



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ  
SIÇANLARDA ELMA SİRKEİ TAKVİYESİ İLE FARKLI  
EGZERSİZ UYGULAMALARININ METABOLİK VE  
İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERİ İLE ADİPONEKTİN  
BETATROFİN VE İRİSİN ÜZERİNE ETKİSİ**

Mehmet Kaan AKAY

DOKTORA TEZİ

BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI  
Beden Eğitimi ve Spor Doktora Programı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Zarife PANCAR

Gaziantep

2024



T. C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ  
SIÇANLARDA ELMA SİRKEİ TAKVİYESİ İLE FARKLI  
EGZERSİZ UYGULAMALARININ METABOLİK VE  
İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERİ İLE ADİPONEKTİN  
BETATROFİN VE İRİSİN ÜZERİNE ETKİSİ**

Mehmet Kaan AKAY

DOKTORA TEZİ

BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

Beden Eğitimi ve Spor Doktora Programı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Zarife PANCAR

Gaziantep

2024

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

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ELMA  
SİRKESİ TAKVİYESİ İLE FARKLI EGZERSİZ UYGULAMALARININ  
METABOLİK VE İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER İLE ADİPONEKTİN  
BETATROFİN VE İRİSİN ÜZERİNE ETKİSİ**

**MEHMET KAAAN AKAY**

Tez Savunma Tarihi: 13.12.2024

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

Bu tez çalışmasının bir “Doktora” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

**Prof. Dr. Uğur ABAKAY**

**Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Başkanı**

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

**Doç. Dr. Zarife PANCAR**

**Tez Danışmanı**

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez Jürisi**

**İmzası**

**Prof. Dr. Ünal TÜRKCAPAR**

**Prof. Dr. Hüseyin EROĞLU**

**Prof. Dr. Fikret ALINCAK**

**Doç. Dr. Zarife PANCAR**

**Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT**

## BEYAN

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



Mehmet Kaan AKAY

## TEŞEKKÜR

Bu önemli çalışmada yalnız olmadığımı her zaman hissettiren, süreç boyunca her zaman bilgisi ve tecrüsiyle bana yol gösteren, çalışmamda çok büyük emeği olan danışmanım Sayın Doç. Dr. Zarife PANCAR'a,

Yine bu süreçte üzerimde emeği olan sayın Prof. Dr. Bekir MENDEŞ'e, çalışmamın deneysel süreçlerinde emeği olan Muhammed Kaan DARENDELİ, Yeşim KILIÇOĞLU ve Burak KARACA'ya; ders ve tez sürecimde emeği olan herkese;

En önemlisi beni bu günlere getiren annem Altun İŞERİ ve babam Cevher İŞERİ'ye, süreç boyunca desteğini benden esirgemeyen yol arkadaşım Tuğba ALDEMİR'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel aşamaların tüm süreçlerinin yürütüldüğü, Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (GAÜNDAM) tüm çalışanlarına; ayrıca proje ekibinde yer alan GAÜNDAM müdürü Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT ve Dr. Öğr. Üyesi Hasan ULUSAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu doktora tezi, TÜBİTAK 1002-A Hızlı Destek Programı kapsamında 223S384 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışmalarım sırasında sağladıkları finansal destek için TÜBİTAK'a, ve projenin yürütülmesine katkıda bulunan tüm araştırma ekibine teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| KISALTMALAR VE SEMBOLLER .....                         | iv |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                 | v  |
| TABLolar LİSTESİ.....                                  | vi |
| ÖZET .....                                             | 1  |
| ABSTRACT.....                                          | 2  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                 | 3  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                 | 6  |
| 2.1. Diyabet.....                                      | 6  |
| 2.1.1. Tip 1 diyabet.....                              | 7  |
| 2.1.2. Tip 2 diyabet.....                              | 9  |
| 2.1.3. Diyabet ve egzersiz.....                        | 11 |
| 2.2. Sirke .....                                       | 13 |
| 2.2.1. Elma sirkesi .....                              | 14 |
| 2.3. Egzersiz.....                                     | 15 |
| 2.3.1. Aerobik egzersiz .....                          | 17 |
| 2.3.2. Anaerobik egzersiz .....                        | 19 |
| 2.3.3. Düşük şiddetli egzersiz.....                    | 20 |
| 2.3.4. Orta şiddetli egzersiz .....                    | 21 |
| 2.3.5. Yüksek şiddetli egzersiz .....                  | 21 |
| 2.3.6. Egzersiz ve hormonal sistem .....               | 22 |
| 2.4. Metabolik Sendrom, İnflamasyon ve Hormonlar ..... | 23 |
| 2.4.1. İnsülin .....                                   | 25 |
| 2.4.2. Aspartat aminotransferaz (AST).....             | 26 |

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.4.3. Alanin aminotransferaz (ALT) .....                                                   | 27        |
| 2.4.4. İnterlökin-I (IL-1).....                                                             | 28        |
| 2.4.5. İnterlökin-6 (IL-6) .....                                                            | 29        |
| 2.4.6. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) .....                                      | 30        |
| 2.4.7. Adiponektin .....                                                                    | 31        |
| 2.4.8. Betatrofin .....                                                                     | 32        |
| 2.4.9. İrisin.....                                                                          | 33        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                                                             | <b>36</b> |
| 3.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar.....                                                      | 36        |
| 3.2. Ağırlık Takibi .....                                                                   | 37        |
| 3.3. Elma Sirkesi Takviyesinin Uygulanması.....                                             | 37        |
| 3.4. Tip I Diyabetin Oluşturulması ve Streptozotosin Uygulaması .....                       | 37        |
| 3.5. Egzersiz Protokolleri.....                                                             | 38        |
| 3.6. İstatistiksel Analiz.....                                                              | 39        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                                                    | <b>40</b> |
| <b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>                                                            | <b>50</b> |
| 5.1. Adiponektin Düzeyleri.....                                                             | 50        |
| 5.2. Betatrofin Düzeyleri .....                                                             | 53        |
| 5.3. İrisin Düzeyleri .....                                                                 | 55        |
| 5.4. İnflamatuar Belirteçlerden İnterlökin-1, İnterlökin-6 ve Tnf- $\alpha$ Düzeyleri ..... | 57        |
| 5.5. Metabolik Belirteçlerden AST, ALT ve İnsülin Düzeyleri .....                           | 64        |
| <b>6.KAYNAKLAR .....</b>                                                                    | <b>71</b> |

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER

|                |                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------|
| ALT            | Alanin Aminotransferaz                                |
| AMPK           | Adenozin monofosfat ile aktifleştirilen protein kinaz |
| ANGPTL8        | Betatrofin                                            |
| AST            | Aspartat Aminotransferaz                              |
| ATP            | Adenozin trifosfat                                    |
| BMI            | Vücut kitle indeksi                                   |
| CRP            | C-reaktif protein                                     |
| DM             | Diyabetes Mellitus                                    |
| DNA            | Deoksiribonükleik asit                                |
| FFA            | Serbest yağ asitleri                                  |
| HDL            | yüksek yoğunluklu lipoprotein                         |
| HIIT           | Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman                  |
| IDDM           | İnsüline Bağımlı Diyabet                              |
| IDF            | Uluslararası Diyabet Federasyonu                      |
| IFN- $\gamma$  | İnterferon gama                                       |
| IL-1           | İnterlökin-1                                          |
| IL-6           | İnterlökin-6                                          |
| KAH            | Koroner arter hastalığı                               |
| KKH            | Koroner kalp hastalığı                                |
| LAF            | Lenfosit aktive edici faktör                          |
| LDL            | düşük yoğunluklu lipoprotein                          |
| MetS           | Metabolik sendrom                                     |
| O <sub>2</sub> | Oksijen                                               |
| TNF- $\alpha$  | Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$                         |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1 Pankreas adacıklarının genişletilmiş görünümü (29). ....              | 8  |
| Şekil 2.2 Anaerobik egzersiz sırasında nabız seviyesinin yükselmesi (69).....   | 20 |
| Şekil 2.3 İnflamasyona yol açan hücre dışı ve hücre içi sinyaller (88) .....    | 25 |
| Şekil 2.4 Adiponektinin yapısı ve alanları (128) .....                          | 32 |
| Şekil 2.5 İrisin egzersizle üretilir (141) .....                                | 34 |
| Şekil 2.6 İrisin, mikrovasküler sızıntıya bağlı hastalıkları azaltır (138)..... | 35 |
| Şekil 4.1 Adiponektin düzeyleri .....                                           | 42 |
| Şekil 4.2 Betatrofin düzeyleri .....                                            | 42 |
| Şekil 4.3 İrisin düzeyleri .....                                                | 43 |
| Şekil 4.4 IL-1 düzeyleri .....                                                  | 45 |
| Şekil 4.5 IL-6 düzeyleri .....                                                  | 45 |
| Şekil 4.6 Tnf- $\alpha$ düzeyleri .....                                         | 46 |
| Şekil 4.7 AST düzeyleri.....                                                    | 48 |
| Şekil 4.8 ALT düzeyleri.....                                                    | 48 |
| Şekil 4.9 İnsülin düzeyleri .....                                               | 49 |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 3.1 Deney grupları ve gruptaki hayvan sayıları.....                       | 36 |
| Tablo 3.2 Egzersiz uygulanacak deney hayvanlarının egzersiz protokolleri.....   | 38 |
| Tablo 4.1 Gruplara ait İrisin, ADP ve Betatrofin değerlerinin analizleri .....  | 40 |
| Tablo 4.2 Gruplara ait IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ değerlerinin analizleri..... | 43 |
| Tablo 4.3. Gruplara ait ALT, AST ve İnsülin değerlerinin analizleri.....        | 46 |

## ÖZET

### **STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ELMA SİRKESİ TAKVİYESİ İLE FARKLI EGZERSİZ UYGULAMALARININ METABOLİK VE İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERİ İLE ADİPONEKTİN, BETATROFİN VE İRİSİN ÜZERİNE ETKİSİ**

Mehmet Kaan AKAY  
Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zarife PANCAR  
2024, Sayfa Sayısı 97

Bu çalışmada, streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda elma sirkesi takviyesinin metabolik ve inflamatuvar biyobelirteçler ile adiponektin, betatropin ve irisin düzeyleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma, her grupta 8 sıçan (n=8) olacak şekilde toplam 80 sıçan üzerinde yürütülmüş ve sıçanlar 10 farklı gruba rastgele dağıtılmıştır. Gruplar, kontrol, sham, diyabet, diyabet+takviye, diyabet+düşük, orta ve yüksek şiddetli treadmill egzersizi, diyabet+takviye+düşük, orta ve yüksek şiddetli treadmill egzersizi gruplarından oluşmaktadır. Diyabetli gruplarda streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulmuş, takviye gruplarına gavaj yoluyla elma sirkesi verilmiştir. Egzersiz gruplarına, adaptasyon sürecinin ardından 4 hafta boyunca düşük, orta ve yüksek şiddetli treadmill egzersizleri uygulanmıştır. Deney sürecinin sonunda, elde edilen kan örnekleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki farkların analizinde tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi ve post hoc analizinde Tukey testi kullanılmıştır. Çalışma bulguları, diyabetik sıçanlarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla adiponektin, betatrofin, irisin, IL-6, TNF- $\alpha$ , AST, ALT, insülinde önemli seviyede bozulmalar olduğunu göstermiştir. Tek başına elma sirkesi takviyesinin, diyabetik sıçanlarda betatrofin, IL-6, TNF- $\alpha$ , AST, ALT ve insülin gibi biyobelirteçlerde anlamlı iyileşme sağladığı tespit edilmiştir. Egzersiz uygulanan diyabetik sıçanlarda ise belirli biyobelirteçlerde iyileşmeler gözlenmiş olup, düşük ve orta şiddetli egzersizlerin yüksek şiddetli egzersizlere göre daha olumlu etkiler yarattığı belirlenmiştir. Elma sirkesi ve egzersizin birlikte uygulandığı diyabetik gruplarda da benzer şekilde bazı biyobelirteçlerde anlamlı iyileşmeler saptanmış ve burada da düşük ve orta şiddetli egzersizlerin yüksek şiddetli egzersizlere kıyasla daha faydalı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Sonuç olarak, elma sirkesi takviyesi, egzersiz ve bu iki müdahalenin kombinasyonu, diyabetik sıçanlarda metabolik ve inflamatuvar biyobelirteçler üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Ancak, düşük ve orta şiddetli egzersiz uygulamalarının yüksek şiddetli egzersizlere göre daha etkili olduğu ve tercih edilmesi gerektiği söylenebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Diyabet, Elma sirkesi, Treadmill, Egzersiz, İnflamasyon

## ABSTRACT

### EFFECT OF DIFFERENT EXERCISE APPLICATIONS WITH APPLE CIDER VINEGAR SUPPLEMENTATION ON METABOLIC AND INFLAMMATORY BIOMARKERS AND ADIPONECTIN, BETATROPHIN AND IRISIN IN RATS INDUCED WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES.

Mehmet Kaan AKAY

Doctoral Thesis, Physical Education and Sports Department

Supervisor: Doç. Dr. Zarife PANCAR

2024, Page; 97

The aim of this study was to investigate the effects of apple cider vinegar supplementation on metabolic and inflammatory biomarkers and adiponectin, betatropin and irisin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. The study was conducted on a total of 80 rats with 8 rats in each group (n=8) and the rats were randomly distributed into 10 different groups. The groups consisted of control, sham, diabetes, diabetes+supplementation, diabetes+low, moderate and high intensity treadmill exercise, diabetes+supplementation+low, moderate and high intensity treadmill exercise. Diabetes model was established with streptozotocin in the diabetic groups, and apple cider vinegar was given to the supplement groups by gavage. After the adaptation period, low, moderate and high intensity treadmill exercises were applied to the exercise groups for 4 weeks. At the end of the experimental period, blood samples were analyzed by ELISA method. One-way repeated measures analysis of variance was used to analyze the differences between the groups and Tukey test was used for post hoc analysis. The findings of the study showed that diabetic rats had significant impairments in adiponectin, betatrophin, irisin, IL-6, TNF- $\alpha$ , AST, ALT, insulin compared to the healthy control group. Apple cider vinegar supplementation alone was found to significantly improve biomarkers such as betatrophin, IL-6, TNF- $\alpha$ , AST, ALT and insulin in diabetic rats. In diabetic rats subjected to exercise, improvements were observed in certain biomarkers, and it was determined that low and moderate intensity exercise had more favorable effects than high intensity exercise. Similarly, significant improvements in some biomarkers were found in the diabetic groups in which apple cider vinegar and exercise were administered together, and it was concluded that low- and moderate-intensity exercise was more beneficial than high-intensity exercise. In conclusion, apple cider vinegar supplementation, exercise and the combination of these two interventions showed positive effects on metabolic and inflammatory biomarkers in diabetic rats. However, it can be said that low- and moderate-intensity exercise interventions are more effective than high-intensity exercise and should be preferred.

