyelerini eksprese ederler (Şekil 7) (Tykocki ve ark, 2017). Vasküler düz kas hücrelerinin eksprese ettikleri K^+ kanalları kasılmanın ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan en az beş K^+ kanal sınıfının çoklu izoformundan oluşur. Bu kanalları şöyle sıralamak mümkündür: büyük iletken Ca^{+2} -aktif K^+ (BKCa) kanalları, orta iletken Ca^{+2} -aktif K^+ (KCa3.1) kanalları, çoklu voltaj kapılı K^+ (KV) kanalları, ATP'ye duyarlı K^+ (KATP) kanalları, iç doğrultucu K^+ (KIR) kanalları ve iki gözenekli K^+ (K2P) kanal ailesinin üyeleri (Jackson, 2017).



Şekil 7. Vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilen başlıca iyon kanalları.

Tykocki ve ark (2017)'den modifiye edilmiştir.

2.4.2. Mekanik Özellikler

2.4.2.1. Uzunluk gerim ilişkisi

Düz kasta, yapısal olarak tanımlanabilir bir sarkomer olmayışı ve uzunluk-kuvvet ilişkisinde geniş bir plato olması, optimal kas hücresi uzunluğu (L_o) tanımını da göreceli bir kavram haline getirir. Dahası, izometrik kuvvetin düz kastaki uzunluğa olan bağımlılığı, bir preparattan diğerine ve hatta aynı kas içerisinde farklı zamanlardaki ölçümlerde bile büyük farklılık göstermesine neden olur (Bai ve ark, 2004). Çizgili kasların aksine, düz kasın aktif uzunluk-gerim eğrileri daha uzun bir çalışma ve daha geniş optimum uzunluk aralığı sergiler ve uzunluk-gerim eğrisindeki kaymalar çok kısa sürede adapte olabilir (Pratusevich ve ark, 1995; Seow, 2000; Tuna ve ark, 2012).

Daha önemlisi, bu hızlı uzunluk adaptasyonunun düz kasın normal fizyolojik fonksiyonunun bir parçası olduğu anlaşılmakta ve düz kastaki uzunluk kuvveti ilişkisinin değişkenliği klasik uzunluk kuvveti ilişkisi tanımını düz kas için geçersiz bir tanımlamaya dönüştürmektedir (Bai ve ark, 2004).

2.4.2.2. Güç hız ilişkisi

Bir kas için kuvvet-hız ilişkisi deneysel olarak belirlenebilir. Kas ilk olarak en uygun uzunlukta izometrik olarak uyarılır. Kasılmanın fraksiyonu olan maksimal kuvvet değerinde yükselme evresi sırasında kas hızlı bir şekilde sıkıştırılır ve izotonik olarak kısaltılmasına izin verilir. Bir kasın izotonik kısalma hızı, çapraz köprü döngü hızlarını yansıtır. Vasküler düz kasın kısalma hızı, esas olarak miyozin izoformlarındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Çizgili kasta miyozin ve aktinlerin sayısı sabit ve dolayısıyla sarkomer sabit bir uzunluğa sahiptir. Vasküler düz kas hücrelerinde ise kasılma sırasında ince ve kalın filament kitlesi eklenebilir. Seri olarak hareket eden filament sayısının iki katına çıkarılması, gücünde katlanmasını sağlayacaktır (Yuansheng, 2017).

2.5. Vasküler Düz Kas Kontraksiyonunun Endotel Aracılı Düzenlenmesi

Endotel, vazodilatör maddeleri serbest bırakarak damar düz kasının gevşemesini uyarabilir. En iyi tanımlanmış endotel türevli gevşetici faktör (EDRF) nitrik oksittir (Vanhoutte ve ark, 2017). Endotel ayrıca vasodilatör prostaglandinler [esas olarak prostaglandin I₂ (PGI₂)], endotel kaynaklı hiperpolarize faktörler (EDHF) olarak adlandırılan birkaç damar genişletici maddenin sentezlenmesi ve salınması yoluyla da vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynar (Shimokawa, 2014). Hidrojen peroksit (H₂O₂), karbon monoksit (CO), hidrojen sülfid (H₂S), epoksieikozatrienoik asitler (EET) gibi sitokrom P450 ürünleri ve potansiyel olarak sülfür dioksit (SO₂) ve C tipi natriüretik peptid (CNP) gibi vazodilatör peptitlerin yanı sıra, endotel hücresi kalsiyum ile aktive edilen K⁺ kanallarının açılmasından kaynaklanan hücre dışı K⁺ 'daki küçük artışlar (Triggle ve ark, 2012) ve ayrıca endotelin 1 (ET1) ve trombaksan sentetaz, EDRF listesine eklenebilir (Barton, 2011).

Endotel kaynaklı hiperpolarizasyon faktörü, kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarını açarak damar gevşemesine neden olur ve daha sonra VDH membranını hiperpolarize eder (Feletou ve Vanhoutte, 2007). Vasküler duvarda, gap junctionlar düz kas hücrelerini diğer düz kas hücrelerine, endotel hücrelerini diğer endotel hücreleriyle ve endotel hücrelerini (birçok kan damarında) düz kas hücrelerine bağlar (Sandow ve Hill, 2000). Endotel ve düz kas hücreleri bu miyo-endotelial boşluklar yoluyla fiziksel olarak iletişim

kurabilir ve elektriksel olarak depolarizasyon ve hiperpolarizasyon çift yönlü olarak bir hücre tipinden diğerine aktarılabilir (Beny ve Pacicca, 1994).

2.6. Diyabet Komplikasyonları

Diyabeti, hastaların her zaman komplikasyon riski altında oldukları bir hastalık olarak tanımlamak mümkündür. Komplikasyonlar; makrovasküler (koroner kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve strok), mikrovasküler (nöropati, retinopati ve nefropati) ve hem mikro hem de makrovasküler (diyabetik ayak) olarak ayrılabilir. Yaşlı kişilerdeki mortalite ve morbiditenin daha çok makrovasküler dejenerasyon ile ilişkili olduğu görülmektedir (Wallace, 2004). Diyabetin genel komplikasyonlarını Tablo 1'deki gibi özetleyebiliriz.

Tablo 1. Diyabetin komplikasyonları.

| Akut komplikasyonlar (Metabolik) | Kronik komplikasyonlar (Sistemik) |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyon(lar)• Diyabetik ketoasidozis• Hiperglisemik, hiperozmolar non-ketojenik koma• Polidipsi, poliüri, yorgunluk, bulanık görme | <ul style="list-style-type: none">• Körlük, retinopati• Nöropati• Aterosklerozis• Periferik vasküler hastalıklar• Enfeksiyon, amputasyon• Serebrovasküler hastalıklar |
| Makrovasküler komplikasyonlar | Mikrovasküler komplikasyonlar |
| <ul style="list-style-type: none">• İnme• Kalp rahatsızlıkları ve hipertansiyon• Periferik vasküler hastalıklar• Ayak problemleri | <ul style="list-style-type: none">• Retinopati ve katarakt• Renal hastalıklar• Nöropati• Ayak problemleri |

Steppel ve Horton (2006)'dan modifiye edilmiştir.

Hiperglisemi, ileriye dönük çoklu mekanizmalarla vasküler komplikasyonları arttırabilir (Tablo 2). Artan glikoz konsantrasyonları, endotel hücrelerinde, vasküler düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda çoklu pro-inflamatuar ve pro-arterosklerotik hedef genlerin düzenlenmesinde kilit bir aracı olan nükleer faktör-kappa B1 'i aktive edebilir. Yükselmiş

glikoz, proteinlerin glikasyonunu artırabilir, AGE'nin proteinlere çapraz bağlanmasını ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırabilir. Ayrıca hipergliseminin kendisi de oksidatif stresi artırarak, arterosklerozda itici bir güç oluşturabilir (Orasanu ve Plutzky, 2009).

Tablo 2. Diyabetik makrovasküler hastalıklarda yer alan mekanizma örnekleri.

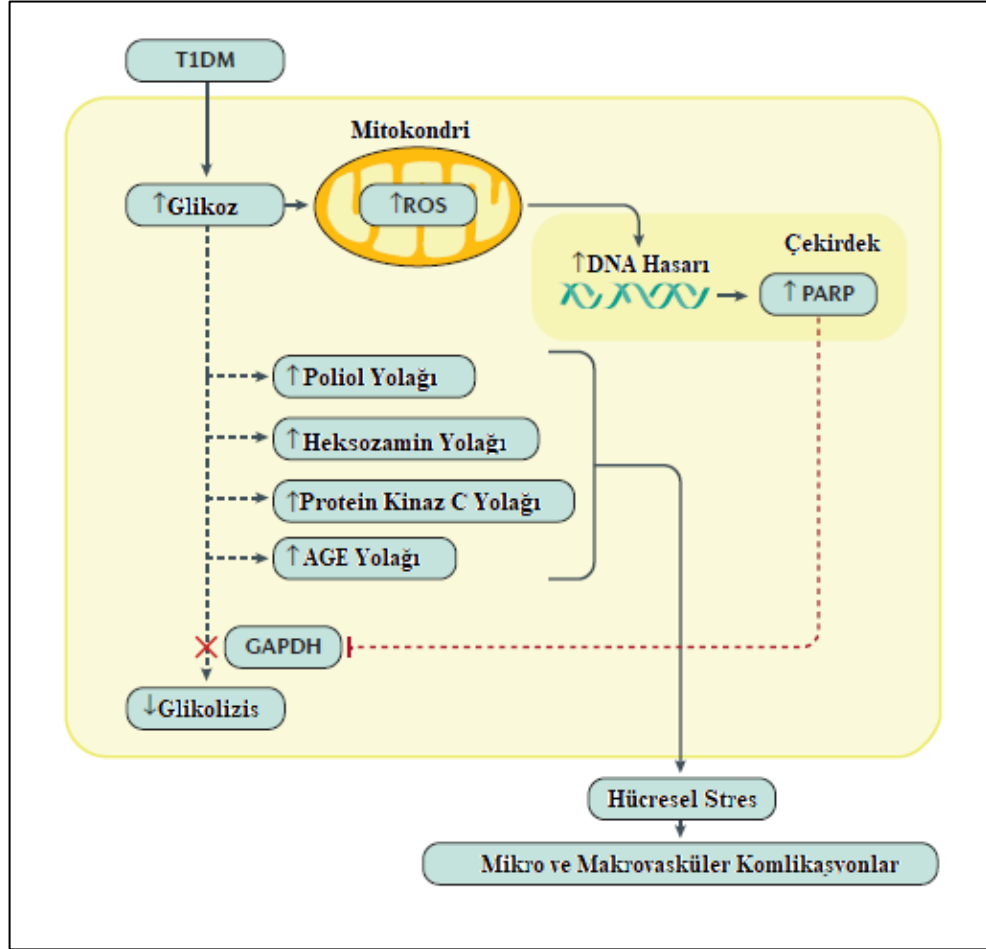
| Hedefler | Mekanizmalar |
|-----------------------------------|--|
| Endotel | NF-κB aktivasyonu |
| | Azalan NO üretimi |
| | Artan reaktif oksijen türleri |
| | Artan zararlı metabolitler (peroksinitrit, nitrotirosin) |
| | Artan lipit peroksidasyon ürünleri |
| Endotel bağımlı gevşeme bozukluğu | |
| Monosit kaynaklı makrofajlar | Artan IL1, IL6, CD36, MCP-1 |
| | PKC indüksiyonu |
| Vasküler düz kas hücreleri | Artan proliferasyon |
| | İntima katmanına artan göç |
| | Değişmiş matriks bileşenleri (kondroitin, dermatan sülfat proteoglikanlar) |
| | Artan matriks bozulması (elastin) |
| | Artan enzimatik olmayan kollajen glikasyonu |

IL: İnterlöykin, MCP: Monosit kemoatraktan protein, NF-κB: Nükleer faktör-kappa B.

Orasanu ve Plutzky (2009)'dan modifiye edilmiştir.

2.6.1. Diyabetin Vasküler Komplikeşyonları

Hipergliseminin neden olduğu hücre hasarına ilişkin mekanizmalara yönelik dört hipotez öne sürülmektedir (Şekil 8). Bunlar: poliyol yolak akım artışı, AGE artışı, PKC izoformları aktivasyonu ve heksozamin yolak akım artışı olarak sıralanabilir (Brownlee, 2001).



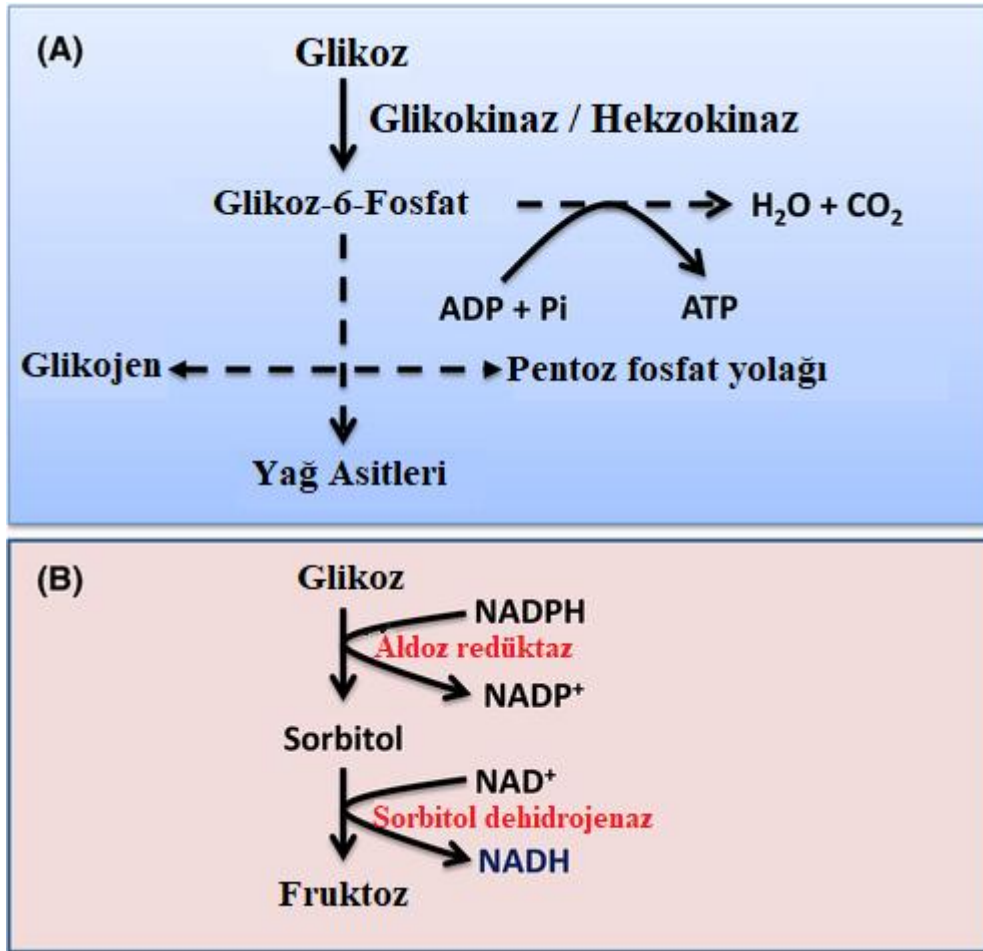
Şekil 8. Hipergliseminin neden olduğu hücre hasarının mekanizmaları.

Katsarou ve ark (2017)'den modifiye edilmiştir.

2.6.1.1. Poliyol yolak akım artışı

Normal fizyolojik koşullarda glikoz, glikoliz ve Krebs döngüsü ile enerji (ATP) üretimi için kullanılır. Glikoz ayrıca NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) ve riboz oluşturulan pentoz fosfat yoluna yönlendirilebilir. Fazla glikoz glikojen veya yağ asitleri

olarak depolanabilir (Yan, 2018). Öglisemik koşullarda, toplam vücut glikoz alımının yaklaşık %80-90'ı perifer dokularda gerçekleşmektedir (DeFronzo ve ark, 1985). Glikolitik yol ile vücut glikozunun yaklaşık %80-90'ını parçalarken, pentoz fosfat yolu kalan % 10-20'yi tüketir (Wamelink ve ark, 2008). Poliyol yolağı iki enzim tarafından katalize edilen reaksiyondan oluşur. İlk reaksiyon, aldoz redüktaz (AR) ile katalize edilen glikozun sorbitole indirgenmesidir. Bu reaksiyon, bu yoldaki hız sınırlayıcı reaksiyondur ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfatı (NADPH) NADP^+ ye dönüştürür (Yabe-Nishimura, C 1998). İkinci reaksiyon sorbitolu fruktoza dönüştürür ve sorbitol dehidrojenaz ile katalize edilir ve NAD^+ nikotinamid adenin dinükleotide (NADH) dönüşür. NADH üretimi, NADPH tüketiminden kaynaklanmaktadır (Şekil 9).



Şekil 9. Normal (A) ve hiperglisemik (B) koşullarda glikoz yolakları.

Yan (2018)'den modifiye edilmiştir.

Hipergliseminin neden olduğu poliyol yolağındaki artışın potansiyel zararlı etkilerini açıklamak için bir takım mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmaları, sorbitol ile indüklenen ozmotik stres, azalmış Na-K ATPaz aktivitesi, sitozolik NADH/NAD⁺ oranında artış ve sitozolik NADPH miktarındaki azalma olarak sıralayabiliriz Sorbitol hücre membranlarından kolaylıkla diffüze olamaz bu nedenle de vasküler hücrelere zarar verir (Brownlee, 2001). PKC aktivasyonu sitozolik fosfolipaz A2 aktivitesini artırır ve bu artış Na-K ATPaz inhibitörü iki madde (Araşidonat ve prostaglandin E2) salınımını artırır (Xia ve ark, 1995). Kan glikozunun yaklaşık 1/3'ü diyabetteki poliyol yolağından geçebilmektedir (Gonzalez ve ark, 1984). Bu yolağın diyabette NADH/NAD⁺ redoks dengesizliğine katkıda bulunan ana yol olduğu düşünülmüştür (Jain ve ark, 1998; Jain ve ark, 1999).

2.6.1.2. İleri glikasyon son ürünleri oluşumu artışı

Serbest amino grupları ve indirgenebilir şekerlerin karbonil grupları veya diğer karbonil bileşikleri arasındaki enzimatik olmayan Maillard reaksiyon olarak bilinir (Helou ve ark, 2014). Bu reaksiyon üç ana aşamaya ayrılır: İlk aşamada, glikoz (veya fruktoz, pentozlar, galaktoz, mannoz, ksilüloz gibi diğer indirgenebilir şekerler) dengesiz bir bileşik oluşturmak üzere biyolojik aminlerin serbest bir amino grubu ile reaksiyona girer (daha stabil bir ürün için yeniden düzenlenmiş Schiff bazı Amadori ürünü olarak tanımlanır). Amadori ürünü bir ara aşamada dehidratasyon, oksidasyon ve diğer kimyasal reaksiyonlar yoluyla glikoksal ve deoksiglukozonlar gibi çeşitli reaktif dikarbonil bileşiklerine parçalanır. Glikasyonun geç safhasında oksidasyon, dehidrasyon ve siklizasyon reaksiyonları yoluyla geri dönüşümsüz bileşikler (AGE) oluşur (Monnier ve ark, 1996).

Hücre içi AGE prekürsörlerinin üretimi, hedef hücrelere üç genel mekanizma ile zarar verir: 1) hücre içi proteinleri modifiye ederek fonksiyonlarını değiştirmek, 2) modifiye hücre dışı matriks bileşenleri, diğer matriks bileşenleri ve hücre üzerindeki matriks protein reseptörleri (integrinler) ile anormal şekilde etkileşime girmek, 3) modifiye plazma proteinleri, endotel hücreleri, mezengiyal hücreler ve makrofajlar üzerindeki AGE reseptörlerine bağlanıp, reseptör aracılı reaktif oksijen türlerinin üretimini indüklemek. Bu bağlanma, pleiotropik transkripsiyon faktörü NF-kB'yi aktive ederek gen ekspresyonunda patolojik değişikliklere neden olur (Brownlee, 2001).

2.6.1.3. Protein kinaz C izoformları aktivasyonu

Protein kinaz C, serin/treonin kinaz ailesi ile ilişkili bir çoklu gen ailesidir. Çok sayıda sinyal iletim yolağının, geniş bir G protein-bağlı reseptör ve diğer büyüme faktör bağımlı hücrel cevapların kavşak noktalarında bulunurlar. PKC ailesinin en az 11 izoformu bulunmaktadır ve DAG tarafından aktive edilmektedirler. Hücre içi hiperglisemi *in vitro* ortamdaki mikrovasküler hücrelerde ve diyabetik hayvanların retina ve böbrek glomerullarında DAG miktarını artırmaktadır. Ayrıca, reaktif oksijen türlerini artırarak, hem AGE reseptörlerinin ligasyonu yoluyla hem de poliyol yolunun artan aktivitesi ile dolaylı olarak PKC izoformlarını aktive edebilmektedir. PKC nitrik oksit üretimini baskılayarak ve/veya ET1'i artırmak yoluyla etkilerini oluşturmaktadır (Brownlee, 2001).

2.6.1.4. Hekzozamin yolak akım artışı

Hekzozamin yolağı toplam glikoz metabolizmasında %3'lük bölümü oluşturmaktadır, glikozilasyon ve glikolipitlerin, proteoglikanların ve glikozilfosfatidilinozitol tarafından modifiye edilen posttranslasyonel protein metabolizmasında yer almaktadır (Buse, 2006). Hekzozamin yolağının hiperglisemi ile aktive edilmesi, diyabetik komplikasyonların patogeneze katkıda bulunan gen ekspresyonu ve protein fonksiyonlarında birçok değişikliğe neden olabilmektedir (Brownlee, 2001).

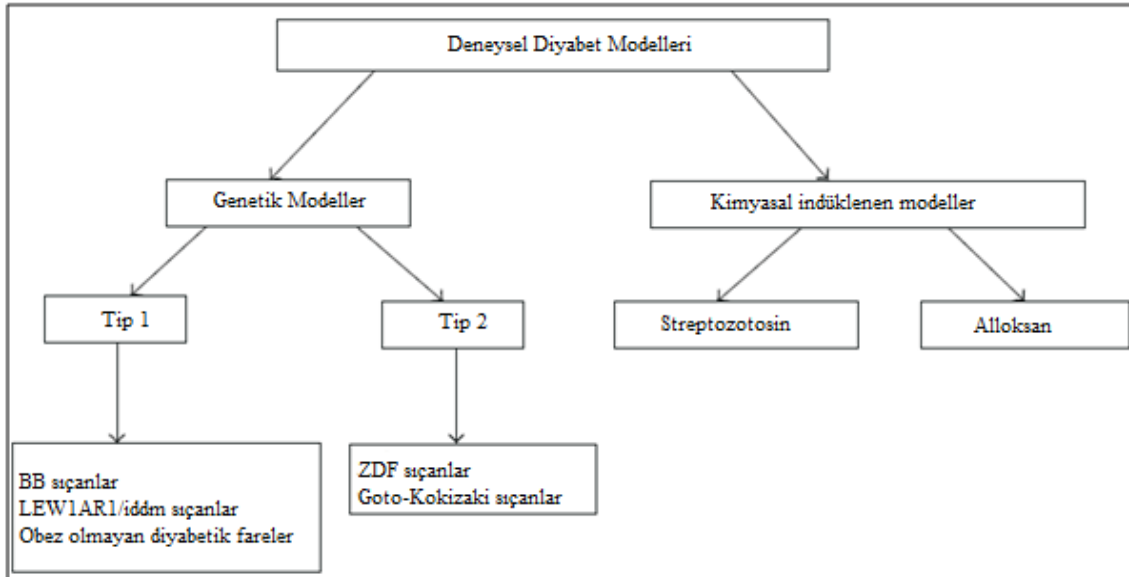
2.7. Deneysel Diyabet Modelleri

Dünya çapındaki nüfusun üçte birinden fazlasının aşırı kilolu veya obez olması tip 2 diabetes mellitus gelişme riskini artırmaktadır. Bu salgını azaltmak için, daha güvenli ve daha güçlü terapötikler acilen gerekmektedir ve yeni terapötik maddeleri keşfetmek, doğrulamak ve optimize etmek için hayvan modellerinin kullanılmaya devam edilmesini gerektirmektedir (Şekil 10), (Kleinert ve ark, 2018). Kimyasal olarak indüklenen tip 1 diyabetli modellerde, endojen beta hücrelerinin yüksek bir yüzdesi tahrip olur ve bu nedenle, hiperglisemiye ve kilo kaybına yol açan az miktarda endojen insülin üretimi vardır. Kimyasal olarak uyarılmış diyabet, kemirgenlerde sadece basit ve nispeten ucuz bir diyabet modeli sağlamakla kalmaz,

aynı zamanda diğer yüksek omurgalı hayvanlarda da kullanılabilir (Dufrane ve ark, 2006). Alloksan, streptozotosin, vacor, ditizon, 8-hidroksikuinolon deney hayvanlarında diyabet yaptığı bilinen toksik ajanlardır (Rees ve Alcolado, 2005).

Alloksan ve streptozotosin, hayvanlarda deneysel diyabet oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Her iki diyabetojenik ajanın sitotoksik etkisine reaktif oksijen türleri aracılık eder. Alloksan ve indirgenmiş formu olan dialürik asit, süperoksit radikallerinin oluşumu ile bir redoks döngüsü oluşturur. Bu radikaller, hidrojen peroksit ile dismutasyona uğrarlar. Daha sonra Fenton reaksiyonu ile yüksek oranda reaktif hidroksil radikalleri oluşur. Reaktif oksijen türleri ile sitozolik kalsiyum konsantrasyonundaki büyük artış β hücrelerinin hızlı bir şekilde tahrip olmasına neden olur.

Streptozotosin, β hücresine bir glikoz taşıyıcı (GLUT2) yoluyla girer ve DNA'nın alkilasyonuna neden olur. DNA hasarı poli ADP-ribozilasyonun aktivasyonunu tetikler. Poli ADP-ribozilasyon, hücrel NAD^+ ve ATP'nin tükenmesine yol açar. Streptozotosin uygulamasından sonra artmış ATP fosforilasyonu, ksantin oksidaz için bir sübstrat sağlar, bu da süperoksit radikallerinin oluşmasına neden olur. Sonuç olarak, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri de üretilir. Ayrıca, streptozotosin, akonitaz aktivitesini önleyen ve DNA hasarına katılan toksik miktarlarda nitrik oksiti serbest bırakır. Streptozotosin etkisinin bir sonucu olarak, β hücreleri nekroz nedeniyle tahrip olur (Szkudelski, 2001).



Şekil 10. Deneysel diyabet modelleri.

Al-Awar ve ark (2016)'dan modifiye edilmiştir.

2.8. Egzersizin Etkileri

Dünya Sağlık Örgütü (2019) fiziksel aktiviteyi, enerji harcaması gerektiren ve iskelet kasları tarafından üretilen herhangi bir bedensel hareket olarak tanımlamaktadır. Devamında ise “...aktif olmanın popüler yolları, yürüyüş, bisiklet, spor ve rekreasyondur ve herhangi bir beceri düzeyinde ve eğlencede yapılabilir. Düzenli ve yeterli fiziksel aktivite: kas ve kardiyorespiratuvar zindeliği geliştirir, kemik ve fonksiyonel sağlığı iyileştirir, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, felç, diyabet, çeşitli kanser türleri (meme ve kolon kanseri dahil) ve depresyon riskini azaltır, kalça veya vertebra kırığı gibi düşme risklerini azaltır ve enerji dengesi ve kilo kontrolü için temeldir” ifadesiyle tanımlamayı genişletmektedir.

2.8.1. Genel Etkiler

Araştırmacılar insanlar için fiziksel aktiviteyi; aerobik, kas güçlendirme ve kemik güçlendirme olmak üzere üç ana temel üzerine oturtmaktadırlar (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2018). Bu tanımlamalara da şöyle devam etmektedirler:

Aerobik aktivite (dayanıklılık veya kardiy aktivitesi), vücudun büyük kaslarının bir süre için sürekli ritmik bir şekilde hareket etmesidir. Hızlı yürüyüş, koşma, bisiklete binme, ip atlama ve yüzme bunlara örnek olarak verilebilir. Aerobik aktivite, kişinin kalbinin daha hızlı atmasına neden olur ve normalden daha hızlı nefes alır.