**Keywords:** Diabetes, Apple cider vinegar, Treadmill, Exercise, Inflammation

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) tanımına göre diyabet, organizmanın insülini yeterince veya hiç üretilmediği veya ürettiği insülin hormonunu etkin bir biçimde kullanamadığı için kan glikoz seviyelerinde yükselme meydana geldiğinde ortaya çıkan ciddi ve kronik bir durumdur. İnsülin ise, pankreasta üretilen ve kan dolaşımındaki glikozun, enerjiye dönüştürüldüğü veya depolandığı ve vücut hücrelerine girmesine izin veren bir mekanizmadır. İnsülin eksikliği kontrol edilmezse kardiyovasküler hastalıklar, nöropati, nefropati, alt ekstremitte amputasyonu ve görme kaybı gibi sağlık komplikasyonlarına yol açabilir. Ancak, diyabet uygun bir şekilde yönetilirse bu komplikasyonlar tamamen önlenabilir veya geciktirilebilir. IDF, 2021 verileri 537 milyon yetişkinin (20-79 yaş) diyabetle yaşamakta olduğunu bu da her on yetişkinden birinin kronik diyabetle yaşadığını göstermektedir. Bu sayının 2030'da 643 milyona ve 2045'te ise 783 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Yine IDF verileri 2021'de 6,7 milyon ölümden diyabetin sorumlu olduğunu göstermektedir (1). Birçok hayvan türünde streptozotosin ile indüklenen DM'nin insan hiperglisemik nonketonik DM'ye benzediği ve görülen etkilerinin de benzer olduğu bildirilmiştir (2). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin yayınlamış olduğu Metabolik Sendrom Klavuzu'nda (2009) yapılmış olan tanıma göre Metabolik Sendrom (MetS), insülin direnciyle başlayıp abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabet, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Yine bu klavuza göre, 2000 yılından itibaren ülkemizde 30 yaş ve üstü 9.2 milyon bireyde MetS mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin %53'ü aynı zamanda MetS hastasıdır. Ülkemizde MetS görülme sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi yüksek değerlerdedir (3). İnflamasyon; dokularda kimyasal, fiziksel veya patojenler tarafından oluşturulan yara, hasar veya yıkıma karşı gelişen fizyolojik bir cevaptır. Çeşitli bağlantılarla koordine olmuş hücreler dokudaki hasara ve buna sebep olan uyarıcı (mediatörler, sitokinler, aktivatörler, inhibitörler, vs.) yapılara karşı inhibitör, suprasör veya bloke edici yanıtlar meydana getirir (4). Öyle ki; yaralardaki iyileşmenin, bağışıklık sisteminin yönetilmesinin ve dokunun yeniden yapılanmasının merkezinde inflamasyon yer almaktadır (5). Adiponektin, yağ hücrelerinden dolaşıma salınan çok işlevli bir peptit hormonudur. Bu adipokin antidiyabetik, antiaterojenik, antiinflamatuvar ve antitümör özelliklere sahiptir ve çeşitli karaciğer ile kalp hasarlarına karşı vücudu korur (6).

ANGPTL8 olarak da bilinen betatrofin, öncelikle karaciğerde ve yağ dokularında eksprese edilen bir proteindir. Betatrofinin lipid metabolizması ile ilişkili olduğunu ve özellikle kardiyovasküler hastalıklarda aterojenik lipid profilleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca klinik çalışma sonuçlarına göre insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 8). Bu nedenle, bu proteinin muhtemelen MetS ve Tip 2 DM tedavisi için umut verici bir hedef olduğu görülmektedir. İrisin, fare ve insan plazmasında bulunan, Fndc5'in parçalanmış ve salgılanmış bir parçasıdır ve bu protein diyet kaynaklı obeziteyi ve in vivo insülin direncini azaltır (9). İrisin ile ilgili yapılan araştırmalarda irisinin kilo kaybı, insülin direncinde azalma, glukoz düzenlemesi ve lipid metabolizmasını etkilemek gibi birçok fizyolojik özelliği olduğu belirtilmektedir (10). Adiponektin, betatrofin ve irisin diyabet ve egzersizle ilişkili olan hormonlar oldukları için bu çalışmada bu hormonların diyabete karşı koruyucu rollerinin elma sirkesi ile farklı şiddetlerde ve farklı sürelerde uygulanan treadmill egzersizleri ile ortaya koyulması hedeflenmektedir. Günümüzde, meyve sirkelerinin sahip olduğu polifenol içeriğinden dolayı lipid peroksidasyonu, hipertansiyon, hiperlipidemi, enflamasyon, DNA hasarı ve kansere karşı etkili oldukları bildirilmiştir (11). Elma sirkesi, elmaların fermente edilmesiyle üretilen asidik bir çözelti olmakla birlikte çeşitli vitaminler, mineraller ve birçok eser element içermektedir (12). Elma sirkesinin antidiyabetik, antiobezojenik ve antihipertansif ajan olarak da yaygın olarak kullanıldığı görülmüş ve bu kanıtlar tıp dünyasında bir umut kaynağı olmuştur (13). Yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlardan yola çıkılarak elma sirkesinin serum glisemik değerlerini (glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol) önemli ölçüde azaltırken, HDL kolesterolü önemli ölçüde artırdığı ifade edilmiştir (14). Fiziksel aktivitenin alt sınıfı kabul edilmekle beraber egzersiz; oksijen dağılımını ve metabolik süreçleri düzenler, kas ve eklem hareketlerini iyileştirir, kuvvet ve dayanıklılığı geliştirir ve ayrıca vücut yağını azaltır. Egzersiz, kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmak ve glisemik kontrolü düzenlemek için diyet ve farmakolojik ajanlarla birlikte önemli bir unsurdur. Düzenli fiziksel aktivitenin glisemik kontrol sağladığı, insülin direncini azalttığı gösterilmişse de (15) diyabetli bireylerde egzersiz şiddetinin nasıl olması gerektiği hakkında tam bir netlik söz konusu değildir. Ayrıca günümüzde kullanım alanı günden güne artan elma sirkesi takviyesinin tek başına veya egzersiz ile birlikte uygulandığında diyabette sorumlu mekanizmalar üzerindeki rolü merak konusu olmaktadır. Bu tezin amacı streptozosin ile diyabet oluşturulmuş ratlarda, farklı şiddette ve farklı sürelerde egzersiz uygulamaları ile birlikte elma sirkesi kullanımının metabolik belirleyicilerden; insulin, AST ve ALT,

inflatuar belirleyicilerden; TNF-a, IL-1, IL-6 üzerine ne gibi değişiklikler yarattığını tespit etmek ve adiponektin, betatropin ve irisin üzerindeki rolünü belirlemektir. Elma sirkesinin antidiyabetik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar araştırmamıza umut kaynağı olmuştur. Ayrıca diyabetli bireylere uygulanacak egzersizin şiddeti ve süresi ile ilgili henüz netleşmiş bir durum söz konusu değildir. Daha önce yapılmış çalışmalarda sıçanlarda streptozotosin ile indüklenen deneysel tip 1 diyabetin, kontrolsüz diyabeti olan insan deneklerinde görülen birçok özelliğı barındırdığı gösterilmiştir. Bu amaç doğrultusunda;

Diyabet hastalığının karaciğeri etkilemesi sonucu karaciğerde yağlanma, inflamasyon ve siroz gibi hastalıklara yol açabileceğı bilinmektedir. Bu sebeple bu hastalıklarda seviyeleri değişen Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) gibi enzimlerin; Metabolik bir hastalık olan diyabetin insulin seviyelerinde bozulmalara bağılı dejeneratif hastalıklarla pozitif ilişki içinde olan insulin seviyelerinin; inflamatuvar süreçler, glikotoksisite, lipotoksisite gibi patolojik mekanizmalar ile pozitif ilişki içinde olan TNF-a, IL-1, IL-6 seviyelerinin; hücrelere glikoz alımı, glikoneogenez ve yağ asidi oksidasyonu gibi bir dizi metabolik süreci düzenleyen protein yapıda bir hormon olan Adiponektin'in; enerji metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olan İrisin'in dolaşımdaki seviyesinin; klinik çalışma sonuçlarına göre insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu ayrıca lipit ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinen Betatrofin'in hem farklı şiddette ve farklı sürelerde uygulanan treadmill egzersizinden hem de elma sirkesi takviyesinin kullanımından dolayı seviyelerinin etkilenip etkilenmediğini belirlemek. Sonuç olarak, elde edilen veriler ile egzersiz biyokimyası ve fizyolojisi, beslenme ve sağlık alanında literatüre yeni araştırma alanlarının oluşturulması ile bilimsel birikime katkı sunulması hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabet

Sağlık, yalnızca hastalık veya sakatlığın olmaması durumu değil, fiziksel, sosyal ve ruhsal olarak refah durumu olarak tanımlanmıştır (16). Bireysel sağlığın korunması açısından diyet, düzenli egzersiz ve yeterli uyku gibi faktörler önerilse de bazı genetik ve yaşam tarzları kronik rahatsızlıklara neden olabilmektedir. Bu kronik rahatsızlıklardan en önemlilerinden bir tanesi Diyabetes Mellitus (DM) olmaktadır (17). DM vücudumuzda bulunan pankreas adlı salgı bezinin gerekli miktarda insülin hormonu üretememesi veya insülini etkili bir şekilde kullanamaması durumunda ortaya çıkan kronik bir hastalıktır (18). Diyabet her yaştan insanı etkileyen ve giderek yaygın hale gelmekle birlikte erken ölüme götürebilen bir hastalık çeşididir. Ancak bunlar yüksek kaliteli bakım ile önlenabilir ya da geciktirilebilir. Diyabet kandaki glukoz miktarının yükselmesi (hiperglisemi) ile karakterize edilir (19). Glikoz, basit bir şeker olup yaşam için önemli bir karbonhidrattır. Hücreler glukozu bir enerji kaynağı olarak metabolik reaksiyonlarda kullanır (20). Diyabet tanısı, semptomların varlığında ya iki açlık kan glikozunun  $\geq 126$  mg/dL (7 mmol/L) olması ya da rastgele kan glikozunun  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) olması temeline dayanır (21). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 verileri 537 milyon yetişkinin (20-79 yaş) diyabetle yaşamakta olduğunu bu da her on yetiştikenden birinin kronik diyabetle yaşadığını göstermektedir (1). Bu sayının 2030'da 643 milyona ve 2045'te ise 783 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Yine IDF verileri 2021'de 6,7 milyon ölümden diyabetin sorumlu olduğunu göstermektedir. Diyabetin, son 15 yılda %316'lık bir artışla en az 966 milyar dolarlık sağlık harcamasına neden olduğu ve diyabetli her 4 yetiştikenden 3'ünün düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı belirtilmektedir (1). Diyabetik hastaların yönetimi, sadece etiyolojide değil, aynı zamanda hastalığın ve komplikasyonlarının kontrolünde de önemli rol oynayan diyet ve yaşam tarzı faktörlerine bağlıdır (22).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin yayınlamış oldukları Metabolik Sendrom Klavuzu'nda (2009) yapılmış olan tanıma göre metabolik sendrom (MetS), insülin direnciyle başlayıp abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Klavuzda, 2000 yılından itibaren

Türkiye’de 30 yaş ve üstü 9.2 milyon bireyde MetS mevcuttur ve KAH geliştiren hastaların %53’ü MetS hastasıdır. Türkiye’de MetS görülme sıklığı, kadınlarda %40, erkeklerde ise %28 gibi yüksek değerlerde olmaktadır (3). Hastalık seyrederken oluşan ve her yıl birçok insanın ölümüne yol açan çeşitli akut ve kronik komplikasyonlar oluşmaktadır. Bunlar arasında hipoglisemi, ketoasidoz, nanketotik koma, nefropati, nöropati, ateroskleroz vb. bulunmaktadır. Bu komplikasyonlar sonucu yetişkinlerde ileri derece görme kaybı, kronik böbrek yetmezliği, inme ve kardiyovasküler hastalıklar da meydana gelmektedir. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu’nun (TÜRDEP) 2000 yılında ortaya çıkardığı bir rapora göre Türkiye’de 2.6 milyon diyabetli hastanın bulunduğu bildirilmiştir (23). Obezite, kötü beslenme alışkanlığı, fiziksel aktivitenin azlığı ve genetik faktörler diyabetin risk faktörleri arasında yer almaktadır (24). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği’nin (TEMED) 2022 yılında yayınlamış olduğu DM ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzleme Kılavuzu’na göre diyabet belirtileri; Poliüri, Polidipsi, Polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, Noktüri, bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve kaşıntı olmaktadır (25).

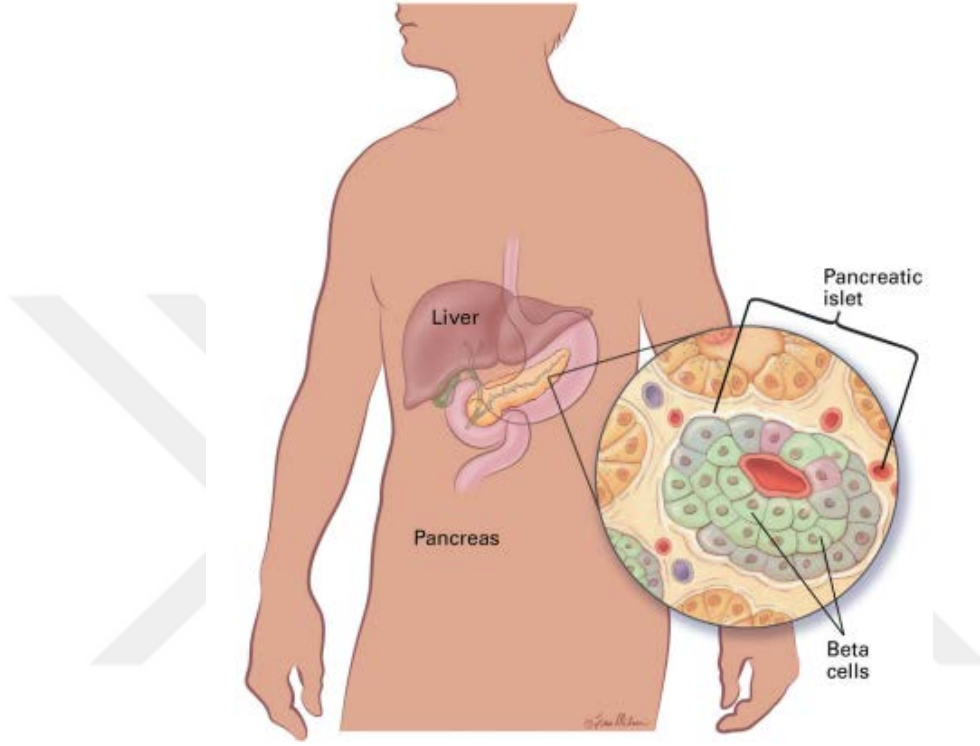
DM antioksidan mekanizmaların inhibe olduğu ve/veya serbest radikallerin arttığı oksidatif stres durumlarından birisidir. Çeşitli yayınlarda araştırmacılar, diyabette lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan mekanizmaların bozulmuş olduğu konusunda fikir birliğine varmışlardır. Bundan dolayı diyabet tedavisinde anti diyabetiklere ek olarak antioksidan maddelerin veya antioksidan özellikleri olan anti diyabetiklerin kullanılması oksidatif stresle başa çıkabilmek için tavsiye edilmektedir (26).

Sıçanlarda streptozotosin veya alloxan ile indüklenen deneysel tip 1 diyabet, kontrolsüz diyabeti olan insan deneklerde görülen birçok problemi göstermektedir (27). Ayrıca birçok hayvan türünde streptozotosin ile indüklenen DM’nin insan hiperglisemik nonketonik DM’ye benzediği ve görülen etkilerinin de benzer olduğu bildirilmiştir (2).

### **2.1.1. Tip 1 diyabet**

Diyabetin iki ana türü bulunmakla birlikte bunlardan Tip 1 diyabet, pankreas beta hücrelerin yıkımı ile insülin eksikliğiyle beraber çocuk ve gençlerde daha çok görülmektedir (28). Hastaların %90’ında otoimmün, %10’unda ise idiyopatik hücre yıkımı mevcuttur. Genetik olarak risk grubunda olan kişilerde çeşitli çevresel faktörlerle

(toksinler, virüsler, stres vb.) otoimmünitenin tetiklenmesi başlar ve hücre hasarı gerçekleşir. Bu hasar %80-90 seviyesine ulaştığında klinik diyabet belirtileri meydana gelir. Otoimmünitenin ilk evresi genellikle asemptomatik iken üçüncü evrede hiperglisemi ve klinik belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Tip 1 diyabet akut şekilde başladığında tanı konulurken APG'nin yüksek olması dikkate alınmalıdır (25).



**Şekil 2.1** Pankreas adacıklarının genişletilmiş görünümü (29).

Beta hücrelerinin asıl görevi kandaki glikoz seviyesini algılamak ve insülin salgılayarak tepki vermektir. Beta hücreleri insülin yapabilen tek hücredir. Yani bağışıklık sistemi beta hücrelerine saldırdığında vücudun tek insülin fabrikasını yok eder ve bu da kan şekerinin kontrolsüz bir şekilde yükselmesine sebep olur. Bu tam olarak tip 1 diyabettir (29). Beta hücrelerinin öz bağışıklık yıkımı tahmini diyabetten aylar ya da yıllar önce gelişir. Glisemik kontrolün önemli ölçüde bozulmadan önce beta hücrelerinin %80'inden fazlasının kaybedilmesi gerekir. Beta hücre kaybı bu noktanın ötesine ilerlediğinde insülin glikozu ve lipid homeostazisi korumak için yeterli miktarda mevcut değildir (30).

Uluslararası Diyabet Fonu'na göre dünya çapında yetişkin nüfusun %8,8'i diyabet hastasıdır. Tüm diyabetli bireylerin yalnızca %10-15'i tip 1 diyabet hastasıdır. Tip 1 diyabet 15 yaş altı çocuklarda en sık görülen diyabet türüdür. Küresel olarak 500.000'den

fazla çocuk tip 1 diyabet hastalığı ile mücadele etmektedir. En sık İskandinav ülkelerinde görülmekle birlikte bunu Avrupa ülkeleri ve Kuzey Amerika ile Avustralya takip etmektedir. Uzak Doğu ülkelerinde nadir görülmesinin nedeninin ise genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yetişkinlerde tip 1 diyabet sıklıkla tip 2 diyabet ile karıştırıldığı için diyabet tanısı konulduktan sonra hastalığın sınıflandırılması hala bir zorluk olarak devam etmektedir (31). Muhtemelen ergenlik çağındaki veya 20'li yaşların başındaki genç bir yetişkinin tip 1 diyabet tanısı uygun şekilde konulsa da yanlış teşhis konulabilir. Yeni başlayan tip 1 diyabetli yetişkinler genellikle ilk başta hasta değildir. Doktor onların rutin bir ziyaretinde kanında yüksek kan şekeri seviyesi bulur ve diyet, egzersiz ve oral ilaç tedavisine başlar (32).

Tip I diyabetin otoimmün aracılı ve non otoimmün aracılı olmak üzere iki alt tipi vardır. Tip IA diyabet, Tip I diyabetli hastaların çoğunda görülen T hücresinin aracılık ettiği spesifik hücre yıkımından kaynaklanan, immün aracılı formdur. Genetik, çevresel etki, metabolik anormallikler tip IA diyabeti tetikleyen unsurlardır. Genç yaşlarda görülme sıklığı fazla olan tip IB diyabet ise, otoimmünite dışarısında kalan bazı sebeplere ile mutlak insülin oranının azlığı sebebiyle oluşur (33). Otoantikor testleri (HLA tipleme ve diğer testler) ile tip 1 diyabet geliştirme riski yüksek olan bireyleri tespit etmek mümkündür. Devam eden çalışmalar, örneğin Diyabet TrialNet ve Genetik risk altında IDDM'yi azaltma denemesi, yüksek riskli bireylerde diyabetin önlenmesine yönelik müdahaleleri belirlemeye çalışmasına rağmen şu ana kadar başarılı bir önleme sağlanamamıştır (30).

### **2.1.2. Tip 2 diyabet**

Tip 2 diyabet karbonhidrat, lipit ve proteinin düzensizliği ile karakterize edilir ve insülin salgısının ve metabolizmanın bozulmasından kaynaklanır (34). İnsülin direnci meydana geldiğinde beta hücrelerinin insülin üretme yeteneği düştükçe insülin yetmezliği oluşur ve ardından glikoz toleransının bozulması ile birlikte tip 2 diyabet gelişir. Tip 2 diyabette insülin direncinin mi veya beta hücre arızalarının mı önce gerçekleştiği tartışılmaktadır. Ancak yapılan son epidemiyolojik araştırmalarda insülin direncinde öncelikli anomalilerin gerçekleştiği görünmektedir (35).

Tip 2 diyabet, insüline bağlı olmayan, periferik dokuların insüline karşı oluşturdıkları direnç sonucu ortaya çıkar ve bu diyabet türünde insülin üretimi ve beta hücrelerinin

sayısı olması gerektiği kadardır. Hastalığın temel sebebi insüline karşı oluşan dirençtir. Tip 2 diyabet, diyabetik popülasyonun %90'ını oluşturur ve genelde orta yaş üstü bireylerde görülür (36, 37). Diyabetin bütün türlerinde görülen ana karakter hipergliseminin yüksekliğidir. Ancak hiperglisemiye sebep olan fizyopatolojik durumlar farklılıklar gösterir (38). Diyabetli hastalarda hastalığın ilerlemesi bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Zamanında tanı konulduğunda Tip 2 diyabet hastaların çoğu asemptomatiktir. Risk altındaki kişilerde tarama önemlidir. Çünkü prediyabet bireylerin %30'unda yaygındır (34).

DeFronzo ve ark. (2015) göre Tip 2 diyabetin risk faktörleri şunlardır (34):

- Yaşlılık
- Ailede tip 2 diyabet öyküsü
- Genetik faktörler
- MetS bileşenleri (Bel çevresinin artması, kan basıncı, artan plazma trigliserit düzeyleri vs.)
- Fazla kilo ya da obezite
- Polikistik Over Sendromu
- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık geçmişi
- Sağlıksız beslenme alışkanlıkları
- Sigara içmek
- Sedanter yaşam tarzı.

Tip 2 diyabet toplumlar arasında farklılıklar göstermekle birlikte özellikle Güney Asya'daki çeşitli gruplar, yerli ve Meksika kökenli Amerikalılarda tip 2 diyabet genetik olarak sık görülmektedir. IDF verilerine göre diyabet olan 175 milyon insan diyabet olduklarının farkında değildir. Ülkemizde ise 1998 ve 2010'da gerçekleştirilen TURDEP 1 ile TURDEP 2 çalışmalarının sonuçlarına göre diyabet olan hastaların sayısı %7.2'den %13.7'ye yükselmiştir (38).

Tip 2 diyabet tedavisinin ilk aşaması kilo verme ile ilişkilidir. Tip 2 diyabetlilerin %80-90'ı obezdir. Kilo dengesi hastalıktan korunmada ve kalan yaşamın uzamasında önemlidir. Diyabetin komplikasyonlarında ve patogenezinde kilo verme ile önemli faydalar sağlanmaktadır. %5-10 arası kilo kaybıyla birlikte glisemik kontrolde düzelme,

insülin dozlarına ihtiyacın azalması ve diyabete bağlı mortalitede azalma görülmektedir (39).

Tip 1 ve tip 2 diyabet dışında latent otoimmün diyabet (LADA), genellikle 30-35 yaşından sonra görülür. Tip I diyabette olduğu gibi vücudun insülin üreten beta hücrelerini yok etmesiyle oluşur. Otoimmün olması ve insülin antikoru taşımaları nedeniyle tip I diyabet, orta yaş üstü yetişkinlerde bulunmaları sebebiyle tip 2 diyabete benzer. Ayrıca tip 2 diyabete göre daha düşük kardiyovasküler komplikasyon riski taşır (40). Diyabet türlerinden ayrıca gestasyonel diyabet, hamilelik döneminde kadınlarda ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğudur (41).

### **2.1.3. Diyabet ve egzersiz**

Fiziksel hareketsizliğin tip 2 diyabetin önemli bir belirleyicisi olduğu tespit edilmesinin yanında egzersizin diyabetli hastalar üzerinde hem akut hem de kronik etkileri vardır. Egzersiz sırasında ve sonrasında glikoz konsantrasyonlarında hızlı değişiklikler meydana gelebilir. Hastalara rutin egzersiz önerilmeden önce glikoz üretimi ve alımındaki akut değişikliklerin anlaşılması önemlidir. Egzersize bağlı fizyolojik değişikliklerin gözden geçirilmesinin ardından, egzersizin uzun vadeli riskleri ve yararları tartışılmaktadır. Egzersiz, potansiyel olarak kardiyovasküler komplikasyonları önlemede ve hatta tip 2 diyabetin başlangıcını geciktirmede uygun maliyetli bir rol oynayabilirken, komplikasyonları şiddetlendirebilir veya mevcut komplikasyonlara bağlı sonuçlar doğurabilir (21). Düzenli egzersizin aynı zamanda tip 1 diyabetli kişiler için de gelişmiş kardiyovasküler kondisyon, kas gücü, insülin duyarlılığı gibi sağlık açısından önemli yararları vardır. Kan şekeri yönetimiyle ilgili güçlükler diyabet tipine, egzersiz tipine ve diyabet ile ilişkili komplikasyonlara göre değişmektedir. Bundan dolayı egzersiz ve fiziksel aktivite önerileri bireylerin ihtiyaçlarını karşılayabilecek biçimde uyarlanmalıdır (42).

Egzersiz, fiziksel aktivitenin alt sınıfı olarak kabul edilmektedir. Egzersizin sağlık açısından amaçları, oksijen dağılımını ve metabolik süreçleri düzenlemek, dayanıklılık ve kuvveti geliştirmek, organizmadaki yağı azaltmak, kas ve eklem hareketlerini geliştirmektir. Egzersizin, diyabet tedavisinin temel unsurlarından biri olduğu genel kabul görmektedir. Egzersiz, kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmak ve glisemik kontrolü düzenlemek için diyet ve farmakolojik ajanlarla birlikte vazgeçilmez bir unsurdur.

Düzenli fiziksel aktivitenin glisemik kontrol sağladığı, insülin direncini azalttığı gösterilmiştir (15). Fiziksel egzersizin sağlığın korunması ve performansın artırılması hakkındaki rolü otoritelerce genel kabul gören bir uygulama olduğu bilinmekte ise de diyabetli bireylerde egzersiz şiddetinin nasıl olması gerektiği hakkında tam bir netlik söz konusu değildir (26).

Aerobik antrenman hakkında, insülin duyarlılığı, mitokondri yoğunluğu, kan damarlarının uyumluluğu ve reaktivitesi, akciğer fonksiyonu, oksidatif enzimler, bağışıklık fonksiyonu ve kalp debisini artırma gibi sağlık açısından olumlu raporlar sunulmuştur. Aerobik antrenmanın tip 1 diyabette, insülin direncini azaltma, kalp-solunum kondisyonunu artırma, lipid seviyelerini ve endotel fonksiyonunu iyileştirme gibi önemli işler başardığı belirtilmektedir. Bunun yanında düzenli egzersiz tip 2 diyabetlilerde insülin direncini, trigliseritleri, A1C'yi ve kan basıncını düşürmektedir. Tip 2 diyabetli yetişkinlerde alternatif olarak, yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT), glisemik kontrolü, insülin duyarlılığını ve iskelet kası oksidatif kapasitesini hızlı bir biçimde artırır (42).

Diyabet hastalığı olan bireyi güvenli ve keyifli bir egzersiz programına hazırlamak, egzersizin kendisi kadar önemli olmaktadır. Metabolik kontrolünün iyi durumda olduğu genç bireyler birçok aktiviteye güvenle katılabilir. Orta yaş ve üzeri diyabetli bireyin fiziksel olarak aktif olması teşvik edilmelidir. Yaşlanma süreci kasların, kemiklerin, bağların ve eklemlerin dejenerasyonuna neden olur ve kullanılmaması ve diyabet sorunu daha da kötüleştirebilir. Diyabetik olmayan bireylerde olduğu gibi diyabet hastaları için de klasik öneri, uygulanacak fiziksel aktivitenin iyi bir ısınma ve soğuma periyodu içermesidir. Isınma periyodu, düşük yoğunlukta 5-10 dakikalık yürüyüş, bisiklete binme vb. aerobik aktiviteden oluşmalıdır (43). Aerobik ve direnç egzersizleri diyabetin önlenmesi ve kontrol edilmesinde önemli görülmektedir. Diyabet düşük kas kuvveti için bir risk faktörü olmasından direnç egzersizi diyabet hastalarının kas kuvvetinin artmasında faydalıdır. Bu nedenle tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde haftada en az 150 dk aerobik aktivite ve kas gruplarını içeren direnç egzersizleri tavsiye edilir (44).