Kas güçlendirme, direnç egzersizi ve ağırlık kaldırmayı içeren bir aktivitedir. Vücut kaslarının uygulanan bir kuvvete veya ağırlığa karşı çalışması veya dayanması esasına dayanır. Genellikle çeşitli kas gruplarını güçlendirmek için ağırlık kaldırılmasını içerir. Direnç için elastik bantlar veya vücudun kendi ağırlığı da kullanılabilir (örneğin bir ağaca tırmanma veya şınav çekme).

Kemik güçlendirme, bu tür bir aktivite (bazen ağırlık taşıma veya ağırlık yükleme aktivitesi olarak ta adlandırılır), vücut kemiklerinde kemik büyümesi ve dayanıklılığını artıran bir kuvvet oluşturma esasın dayanır. Bu kuvvet, genellikle zemin etkisiyle üretilir. Kemik kuvvetlendirici aktivite örnekleri arasında atlama krikoları, koşma, hızlı yürüme ve ağırlık kaldırma egzersizleri bulunur.

Bundan 30.000 yıl önce insanoğlu için tanımlanmış yaşam süresi 30 yıldır. Dünya nüfusu giderek daha uzun yaşamaktadır ve günümüzde ortalama yaş 75 olmuştur (WEB_1

2019). Artan yaşla birlikte yaşam kalitesini etkileyebilecek olumsuz etkiler ve kronik hastalıklar önem kazanmaktadır. Bu faktörlerin azaltılmasında fiziksel aktivite önemli bir yer tutmaktadır.

Kolon kanseri gelişme riski, bir dizi yaşam tarzı faktör ile azaltılabilir ve bunlardan en önemlisi fiziksel aktivitedir. Hem erkek hem de kadınlar arasında, yüksek düzeyde fiziksel aktivite, kolon kanseri riskini %30-40 azaltabilir. Aynı şekilde kadınlarda meme kanseri gelişme riski %20-30, erkeklerde prostat kanseri riski %70 oranında azalmaktadır (Lee, 2003).

2000 yılı verilerine göre erişkin dünya nüfusunun ortalama %25 kadarı hipertansiyon hastasıdır ve 2025 yılında bu sayının %60 artması beklenmektedir (Kearney ve ark, 2005). Düzenli aktivite gösteren ve kilo almayan kişilerin %26-28 daha düşük hipertansiyon riski, %42-52 daha düşük metabolik sendrom riski ve %26-30 daha düşük hiperkolesterolemi riski taşıdıkları ortaya çıkmıştır (Lee ve ark, 2012). Haftada 150-300 dk. egzersiz yapan bireylerde kardiyovasküler hastalık riski diğerlerine oranla %14-20 arasında azalmakta ve egzersiz ve risk azalması arasındaki korelasyon kadınlarda erkeklerden daha güçlü görünmektedir (Sattelmair ve ark, 2011).

Beyine kan akışının blokajı veya beyinde kanama ile karakterize bir hastalık olan inme, ölüm ve kalıcı sakatlığın önde gelen nedenlerinden biridir. Düzenli fiziksel aktivite obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon ve kolesterol üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle inme riskini azaltılabilmektedir. Hu ve ark (2000) haftada en az 1 saat boyunca hızlı bir şekilde (saatte en az 3 mil hızla) yürüyen kadınlarda, sedanterlere göre inme geçirme riskinin %30 azaldığını göstermiştir.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, egzersiz ve fiziksel aktivitenin, farklı zihinsel bozuklukların başlamasını önleyebileceğini veya geciktirebileceğini ve bu türden bozukluklarda tek veya yardımcı tedavi olarak kullanıldığında terapötik faydalara sahip olduğunu göstermiştir (Zschucke ve ark, 2013). Fiziksel aktivite daha fazla perfüzyon ve artan beyin ve hipokampus hacmi ve anti-inflamatuvar etkileri ile major depresif bozukluk, şizofreni Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklarda gliya aracılı yangıyı azaltmaktadır (Colcombe ve ark, 2006; Boraxbekk ve ark, 2016; Spielman ve ark, 2016).

Kas güçlendirici fiziksel aktivitenin, aerobik egzersizin aksine, yaşlılarda kas atrofisini, düşme riskini ve osteoporozu azalttığı gösterilmiştir. Kuvvet antrenmanı ayrıca obeziteyi önlemeye yardımcı olmakta, metabolik sendrom riskini azaltmakta, eklem hastalıklarında ağrı ve sakatlığı azaltıp, kemik yoğunluğunu arttırmaktadır (Bacchi ve ark, 2012; Cadore ve ark,

2014; Ciolac ve Rodrigues-da-Silva, 2016; Csapo ve Alegre, 2016; Garcia-Hermoso ve ark, 2018).

2.8.2. Diyabet Oluşumu ve Diyabet Komplikasyonlarındaki Etkileri

Aerobik egzersiz, mitokondriyal yoğunluğu, insülin duyarlılığını, oksidatif enzimleri, kan damarlarının uyumunu ve reaktivitesini, akciğer fonksiyonlarını ve kardiyak debiyi artırır (Garber ve ark, 2011). İlimli ve yüksek düzeylerdeki aerobik aktivite, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette kardiyovasküler ve genel mortalite risklerinde önemli düşüşler sağlamaktadır (Ratamess ve ark, 2009).

Tip 1 diyabette aerobik antrenman kardiy-respiratuar performansı arttırmakta, insülin direncini azaltmakta ve lipid seviyelerini ve endotel fonksiyonlarını iyileştirmektedir (Chimen ve ark, 2012). Tip 2 diyabetli bireylerde, düzenli egzersiz HbA1c'yi, trigliseritleri, kan basıncını ve insülin direncini azaltmaktadır (Snowling ve Hopkins, 2006). Alternatif olarak, yüksek yoğunluklu aralık egzersiz, tip 2 diyabetli erişkinlerde iskelet kası oksidatif kapasitesinin ve insülin duyarlılığının artışı sağlamakta ve glisemik kontrolünün hızlı bir şekilde düzeltilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca Tip 1 diyabette glisemik kontrolde bozulma olmadan düzelmeye yardımcı olmaktadır (Tonoli ve ark, 2012; Dube ve ark, 2013).

Tip 2 diyabetik sıçanlarda uzun süreli aerobik egzersiz, β -hücre proliferasyonu arttırmakta (Kiraly ve ark, 2007), kardiyovasküler otonomik fonksiyonların düzelmesine katkı sağlamaktadır (Nakos ve ark, 2018). Tip 1 diyabetin neden olduğu hiperglisemi hafifletmekte, lipid profilinin düzenlenmesinde ve işlevsel bağışıklıkta olumlu etkileri bulunmakta (Rocha ve ark, 2013) ve diyabetik polinöropatide profilaktik katkılar sağlamaktadır (Mona ve Allam, 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 09.10.2014 tarih ve 64583101/2014/142 sayılı kararı ile onaylandı. Çalışmada erişkin, ortalama 350 g ağırlığında 36 adet Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 12/12 aydınlık/karanlık siklusu, 22 ± 2 sıcaklık ve %50-70 nem koşullarına sahip deney odasında barındırıldı. Hayvanlar standart sıçan yemiyle beslendi ve yem ve su *ad libitum* verildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Grupları ve Deneme Dizayını

Deney gruplarını oluşturan sıçanlar 4 gruba ayrıldı:

- (D) : Diyabet olan grup (n=10),
- (DE) : Diyabet ve egzersiz grubu (n=10),
- (E) : Egzersiz grubu (n=8),
- (K) : Sedanter kontrol grubu (n=8),

3.2.2. Tip 1 Diyabet Oluşturulması

Tip 1 diyabet indüksiyonu için STZ (2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido D-glucopyranose - S0130 1G, Sigma Aldrich®) 50 mg/kg intra peritoneal olarak tek sefer uygulandı. STZ 0.1 M sitrat tamponu içerisinde (pH: 4.5) çözündürülmüş ve enjeksiyonu takiben 72 saat sonra kan glikoz düzeyleri 250 mg/dl üzerinde olanlar diyabetik kabul edilmiş

ve deneye alınmışlardır (Andrade ve ark, 2000). Enjeksiyon sonrasında hayvanlara su ve yem *ad libitum* olarak verilmeye devam edilmiştir.

3.2.3. Kan Glikoz Düzeylerinin Belirlenmesi

Hayvanlarda kan glikoz düzeyleri deney başlangıcı ve sonunda olmak üzere iki kez ölçüldü. Bu amaçla Bayer Contour Plus (Bayer®, Almanya) glikometre ve test stripleri kullanıldı. Ölçümler, kuyruk venasından lanset yardımıyla alınan kanlarda yapıldı.

3.2.4. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi

Hayvanlarda canlı ağırlık ölçümü çalışma başlangıcında ve sonraki süreçte haftalık olmak üzere toplam 5 kez hayvanlar tok iken yapıldı. Ölçümlerde 0.01 g hassasiyetli terazi (Mettler Toledo®, Precision BalanceME3002E/M) kullanıldı.

3.2.5. Egzersiz Protokolü

Sıçanlarda diyabet indüksiyonunu takiben sonraki 8. günde tüm egzersiz gruplarında aynı anda başlamak üzere 4 hafta boyunca haftada 5 gün ve günde 1 saat olmak üzere yüzdürme protokolü uygulandı. Bu yoğunluktaki egzersiz protokolü sıçanlarda ılımlı egzersiz olarak kabul edilmektedir (Kregel, 2006). Sıçanlar 70 cm çapında ve 90 cm yüksekliğindeki plastik kaplarda, derinliği 50 cm ve sıcaklığı $31\pm 1^{\circ}\text{C}$ olacak şekilde ayarlanmış su içerisinde bireysel olarak yüzdürüldü (Ünsal ve ark, 2017).

3.2.6. İzole Torasik Aort Dokularının Hazırlanması

Sıçanlar ketamin-ksilazin kombinasyonu ile (50 mg/kg ketamin-10mg/kg ksilazin Alfamine®, Alfazyne® EGE-VET, Türkiye) anestezi sağlandıktan sonra sırt üstü pozisyonda termal pet üzerine yatırıldı. Deri bölgesi aseptik olarak hazırlandıktan önce deri ensizyonu

ardından da üst orta hat medyan torakotomi yapıldı. Sonrasında organlar dikkatlice diseke edilerek torasik aortaları çevre dokulardan ayrılıp Ringer solüsyonu içine alındı. Diseke edilen torasik aortalar stereo mikroskop altında dikkatlice çevre dokularından temizlenerek yaklaşık 4 mm'lik halkalara ayrıldılar. Vasküler halkaların hazırlanmasını takiben kullanılacakları zamana kadar Krebs solüsyonu içerisinde buzdolabı ısısında tutuldular. İlk kullanılacak vasküler halkalar 37°C'de, %95O₂ + %5 CO₂ ile havalandırılan 20 ml'lik banyo haznesi içerisinde kancalar vasıtasıyla izometrik transdüserle bağlı olacak şekilde dengeye gelmeleri için bekletilmeye alındılar.

3.2.7. İzole Organ Banyosu Düzenegi

İzole organ banyosu düzenegi aşağıda belirtilen bölümlerden oluşmaktadır. %95O₂ ve %5CO₂'den oluşan gazı depolayan tüp sistemi ve basınç vanaları ve gazı düzeneğe taşıyan boru sistemi, içerisindeki distile su transferi ile ortam ısısının 37 °C olmasını sağlayan termosirkülatör (WBC3044, Commat, Türkiye) ve dört adet organ banyosu düzenegi (IOBS99, Commat, Türkiye), her bir banyo için izometrik transdüser (FDT05, Commat, Türkiye) bulunmaktadır. Kayıt ünitesi (Biopac MP 30 Ultimate System, ABD), bilgisayar ve yazılım programından (Biopac versiyon 3.7.2) oluşmaktadır.

3.2.8. Çalışmada Kullanılan Solüsyon ve Maddelerin Hazırlanması

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler potasyum klorür, asetilkolin, fenilefrin ve sodyum nitroprussid (SNP) distile su içerisinde çözündürüldü ve deney gününde taze olarak hazırlandı.

3.2.8.1. Krebs solüsyonu

Krebs çözeltisi içeriği itibariyle aort düz kas hücrelerinin kasılabilirlik özelliklerini optimal düzeyde *in vitro* olarak sürdürebilmelerine olanak sağlamaktadır. Çözeltinin pH'sı 7.4'e ayarlandı. Krebs solüsyonu içeriği aşağıdaki gibi oluşturuldu (Tablo 3).

Tablo 3. Krebs Bikarbonat Solüsyonu (pH 7,4, mM/l).

| | |
|---------------------------------|------|
| NaCl | 128 |
| KCl | 4,5 |
| CaCl ₂ | 2,5 |
| MgSO ₄ | 118 |
| KH ₂ PO ₄ | 1,18 |
| NaHCO ₃ | 125 |
| D-Glikoz | 5,55 |

3.2.9. Deney Protokolü

Dokuların ortama uyumu için her 15 dakikada bir yıkama yapıldı. Damarlara 1 g öngerim uygulanarak 60 dk. beklendi (Keegan ve ark, 1995; Turgut ve ark, 2008). Her deney protokolü sonrasında damarlar 30 dk. boyunca dinlenmeye alındı ve bu süreçte 15 dk. aralıklarla yıkama işlemi tekrarlandı.

3.2.9.1. Damar endotel bütünlüğünün test edilmesi

Bir saatlik dinlenme süresi sonunda deneye başlamadan önce damar bütünlüğünü test etmek için banyoya fenilefrin (10^{-5} mM) ilave edilerek damarların kontraksiyonu sağlandı. Submaksimal kasılma platoya ulaşıttıktan sonra asetilkolin (10^{-5} mM) ile şekillenecek gevşeme yanıtına göre endotel bütünlüğü değerlendirildi (Turgut ve ark, 2008). Daha sonra damar 30 dk. boyunca dinlenmeye alındı ve bu süreçte 15 dk. aralıklarla yıkama işlemi tekrarlandı.

3.2.9.2. Fenilefrin yanıtları

Deneyin başlangıcında damar düz kas kontraktilitesini ve fenilefrin yanıtını değerlendirmek için organ banyosuna KCl (80 mM) ilave edildi. 30 dk. dinlenme periyodu sonrasında fenilefrin (10^{-9} - 10^{-4} Mm konsantrasyonlarında) kümülatif olarak uygulandı ve yanıtlar kaydedildi (Turgut ve ark, 2008).