Metabolik regülasyonun iyi korunduğu hastalarda egzersiz, kaslarda glikoz ve serbest yağ asitlerinin (FFA) kullanımını teşvik eder. Bu nedenle, diyet kısıtlamasıyla birlikte yapılan fiziksel egzersizin, metabolik sendrom/obezitenin önlenmesi ve tedavisinde yararlı etkileri vardır. Göreceli olarak iyi glikoz kontrolüne sahip diyabetik hastaların

yemeklerden sonra egzersiz yapması, kan glikozunun yemek sonrası hızlı yükselişini baskılayarak diyabetin daha iyi kontrol edilmesini sağlayabilir (45).

## 2.2. Sirke

Fransızca'da ekşi şarap anlamında kullanılan "vin aigre" kelimesinden türetilen sirke; şarap, melas, üzüm, kavun, hurma, elma, armut, bira, Hindistan cevizi, bal, akçaağaç dahil hemen hemen tüm fermente edilebilir karbonhidrat kaynaklarından elde edilebilir. Başlangıçta mayalar doğal gıda şekerlerini alkole fermente eder. Daha sonra asetik asit bakterileri alkolü asetik asite dönüştürür. Hızlı yöntemler için, sıvı çalkalanarak oksijenlendirilir ve bakteri kültürü hızlı fermantasyona izin verecek şekilde suya batırılır. Yavaş yöntemler genellikle geleneksel şarap sirkelerinin üretiminde kullanılır ve asetik asit bakterilerinin kültürü sıvının yüzeyinde büyür ve fermantasyon haftalar veya aylar boyunca yavaş yavaş ilerler. Daha uzun fermantasyon süresi, sirkenin anası olarak bilinen, maya ve asetik asit bakterilerinden oluşan, toksik olmayan bir balçık birikmesine olanak tanır (46). Sirkelerin üç çeşit üretim sistemi bulunmaktadır. Bunlar yavaş, hızlı ve derin kültür (submers) yöntemidir. Bu yöntemler arasında, kaliteli olması bakımından yavaş yöntem daha iyi sonuç vermekte olup, derin kültür yöntemi daha hızlı ve ekonomiktir. Bu nedenle sirke üretiminde en fazla bu yöntemler kullanılmaktadır (47).

Sirkenin bildiğimiz ilk kullanımı 10.000 yıldan daha öncelere dayanmaktadır. Aromalı sirkelerin yaklaşık 5000 yıl ticari olarak üretilip satıldığı söylenmektedir. Tarihi kaynaklardan elde edilen bilgilere göre Babilliler'in 6. Yy.a kadar meyve, bal ve maltla tatlandırılmış sirke üretilip sattıkları söylenmektedir. Eski Ahit'teki ve Hipokrat'taki referanslar, sirkenin yaraları iyileştirmek amacıyla tıbbi ilaç olarak kullanıldığını bildirmektedir. 10. yüzyılda Çin'deki adli tıp alanını geliştirmesiyle bilinen Sung Tse, enfeksiyonu engellemek amacıyla kükürt ve sirkeden el yıkama ürünü olarak faydalanmıştır. İlk ABD tıpçıları sirkeyi zehirli sarmaşık, krup, karın ağrısı, yüksek ateş ve ödem gibi birçok rahatsızlığı tedavi etmek için kullanmışlardır. 1778'de Durande buzlu asetik asit oluşturmak için sirkeyi konsantre etmiş ve 1814'te Berzelios asetik asitin analizini yapmıştır. 1823'e gelindiğinde Schutzenbach, sirke üretimi için jeneratör işlemi olarak bilinen ve sirkenin 3 ila 7 gün içinde yapılmasına olanak tanıyan bir yöntem geliştirmiştir. 1955 yılında Hromatka, sirkeyi hızlı üretmek için geliştirilmiş havalandırma ve karıştırmayı kullanan, suya batırılmış asetifikasyon adında bir sirke üretme yöntemi geliştirmiştir (48).

Antik Yunan döneminden bu yana sirke, ana bileşen olarak asetik asit varlığında aşırı düşük pH'ı nedeniyle antifungal ve antimikrobakteriyel olarak kullanılmıştır. Asetik asidin mikroorganizmaların hücre zarlarına girişi bakteri hücrelerinin ölümüne neden olur. Sirkenin antibakteriyel aktivitesi bakteri türü, asetik asit konsantrasyonu, pH, sıcaklık ve iyon gücü gibi çeşitli faktörlere bağlı olmaktadır. Asetik ayrıca yok etmede en iyi organik asit olarak kabul edilir (49). Sirke ayrıca Akdeniz diyetinin ana bileşenlerinden biridir ve sirke tüketiminin kan basıncını azaltabileceğinden sirkenin kardiyovasküler hastalıkları engellemede önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Sirke tüketimi hipotansif etkisi uygularken, yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi ve bilinç kaybına yol açabilen yavaş kalp atış hızı semptomu olan bradikardi etkisini önleyebilir. Sirke ayrıca sağlığı teşvik edici güvenilir bir aktivite olabilecek antioksidan kapasiteye de sahiptir. Ayrıca günlük sirke takviyelerinin HDL-kolesterolünü artırabileceği ve LDL-kolesterol düzeylerini azaltabileceği öne sürülmüştür (49). Biyoaktif maddelerin düzenli tüketimi birçok beslenme araştırmacısı tarafından teşvik edilmekte ve sirkenin fonksiyonel gıda özellikleri çeşitli bilimsel yayınlarda rapor edilmektedir (48).

### **2.2.1. Elma sirkesi**

Elma sirkesi, toz haline getirilmiş elma suyuna maya ve bakterilerin eklendiği, önce şekeri alkole ve ardından asetik asite dönüştürerek sirkeye karakteristik ekşi tadını veren iki aşamalı bir fermantasyon işlemiyle üretilir. Yara dezenfeksiyonu, enfeksiyonlar, böcek ısırıkları, siğiller, iskorbüt ve genel sağlık, güç ve dayanıklılık için M.Ö. 3300'e kadar uzanan bir şifa iksiri olarak kullanıldığı bilinmektedir. Elma sirkesi için daha yeni iddialar arasında dermatolojik durumların tedavisi (örn. akne, egzama, kepek), dislipidemi, obezite, hazımsızlık, gastroparezi, nefrolitiazis, osteoporoz, diyabette glikoz kontrolü, yaşlanmanın ve bilişsel gerilemenin yavaşlatılması ve atletik performansın iyileştirilmesi bulunmaktadır (50).

Elma sirkesi, antidiyabetik etki, anti-Alzheimer etkisi ve antioksidan özellikler gibi çeşitli farmakolojik etkiler sağlar. Ayrıca elma sirkesinin uygulanması vücut ağırlığı artışını kontrol eder ve glikoz toleransını artırır. Deneysel çalışmalarda elma sirkesinin doğal bir ürün olarak insan patojenlerine karşı yeteneği kanıtlanmıştır (51). Daha sonra sirkenin arındırıcı özellikleri çeşitli çalışmalarda gözden geçirilmiş, elma sirkesinin birçok bakteri türüne karşı inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir. Elma sirkesinin iyileştirici özellikleri, içindeki organik asitlere ve biyoaktif maddelere atfedilir. Organik asitlerin bakteriyel

membranlara geçerek antimikrobiyal peptitlerin sentezini ve internozmotik basıncı arttırdığı, enerji tüketimini uyardığı ve makromoleküler sentezi sabote ettiği görülmüştür. Organik asitlere ek olarak elma sirkesi, fenolik asitler ve flavonoidler gibi antimikrobiyal güçleri kanıtlanmış diğer biyoaktif bileşikleri de içerir (51).

Elma sirkesinin kilo kaybı, kan şekeri düzeylerini düşürme ve kalp hastalıkları riskini azaltma gibi farklı sağlık yararlarına sahip olduğu ilan edilmiş olup hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar elma sirkesi tüketiminin etkilerini göstererek yararlı etkiler ve yan etkiler hakkındaki bilgimizi derinleştirmiştir (52). Elma sirkesi ve sirke haplarından elde edilen günlük asetik asit miktarlarının diyabet hastalarındaki hemoglobin A1c üzerindeki etkileriyle ilgili yapılan bir araştırmada; sirkenin hemoglobin A1c değerini %0.16 oranında azalttığı ve sirkenin rutin kullanımında glisemi kontrolü sağladığı belirtilmiştir. Bunun yanında elma sirkesinde bulunan asetik asidin antiglisemik nitelikte olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda asedik asitin midenin boşaltımını yavaşlatarak, nişasta moleküllerinin tümüyle sindirimini önleyen disakkaritaz aktivitesini ve kaslar tarafından glikozun alımını durdurduğu saptanmıştır (53). Bir çalışmada elma sirkesinin hem hayvan hem de insan denemelerinde serum trigliserit düzeylerini, toplam kolesterolü ve LDL-c'yi azalttığı gösterilirken, HDL'de artış yalnızca hayvan çalışmalarında görülmüştür. Çalışmada elma sirkesinin vücut ağırlığı ve lipit metabolizması üzerindeki etkileri, AMPK yolunun aktivasyonu, lipolizi artırma, lipogenezi azaltma, tokluk ve enerji harcamasını artırma yoluyla olabildiği belirtilmekte ve ayrıca obez katılımcılarda 12 hafta boyunca kontrol grubuna kıyasla 1,6 kg'lık bir azalma görülmesine rağmen, sirke tüketimini bıraktıktan 4 hafta sonra BMI, kilo ve bel çevresi başlangıç değerlerine geri döndüğü ifade edilmiştir (50).

### **2.3. Egzersiz**

Egzersiz günlük yaşantımızı sağlıklı bir biçimde yürütebilmemiz için yaptığımız hareketlerin bütününe denir. Egzersiz fiziksel aktivitenin bir alt bölümü olmakla beraber burada belirli kas gruplarını çalıştırmak amaçlanır (54). Egzersiz ve fiziksel aktivite çoğunlukla birbirlerinin yerine kullanılsa da fiziksel aktivite harcanan bütün enerjiyi tanımlar. Bu tanımın içine ev ve açık hava işleri, alışveriş, sıradan yürüyüş, bisiklet sürme ve günlük yaşam faaliyetleri dahil edilebilir. Fiziksel aktivite fiziksel uygunluğun geliştirilmesine yönelik dört grupta incelenir. Bunlar; kuvvet, denge, dayanıklılık ve

esnekliktir. Fiziksel aktivite çeşidi hangisi olursa olsun değerlendirme yapılabilmesi için içerisinde süre, yoğunluk ve sıklık bileşenleri barındırmalıdır (55).

Hareketsiz bir yaşam tarzı ve fiziksel aktivite eksikliği bireyin sağlığını olumsuz yönde etkiler ve bu da kanser, hipertansiyon, tip 2 diyabet gibi bir dizi rahatsızlığa neden olabilir. Fiziksel aktivite maksimum oksijen seviyesinde artışa neden olur. Dolayısıyla VO<sub>2</sub> Maks ne kadar yüksek olursa, bazı hastalıklara yakalanma riski o kadar düşük olur (56). Egzersizin endojen yakıtları büyük miktarda harekete geçirdiği bilinmektedir. Egzersizle birlikte kas aracılığıyla kullanılan 3 ayrı yakıt bulunmaktadır. Bunlar; yağ asitleri, plazma glikozu ve kasın endojen glikojenidir. Egzersizin ilk 5-10 dakikalık aşamasında harcanan ilk yakıt kas glikojeni olmaktadır. Sonraki yarım saatte ise daha çok kullanılan artan kan akımıyla kasa ulaşan yakıtlar plazma glikozu ve yağ asitleri olmaktadır. Ardından glikoz kullanımının azalmasıyla yağ asitlerinin rolü artmaktadır (57).

Fiziksel aktiviteler plan ve program dahilinde düzenli olarak yapıldığında iskelet ve kas sistemini güçlendirir, kalp ve damar hastalıklarına engel olur ve kilo vermede yardımcı olur. Ayrıca depresyon ve stresi azaltarak insanların ruh hallerinde iyileşmeye sebebiyet verir (33). 2000 yılında yapılan bir araştırmadan alınan verilere göre yetişkin dünya nüfusunun %25'i hipertansiyon hastasıdır. Bu oranın 2025 yılında %60'a kadar artması beklenmektedir. Bazı epidemiyolojik araştırmalar egzersiz ve fiziksel aktivite yapmanın ruhsal ve zihinsel rahatsızlıkları önleyebileceğini göstermiştir. Ayrıca kuvvet egzersizlerinin yaşlı bireylerde düşme riskini, kas atrofisini ve osteoporozu azalttığı gösterilmiştir (58).

Fiziksel egzersiz iç ortamın dengesini etkiler. Egzersiz esnasında kasılan kaslar kuvvet ve ısı üretir. Nitekim fiziksel egzersiz aslında bir tür mekanik enerjidir. Üretilen bu enerji vücuttaki enerji depolarını tüketmektedir. Egzersiz sırasında, iç ortamın kararlı durumunu etkileyen metabolitler ve ısı üretilir. Bunun yanında egzersiz biçimine bağlı olarak bitkinlik ve yorgunluk ortaya çıkmaktadır. Bu duyuların fizyolojik rolü, egzersiz yapan kişiyi egzersizin zararlı etkilerinden korumaktır. Egzersiz yoğunluğu, egzersiz dayanıklılık süresi ve egzersiz türü, vücut sistemlerinde farklı etkilere neden olan değişkenlerdir (59). Spor vücutta kuvveti artıran, eğlendirerek zihinsel güçleri geliştiren ve bunun yanında da eğlenceli zamanlar geçirmemize yarayan işlerin bütünüdür. Sporun birçok çeşidi vardır. Bunların bazıları takım halinde bazıları ise bireysel olarak icra edilmektedir (60). Spor son zamanlarda insanlar arasında ilgi gören bir sosyal etkinlik

haline gelmiştir. Bu sebeple egzersizin canlılar üzerindeki etkilerini çok yönlü olarak ele almak ve araştırmak bilim insanları için merak uyandıran bir konu olmuştur. Fakat egzersizin organ ve dokular üzerindeki etkilerini geniş bir biçimde inceleyecek deneysel çalışmalar için çoğu zaman insan denekler bulabilmek etik olmamakla birlikte imkansız hale gelmektedir. Bu nedenle insana fizyolojik benzerliklerinin bulunması nedeniyle hayvanlar sıkça kullanılmaktadır. Dolayısıyla egzersiz ve fizyoloji alanında da denek hayvanlarından sıçanlar yaygın olarak kullanılmaktadır (61).

### **2.3.1. Aerobik egzersiz**

Aerobik egzersiz büyük kas grupları kullanılarak yapılan devamlı, ritmik ve dinamik kapasite ile ilişkilidir (62). Aerobik egzersiz ile kan basıncı azaltılabilir ve ilaç kullanımı en aza indirebilir. Aerobik egzersiz, ister aralıklı ister sürekli olsun, sağlık belirteçleri ve bilişsel yetenekleri geliştiren araçlardan biridir. Bu tür egzersizleri her yaştan ve sağlık durumundan bireyler yapabilmektedir (56). Güçlü bir aerobik egzersiz birçok avantaj sağlar. Aerobik antrenmanı vücudun hareket kabiliyetini artırır. Oksijeni kaslara verimli bir şekilde iletir. Bu geliştirilmiş oksijen kaynağı yorgunluğun başlangıcını geciktirerek sporcuların daha uzun süreler boyunca yüksek performans sergilemesine olanak tanır. Maraton gibi dayanıklılık sporcuları, koşucular ve bisikletçilerin, performanslarını sürdürülebilmeleri büyük ölçüde aerobik kondisyona bağlıdır. Aerobik egzersizin bir diğer özelliği kalp-damar sağlığını geliştirip kalp hastalığı riski ve hipertansiyon riski azaltmasıdır. Aerobik egzersiz aynı zamanda zihinsel dayanıklılığı da güçlendirir (63).

Aerobik egzersizlerin şiddeti arttığı zaman nötofil oluşabilir. Bu artış sonrasında süperoksit ve hidrojen peroksit gibi serbest radikaller oluşmakta ve hücrelere zarar verebilmektedir. Antrene olmayan sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda yüksek şiddetli aerobik egzersiz nötrofillerde süperoksit serbest radikalini artırmıştır (64). Ancak egzersiz orta şiddette yapıldığı zaman antioksidan savunma sistemi bu radikalleri baskılayabilmektedir. Öte yandan aerobik egzersizler düşük miktarda oksidatif stres meydana getirmektedir. %50-60 kapasitede yapılan orta şiddetli aerobik egzersizler düşük seviyede oksidatif stres oluşturur. Düzenli aerobik egzersizin oksidatif strese etkisi ve organizmaya faydaları olmaktadır. Düzenli aerobik egzersiz oksidatif fosforilasyonu artırarak oksidatif kapasiteyi geliştirir. Solunum sistemini geliştirerek hücre hasarını en aza indirir. İskelet kaslarındaki kontraktıl proteinleri artırarak hücre membranının işlevini artırır. Bu sayede kas kütlesinde artış meydana gelir (64).

Aerobik kapasite; pulmoner, nöromüsküler ve kardiyovasküler sistem kapasitelerinin önemli bir indeksi olup; eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı ve kan volümü gibi bazı hematolojik bileşenlerin fizyolojik kapasiteleri ile kas hücrelerinin egzersiz esnasındaki oksidatif mekanizmalarının aktivitelerine bağlı olmaktadır. Bu sistemlerin fizyolojik fonksiyon kapasiteleri ne düzeyde yüksekse  $VO_2$  Max kapasitesi de o kadar yüksek olur. Aerobik güç, aerobik kapasitenin birim zamandaki değeri olarak ifade edilir. Aerobik güç, bireyin kg başına, mm cinsinden dakikada tükettiği  $O_2$  miktarı ( $O_2$  mL/kg/dk) olarak tanımlanır. Aerobik kapasite, genelde koşu bandı ya da bisiklet ergometresi kullanılarak ölçülür (65).

Aerobik egzersizler şunlardır (63):

- Yürüyüş: Herkesin erişebileceği düşük etkili bir aerobik egzersizdir. Her yaşta ve fitness seviyesinde insanlar açık havada veya kapalı alanda yapabilir. Hızlı yürümek kalp atış hızınızı artırır, kalori yakar ve alt vücut kaslarını güçlendirir.
- Koşu: Etkili bir aerobik egzersizdir. Koşu kardiyovasküler sağlığı iyileştirmeye yardımcı olan egzersizlerden biri olup önemli miktarda kalori yakımına neden olur. Neredeyse her yerde gerçekleştirilebilecek çok yönlü aktivitelerden biridir.
- Bisiklet sürme: İster sabit kapalı ister açık havada bisiklet sürmek vücudunuzu güçlendirir ve genel kondisyonu artırır.
- Yüzme: Tüm vücudu çalıştıran etkili bir aerobik egzersizdir. Birden fazla kas grubunu çalıştıran bir aktivitedir. Özellikle eklem sorunları veya yaralanmaları olan bireyleri destekler. Vücudun ağırlığını ve eklemlere olan baskıyı azaltır.
- Dans etmek: Eğlenceli ve ilgi çekici bir aerobik egzersizdir. Çeşitli stilleri ve yoğunlukları birleştirir. Kondisyon, koordinasyon ve denge, dansı makbul bir seçim haline getirmektedir.
- İp atlama: Yüksek yoğunluklu bir aerobik egzersizdir. Kardiyovasküler sağlığı, çevikliği ve koordinasyonu geliştirir. Hemen hemen her yerde yapılabilecek bir egzersizdir.

Uygun yoğunlukta aerobik egzersizin düzenli ve sürekli olarak yapılması insan vücudundaki organların fonksiyonlarını ve kalp atış hızı performansını iyileştirecektir. Bunun nedeni nabız hızının artmasını sağlayacak şekilde kalbin çalışmasının uyarlanması egzersiz sonrasında kıyasla azalmakta ve aerobik egzersiz ile oksijen içeren kana olan ihtiyaç artmaktadır. Bu süreç gerçekleştiğinde kan basıncı kan akışını artırıp kan

damarlarının çapını genişletir. Fit bir vücut, aktivite yapabilen bir vücuttur. Kanın kaslara daha iyi akacağı egzersizleri yapma sırasında kalbin iş yükü ve egzersiz sırasında kalp atış hızı tepkisi darbe frekansı azaltılmış olacaktır. Bu ise dinlenme nabızlarının sıklığında azalmaya yol açar. Sık sık aerobik egzersiz yapan birinin nabız hızı eğitimsiz olandan daha düşüktür. Bunun nedeni sempatik ve parasempatik uyarılardır. Bireyin dinlenme nabızının düşük olması fizyolojik olarak kalbin çalışmasının daha etkili ve verimli hale geldiğini gösterir (66).

### **2.3.2. Anaerobik egzersiz**

Anaerobik egzersizler kısa süreli ve yoğunlukları yüksek olmakla birlikte hücrenin enerji gereksinimini oksijenden bağımsız olarak sağladığı aktivitelerdir. Ağırlık kaldırma, sıçrama ve direnç egzersizleri gibi şiddetli egzersizler bunlardan bazılarıdır. Yapılan araştırmalara göre anaerobik egzersiz sonrası oksidatif stres oluşabilir. Aynı zamanda kaslar çalışırken iskemi-reperfüzyon oluşur ve bu da serbest radikalin açığa çıkmasına sebep olur. Anaerobik egzersizlerde oksijen yetersizliği yaşandığında pürin metabolizması artar ve deoksijenasyon meydana gelir (64). Bu egzersizin ihtiyacı olan enerji anaerobik yolla elde edilirken glikoz parçalanması sonucu laktik asit açığa çıkmaktadır (67). Anaerobik glikolizin son ürünü olan laktat, kaslardan kardiyovasküler sistem yoluyla uzaklaştırılarak karaciğer ve kalbe iletilip, karaciğerde glikoz veya glikojene çevrilmektedir. Daha sonra kalpte kalp kası sayesinde enerji temini amacı ile kullanılır. Yoğun ve şiddetli egzersiz sonrasında ATP aktivitesinin düşüşü, zarda sodyum-potasyum ATPaz pompasının azlığına neden olarak hücre içi sodyum birikmesine ve hücre içinden potasyumun atılmasına neden olarak akabinde intrasellüler sıvı birikimi şekillenerek hücrel ödem oluşmaktadır (65). Anaerobik egzersizin temel amaçlarından biri kas kütlesi oluşturmaktır. Birkaç ay bir anaerobik egzersizi uygulandığında kaslar hipertrofiye uğrar. Bu egzersiz sırasında kasların kasılması, esnemesi ve hasar görmesi yoluyla kütle ve güçte artışa neden olur.

Anaerobik egzersiz türleri, yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT), ağırlık kaldırma, zıplama ve squat gibi jimnastik hareketleri, pliometrik egzersizleridir. Anaerobik egzersizde vücut maksimal düzeyde çalışmaya zorlanır (68).



**Şekil 2.2** Anaerobik egzersiz sırasında nabız seviyesinin yükselmesi (69)

Anaerobik egzersiz esnasında, tıpkı aerobik egzersizdeki gibi kalori yakımıyla birlikte kardiyovasküler sağlıkta gözle görülür iyileşme sağlanır. Anaerobik egzersizin en büyük faydalarından biri de kemik kütleini ve yoğunluğunu kazanmaya yardımcı olmasıdır. Bu da yaş aldıkça kemikleri güçlü tutmaya yardımcı olur. Direnç antrenmanı aynı zamanda kan glikozu kontrolünü de geliştirir. Bu da vücudun insülini ve kan şekerini daha verimli kullanmasına yardımcı olur (68).

Anaerobik kapasite; maksimum ya da submaksimal uygulanan fiziksel aktiviteler sırasında, kasların anaerobik enerji sistemini kullanarak meydana getirdiği iş kapasitesi olarak ifade edilmektedir. Yapılan işin birim zaman içindeki değerine de, anaerobik güç (kg/sn, kg/dk, watt) denir. Anaerobik güç, patlayıcı gücün ortaya çıkmasını ifade eden, anaerobik sınır değer üstündeki bir iş yükünü tanımlayıp, yorgunlukla paralel bir fiziksel aktivite biçimidir. Anaerobik güç tam anlamıyla ölçülememektedir ancak bir takım indirekt ölçüm uygulamaları ve testlerle kısmen belirlenebilmektedir. Bu uygulamalar saha ve laboratuvar ölçümlerinden ibarettir. Aynı zamanda, anaerobik gücün önemli göstergelerinden biri kandaki laktat seviyesidir. Bu sebeple, çalışmalarda egzersiz öncesi ve sonrasında kan laktat seviyelerinin ölçülmesi önerilir (65).

### 2.3.3. Düşük şiddetli egzersiz

Düşük şiddetli egzersiz, bireyin nabız ve solunum sıklığının bazal duruma göre çok az arttığı ve az çaba gerektiren yavaş yürüyüş ve ev işleridir (70). Bulut (2013), hafif şiddetli egzersizi 3,5 kcal/min altında enerji harcamayı gerektiren hareketler olarak tanımlamıştır.

Literatürde düşük şiddette egzersizin ölçümüyle ilgili araştırmaların kısıtlı olduğu ve genel olarak orta-yüksek şiddetteki egzersizlerin insan fizyolojisi üzerindeki etkisinin araştırıldığı belirtilmiştir (71). Ancak, çağımızda sedanter yaşam prevalansının oldukça fazla olması, doğru analiz sonuçlarına erişmek için doğru ölçüm aracı seçmenin önemli olduğunu göstermektedir (54). Bir çalışmada ağır egzersiz uygulayan kadınlarda egzersize bağlı menstrual düzensizliğin daha çok görüldüğü, yürüyüş ya da düşük tempolu koşu gibi düşük ve orta şiddetteki fiziksel egzersizlerde menstrual bozuklukların daha az görüldüğü belirtilmiştir (72). 1901-1930 yılları arasında 355 erkek birey üzerinde yapılan bir araştırmada, hafif şiddetli egzersiz yapanlar ve ağır egzersiz programını devam ettiren hiçbir bireyde koroner kalp hastalığının görülmediği belirlenmiştir (73).

#### **2.3.4. Orta şiddetli egzersiz**

Orta yoğunlukta egzersiz uygulamaları, egzersiz yoğunluğunun  $VO_2$  Maks'ın %50-75'i seviyelerinde yapılan aktiviteler olarak ifade edilmektedir. Organizmanın egzersize vasküler adaptasyonunda, hafif şiddetli egzersizin düşük seviyede bir etki meydana getirdiği fakat orta şiddetli egzersiz sonunda endotel fonksiyonunda gözle görünür düzelme kaydedildiği ortaya çıkmıştır. Egzersizin anaerobik eşiğin üzerinde sıklıkla uygulanmasının egzersize bağımlılığa olumsuz biçimde etki ettiği ve keyif almayı azalttığı ifade edilmiştir. Sürekli egzersize göre aralıklı egzersiz uygulamalarının kişiler tarafından daha eğlenceli olduğu görülmüştür (74). Fiziksel aktivite eksikliği kas protein sentezinin baskılanması sebebiyle kas atrofisi sonucunu doğurur. Yapılan çalışmalar, fiziksel hareketsizliğin kasların mekanik sistemlerinde bozulmalarla beraber nöromüsküler bileşkeyi de tahrip ederek kas denervasyonuna neden olduğunu kanıtlamaktadır. Hareketsizliğin kas sistemi üzerindeki olumsuz etkileri ile mücadele etmek için düşük veya orta yoğunlukta direnç egzersizleri tavsiye edilmektedir (75).

#### **2.3.5. Yüksek şiddetli egzersiz**

Hem kısa süreli yüksek yoğunluklu antrenman hem de yüksek hacimli düşük yoğunluklu antrenman, yoğun egzersiz etkinliklerinde başarılı bir şekilde yarışan sporcular için antrenman programlarının önemli bileşenleridir. Bu inceleme bağlamında, yoğun bir egzersizin, hem aerobik hem de anaerobik enerji sistemlerinden adenosin trifosfat (ATP) türetilmiş enerjinin bir karışımının bulunduğu, 1 ila 8 dakika süren bir etkinlik olduğu düşünülmektedir. Egzersizin, çalışan kasın enerji durumunu iyileştirdiği ve bunun

sonucunda daha uzun süreler boyunca daha yüksek kas gücü çıktısını koruma becerisiyle sonuçlandığı bilinmektedir. Hem yüksek hacimli antrenman hem de yüksek yoğunluklu antrenman bir sporcunun antrenman programının önemli bileşenleri olsa da, iyi antrenmanlı sporcularda optimal yoğun egzersiz performansını elde etmek için bu bileşenlerin en iyi şekilde nasıl işleneceği hala belirsizdir. Kısa süreli yüksek yoğunluklu antrenmanların bu sporcularda performansı arttırdığı bilinse de, yüksek antrenman hacmi de önemli olabilir. Yeni çalışmalar, bu farklı eğitim biçimlerinin kombinasyonunun, aerobik kas fenotipinin gelişimini optimize etmek ve yoğun egzersiz performansını artırmak için nasıl çalışabileceğini ortaya koymaktadır (76).