3.2.9.3. Asetilkolin yanıtları

Otuz dakikalık dinlenme dönemi ve yıkamalar sonrasında 10^{-5} mM fenilefrin ile ön gerime tabi tutulan damarlarda (10^{-9} - 10^{-4} Mm konsantrasyonlarda) kümülatif uygulanan asetilkolin ile endotel bağımlı gevşeme yanıtları değerlendirildi (Turgut ve ark, 2008).

3.2.9.4. Sodyum nitroprussid yanıtları

Dinlenme dönemi sonrasında 10^{-5} mM fenilefrin ile ön gerime tabi tutulan damarlarda daha sonra (10^{-9} - 10^{-4} Mm konsantrasyonlarda) kümülatif uygulanan sodyum nitroprussid ile düz kas bağımlı gevşeme yanıtları değerlendirildi (Turgut ve ark, 2008).

3.2.10. İstatistiksel Analizler

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Her değişken için aritmetik ortalama (\bar{X}) ve ortalamanın standart hatası ($S\bar{x}$) belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk testi ve varyans homojenitesi için Levene testi kullanıldı. Canlı ağırlık, kan glikoz düzeyleri ve aort yanıtlarında KCl yanıtları hariç tekrarlayan ölçümler varyans analizi ve KCl yanıtları için tek yön varyans analizi yapıldı. Girişimin önemli olduğu durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için posthoc Bonferoni ve Duncan testleri yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Kan Glikoz Düzeyleri

Streptozotosin induksiyonunu takiben 3. günde alınan kan örneklerinde yapılan ölçümler sonucu glikoz seviyesi 250 mg/dl üzeri olan sıçanlar diyabetik kabul edilerek çalışmaya alındı. Bu aşamada alınan örneklerde kan glikoz değerlerinin diyabet grupları ile diğer gruplar arasında (kontrol ve egzersiz) farklı olduğu ($p<0,001$) ve bu farkın deney sonunda da devam ettiği görüldü ($p<0,001$). Ayrıca diyabet gruplarında glikoz değerlerinin zamana bağlı olarak değişim gösterdiği ve yükselmeye devam ettiği ve bu farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,01$). Egzersizin diyabetik hayvanlarda kan glikoz düzeylerini düşürme eğilimi göstermesine karşın yetersiz kaldığı görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Sıçanlarda kan glikoz düzeyleri (mg/dl), ($\bar{X} \pm S\bar{x}$).

| Gruplar | Glikoz | |
|---------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Deney Başlangıcı | Deney Sonu |
| D | 428,29 \pm 39,49 ^{*a} | 558,14 \pm 19,85 ^{*b} |
| DE | 412,57 \pm 43,85 ^{*a} | 538,57 \pm 26,13 ^{*b} |
| E | 93,63 \pm 6,14 ^{#b} | 120,38 \pm 3,44 ^{#b} |
| K | 107,17 \pm 4,88 ^{#b} | 113,00 \pm 3,76 ^{#b} |

D: Diyabet, DE: Diyabet egzersiz, E: Egzersiz, K: Kontrol.

\bar{X} = Ortalama, $S\bar{x}$ = Ortalamanın standart hatası.

Aynı sütunda farklı sembol taşıyanlar birbiriyle anlamlıdır ($p<0,001$).

Aynı satırda farklı harf taşıyanlar birbiriyle anlamlıdır ($p<0,01$).

4.2. Canlı Ağırlık Değişimleri

Canlı ağırlıklar deney başlangıcında gruplar arasında normal dağılım göstermiştir. Diyabet indikasyonu canlı ağırlıklarda dört hafta boyunca zamana bağlı bir azalma oluşturmuş, fark kontrol ve egzersiz grubuna göre diyabet ve diyabet egzersiz grupları için onaylanmıştır ($p<0,001$). Egzersizin diyabete bağlı düşüşü engellemediği ve kontrol grubu ve egzersiz arasındaki farkında istatistiksel olarak onaylanmadığı görüldü (Tablo 5). Diyabet gruplarında başlangıç değerlerine göre canlı ağırlıkların azaldığı ve çıkış değerleri ile birinci hafta değerlerinin diğer üç hafta ile anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Egzersiz grubundaki artış için çıkış değeri diğer tüm haftalarla ve birinci hafta diğer üç hafta ile anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunun haftalar içerisindeki değişimleri onaylanmamıştır.

Tablo 5. Sıçanlarda canlı ağırlık değişimleri (g), ($\bar{X} \pm S\bar{x}$).

| Gruplar | D | DE | E | K | |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| 0 | 329,14 \pm 16,62 [*] | 343,86 \pm 13,31 [*] | 373,13 \pm 11,61 [*] | 343,17 \pm 13,31 | |
| Zaman (hafta) | 1 | 301,43 \pm 17,14 ^{a+} | 323,86 \pm 12,41 ^{a+} | 398,13 \pm 11,95 ^{b+} | 385,00 \pm 12,41 ^b |
| | 2 | 275,57 \pm 14,74 ^{a&} | 290,00 \pm 9,97 ^{a&} | 416,38 \pm 7,03 ^{b+&} | 393,67 \pm 9,97 ^b |
| | 3 | 284,43 \pm 15,45 ^{a+&} | 289,14 \pm 13,68 ^{a&} | 423,13 \pm 7,84 ^{b&} | 398,67 \pm 13,68 ^b |
| | 4 | 294,00 \pm 15,15 ^{a+&} | 287,29 \pm 14,15 ^{a&} | 432,88 \pm 9,01 ^{b&} | 405,33 \pm 14,15 ^b |

D: Diyabet, DE: Diyabet egzersiz, E: Egzersiz, K: Kontrol.

\bar{X} = Ortalama, $S\bar{x}$ = Ortalamanın standart hatası.

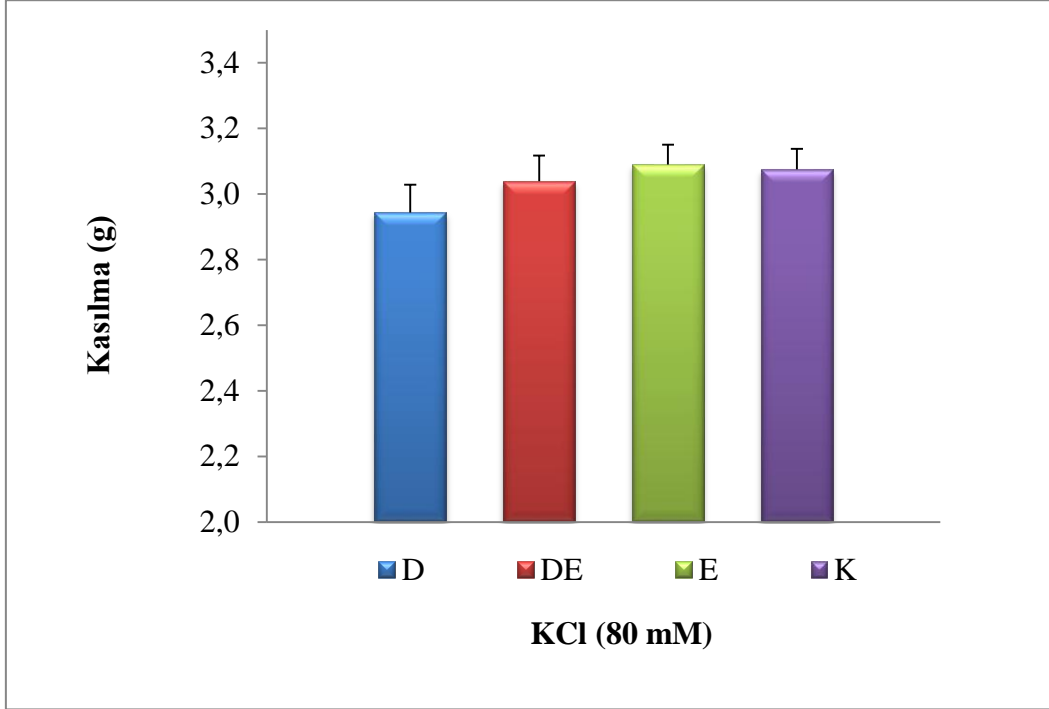
Aynı satırda farklı harf taşıyanlar birbiriyle anlamlıdır ($p<0,001$).

Aynı sütunda farklı sembol taşıyanlar birbiriyle anlamlıdır ($p<0,05$).

4.3. Damar Yanıtları

4.3.1. Potasyum Klorür Yanıtları

Deney başlangıcında tüm gruplarda 80 mM konsantrasyondaki KCl ile kasılma yanıtları alındı (Şekil 11). Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak onaylanmamışlardır ($p=0.918$).



Şekil 11. Potasyum klorür yanıtları.

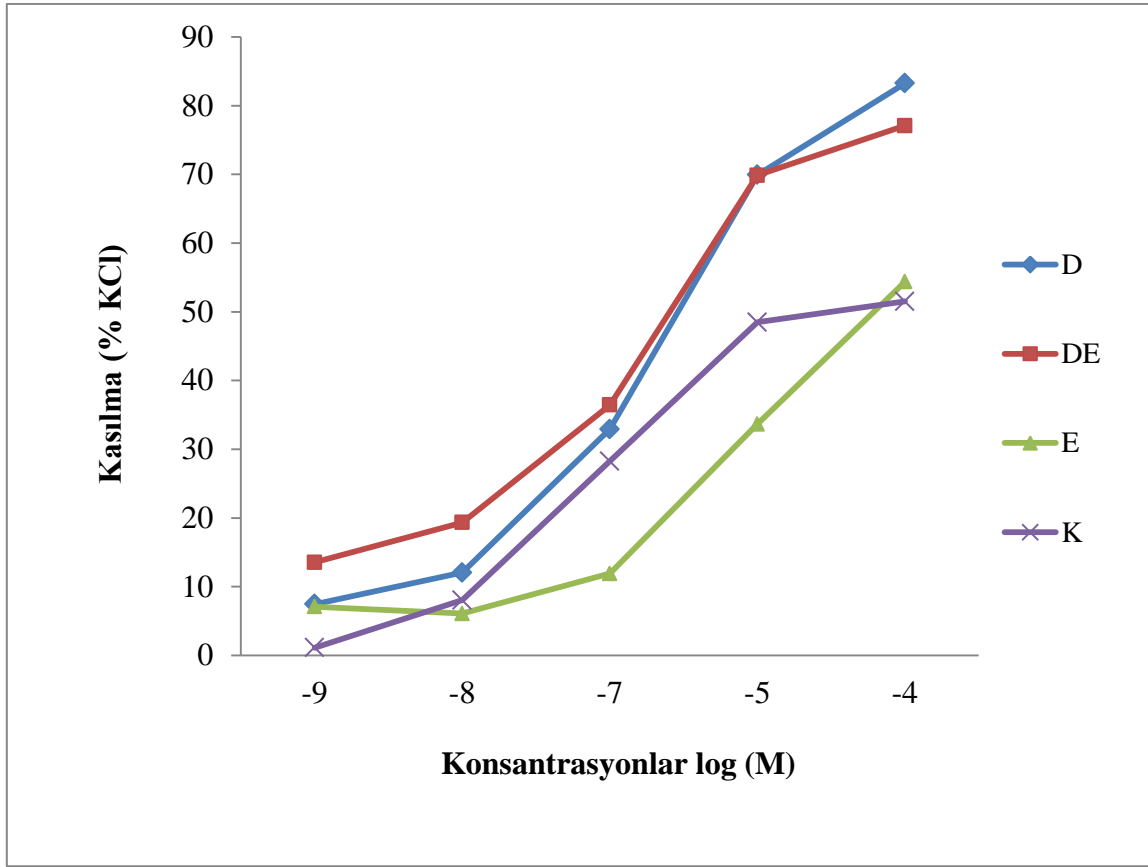
D: Diyabet, DE: Diyabet egzersiz, E: Egzersiz, K: Kontrol.

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak onaylanmamıştır (0,713).

4.3.2. Fenilefrin Yanıtları

Fenilefrin yanıtları her konsantrasyon için edilen gerim yanıtlarının KCl ile elde edilene oranlanmasıyla elde edildi. Sonuçlar % kasılma olarak verildi (Şekil 12). Gruplarda konsantrasyona ilişkin elde edilen kasılma yanıtlarının doz bağımlı olarak arttığı görülmektedir. En düşük cevapların egzersiz ve kontrol gruplarında olduğu, bu cevapları

diyabet egzersiz ve diyabet gruplarının takip ettiği izlenmiştir. Ancak değişimler istatistiksel olarak onaylanmamışlardır ($p=0,802$).



Şekil 12. Fenilefrin yanıtları.

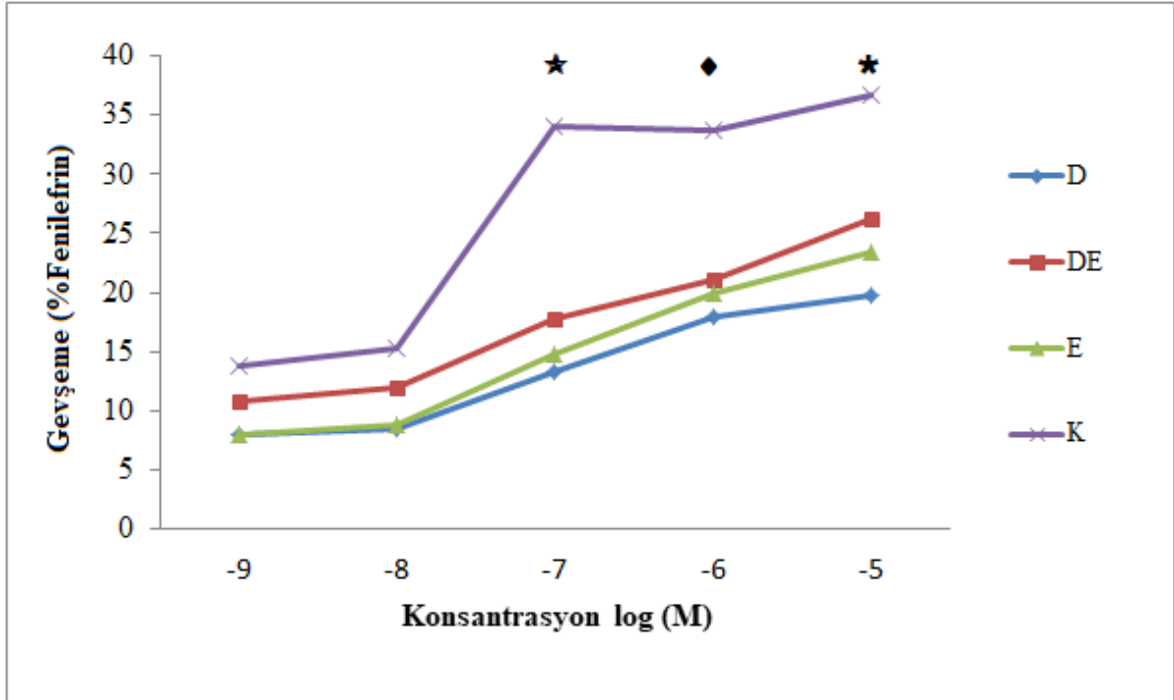
D: Diyabet, DE: Diyabet egzersiz, E: Egzersiz, K: Kontrol.

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak onaylanmamıştır (0,802).

4.3.3. Asetilkolin Yanıtları

Asetilkolin cevapları, her konsantrasyon için elde edilen cevaplarının submaksimal fenilefrin yanıtına göre oranlanmasından elde edilmiş ve % gevşeme olarak verilmiştir (Şekil 13). Asetilkolin için alınan gevşeme yanıtlarının zamana bağlı değişim gösterdiği ve daha iyi gevşediği görülmektedir. Diyabet grubu en az gevşeyen gruptur. Bu 10^{-7} - 10^{-5} mM konsantrasyonlarında kontrol grubuyla anlamlı bulunmuştur (Sırasıyla, $p=0,001$, $p=0,037$, $p=0,011$). Diyabet egzersiz grubu 10^{-7} mM konsantrasyonda kontrol grubuyla anlamlı bulunmuş ($p=0,043$) diğer tüm konsantrasyonlardaysa bu fark ortadan kalkmıştır. Tüm

kontrasyonlarda gevşeme yanıtları diyabet egzersiz grubunda egzersiz grubuna göre daha iyi olmuş ve bu fark 10^{-5} mM konsantrasyon için istatistiksel olarak da onaylanmıştır ($p<0,01$). Egzersiz grubunun kontrole göre gevşeme yanıtlarının daha kötü olduğu ve 10^{-5} mM konsantrasyonda anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,037$). Diyabet egzersiz grubu diyabet grubuna göre daha iyi bir gevşeme göstermiştir ve fark 10^{-5} mM konsantrasyon için istatistiksel olarak ta onaylanmıştır ($p=0,007$).



Şekil 13. Asetilkolin yanıtları.

D: Diyabet, DE: Diyabet egzersiz, E: Egzersiz, K: Kontrol.

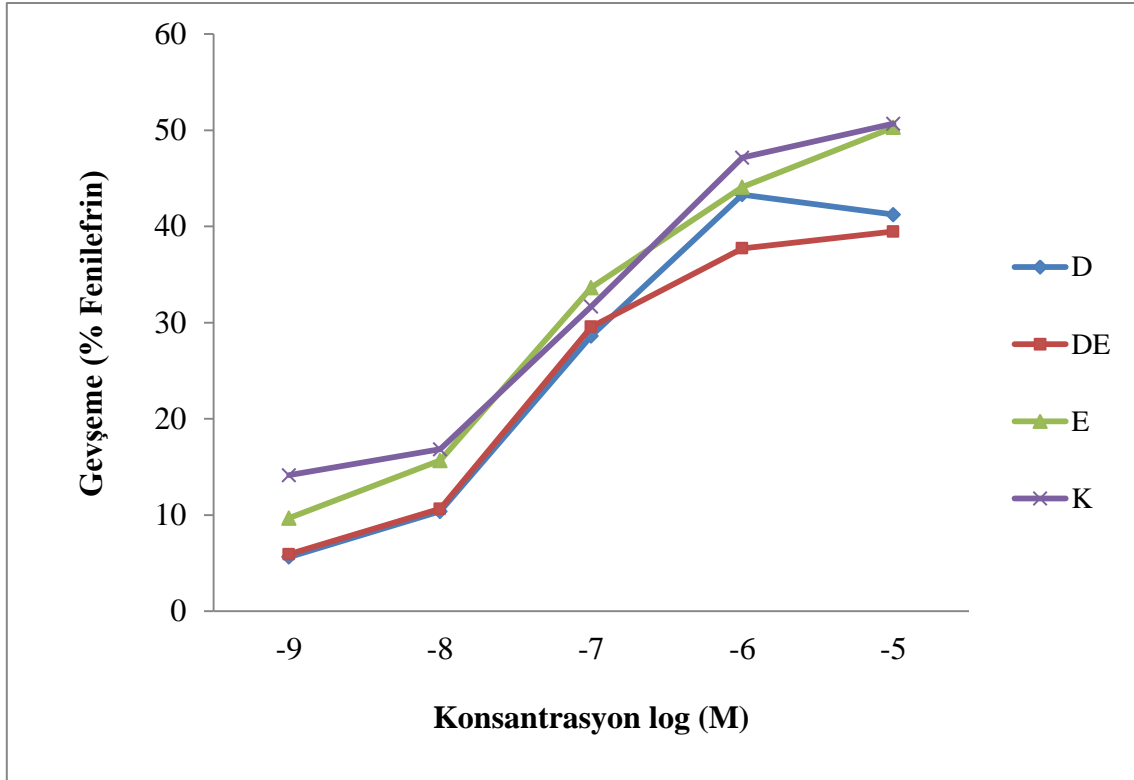
★: Diyabet, egzersiz ve diyabet egzersiz grupları kontrol grubuyla anlamlıdır (Sırasıyla, $p=0,037$, $p=0,006$, $p=0,043$).

◆: Diyabet grubu kontrol grubuyla anlamlıdır ($p=0,011$)

★: Diyabet grubu diyabet egzersiz, egzersiz ve kontrol gruplarıyla anlamlıdır (Sırasıyla $p=0,007$, $p=0,007$, $p=0,001$)

4.3.4. Sodyum Nitroprussid Yanıtları

Sodyum nitroprussid cevapları elde edilen cevaplarının submaksimal fenilefrin yanıtına göre oranlanmasından elde edilmiş ve % gevşeme olarak verilmiştir (Şekil 14). Gruplarda konsantrasyona ilişkin elde edilen gevşeme yanıtlarının doz bağımlı olarak azaldığı görülmektedir. En iyi gevşeme cevapları kontrol ve egzersiz grubunda olmuştur. Ancak gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak onaylanmamışlardır ($p=0,452$).



Şekil 14. Sodyum nitroprussid yanıtları.

D: Diyabet, DE: Diyabet egzersiz, E: Egzersiz, K: Kontrol.

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak onaylanmamıştır ($p=0,452$).

5. TARTIŞMA

5.1. Kan Glikoz Düzeylerindeki Değişimler

Kan glikoz değerlerinin diyabet indüksiyonu sonrasında başlayarak deney sonuna kadar yüksek olduğu, egzersizin diyabetik hayvanlarda kan glikoz düzeylerini düşürme eğilimi göstermesine karşın olumsuz etkileri ortadan kaldırmada yetersiz kaldığı görülmüştür. Diyabetik gruplardaki glikoz değerlerindeki yükselme eğiliminin anlamlı olduğu görülmektedir. Bu önceki çalışmalarla uyumlu bir sonuçtur (Torgan ve ark, 1993; Keegan ve ark, 1995; Rocha ve ark, 2013; Mona ve Allam, 2018; Nakos ve ark, 2018; Ali ve Woodman, 2019). Bu çalışmaya benzer şekilde daha önceki çalışmalarda egzersiz uygulanan sıçanlarda egzersiz periyodunu takiben hipergliseminin devam ettiği ve egzersizin bir değişim yaratmadığı gözlenmektedir (Mona ve Allam, 2018; Nakos ve ark, 2018). Obez Zucker sıçanlarında egzersizin insülin duyarlılığını artırdığı ve iskelet kasına glikoz alımını iyileştirdiği gösterilmiştir (Torgan ve ark, 1993).

Yapılan fiziksel aktivitenin türevi glisemik kontrolde önemli görülmektedir. Çalışmada egzersizin etkilerinin bu kadar belirgin olmayışında seçmiş olduğumuz egzersiz tipinin etkilerinin bulunması söz konusu olabilir. Zira tip 1 diyabetli kişilerde aerobik egzersiz sırasındaki glisemik değişkenliğin direnç egzersizi yapanlara kıyasla daha fazla olduğu söylenmektedir. Egzersiz sonrası glisemik düzey incelendiğinde aerobik egzersizin direnç egzersizine kıyasla daha hızlı bir hiperglisemiye neden olduğu gözlenmektedir. Tüm bu sonuçlar direnç egzersizin glikoz stabilitesi açısından aerobik egzersize kıyasla daha fazla yarar sağlayabileceğine işaret etmektedir (Yardley ve ark, 2013). Ancak insanlardaki çalışmalar spesifik olarak aerobik egzersizin kronik glisemik kontrol için uygun bir yöntem olduğunu vurgularken direnç egzersizleri aerobik ve direnç egzersizi kombinasyonlarının kronik glisemik kontrole önemli bir etkisinin olmadığını da söylemektedir (Tonoli ve ark, 2012).

5.2. Canlı Ağırlık Düzeylerindeki Değişimler

Diyabet oluşturulan sıçanlarda ilk haftadan başlayarak 4 hafta boyunca kontrole kıyasla %23-31 arasında, diyabet egzersiz grubunda ise %16-29 arasında değişen bir kilo kaybı meydana gelmiştir. Hayvanların hızlı bir şekilde kilo kaybettikleri görülmektedir. Gözleme dayalı bir sonuç olarak hayvanlarda polidipsi, polifaji ve poliüri şekillendiğini gözlemledik. Ancak buna ilişkin veriler alınmadığı için burada sunulmamıştır. Streptozotosin ile indüklenen diyabet modelleri daha önce de Wistar ırkı sıçanlarda kullanılmıştır ve bulgularımız önceki çalışmalarla uyumludur. Hayvanlarda kilo kaybı, polidipsi, polifaji, gözlenmiştir. Sekiz haftalık egzersiz protokolü sonrasında kısmi bir iyileşme sağlansa da diyabetin etkilerini tersine çevirmede egzersizin yetersiz kaldığı vurgulanmıştır (Nakos ve ark, 2018). Önceki çalışma ile bize ait protokoller farklılık göstermesine karşın kullanılan hayvanların başlangıç canlı ağırlıkları ve sonrasındaki süreçte değişimleri benzerlik göstermektedir.

Glikoz, insülin sekresyonu için temel uyarıcıdır, ayrıca diğer makro-nutrientler, hormonlar, humoral faktörler ve nöral sinyaller de bu cevaba etkili diğer faktörler konumundadır. İnsülin temel olarak hücresel glikoz alımını kolaylaştırarak, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını düzenler, kas hücrelerinde, glikojen sentezi için yağ asitleri veya amino asitlerin yerine karbonhidratların kullanımını sağlarken aynı zamanda kullanılabilir enerji kaynağı olmasını sağlar. Tip 1 diyabetli insanlarda insülin yokluğu sırasında önemli metabolik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Örneğin bazal enerji harcama düzeyi artarken azalan bir mitokondriyal aktivite gözlenir. Glikoz seviyeleri böbrek eşiğini aştığında glikozüri ve buna ilişkili su kaybı meydana gelir. İdrardaki glikoz kaybı negatif enerji dengesine katkıda bulunur ve negatif enerji dengesi, diyabet hastalarında insülin eksikliği durumunda, enerji alımındaki nispi artışa rağmen gerçekleşmektedir (Wilcox, 2005).

Yapılan taramalarda canlı ağırlıkta azalmanın tip 1 diyabetik sıçanlarda egzersize bağlı olarak düzeldiğini gösteren bir veriye rastlanmamıştır. Çalışmada diyabet gruplarında canlı ağırlık değişimlerinde azalmanın anlamlı ve dört hafta süren bir seyir izlediği görülmektedir. Egzersiz yapan diyabetik sıçanların sedanter diyabetiklere oranla anlamlı olmayan bir canlı ağırlık artışına sahip olduğu görülmektedir.

Tip 2 diyabetik sıçanlarda uzun süreli aerobik egzersizin, β -hücresi proliferasyonu artırdığı (Kiraly ve ark, 2007) ve yine obez sıçanlarda egzersizin, oksidatif kapasiteyi arttırdığı ve kaslarda insülin direncinin azalmasına katkı sağladığı vurgulanmaktadır (Torgan

ve ark, 1993). Çalışma sırasında insülin değerleri incelenmemiştir. Bu nedenle de endojen bir insülin varlığı konusunda bir bilgiye sahip değiliz. Ancak canlı ağırlıktaki bu ılımlı değişikliğin oluşumunda önceki çalışmaların bilgileri ışığında egzersizin β -hücresi proliferasyonu ve insülin duyarlılığını artırmadaki etkisinin bir bileşimi olabileceğini düşünmekteyiz.

5.3. Potasyum Klorür Yanıtı

KCl ile indüklenen kasılmanın çalışmada gruplar açısından önemli bir değişim içermediği görülmektedir. Diyabete bağlı bir hafif düşme gözlenmesine karşın bu fark anlamlı bulunmamıştır. Sonuçlar önceki çalışma bulgularıyla uyumludur. KCl ile indüklenen kontraksiyonun, voltaj kapılı Ca^{+2} kanallarından Ca^{+2} girişi, Ca^{+2} bağımlı MLC kinaz aktivasyonu ve MLC fosforilasyonu artışı ile oluşan membran depolarizasyonu sonucu olduğu uzun zamandır bilinmektedir. G proteine bağlı reseptör ile indüklenen kasılma mekanizması ise; IP₃, DAG, düşük molekül ağırlıklı GTPaz, RhoA kinaz ve PKC gibi en az iki tip kinazın aktivasyonu ile indüklenen Ca^{+2} kanalları ve Ca^{+2} bağımlı MLC kinaz aracılığıyla gerçekleşmektedir (Bolton, 1979; Bulbring ve Tomita, 1987).