Aşırı kilolu veya obez kişilerle ilgili literatürde yüksek yoğunluklu antrenmanın, sürekli orta yoğunlukta egzersize kıyasla vücut ağırlığı veya yağ kütlesi kaybı üzerinde daha olumlu etkileri olduğuna dair çok az kesin kanıt bulunmaktadır. Her iki egzersiz protokolünün de vücut ağırlığını azaltmada yararlı olduğu kanıtlandığından, egzersiz reçetesinin yoğunluğuna ilişkin karar bireyselleştirilmeli ve yağ veya kilo kaybından farklı sonuçlara dayanmalıdır. Çeşitli çalışmalarda yüksek yoğunluklu antrenmanın aerobik kondisyonda üstün gelişmelere neden olduğu ortaya çıkmıştır (77).

Epidemiyolojik çalışmalar orta şiddette fiziksel aktiviteye göre şiddetli fiziksel aktivitede kardiyovasküler hastalık riskinde tutarlı bir şekilde daha fazla azalma bulmuş ve orta şiddette fiziksel aktiviteye kıyasla şiddetli fiziksel aktivite yapan bireyler için daha olumlu risk profilleri bildirmiştir. Klinik araştırmalar genel olarak diyastolik kan basıncı, glikoz kontrolü ve aerobik kapasite için orta şiddette egzersizle karşılaştırıldığında şiddetli (tipik olarak  $\geq 60$  aerobik kapasite) egzersizden sonra daha büyük iyileşmeler bildirmiştir (78).

### **2.3.6. Egzersiz ve hormonal sistem**

Egzersizde veya fiziksel aktivitede ilk olarak organizmanın iç dengesini bozan bir stres gerçekleşir. Bu strese karşı, organizmada homeostazın sağlanmasına yardım edecek otonomik sistemler bulunmaktadır. Bunlar endokrin sistem ve sinir sistemi olup, iç denge hasara uğradığında dengenin yeniden kurulmasına yardımcı olan mekanizmaları faaliyete geçiren önemli iki sistemdir. Bu sistemler genellikle birlikte çalışıp nöroendokrin sistem olarak bilinirler. Fakat bu iki sistem uyguladıkları ileti gönderme yolu açısından farklı özellikler taşır. Sinir sistemi bir sinirden diğerine veya bir dokuya ileti göndermek için

nörotransmitter denilen maddeleri üreterek kullanırken, endokrin sistem kana hormon salgılar. Hormonlar, hedef hücrelerde yer alan reseptörleri uyararak fizyolojik ve metabolik fonksiyonları koordine eden uyarıcı moleküllerdir. Sinir sistemi daha çabuk ve kısa süreli etkiler meydana getirirken, endokrin sistem geç oluşan fakat uzun süreli değişikliklere sebep olmaktadır (79).

Spor amaçlı yapılan antrenmanlarda, vücut günlük yaşantı seviyesinin üstünde yüklenmelere maruz bırakılmaktadır. Otonom sinirler ve endokrin bezler günlük yaşamda organizmanın farklı görevlerinin koordinasyonunu sağlarlar. Bu sebeple egzersiz endokronolojisi, organizmanın egzersize uyum sağlaması hususunda önemlidir. Yoğun antrenman ve egzersiz gibi farklı stres durumları hormonal salınımı etkiler ve bazı hormonların istirahat düzeylerinin farklılaşmasına sebep olur. Egzersizin hormon salınımına olan etkileri, günümüzde spor fizyolojisi araştırmalarının önemli bir konusunu teşkil eder. Egzersiz yaparken insülin seviyesi düşerken, glukagon yükselmektedir. İnsülinin glikoz, yağ asidi, protein sentezlerine etkilerinin yanında, hücre büyümesini de artırdığı belirtilmektedir (57).

Egzersizin çeşitli sinyal süreçleri ve moleküler mekanizmalar yoluyla glikoz alımını uyardığı, glisemik kontrolü ve insülin etkisini iyileştirdiği ve tip 2 diyabet dahil olmak üzere insüline dirençli durumlarda hiperglisemiye azalttığı gösterilmiştir (80). Özellikle, uzun vadede aerobik egzersizin, diyabetin patogeneğinde yer alan proteinleri değiştirerek glisemik indeksleri değiştirmek için iyi bilinen bir eğitim türü olduğu ifade edilmektedir (81).

#### **2.4. Metabolik Sendrom, İnflamasyon ve Hormonlar**

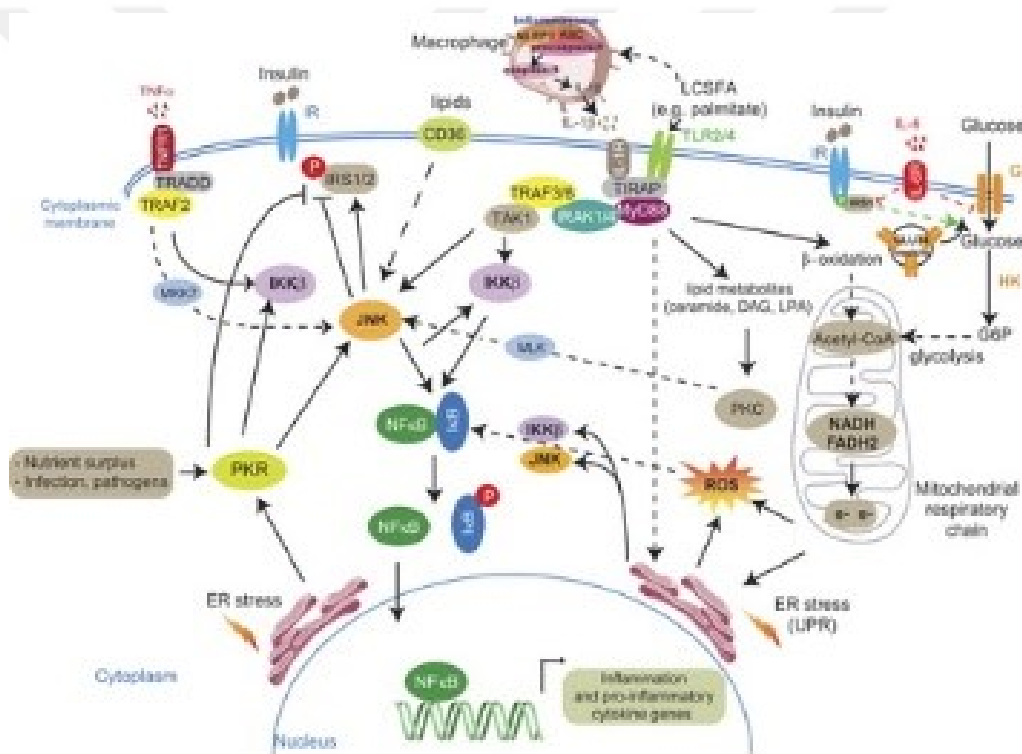
Organizmada türün korunması ve canlılığın devamı için meydana gelen tüm tepkimelere metabolizma denir. Araştırmacılar bu kavramı yalnızca organizmalar için kullanmamakta doğal ekosistemdeki girdi, çıktı veya devamlılığı olan süreçler için de kullanmaktadırlar (82). İnsanlar evrimleştikçe ortaya çıkan belki de hayatta kalmanın en güçlü belirleyiciler bakteriyel, viral ve paraziter enfeksiyonu temizleyebilen güçlü bir bağışıklık tepkisi ve besin kaynaklarının kıt olduğu zamanlarda hayatta kalabilmek için besinleri verimli bir şekilde depolayabilme yeteneğidir. Peroksizom proliferatörüyle aktiveleştirilen reseptörler, Toll benzeri reseptörler ve yağ asidi bağlayıcı proteinler gibi enerji metabolizmasını düzenlemek için gerekli olan kritik proteinlerin aynı zamanda bağışıklık

hücrelerinde besin metabolizması ile inflamatuvar yol aktivasyonu arasında bağlantı görevi gördüğü artık açıktır (83). Metabolik sendromun özellikleri arasında abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi yer alır ve bu sendrom, artan koroner kalp hastalığı (KKH) riskiyle ilişkilidir. Son çalışmalar, düşük dereceli inflamasyonun metabolik sendromun patobiyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (84). C-reaktif protein (CRP), sistemik inflamasyon için hassas bir belirteçtir ve vücut kitle indeksi (BMI) ile CRP arasında pozitif ilişki tanımlanmıştır. Yakın zamanda yüksek bir CRP'nin metabolik sendrom geliştirme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek CRP seviyeleri, yağ dokusu tarafından interlökin-6'nın (IL-6) artan ekspresyonu ve salınımı ile ilişkilidir. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6, karaciğerde CRP üretimini uyarır. CRP ve IL-6 plazma düzeyleri gelecekteki kardiyovasküler olaylara ilişkin riskin güçlü bağımsız belirleyicileridir. IL-6'nın inflamasyon, obezite ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkide merkezi bir rol oynadığı kaydedilmiştir (84).

İnflamasyon; dokularda kimyasal, fiziksel veya patojenler aracılığıyla meydana gelen yara, hasar veya yıkıma karşı gelişen fizyolojik bir cevaptır. Dokuda şekillenen bu tepkinin derinlerinde karmaşık hücresel bağlantılar bulunmaktadır. Bunun yanında çeşitli bağlantılarla koordine olmuş hücreler dokudaki hasara ve buna neden olan mediatörler, sitokinler, aktivatörler, inhibitörler, vs. uyarıcı yapılara karşı inhibitör, suprasör veya bloke edici yanıtlar meydana getirir (4). Nitekim yara iyileşmesinde, organizmanın bağışıklık sisteminin yönetilmesinde ve dokuda yeniden yapılanmanın merkezinde inflamasyon yer almaktadır (5). İnflamasyon insan vücudunun sürekli maruz kaldığı zararlı uyaranlara karşı adaptasyon sürecidir (85). İnflamasyon, metabolik hastalığın gelişimine önemli bir katkıda bulunur. Son çalışmalar, inflamatuvar ve kaspaz-1'in metabolizma, obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalığın düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğunu güçlü bir şekilde ortaya koymuştur. Farelerde ve insanlarda yapılan çok sayıda çalışma sayesinde artık inflamatuvarın in vivo metabolik tetikleyiciler tarafından aktive edilebileceği bilinmektedir. Klinik çalışmalar aynı zamanda inflamatuvarın terapötik müdahale için potansiyel bir aday olduğunu ortaya koymuş ve bu inflamatuvar yol üzerinde gelecekteki çalışmalar için açık bir teşvik sağlamıştır (86).

İnflamatuvarın akut fazında, bağışıklık sistemi hücreleri, sitokinler, kemokinler ve akut faz proteinleri gibi çözünebilir araçlar tarafından kolaylaştırılan, dikkatli bir şekilde

düzenlenmiş bir dizi olayla hasar bölgesine göç eder. Yaralanmanın derecesine bağlı olarak bu akut faz, hasarı gidermek ve iyileşme sürecini başlatmak için yeterli olabilir. Uzun süreli uyarıya maruz kalmanın veya kendi moleküllerine karşı uygun olmayan bir reaksiyonun sonucu olarak kalıcı inflamasyon, doku hasarı ve fibrozisin meydana gelebileceği kronik faza yol açabilir. Kronik inflamasyonun artrit, astım, ateroskleroz, otoimmün hastalıklar, diyabet ve kanser gibi çok sayıda hastalığa ve yaşlanma koşullarına katkıda bulunduğu rapor edilmiştir. Standart toksikoloji çalışmalarından elde edilen hematoloji ve klinik kimya verileri, inflamasyonun varlığına ve bazen de lokasyonuna ilişkin ilk göstergiyi sağlayabilir (87).



Şekil 2.3 İnflamasyona yol açan hücre dışı ve hücre içi sinyaller (88)

#### 2.4.1. İnsülin

1889'da Alman bilim insanları Minkowski ve von Mering, hayvanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmalardan, total pankreatektominin ciddi diyabet gelişimine yol açtığını fark etmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmada pankreas tarafından salgılanan bir maddenin metabolik kontrolden sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir. Daha sonra başka araştırmacılar bu hipotezi geliştirmiş ve diyabetin Langerhans adacıklarının tahrip

edilmesiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (89). İnsülin 1921’de keşfedilmiş, pankreasın langerhans adacıklarının beta ( $\beta$ ) hücrelerinin sentezlenen yani pankreastan izole edilmesi sonucu oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. İnsanlarda insülin, 51 amino asit ve çift zincirli bir polipeptittir.  $\beta$ - hücresi 84 amino asitli tek zincir halinde ilk hormon şeklinde proinsülini oluşturduktan sonra bu kısımlardan birinin içinde hücre aktive olmaya başlar. Böylece yeni işlemler oluşur ve kullanıma hazır insülin haline dönüştürülür (90). Moleküler ağırlığı 5.8 kDa olan ve organizmada karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde glukagonla birlikte rol alan bir hormon olan insülin kan glikozunu düşürücü etkiye sahiptir. Pankreasın hormonal salgı birimleri olan Langerhans adacıklarından salgılanan insülinin adı Latince’de "ada" anlamında kullanılan "insula" sözcüğünden türetilmiştir (91).

İnsülin hücresel glikoz alımını kolaylaştırıp karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasını düzenleyerek ve mitojenik etkileriyle hücre bölünmesini ve büyümesini teşvik ederek normal kan şekeri seviyelerini korur. İnsülin direnci normal veya yüksek bir insülin seviyesinin zayıflamış bir biyolojik tepkiye yol açması durumunda tanımlanır. Klasik olarak bu, insülin aracılı glikoz atımına karşı duyarlılığın bozulması anlamına gelir. İnsülin direnci sendromu, insüline dirençli bireylerde daha sık görülen anormallikler kümesini ve ilgili fiziksel sonuçları ifade eder. İnsülin bağımlılığı ve duyarlılığındaki doku farklılıkları göz önüne alındığında, insülin direnci sendromunun belirtileri muhtemelen aşırı insülinin ve onun etkilerine karşı değişken direncin bileşik etkilerini yansıtmaktadır. Metabolik sendrom ise, insülin direnciyle ilişkili kardiyovasküler morbidite açısından yüksek risk altındaki bireyleri tanımlayan klinik tanısal antiteyi temsil eder (89). İnsülin hormonun tam yokluğu diyabetin 1. tipine; azlığı ya da insüline karşı direnç ya da her ikisinin birlikte olması diyabetin 2. tipine neden olur. Endüstriyel olarak üretilen insülin, tip 1 diyabet ve diğer ilaçların yetersiz kaldığı tip 2 diyabet vakalarında ilaç olarak kullanılmaktadır (91).

#### **2.4.2. Aspartat aminotransferaz (AST)**

Karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer bütünlüğünü ve bu önemli organın sentetik, depolama, taşıma, salgılama ve diğer fonksiyonlarını araştırmak için yapılır. Aspartat Transaminaz (AST) ve Alanin Transaminaz (ALT) ölçümü yaygın testlerden ikisidir. Yorgunluk, karın ağrısı, hazımsızlık ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomları olan hastalarda doktorlar tarafından karaciğer fonksiyonuna yönelik standart laboratuvar

testleri sıklıkla talep edilir. Bu testler viral, metabolik ve otoimmün hepatik bozuklukların tanısını mümkün kılar ve aynı zamanda transplantasyon için hastaların seçiminde ve karaciğer allograflarından sonra hastaların desteklenmesinde temel olarak kullanılır (92).