Taylor ve ark (1994) diyabetli sıçanlarda KCl ile indüklenen kasılma yanıtlarının değişmediğini söylemektedir. Daha yeni bulgular ise KCl kasılma yanıtlarının *in vitro* hiperglisemik koşullarda artış gösterdiğini söylemektedir. Bu artışın muhtemel nedenlerinden birinin hiperglisemik koşullarda artan oksidatif stres olduğu vurgulanmaktadır (Donmez S ve ark, 2014). Daha önce yayınlamış olduğumuz bulgular ışığında diyabetik sıçanlarda oksidatif stresin arttığını söyleyebiliriz (Ünsal ve Ünsal, 2016). Benzer sonuçlar bu çalışmada da ortaya konmamıştır. Biz bu farklılığın hiperglisemik ortamın *in vitro* ortamda oluşturulmasına bağlı bir süreç olabileceğini düşünmekteyiz.

Potasyum klorür yanıtlarının diyabetik sıçanlarda azaldığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Araştırmalar KCl depolarizasyonuna bağlı hücre içi Ca^{+2} değişikliklerinin ve kasılmaların hem makrovasküler hem de mikrovasküler düz kas hücrelerinde azaldığını göstermiştir (Fulton ve ark, 1991; Carmines ve ark, 1996; Hattori, Y ve ark, 1996). Bu değişimde voltaj bağımlı L tipi Ca^{+2} kanalları yoğunluğunun azalmasının rolü olabileceği vurgulanmaktadır (Wang ve ark, 2000). Daha yeni çalışmalar PKC'lerin hem gerilime bağlı hem de depo Ca^{+2} kanallarının düz kas aktivitesini değiştirdiğini bildirmektedir. Diyabet

retinal düz kas hücrelerinde Ca^{+2} akışını azaltmakta ve bu değişimi Ca^{+2} depo kanallarını inhibe ederek gerçekleştirmektedir (Curtis ve ark, 2003).

Normal koşullarda miyozin hafif zincir fosforilasyonunda ya da hücre içi Ca miktarında bir düşüş söz konusu olduğunda PKC aktivasyonu ile düz kasın kontraksiyonu gerçekleşebilmektedir (Kravtsov ve Kwan, 1995). Yüksek K^{+} konsantrasyonu PKC translokasyonunu artırmakta ve onu aktive etmektedir (Haller ve ark, 1990). Çalışmada egzersizin hem diyabetik hayvanlarda hem de sedanter hayvanlarda KCl cevaplarına bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Jansakul (1995) 5-6 haftalık egzersiz sonrası sıçanlarda KCl cevaplarının intakt endotel bulunan torasik aort örneklerinde değişmediğini göstermiştir. Bu sonuç bulgularımızla benzerdir. Endoteli çıkarılan grupta ise cevapların egzersiz gruplarında daha yüksek olduğunu göstermiştir. Aynı yazar bir sonraki çalışmasında ise mezenterik arterlerde KCl yanıtında bir azalma olduğunu ve iki çalışma arasındaki farklı sonuçların değişik fonksiyon ve özelliklere sahip damarlar olmalarından kaynaklanabileceğini vurgulamıştır (Jansakul ve Hirunpan, P 1999).

5.4. Fenilefrin Yanıtı

Çalışmada dört haftalık deney sonrası diyabet gruplarında fenilefrin cevaplarının daha yüksek olduğu ve en düşük fenilefrin yanıtının da egzersiz grubunda olduğu gözlenmektedir. Ancak gruplar arasındaki değişimler istatistiksel olarak onaylanmamıştır. Fenilefrin yanıtına ilişkin olarak cevabın değişmediğini söyleyen çalışmalar olduğu gibi (Fulton ve ark, 1991; Taylor ve ark, 1994; Kobayashi ve Kamata, 1999) cevabın azaldığını (Oyama ve ark, 1986) cevap artışının olduğunu söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (Karasu ve Altan, 1993). Karasu ve ark (1993) alloxan ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda aort noradrenalin cevabının arttığını ortaya koymuştur. Bulgularımız anlamlılık taşımamasına rağmen benzerdir. Yazarlar altı haftalık diyabet sonrasında oluşan bu değişikliği EDRF salınımının zayıflamasından kaynaklanabilecek bir süreç olarak tanımlamışlardır.

Çalışmadaki en düşük fakat anlamlı olmayan fenilefrin yanıtı egzersiz grubuna aittir. 6 haftalık yüzme egzersizi sonrasında egzersiz grubu sıçanlarda kontrol grubuna göre fenilefrin yanıtlarının azaldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu farkın vasküler düz kastaki adrenoseptör sayısının azalışına ya da vasküler düz kasın modülasyonuna bağlı bir süreç olarak savunmuştur (Jansakul, 1995).

İnsanlardaki çalışmalar dayanıklılık egzersizi sonrasında kaslarda perfüzyon ve vasküler akım kapasitesini artıran bir dizi adaptasyonun gerçekleştiğini göstermektedir (Ratamess ve ark, 2009). Bu adaptasyonlar damarın yapısal modifikasyonlarından veya vasküler tonusun kontrolündeki değişikliklerden kaynaklanabilmektedir. Endotel kaynaklı gevşemenin, endotel kaynaklı nitrik oksit oluşumundaki yükselmelerden kaynaklandığı görülmektedir. Egzersiz ayrıca norepinefrinin vazokonstriktör etkilerine karşı bir duyarlılık azalışına neden olur. Bu değişiklik, α 2-adrenerjik reseptörleri içeren endotel bağımlı bir mekanizma ile ilişkili gibi görünmektedir. Endotelin egzersize adaptasyonunu başlatmada önemli görünen bir diğer uyarıcı da, egzersiz sırasında ortaya çıkan kas kanı akışının ve kayma stresinin artmasıdır (Delp, 1995). Egzersiz uygulamalarının eNOS protein ekspresyonu ve fosforilasyonunu upregüle ederek endotel fonksiyonlarını düzenleyebileceğini göstermektedir. NO vazodilatör fonksiyonundaki gelişim sağlıklı deneklerde daha az gerçekleşirken, daha yüksek bir egzersiz düzeyi bu oranı artırabilir. Zamana bağlı olarak, kısa süreli egzersizin, egzersiz ilişkili artan kayma stresini homeostatik olarak düzenleyen NO biyoaktivitesini artırdığını göstermektedir (Green ve ark, 2004).

5.5. Asetilkolin Yanıtı

Birçok çalışma asetilkolin kaynaklı vazorelaksasyonun kesinlikle sağlam bir endotele bağlı olduğunu ve gevşemenin NO, prostanoidler, EDHF gibi endotel kaynaklı gevşetici faktörlerin aracılık ettiği bir süreç olduğunu ortaya koymuştur (Furchgott ve Zawadzki, 1980; Leung ve ark, 2006).

Asetilkolin cevaplarında diyabet grubunun en az gevşeyen grup olduğu ve diyabetin endotel bağımlı gevşemeyi bozduğu görülmektedir. Diyabet egzersiz grubu ise neredeyse tüm kontrasyonlarda kontrol grubuyla benzer sonuçlar sergilemiştir. Egzersiz grubunun kontrole göre daha az gevşeme gösterdiği görülmektedir. Diyabet egzersiz grubu diyabet grubuna göre daha iyi bir gevşeme göstermiştir ve bu fark 10^{-5} mM konsantrasyon için istatistiksel olarak ta onaylanmıştır. EDHF aracılı vazodilatasyonun tip 1 diyabetik (Oyama ve ark, 1986; Taylor ve ark, 1992; Dai ve ark, 1993; Kobayashi ve Kamata, 1999) ve tip 2 diyabetik sıçanlarda (Oyama ve ark, 1986) bozulduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur. Bizim bulgularımız mevcut çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

Çalışmaya ait yayınlanmış olan bölümde total oksidan kapasitenin diyabete bağlı olarak arttığı bildirilmiştir (Ünsal ve Ünsal, 2016). Nitrik oksit aracılı endotel bağımlı gevşemenin bozulmasında artan serbest radikaller ve prostaglandin endoperoksidazların üretimindeki artışın rolü olabileceği vurgulanmaktadır (Dai ve ark, 1993). Sorbitol yolu, NADPH oksidazlar ve nitrik oksit sentazın indüksiyonu diyabette oluşan serbest radikallerin kaynağı olarak vurgulanmaktadır (Desco ve ark, 2002). Cosentino ve ark, (1997) yüksek glikozun aort endotelyal hücrelerinde nitrik oksit sentaz ve protein ekspresyonunu arttırdığını bildirmiştir. Ayrıca hiperketoneminin diyabette serbest radikal oluşumuyla ilişkili olduğu ve Fe^{+2} varlığında asetoasetatın *in vitro* süperoksit üretebileceği söylenmektedir (Jain ve ark, 1998; Jain ve ark, 1999).

Nitrik oksit düz kas hücresi tonusunu düzenleyen temel vazodilatör mediyatördür. Nitrik oksit endotel hücrelerinden salınmasına rağmen düz kas hücrelerinin büyümesi ve göç etmesinden ve bunun yanı sıra trombosit, lökosit, fibroblast ve paramşim hücreler gibi diğer komşu hücrelerinde fonksiyonlarından da sorumludur (Cohen, 2005).

Diyabetin erken dönemlerinde oksidatif stres artmasına karşın endotel fonksiyonları korunmaktadır. Bu süreçte nitrozotiyol ilave bir nitrik oksit kaynağı olmakta ve endotel bağımlı gevşemenin devamlılığını sağlamaktadır. Bu mekanizmada açılan potasyum kanalları (IKCa ve SKCa kanalları) ve eriyebilir siklik guanilat bağımlı ve bağımsız bir mekanizma etkili olmaktadır (Leo ve ark, 2010; Joshi ve Woodman, 2012). Ancak uzun dönemde bu kompenzatorik mekanizma bozulabilmekte ve endotel bağımlı gevşeme zarar görmektedir (Leo ve ark, 2010).

Hücre içi glikoz seviyelerindeki bir artış, oksidatif stres ve DNA iplikçik kopmalarına neden olmak gibi birçok etkiye sahip olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmış üretimiyle sonuçlanmaktadır. Hiperglisemi, glikolizi bozmakta ve bunun sonucu olarak glikolitik ara maddelerin birikmesi, anti-aterosklerotik etkili enzimler olan endotelyal nitrik oksit sentaz ve prostasiklin sentazı da etkisizleştirmektedir (Katsarou ve ark, 2017).

Egzersiz çalışmada diyabete bağlı bozulan asetilkolin yanıtlarını düzelttiği görülmektedir. Bu çalışmanın en çarpıcı bulgusudur. Tip 2 diyabetik sıçanlarda dayanıklılık egzersizin hiperglisemi ve insülin direnci üzerine olumlu etkileri ve ayrıca nitrik oksit üretiminde artış sağlamak suretiyle EDHF ve EDRF salınımının bozulmasını önlediğini gösterilmiştir (Minami ve ark, 2002). Bu adaptasyonun öncelikle nitrik oksit sentaz yolu aracılığıyla gerçekleştiği ve endotel oluşturucu nitrik oksit sentetazın artan bir ifadesiyle ilişkili olduğu görülmektedir (Delp ve Laughlin, 1997). Egzersizin nitrik oksit

biyoyararlanımındaki artışla endotel fonksiyonlarını artırdığı düşünülmektedir. Bu mekanizma, nitrik oksit inaktivasyonunda bir azalma, süperoksit dismutaz miktarında bir artış ve NADH/NADPH aktivitesinde bir düşüş, reaktif oksijen türlerinde azalma ile açıklanmaktadır (Di Francescomarino ve ark, 2009).

Egzersiz grubu gevşeme yanıtlarının genel olarak kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve bunun 10^{-7} mM konsantrasyon içinde anlamlı olduğu görülmektedir. Total antioksidan düzeyinin çalışmada egzersiz grubunda daha düşük olduğu görülmüştür (Ünsal ve Ünsal, 2016). Vasküler laminer kayma stresi egzersiz sırasında artar ve bu artış endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS), mRNA ve protein ekspresyon seviyelerinin hızlı bir şekilde yükselmesi ile ilişkilidir (McClellan ve ark, 2015). Laminer kayma stresinin süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi diğer enzimleri de düzenleyebildiği bilinmektedir (Tao ve ark, 2007).

Normal fizyolojik koşullar altında egzersizin hem fiziksel hem de kimyasal uyarıları içeren çoklu mekanik etkiler yoluyla endotel fonksiyonlarını değiştirmesi muhtemel görünmektedir. Vasküler ortamda değişiklikler yapabilecek muhtemel mekanizmalar arasında kayma stresinde bir artış, ET-1 konsantrasyonunda bir düşüş ve oksidatif streste bir değişiklik sıralanmaktadır (McClellan ve ark, 2015).

5.6. Sodyum Nitroprussid Yanıtı

Sodyum nitroprussid, endotelden bağımsız bir gevşetici maddedir ve etkisi, vasküler düz kas üzerindeki doğrudan etkisine bağlıdır (Bonaventura ve ark, 2008). SNP potasyum kanallarını açarak ve membranda elektrojenik sodyum pompasını aktive etmekte ve düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona neden olmakta ve Ca^{+2} kanallarından Ca^{+2} girişini inhibe etmektedir. SNP ilave olarak nitrik oksit salınımı ile sitoplazmadaki çözümlenür guanilat siklazı aktive ederek te gevşemeye neden olmaktadır (Ozbek ve ark, 2001). Çalışmada en iyi gevşeme cevapları kontrol ve egzersiz grubunda olmuştur. Diyabet 10^{-5} mM ve 10^{-4} mM konsantrasyonlarında en az gevşeyen grup olmuş bunu diyabet egzersiz grubu izlemiştir. Ancak gruplar arasında SNP cevabı açısından girişimin neden olduğu bir anlamlılık bulunmamıştır. Diyabetin SNP aracılı gevşeme cevaplarına etkisi olmadığı önceki çalışmalarla da ortaya konulmuştur (Oyama ve ark, 1986; Taylor ve ark, 1992).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Düzenli ve yeterli fiziksel aktivitenin pek çok vücut fonksiyonun iyileştirilmesinde, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, felç, diyabet, çeşitli kanser türleri gibi hastalık risklerinin azaltılmasında ve enerji dengesi ve kilo kontrolünün sağlanmasındaki olumlu etkilerine ilişkin bilgiler giderek artmaktadır. Bu çalışmada sıçanlarda kolay uygulanabilmesi, özel bir ekipman gerektirmemesi gibi avantajları olmasından dolayı yüzme egzersizi tercih edilmiştir. Bu amaçla hayvanlarda diyabet indüksiyonunu takiben dört haftalık süreç sonrasında tüm gruplarda torasik aorta damar yanıtları değerlendirilmiştir. Metabolik etkilerin değerlendirilmesi açısından canlı ağırlık ve glikoz değerlerindeki değişimlerde izlenmiştir. Streptozotosin ile indüklenen tip 1 diyabet sonrası diyabet gruplarını oluşturan sıçanlarda belirgin bir canlı ağırlık kaybı ve hiperglisemi ortaya çıkmıştır. Torasik aortun norepinefrin ve sodyum nitroprusside cevabında gruplar arasında fark bulunmamış ve asetilkolin cevaplarında ise önemli değişimler saptanmıştır. Elde edilen veriler ışığında kan glikoz düzeylerinde istatistiksel olarak onaylanmayan düşük düzeyli olumlu etkilerin yanı sıra diyabette şekillenen endotel fonksiyon bozukluklarının önlenmesinde egzersizin olumlu etkilerinin olabileceği de ortaya konmuştur. Çalışmanın bu etkilerin ortaya konmasında etkili olabilecek mekanizmalara yönelik bir katkı sunmamış olması sınırlılıklarından biridir. Genel olarak değerlendirildiğinde diyabetin sıçanlardaki vasküler özellikleri olumsuz etkilediği ve egzersizin bu süreçte olumlu etkilerinin olabileceği ve ayrıca kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle yüzme egzersizinin bu tipteki çalışmalar açısından önerilebilir bir model olduğu ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circulation Research* 2007, 100(2), 158-173.

Al-Awar A, Kupai K, Veszelka M, Szucs G, Attieh Z, Murlasits Z, Torok S, Posa A, Varga C. Experimental diabetes mellitus in different animal models. *Journal of Diabetes Research* 2016, 1-12.

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998, 15(7), 539-553.

Ali SF, Woodman OL. Tocomin restores endothelium-dependent relaxation in the diabetic rat aorta by increasing no bioavailability and improving the expression of eNOS. *Frontiers in Physiology* 2019, 10(186), 1-11.

Allgot B, Gan D, King H, Lefèbvre P, Mbanya JC, Silink M. Diabetes Atlas. International Diabetes Federation Executive Office, Brussels, 2003.

Andrade CA, Wiedenfeld H, Revilla MC, Sergio IA. Hypoglycemic effect of equisetum myriochaetum aerial parts on streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2000, 72(1-2), 129-133.

Bacchi E, Negri C, Zanolin ME, Milanese C, Faccioli N, Trombetta M, Zoppini G, Cevese A, Bonadonna RC, Schena F, Bonora E, Lanza M, Moghetti P. Metabolic effects of aerobic training and resistance training in type 2 diabetic subjects: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2012, 35(4), 676-682.

Bai TR, Bates JH, Brusasco V, Camoretti-Mercado B, Chitano P, Deng LH, Dowell M, Fabry B, Ford LE, Fredberg JJ, Gerthoffer WT, Gilbert SH, Gunst SJ, Hai CM, Halayko AJ, Hirst SJ, James AL, Janssen LJ, Jones KA, King GG, Lakser OJ, Lambert RK, Lauzon AM, Lutchen KR, Maksym GN, Meiss RA, Mijailovich SM, Mitchell HW, Mitchell RW, Mitzner W, Murphy TM, Pare PD, Schellenberg RR, Seow CY, Sieck GC, Smith PG, Smolensky AV, Solway J, Stephens NL, Stewart AG, Tang DD, Wang L. On

the terminology for describing the length-force relationship and its changes in airway smooth muscle. *Journal of Applied Physiology* 2004, 97(6), 2029-2034.

Barton M. The discovery of endothelium-dependent contraction: The legacy of Paul M. Vanhoutte. *Pharmacological Research* 2011, 63(6), 455-462.

Beny JL, Pacicca C. Bidirectional electrical communication between smooth muscle and endothelial cells in the pig coronary artery. *American Journal of Physiology* 1994, 266(4 Pt 2), H1465-H1472.

Bolton TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiological Reviews* 1979, 59(3), 606-718.

Bonaventura D, Lunardi CN, Rodrigues GJ, Neto MA, Bendhack LM. A novel mechanism of vascular relaxation induced by sodium nitroprusside in the isolated rat aorta. *Nitric Oxide* 2008, 18(4), 287-295.

Boraxbekk CJ, Salami A, Wahlin A, Nyberg L. Physical activity over a decade modifies age-related decline in perfusion, gray matter volume, and functional connectivity of the posterior default-mode network-a multimodal approach. *Neuroimage* 2016, 131(133-141).

Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001, 414(6865), 813-820.

Bulbring E, Tomita T. Catecholamine action on smooth muscle. *Pharmacological Reviews* 1987, 39(1), 49-96.

Buse MG. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: Current status. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2006, 290(1), E1-E8.

Cadore EL, Pinto RS, Bottaro M, Izquierdo M. Strength and endurance training prescription in healthy and frail elderly. *Aging and Disease* 2014, 5(3), 183-195.

Camacho RC, Galassetti P, Davis SN, Wasserman DH. Glucoregulation during and after exercise in health and insulin-dependent diabetes. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 2005, 33(1), 17-23.

Carmines PK, Ohishi K, Ikenaga H. Functional impairment of renal afferent arteriolar voltage-gated calcium channels in rats with diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* 1996, 98(11), 2564-2571.

Chase HP. Understanding Diabetes: A Handbook for People Who are Living with Diabetes. Children's Diabetes Foundation, Denver, 2006.

Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012, 55(3), 542-551.

Chipperfield AR, Harper AA. Chloride in smooth muscle. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2000, 74(3-5), 175-221.

Ciolac EG, Rodrigues-da-Silva JM. Resistance training as a tool for preventing and treating musculoskeletal disorders. *Sports Medicine* 2016, 46(9), 1239-1248.

Cohen RA. Role of nitric oxide in diabetic complications. *American Journal of Therapeutics* 2005, 12(6), 499-502.

Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, Elavsky S, Marquez DX, Hu L, Kramer AF. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *Journal of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2006, 61(11), 1166-1170.

Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997, 96(1), 25-28.

Csapo R, Alegre LM. Effects of resistance training with moderate vs heavy loads on muscle mass and strength in the elderly: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 2016, 26(9), 995-1006.

Curtis TM, Major EH, Trimble ER, Scholfield CN. Diabetes-induced activation of protein kinase C inhibits store-operated Ca^{2+} uptake in rat retinal microvascular smooth muscle. *Diabetologia* 2003, 46(9), 1252-1259.

Dai FX, Diederich A, Skopec J, Diederich D. Diabetes-induced endothelial dysfunction in streptozotocin-treated rats: Role of prostaglandin endoperoxides and free radicals. *Journal of the American Society of Nephrology* 1993, 4(6), 1327-1336.

Das A, Frank RN, Zhang NL, Turczyn TJ. Ultrastructural localization of extracellular matrix components in human retinal vessels and bruch's membrane. *Archives of Ophthalmology* 1990, 108(3), 421-429.

DeFronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* 1985, 76(1), 149-155.

Delp MD. Effects of exercise training on endothelium-dependent peripheral vascular responsiveness. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1995, 27(8), 1152-1157.

Delp MD, Laughlin MH. Time course of enhanced endothelium-mediated dilation in aorta of trained rats. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997, 29(11), 1454-1461.

Desco MC, Asensi M, Marquez R, Martinez-Valls J, Vento M, Pallardo FV, Sastre J, Vina J. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: Protection by allopurinol. *Diabetes* 2002, 51(4), 1118-1124.

Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Medicine* 2009, 39(10), 797-812.

Donmez S, Gokalp O, Dogan M, Vural H, Yigit B. Effects of short-term hyperglycemia on the vasoconstriction of the aorta. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2014, 44(6), 941-945.

Dube MC, Lavoie C, Weisnagel SJ. Glucose or intermittent high-intensity exercise in glargine/glulisine users with T1DM. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2013, 45(1), 3-7.

Dufrane D, van Steenberghe M, Guiot Y, Goebbels RM, Saliez A, Gianello P. Streptozotocin-induced diabetes in large animals (pigs/primates): Role of GLUT2 transporter and beta-cell plasticity. *Transplantation* 2006, 81(1), 36-45.

Eddinger TJ, Meer DP. Myosin II isoforms in smooth muscle: Heterogeneity and function. *American Journal of Physiology Cell Physiology* 2007, 293(2), C493-C508.

Evan AP, Connors BA. Morphometric analysis of vascular smooth muscle cells by scanning electron microscopy. *International Review of Experimental Pathology* 1996, 36, 31-52.

Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarizations: Past beliefs and present facts. *Annals of Medicine* 2007, 39(7), 495-516.

Fulton DJ, Hodgson WC, Sikorski BW, King RG. Attenuated responses to endothelin-1, kcl and cac12, but not noradrenaline, of aortae from rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *British Journal of Pharmacology* 1991, 104(4), 928-932.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980, 288(5789), 373-376.

Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP, American College of Sports M. American college of sports medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2011, 43(7), 1334-1359.

Garcia-Hermoso A, Ramirez-Velez R, Ramirez-Campillo R, Peterson MD, Martinez-Vizcaino V. Concurrent aerobic plus resistance exercise versus aerobic exercise alone to improve health outcomes in paediatric obesity: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine* 2018, 52(3), 161-166.

Gonzalez RG, Barnett P, Aguayo J, Cheng HM, Chylack LT. Direct measurement of polyol pathway activity in the ocular lens. *Diabetes* 1984, 33(2), 196-199.

Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *Journal of Physiology* 2004, 561(Pt 1), 1-25.

Haller H, Smallwood JI, Rasmussen H. Protein kinase C translocation in intact vascular smooth muscle strips. *Biochemical Journal* 1990, 270(2), 375-381.

Hattori Y, Kawasaki H, Fukao M, Gando S, Akaishi Y, Kanno M. Diminishment of contractions associated with depolarization-evoked activation of Ca²⁺ channels in diabetic rat aorta. *Journal Vascular Research* 1996, 33(6), 454-462.

Helou C, Marier D, Jacolot P, Abdennebi-Najar L, Niquet-Leridon C, Tessier FJ, Gadonna-Widehem P. Microorganisms and Maillard reaction products: A review of the literature and recent findings. *Amino Acids* 2014, 46(2), 267-277.

Higuchi K, Hashizume H, Aizawa Y, Ushiki T. Scanning electron microscopic studies of the vascular smooth muscle cells and pericytes in the rat heart. *Archives of Histology and Cytology* 2000, 63(2), 115-126.

Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Rexrode KM, Willett WC, Manson JE. Physical activity and risk of stroke in women. *The Journal of the American Medical Association* 2000, 283(22), 2961-2967.

Imamura H, Ohta T, Tsunetoshi K, Doi K, Nozaki K, Takagi Y, Kikuta K. Transdifferentiation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into the smooth muscle cell lineage mediated by transforming growth factor-beta1. *Atherosclerosis* 2010, 211(1), 114-121.

Jackson WF. Potassium channels in regulation of vascular smooth muscle contraction and growth. *Advances in Pharmacology* 2017, 78, 89-144.

Jain SK, Kannan K, Lim G. Ketosis (acetoacetate) can generate oxygen radicals and cause increased lipid peroxidation and growth inhibition in human endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine* 1998, 25(9), 1083-1088.

Jain SK, McVie R, Jackson R, Levine SN, Lim G. Effect of hyperketonemia on plasma lipid peroxidation levels in diabetic patients. *Diabetes Care* 1999, 22(7), 1171-1175.

Jansakul C. Effect of swimming on vascular reactivity to phenylephrine and KCl in male rats. *British Journal of Pharmacology* 1995, 115(4), 587-594.

Jansakul C, Hirunpan P. Effects of exercise training on responsiveness of the mesenteric arterial bed to phenylephrine and KCl in male rats. *British Journal of Pharmacology* 1999, 127(7), 1559-1566.

Joshi A, Woodman OL. Increased nitric oxide activity compensates for increased oxidative stress to maintain endothelial function in rat aorta in early type 1 diabetes. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology* 2012, 385(11), 1083-1094.

Karasu C, Altan VM. The role of endothelial cells on the alterations in vascular reactivity induced by insulin-dependent diabetes mellitus: Effects of insulin treatment. *General Pharmacology* 1993, 24(3), 743-755.

Katsarou A, Gudbjornsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark A. Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers* 2017, 3, 1-17.

Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005, 365(9455), 217-223.

Keegan A, Walbank H, Cotter MA, Cameron NE. Chronic vitamin e treatment prevents defective endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Diabetologia* 1995, 38(12), 1475-1478.

Kim HR, Gallant C, Leavis PC, Gunst SJ, Morgan KG. Cytoskeletal remodeling in differentiated vascular smooth muscle is actin isoform dependent and stimulus dependent. *American Journal of Physiology Cell Physiology* 2008, 295(3), C768-C778.

Kiraly MA, Bates HE, Yue JT, Goche-Montes D, Fediuc S, Park E, Matthews SG, Vranic M, Riddell MC. Attenuation of type 2 diabetes mellitus in the male Zucker diabetic fatty rat: The effects of stress and non-volitional exercise. *Metabolism* 2007, 56(6), 732-744.

Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann SM, Moore MC, Renner S, Woods SC, Huypens P, Beckers J, de Angelis MH, Schurmann A, Bakhti M, Klingenspor M, Heiman M, Cherrington AD, Ristow M, Lickert H, Wolf E, Havel PJ, Muller TD, Tschop MH. Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2018, 14(3), 140-162.

Kobayashi T, Kamata K. Effect of insulin treatment on smooth muscle contractility and endothelium-dependent relaxation in rat aortae from established stz-induced diabetes. *British Journal of Pharmacology* 1999, 127(4), 835-842.

Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: Effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *International Journal of Vascular Medicine* 2012, (918267), 1-30.

Kravtsov GM, Kwan CY. A revisit on the mechanism of action of kcl-induced vascular smooth muscle contraction: A key role of cation binding to the plasma membrane. *Biological Signals* 1995, 4(3), 160-167.

Kregel KC. Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols. American Physiological Society, Rockville Pike, Bethesda, 2006.

Lee DC, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Jackson AS, Blair SN. Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2012, 59(7), 665-672.