AST enzimi iskelet kaslarında, böbrekte, hepatositlerde, kalp kasında ve plasentada bulunur. Bu dokularda nekroz geliştiğinde serum AST konsantrasyonunda yükselme görülmektedir (93, 94). Karaciğerde bulunan AST'nin %60 ila 80'i hepatositlerde mitokondri içinde, kalan kısmı çözünür biçimde sitoplazmada bulunur. Egzersiz sonrası AST ve ALT gibi sitozolik proteinlerin dolaşımdaki düzeylerinde artış hücresel yaralanmayı gösterir ve bu egzersize dayalı hasar için bir belirteçtir (95, 96). AST'nin normal değeri 1-32 U/L'dir. AST seviyelerindeki yükselme, en fazla hepatoselüler rahatsızlıklarda görülmekle beraber karaciğer hasarı hakkında önemli bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (97). Bunun yanında Aminotransferazların kan düzeylerindeki artışın, özgül olmayan hücre hasarı ve/veya nekrozunu yansıtmaya karşın, birçok hastalıkta yükselebileceği, hastalıkların ayırıcı tanısında yararlarının sınırlı olduğu ve her iki enzimin birlikte değerlendirilmesinin daha doğru olacağı vurgulanmaktadır (97). Bir araştırmada Weng ve ark. (2015) yüksek AST/ALT oranlarının, erkeklerde 10 yıl içinde artan kardiyovasküler hastalık gelişme riskiyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu ancak kadınlarda bu durumun söz konusu olmadığını ortaya çıkarmışlardır (98).

#### **2.4.3. Alanin aminotransferaz (ALT)**

Alanin aminotransferaz (ALT) bireylerde AST enzimi gibi karaciğer hasarının belirteci olarak değerlendirilmektedir. İlaç toksisitesi, viral enfeksiyonlar ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı gibi karaciğerde deformasyona neden olan birçok durumda ALT aktivitesinde önemli bir yükselme görülür. ALT'nin karaciğer rahatsızlığının en önemli belirteci olarak değerlendirilmesinin nedeni karaciğerde bulunan ALT miktarının diğer dokulara oranla daha fazla bulunmasıdır. Karaciğer hasarı sırasında meydana gelen enzim kaçağı serum ALT düzeyinin yükselmesine neden olur (99). Müsküler distrofiler, kas hasarları, konjetif kalp yetmezliği, akut pankreatit ve hepatotoksik ilaçlar ALT seviyesinde yükselmeye sebep olur. Özellikle ağır zedelenmelerde sarkoplazmik enzimlere ek olarak mitokondriyal enzimlerde plazmaya geçebilir. ALT hücre organellerinde bulunmadığından aynı aktiviteler sonrası AST aktivitesine göre daha az olabilir (100). Serum ALT düzeyinin yükselmesi hepatoselüler nekroz sonucu hücre içindeki enzimin seruma geçmesi şeklinde olabildiği gibi nekrozla sonlanmayan

düzeydeki bir hücre hasarında membran geçirgenliğinin artmasından da kaynaklanabilir (101). ALT seviyelerini etkileyen karaciğer rahatsızlığı dışındaki hastalıklar ve faktörler ile ilgili yapılan çalışmalarda BMI, cinsiyet, anormal karbonhidrat ve lipid metabolizmasının da yüksek ALT değerleriyle ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (102).

#### **2.4.4. İnterlökin-I (IL-1)**

IL-1 ilk olarak 1970'lerin başında makrofaj türevli lenfosit aktive edici faktör (LAF) olarak tanımlanmıştır. IL-1, çeşitli doğuştan gelen bağışıklık süreçlerini kontrol ederek inflamasyonun ana düzenleyicisi olmaktadır. IL-1, esas olarak monositler ve makrofajlar tarafından üretilen, ancak birçok organdaki çeşitli hücreler tarafından da sentezlenebilen 17-kDa'lık bir glikoproteindir (103, 104). Günümüzde, IL-1 ailesinin benzer veya farklı biyolojik etkilere sahip toplam 11 üyeden oluştuğu ileri sürülmektedir. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ , IL-36Ra, IL-37 ve IL-38 tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. Bunlar arasında IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33 ve IL-36 reseptör agonistiktir ve IL-1Ra, IL-36Ra ve IL-38 reseptör antagonistidir. IL-37, tek anti-inflamatuar sitokindir ve bu üyeler arasında en çok karakterize edilen IL-1'dir (104).

İnterlökin-I (IL-1) prototipik proinflamatuar sitokindir. IL-1'in IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olmak üzere iki formu vardır ve çoğu çalışmada bunların biyolojik aktiviteleri birbirinden ayırt edilemez. IL-1 hemen hemen her hücre tipini etkiler ve genellikle başka bir proinflamatuar sitokin olan TNF ile uyum içindedir (105). IL-1 yalnızca hücre hasarıyla ilişkili inflamasyon için değil aynı zamanda genel patoloji açısından hücre, doku ve organların homeostazisi için de önemli bir sitokin olarak tanımlanmıştır. IL-1 sinyalleşmesinin dengesi bozulduğunda, yalnızca inflammatuar hastalıkların değil aynı zamanda malignitelerin de patogeneze önemli ölçüde katkıda bulunabilir (104). Son zamanlarda, önemli sayıda çalışma, IL-1 $\beta$ 'nin otoimmün ve inflammatuar hastalıkların patogenezindeki rolüne dikkat çekmiştir. IL-1 $\beta$  genindeki polimorfizmleri ve gen varyasyonlarını, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve multiple skleroz gibi birçok otoimmün ve inflammatuar hastalığın gelişimiyle ilişkili olabilecek IL-1 $\beta$  geninin transkripsiyonu ve ekspresyonundaki farklılıklarla ilişkilendiren çok sayıda çalışma vardır (106). Bir çalışmada proinflamatuar bir sitokin olan IL-1 $\beta$ 'nin,  $\beta$ -hücre hasarının güçlü bir itici gücü olduğu vurgulanmıştır (107). IL-1 $\beta$ , inflammatuar yanıtları ve metabolizmayı düzenlemede çeşitli işlevleri kapsar; insülin salgılanmasını düzenleyebilir ve sonunda tip 2 diyabete yol açabilen  $\beta$  hücresi apoptozunu teşvik edebilir. Obez ve tip

2 diyabetli bireylerde kronik olarak yüksek IL-1 $\beta$  seviyeleri  $\beta$  hücresi disfonksiyonuna neden olur (108).

IL-1'in  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere ortak biyolojik fonksiyonlara sahip iki izoformu vardır. IL-1 $\alpha$ , hücre içi aktivite gösterdiğinden ancak nekroz ve apoptoz durumlarında salınımı gerçekleşir. IL-1 $\beta$  ise hücre dışı aktivite göstermesi, IL-1 $\alpha$ 'ya oranla daha fazla miktarda sentezlenmesi ve proenflamatuar özelliklerinin daha güçlü olması nedeniyle enflamatuar hastalıklarda ön plana çıkan bir biyobelirteç olmuştur (109). İnterleukin-1 $\beta$ , adipoz doku enflamasyonunu düzenleyerek obezitedeki karaciğer yağlanması üzerinde regüle edici bir rol oynamaktadır (110).

#### 2.4.5. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6 (IL-6) prototip bir sitokindir. IL-6'yı kodlayan gen klonlandıktan sonra, sitokinin çeşitli biyolojik aktiviteler uyguladığı bulunmuştur. IL-6'nın geçici ekspresyonu, akut faz bağışıklık tepkisini ve hematopoezi uyararak enfeksiyonlara ve doku yaralanmalarına karşı konak savunmasına katkıda bulunur. Doku homeostazisi yeniden sağlandığında IL-6 sentezi durur. Bununla birlikte, farklı hücre popülasyonları tarafından IL-6'nın düzensiz sürekli üretimi, çeşitli hastalıklarda patolojik bir rol oynar (111). Sağlıklı insanlarda homeostatik durumda, IL-6 seviyeleri oldukça düşüktür. İnflamasyon durumunda ise üretimi artmaktadır. IL-6 değişik hücre tiplerinin farklılaşmasında ve büyümesinde düzenleyici rol oynamaktadır. İnflamasyon veya doku yaralanmasına akut faz cevabı reaksiyonlarının en önemli uyarıcısıdır (112). IL-6, akut faz reaktanı olan TNF- $\alpha$  tarafından indüklenen bir proinflamatuar olarak insülin sinyalizasyonu ve glikoz taşınması üzerinde TNF- $\alpha$  ile benzer etkilere sahiptir. Bu iki sitokin benzer etkilere sahip olması nedeniyle beyaz adipoz dokudaki artış ile miyosit, adiposit ve hepatosit seviyelerinde insülin direncine neden olabilir (113).

IL-6, enfeksiyonlara ve doku yaralanmasına cevap olarak hızlı ve geçici olarak üretilmektedir. Kas ve iltihaplanma arasındaki en önemli miyokin IL-6'dır. Kaslar kasıldığında IL-6 salınır. Son çalışmalar, herhangi bir kas hasarı olmaksızın kas kasılmalarının plazma IL-6'da belirgin bir yükselmeye neden olduğunu açıkça göstermektedir. Bununla birlikte IL-6, gelişimin kaynağı ve miktarı açısından diğer sitokinlerden farklıdır. Aynı zamanda IL-6, iltihaplanmayı engelleyen sitokinler arasında önemli bir rol oynayan IL-10 ve IL-1'in salgılanmasını teşvik etmektedir. IL-6'nın,

egzersiz yoğunluğundaki artış ve kaslarda kasılma meydana geldiğinde salınımı artmaktadır (114). IL-6'nın hem glikoz hem de kemik metabolizması üzerinde ikili etkisi vardır. Dolaşımdaki IL-6 seviyeleri metabolik bozukluklarda kronik olarak artar ve insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur. Tersine, egzersize yanıt olarak kaslardan salınan IL-6'nın sistemik inflamasyonun azaltılması ve kas tarafından glikoz alımının artırılması dahil olmak üzere zıt etkisi vardır. Kronik olarak yükselen IL-6 seviyeleri RANKL üretimini ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırır. Bununla birlikte, IL-6 eksikliği olan fareler düşük kemik kütlesi, azalmış osteoblast sayısı ve gecikmiş kırık iyileşmesi sergiler. Bu, IL-6'nın kemik homeostazının korunmasında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (115). IL-6, mikroplara ve diğer sitokinlere, özellikle IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'ya yanıt olarak vasküler endotel hücreleri, adipositler ve fibroblastlar tarafından üretilir. Artan IL-6 seviyeleri, insülin direnci ve tip 2 diyabet riskinin artmasıyla ilişkilidir. Serum IL-6 konsantrasyonunun obezite seviyeleri ve BMI ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar IL-6'nın pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasının bir indükleyicisi olduğunu bulmuşlardır (116).

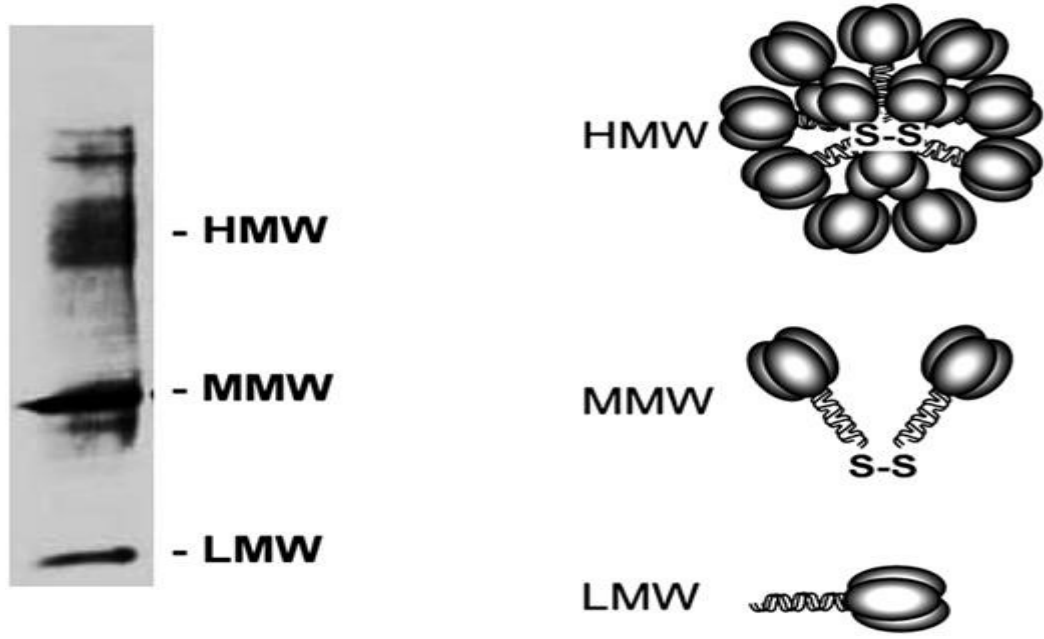
#### **2.4.6. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ )**

Bağışıklık sistemi, organizmayı yalnızca mikroplara ve virüslere karşı değil, aynı zamanda kendi hasarlı dokulara karşı da koruyan oldukça karmaşık bir mekanizmadır. Bu koruyucu mekanizmalardan biri, bağışıklığın bir parçası olan iltihaplanmadır. Bağışıklığın önemli bir bileşeni, sitokin tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ )'nın önemli bir rol oynadığı enflamatuar tepkidir (117). Enfeksiyon, yaralanma veya istila sırasında üretilen bir polipeptit sitokin olan tümör nekroz faktörünün, septik şok sendromu, kaşeksi ve hastalığın diğer sistemik belirtilerinin etkilerini tetiklemede önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. TNF- $\alpha$  inhibe edildiğinde, ciddi enfeksiyonların gelişmesi kolaylaşmakta ve bir defa geliştikten sonra ortadan kaldırılması zorlaşmaktadır. TNF- $\alpha$ , aynı zamanda otoimmün hastalıklarda da rol oynayabilir (118). TNF- $\alpha$ , insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır (119). Diyabetik durumlarda, yüksek kan şekeri ve serbest yağ asitleri kalp dokularında inflamasyona neden olur ve TNF- $\alpha$  seviyelerini artırır. Artan TNF- $\alpha$ , artan kardiyak fibroz ve apoptoza yol açar. TNF- $\alpha$ 'nın proinflammatuar olduğu ve trigliserit ve LDL seviyelerini artırarak lipid profilini artırdığı ve ayrıca obeziteye yol açtığı bildirilmiştir (116). TNF- $\alpha$  artışı ile proinflammatuar sitokin olan IL-6 salınımı arasında da pozitif ilişki vardır. Bu iki inflamasyon belirtecinin

artması ile leptin düzeyi artarken, antiinflamatuvar sitokin olan adiponektin seviyesinde azalma meydana gelir (120).