Lee IM. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2003, 35(11), 1823-1827.

Lehman W, Morgan KG. Structure and dynamics of the actin-based smooth muscle contractile and cytoskeletal apparatus. *Journal of Muscle Research and Cell Motility* 2012, 33(6), 461-469.

Leo CH, Joshi A, Woodman OL. Short-term type 1 diabetes alters the mechanism of endothelium-dependent relaxation in the rat carotid artery. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 2010, 299(2), H502-H511.

Leung HS, Leung FP, Yao X, Ko WH, Chen ZY, Vanhoutte PM, Huang Y. Endothelial mediators of the acetylcholine-induced relaxation of the rat femoral artery. *Vascular Pharmacology* 2006, 44(5), 299-308.

Marston S, El-Mezgueldi M. Role of tropomyosin in the regulation of contraction in smooth muscle. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2008, 644, 110-123.

Martinez-Lemus LA. The dynamic structure of arterioles. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2012, 110(1), 5-11.

Martinez-Lemus LA, Hill MA, Bolz SS, Pohl U, Meininger GA. Acute mechanoadaptation of vascular smooth muscle cells in response to continuous arteriolar vasoconstriction: Implications for functional remodeling. *The FASEB Journal* 2004, 18(6), 708-710.

McClellan C, Harris RA, Brown M, Brown JC, Davison GW. Effects of exercise intensity on postexercise endothelial function and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015, 723679.

Miller BG, Gattone VH, Overhage JM, Bohlen HG, Evan AP. Morphological evaluation of vascular smooth muscle cell: Length and width from a single scanning electron micrograph of microvessels. *Anatomical Records* 1986, 216(1), 95-103.

Minami A, Ishimura N, Harada N, Sakamoto S, Niwa Y, Nakaya Y. Exercise training improves acetylcholine-induced endothelium-dependent hyperpolarization in type 2 diabetic rats, otsuka long-evans tokushima fatty rats. *Atherosclerosis* 2002, 162(1), 85-92.

Mona MA, Allam MH. Effects of moderate exercise training and detraining on diabetic peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Benha Medical Journal* 2018, 35, 150-156.

Monnier VM, Nagaraj RH, Portero-Otin M, Glomb M, Elgawish AH, Sell DR, Friedlander MA. Structure of advanced maillard reaction products and their pathological role. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1996, 11 (Suppl 5), 20-26.

Moonen JR, Krenning G, Brinker MG, Koerts JA, van Luyn MJ, Harmsen MC. Endothelial progenitor cells give rise to pro-angiogenic smooth muscle-like progeny. *Cardiovascular Research* 2010, 86(3), 506-515.

Nag S, Robertson DM, Dinsdale HB. Intracerebral arteriolar permeability to lanthanum. *American Journal of Pathology* 1982, 107(3), 336-341.

Nakos I, Kadoglou NPE, Gkeka P, Tzallas AT, Giannakeas N, Tsalikakis DG, Katsimpoulas M, Mantziaras G, Kostomitsopoulos N, Liapis CD, Kakisis J. Exercise training attenuates the development of cardiac autonomic dysfunction in diabetic rats. *In Vivo* 2018, 32(6), 1433-1441.

Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009, 53(5 Suppl), S35-42.

Oyama Y, Kawasaki H, Hattori Y, Kanno M. Attenuation of endothelium-dependent relaxation in aorta from diabetic rats. *European Journal of Pharmacology* 1986, 132(1), 75-78.

Ozbek H, Guler N, Aydin S, Eryonucu B, Bilge M. The effects of sildenafil citrate on the isolated rat aorta: comparative in vitro study. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2001, 1(1), 23-26.

Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines for Americans. U.S. Department of Health and Human Services Washington, 2018, 27-46.

Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1997, 20(4), 537-544.

Pratusevich VR, Seow CY, Ford LE. Plasticity in canine airway smooth muscle. *Journal of General Physiology* 1995, 105(1), 73-94.

Ratamess NA, Alvar BA, Evetoch TE, Housh TJ, Kibler WB, Kraemer WJ, Triplett T. American college of sports medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2009, 41(3), 687-708.

Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabetes Medicine* 2005, 22(4), 359-370.

Rhodin JA. The ultrastructure of mammalian arterioles and precapillary sphincters. *Journal of Ultrastructural Research* 1967, 18(1), 181-223.

Rhodin JAG. Architecture of the vessel wall. *Comprehensive Physiology* 2014, S7(1-31).

Rocha RE, Coelho I, Pequeto DC, Yamagushi A, Borghetti G, Yamazaki RK, Brito GA, Machado J, Kryczyk M, Nunes EA, Venera G, Fernandes LC. Interval training attenuates the metabolic disturbances in type 1 diabetes rat model. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2013, 57(8), 594-602.

Roman HN, Zitouni NB, Kachmar L, Ijma G, Hilbert L, Matusovsky O, Benedetti A, Sobieszek A, Lauzon AM. Unphosphorylated calponin enhances the binding force of unphosphorylated myosin to actin. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013, 1830(10), 4634-4641.

Sadow SL, Hill CE. Incidence of myoendothelial gap junctions in the proximal and distal mesenteric arteries of the rat is suggestive of a role in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses. *Circulation Research* 2000, 86(3), 341-346.

Sangiorgi S, Manelli A, Dell'Orbo C, Congiu T. A new method for the joint visualization of vascular structures and connective tissues: Corrosion casting and 1 N NaOH maceration. *Microscopy Research and Technique* 2006, 69(11), 919-923.

Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Circulation* 2011, 124(7), 789-795.

Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013, 1832(12), 2216-2231.

Seow CY. Response of arterial smooth muscle to length perturbation. *Journal of Applied Physiology* 2000, 89(5), 2065-2072.

Shimokawa H. 2014 Williams Harvey lecture: Importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. *European Heart Journal* 2014, 35(45), 3180-3193.

Sleek GE, Duling BR. Coordination of mural elements and myofilaments during arteriolar constriction. *Circulation Research* 1986, 59(6), 620-627.

Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2006, 29(11), 2518-2527.

Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Research Bulletin* 2016, 125(19-29).

Steppel JH, Horton EJ. Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text. Lippincott LeRoith, D, Taylor, SI, Olefsky JM (Eds.), Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, 1099-1107.

Stratman AN, Malotte KM, Mahan RD, Davis MJ, Davis GE. Pericyte recruitment during vasculogenic tube assembly stimulates endothelial basement membrane matrix formation. *Blood* 2009, 114(24), 5091-5101.

Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas. *Physiological Research* 2001, 50(6), 537-546.

Tao J, Yang Z, Wang JM, Wang LC, Luo CF, Tang AL, Dong YG, Ma H. Shear stress increases cu/zn sod activity and mrna expression in human endothelial progenitor cells. *Journal of Human Hypertension* 2007, 21(5), 353-358.

Taylor KA, Feig M, Brooks CL, 3rd, Fagnant PM, Lowey S, Trybus KM. Role of the essential light chain in the activation of smooth muscle myosin by regulatory light chain phosphorylation. *Journal of Structural Biology* 2014, 185(3), 375-382.

Taylor PD, McCarthy AL, Thomas CR, Poston L. Endothelium-dependent relaxation and noradrenaline sensitivity in mesenteric resistance arteries of streptozotocin-induced diabetic rats. *British Journal of Pharmacology* 1992, 107(2), 393-399.

Taylor PD, Oon BB, Thomas CR, Poston L. Prevention by insulin treatment of endothelial dysfunction but not enhanced noradrenaline-induced contractility in mesenteric resistance arteries from streptozotocin-induced diabetic rats. *British Journal of Pharmacology* 1994, 111(1), 35-41.

Thorneloe KS, Nelson MT. Ion channels in smooth muscle: Regulators of intracellular calcium and contractility. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2005, 83(3), 215-242.

Thurston G, Baldwin AL, Wilson LM. Changes in endothelial actin cytoskeleton at leakage sites in the rat mesenteric microvasculature. *American Journal of Physiology* 1995, 268(1 Pt 2), H316-H329.

Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Cheung SS, Berthoin S, Meeusen R. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Sports Medicine* 2012, 42(12), 1059-1080.

Torgan CE, Brozinick JT, Jr., Banks EA, Cortez MY, Wilcox RE, Ivy JL. Exercise training and clenbuterol reduce insulin resistance of obese Zucker rats. *American Journal of Physiology* 1993, 264(3 Pt 1), E373-E379.

Triggle CR, Samuel SM, Ravishankar S, Marei I, Arunachalam G, Ding H. The endothelium: Influencing vascular smooth muscle in many ways. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2012, 90(6), 713-738.

Tucker WD, Mahajan K. Anatomy, Blood Vessels. In: Statpearls, Treasure Island (FL), 2019.

Tuna BG, Bakker EN, VanBavel E. Smooth muscle biomechanics and plasticity: Relevance for vascular calibre and remodelling. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2012, 110(1), 35-41.

Turgut NH, Temiz TK, Bagcivan I, Turgut B, Gulturk S, Karadas B. The effect of sildenafil on the altered thoracic aorta smooth muscle responses in rat pre-eclampsia model. *European Journal of Pharmacology* 2008, 589(1-3), 180-187.

Tykocki NR, Boerman EM, Jackson WF. Smooth muscle ion channels and regulation of vascular tone in resistance arteries and arterioles. *Comprehensive Physiology* 2017, 7(2), 485-581.

Ünsal C, Ünsal H. Tip I diyabetik sıçanlarda yüzme egzersizinin lipid profili ve oksidan-antioksidan duruma etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016, 30(3), 119-123.

Ünsal H, Ünsal C, Üner AG, Koç Yıldırım E, Balkaya M, Belge F. The effects of swimming exercise and probiotic vsl#3 on zonulin and some inflammatory and oxidative parameters in rats. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2017, 23(1), 101-107.

Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - A 30th anniversary update. *Acta Physiologica (Oxford)* 2017, 219(1), 22-96.

Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts. *Journal of Internal Medicine* 2002, 251(2), 87-101.

Wallace JI. Management of diabetes in the elderly. *Clinical Diabetes* 1999, 17(1), 1-6.

Wamelink MM, Struys EA, Jakobs C. The biochemistry, metabolism and inherited defects of the pentose phosphate pathway: A review. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2008, 31(6), 703-717.

Wang CL. Caldesmon and the regulation of cytoskeletal functions. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2008, 644(250-272).

Wang R, Wu Y, Tang G, Wu L, Hanna ST. Altered L-type $\text{Ca}^{(2+)}$ channel currents in vascular smooth muscle cells from experimental diabetic rats. *American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology* 2000, 278(3), H714-722.

WEB_1. (2019). A guide to longevity throughout history, from the prehistoric onward. <https://www.verywellhealth.com/longevity-throughout-history-2224054>. (14.06.2019).

WEB_2. (2019). Physical activity. <https://www.who.int/health-topics/physical-activity>. (01.06.2018).

Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Advances in Physiology Education* 2003, 27(1-4), 201-206.

Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clinical Biochemistry Reviews* 2005, 26(2), 19-39.

Winder SJ, Allen BG, Clement-Chomienne O, Walsh MP. Regulation of smooth muscle actin-myosin interaction and force by calponin. *Acta Physiologica Scandinavica* 1998, 164(4), 415-426.

Xia P, Kramer RM, King GL. Identification of the mechanism for the inhibition of Na^+ , K^+ -adenosine triphosphatase by hyperglycemia involving activation of protein kinase C and cytosolic phospholipase A2. *The Journal of Clinical Investigation* 1995, 96(2), 733-740.

Yabe-Nishimura C. Aldose reductase in glucose toxicity: A potential target for the prevention of diabetic complications. *Pharmacological Reviews* 1998, 50(1), 21-33.

Yamin R, Morgan KG. Deciphering actin cytoskeletal function in the contractile vascular smooth muscle cell. *Journal of Physiology* 2012, 590(17), 4145-4154.

Yan LJ. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Models and Experimental Medicine* 2018, 1(1), 7-13.

Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Balaa N, Malcolm J, Boulay P, Khandwala F, Sigal RJ. Resistance versus aerobic exercise: Acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013, 36(3), 537-542.

Yuansheng G. Biology of vascular smooth muscle: Vasoconstriction and dilatation. Singapore, Springer Singapore, 2017.

Zschucke E, Gaudlitz K, Strohle A. Exercise and physical activity in mental disorders: Clinical and experimental evidence. *Journal of Preventive Medicine & Public Health* 2013, 46 (Suppl 1), S12-S21.

EKLER

Ek 1 (ADÜ-HADYEK Kararı)



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 9 Ekim 2014

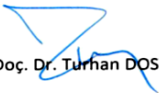
Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2014 Yılı IX. Oturumu
Sayı : 64583101/2014/142
Proje Başlığı : Tip I diyabetli sıçanlarda egzersizin vasküler cevaba etkileri
Proje Yürütücüsü : Cengiz ÜNSAL
Proje Ekibi : Zihni CAN

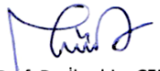
Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

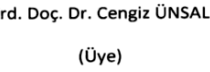
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

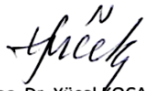
Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.



Doç. Dr. Turhan DOST
(Başkan)


Prof. Dr. İbrahim CEMAL
(Üye)


Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL
(Üye)


Doç. Dr. Yücel KOCA
(Üye)

İzinli
Vet. Hek. Ufuk SAYIN
(Üye)


Dr. Nurten ATALAY
(Üye)


Vet. Hek. Serdar AKTAŞ
(Üye)


Şevket AKYOL (Raporör)

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : Can Zihni
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Bulgaristan Kırçali-Benkovski 1988
Telefon : 224 7162900
E-mail : zehni_vethek@hotmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

| Derece | Kurum | Mezuniyet tarihi |
|--------------|--|------------------|
| Yükseklisans | Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi | 2011 |

İŞ DENEYİMİ

| Yıl | Yer/Kurum | Ünvan |
|-------|--|-----------------|
| 2013- | Bursa-İnegöl Tarım ve Orman İlçe Müdürlüğü | Veteriner Hekim |

AKADEMİK YAYINLAR

BİLDİRİLER

Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler

Can, Z, Ünsal, C. Tıp I Diyabetli Sıçanlarda Egzersizin Vasküler Cevaba Etkileri. Türk Fizyoloji Bilimleri Derneği 42. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 05-08 Eylül 2016, Düzce Üniversitesi, Türkiye.