#### **2.4.7. Adiponektin**

Adiponektin, beyaz yağ hücreleri tarafından üretilen 224 amino asitli bir proteindir ve bu hormon ilk olarak 1995 yılında tanımlanmıştır. Bu proteini kodlayan gen 3q27 kromozomunda yer almakta olup (121) bu alan MetS ve tip 2 diyabet ile de ilişkili bulunmuştur. Adiponektinin obezitede dolaşımdaki seviyeleri azalırken kilo verildiğinde seviyeleri artmaktadır. İnsülinin adiponektin üretimini arttırdığı belirtilmiştir (122). Adiponektin reseptörleri (AdipoR1 ve AdipoR2), 5' adenosin monofosfatın aktive ettiği protein kinaz (AMPK) aracılığıyla glikoz alımını artırmaktadır. Bu şekilde adiponektin, glikoz toleransı ve glisemik kontrol üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir (123). Adiponektinin biyolojik rolü kesin olarak belirlenmemiş olmasına rağmen klinik ve deneysel gözlemler düşük plazma seviyelerinin obez veya fazla kilolu hastalarda insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneze katkıda bulunduğunu göstermektedir. Adiponektin, vasküler endotelial hücreleri ve makrofajları hedef alarak anti-aterojenik etkiler gösterir ve esas olarak kas ve karaciğerde insülin duyarlılığını artırıcı etkiler gösterir (124). Adiponektin, iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu uyarır ve karaciğerde glukoz üretimini inhibe ederek tüm vücut enerji homeostazisinde iyileşme sağlar. Adiponektin aynı zamanda klasik bir antiinflamatuvar ajandır ve AdipoR1 ve R2 sinyal mekanizmaları yoluyla çeşitli hücre tiplerindeki inflamasyonu azaltır. Adiponektinin anti-inflamatuar ve anti-apoptotik özellikleri damar sisteminin, kalbin, akciğerin ve kolonun korunmasına neden olur (125). Adiponektin, pleiotropik etkiler gösterir, yani insülin duyarlılığını artırır, kanserojen hücrelerde apoptozu destekler ve antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Adiponektin merkezi sinir sistemi, karaciğer, kaslar, kalp, böbrek ve kemikte belirli fonksiyonlara sahip olup diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, alzheimer gibi hastalıklarda belirli rolleri olduğu tespit edilmiştir (121). Antiinflamatuvar bir sitokin olan adiponektin, inflamasyon belirteci olan TNF- $\alpha$  üretimi ve aktivitesinde etkili olmaktadır. Antiinflamatuvar bir sitokin olarak adiponektin, yine inflamasyon belirteci olan IL-6 üretimini inhibe eder (126). Plazma adiponektin konsantrasyonu; visseral yağ oranı, glikoz ve trigliserid seviyeleri, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski ile negatif korelasyon göstermektedir (127).



Şekil 2.4 Adiponektinin yapısı ve alanları (128)

#### 2.4.8. Betatrofin

198 amino asitli 22 kDa'lık bir protein olan ANGPTL8, ANGPTL1–7 tarafından paylaşılan ortak yapılardan yoksun olması nedeniyle ANGPTL ailesinin ayırt edici bir üyesidir. Betatrofinin kaynağı türlere göre farklılık gösterir. İnsan betatrofini karaciğere özgüdür, fare betatrofini ise kahverengi yağ dokusu ve beyaz yağ dokusu dahil olmak üzere karaciğer ve yağ dokusunda zenginleşmiştir (129). Betatrofin proteini ilk olarak 2004 yılında hasta serumunda tümörle ilişkili bir antijen olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte, sonraki çalışmalar bu yeni proteinin tanımlanmasının ardından daha fazla karakterizasyonuna odaklanmıştır. 2012 yılında betatrofinin ilk kez serum trigliserit düzeyi ile korele olduğu ve farede lipaz aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir. Daha yakın zamanlarda yapılan bir çalışma fare pankreas hücre proliferasyonunun, hepatik betatrofin ekspresyonunun uyarılması yoluyla  $\beta$  hücre agonistleri tarafından güçlü bir şekilde aktive edildiğini göstermiş, biriken veriler betatrofinin lipid metabolizması fonksiyonunu vurgulamıştır (130). Yine bir diğer araştırmada ise betatrofinin glikoz homeostazisi ve lipid metabolizmasındaki fizyolojik rolünü daha iyi anlamak için çeşitli metabolik belirteçlerle ilişkisinin yanı sıra diyabet ve obezite ile ilişkisine odaklanılmıştır (131).

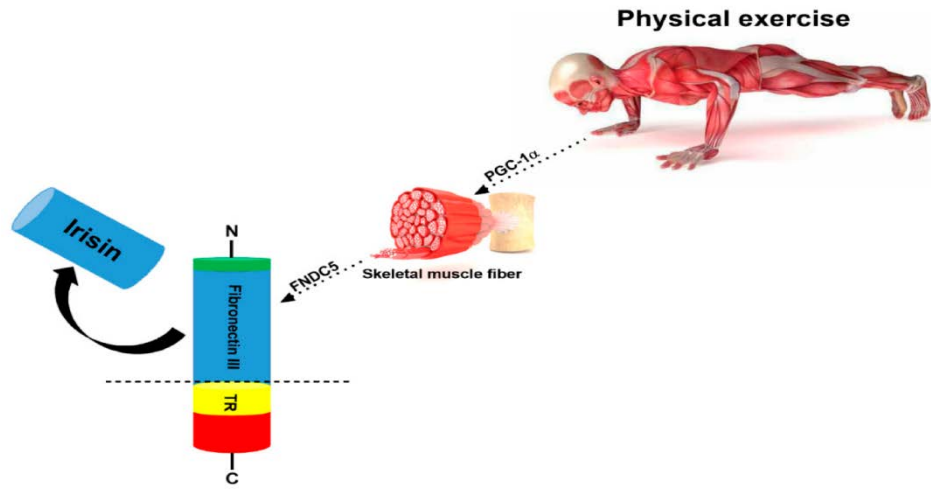
TD26, LPL inhibitörü (lipasin) ve ANGPTL8 olarak da bilinen betatrofin, karaciğer ve yağ dokularında eksprese edilen bir proteindir. Ön çalışmalar esas olarak lipid metabolizmasında rol oynadığını doğrulamışsa da son zamanlarda betatrofinin insülin direnci sırasında glukoz toleransını arttırdığı gösterilmiştir; bu muhtemelen pankreas  $\beta$ -hücrelerinin çoğalmasının artmasının bir sonucudur. Bu nedenle, bu proteinin muhtemelen MetS ve tip 2 diyabet tedavisi için umut verici bir hedef olduğu görülmektedir (132). Obeziteye eşlik eden hipertrigliseridemi ile ilişkili olarak kanda betatrofin seviyelerinin yükselmesi beklenebilir. Dolayısıyla plazma lipoprotein düzeylerini azaltmak için betatrofin inhibisyonunun potansiyel bir terapötik strateji olduğu öne sürülebilir (133). Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda pankreatik beta hücre proliferasyonunu yükselterek glisemik kontrolü sağlayarak iyileşme sağladığı çalışmalarda ortaya koyulmuştur (134, 135). Betatrofinin karaciğerdeki üretimiyle insülin, irisin, tiroid hormonları ve kalori alımı artarken, kahverengi yağ dokuda ise maruz kalınan soğuk ile üretimi azalmaktadır (136).

#### **2.4.9. İrisin**

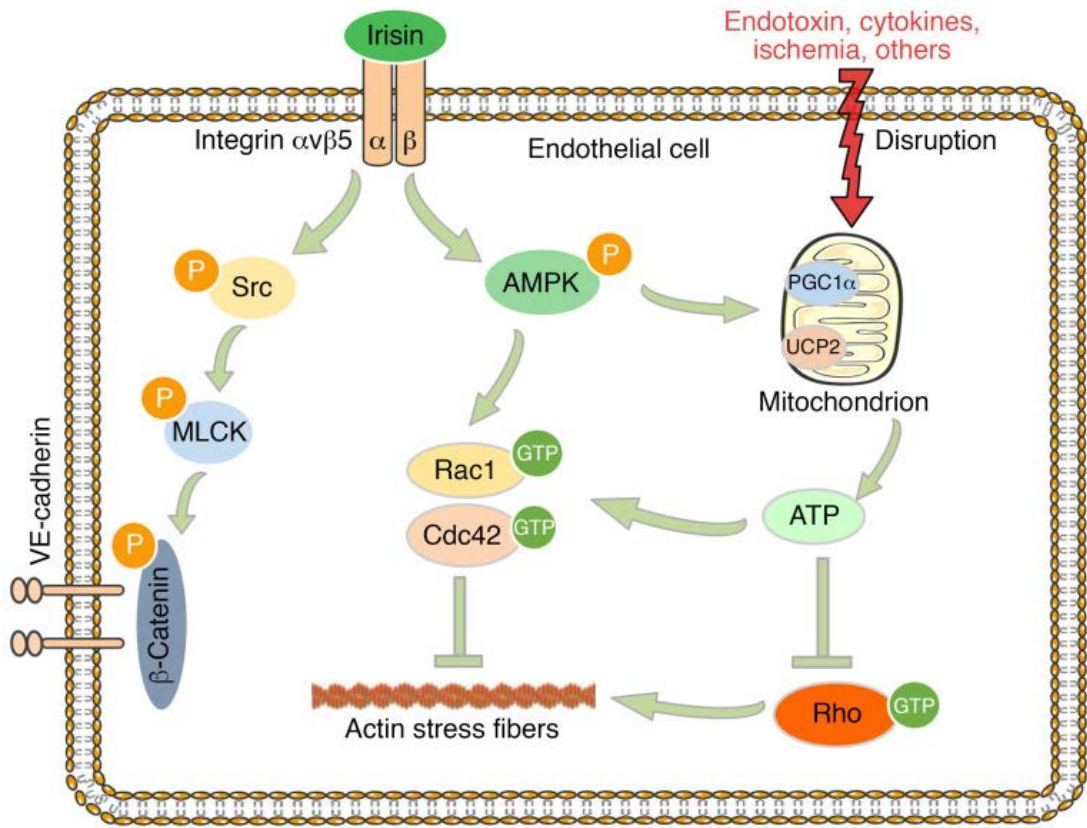
İrisin, ilk olarak 2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından tanımlanan, egzersiz veya soğuğa maruz kalmaya yanıt olarak bir dizi yolağın etkinleşmesi ile kas dokusu tarafından salgılanan bir miyokindir. Adını Yunan mitolojisinde gökyüzü ve yeryüzü arasında tanrılarla insanlar arasında mesaj taşıyan “İris” isimli tanrıçadan alır. FNDC5 bir dizi proteolitik enzimlerle parçalandıktan sonra dolaşıma irisin olarak geçer. İrisinin ana hedefi yağ dokudur. Burada mitokondriyal UCP1’i uyararak beyaz yağ dokunun kahverengileşmesini sağlar (9). Kahverengi adiposit dokusunu indüklemeye potansiyeli, obezite, diyabet ve genel metabolizma üzerine yapılan araştırmalar için oldukça ilgi çekicidir (137).

Egzersiz sırasında iskelet kası tarafından salgılanan bir hormon olan irisin, başlangıçta beyaz yağın kahverengileşmesinden sorumlu bir miyokin olarak keşfedilmiştir. Sonraki çalışmalar irisinin tip 2 diyabet, obezite, yaşlanma ve mitokondriyal fonksiyonda rol oynadığını göstermiştir. Egzersiz sırasında salgılanan irisinin, sağlık açısından birçok faydası bulunmaktadır. Düzenli egzersizin endotel fonksiyonunu iyileştirebileceği ve aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatabileceği yaygın olarak rapor edilmiştir (138).

Kas kasılması, egzersiz sırasında salgılanan irisini artırır (139). İrisin, endotelial bariyer fonksiyonunu güçlendirir ve integrin  $\alpha V\beta 5$  reseptörüne bağlanarak mikrovasküler sızıntıya bağlı hastalıkları azaltır (138). Yapılan çalışmalarda irisinin yağ doku dışında kas, karaciğer, pankreas gibi diğer organlarda da lipid ve glukoz dengesinde düzenleyici rol aldığı görülmüştür. Yağ dokuda ve karaciğerde lipolizi uyatarak lipid birikimini önler. Kas ve karaciğer hücrelerinde GLUT4 ekspresyonunu artırarak hücre içerisine glukoz geçişini kolaylaştırır. Kas dokusu ve karaciğerde glikojen yapımını uyarır, glukoneogenezisi ve glikojen yıkımını baskılar. Adipogenez ve kolesterol sentezini baskılar, lipid oksidasyonunu ve homeostasisini düzenler (140).



Şekil 2.5 İrisin egzersizle üretilir (141)



Şekil 2.6 İrisin, mikrovasküler sızıntıya bağlı hastalıkları azaltır (138)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar

Çalışmamızda toplam 80 adet 8-10 haftalık Wistar Albino ırkı erkek sıçan, her grupta sekiz adet olacak şekilde on farklı gruba randomize olarak ayrıldı. Deney gruplarının belirlenmesinde ve elde edilen sonuçların genellenebilmesi ve yeterli örnek sayısı için güç analizi yapıldı (G\*Power 3.1.9.4 version) (142).

Çalışmada kullanılan hayvanlar Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden (GAÜNDAM) temin edildi ve çalışmalar bu merkezde gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2023/21 karar nolu ve 314 sayılı protokol izni ile Etik kurul onayı alındı. Tüm sıçanlara laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı için Ulusal Sağlık Enstitüsü rehberine uygun bir şekilde davranıldı. Çalışmada kullanılan sıçanlar,  $22 \pm 3$  °C, %  $45 \pm 5$  nem ve 12 saatlik aydınlık (07:00-19:00) ve 12 saat (19:00-07:00) karanlık periyodunda ve standart kafeslerde, ad-libitum şeklinde standart sıçan yemi ile beslendi. Deney hayvanlarının ırk ve yaşları için literatürde elma sirkesi takviyesi verilen (142, 143, 144) ve egzersiz uygulamaları yaptırılan (145, 146, 147) sıçanlar ile ilgili çalışmalar baz alındı.

**Tablo 3.1** Deney grupları ve gruplardaki hayvan sayıları

| Deney Grupları                             | Sıçan Adedi |
|--------------------------------------------|-------------|
| <b>Grup 1:</b> Kontrol Grubu               | 8           |
| <b>Grup 2:</b> Sham (STZ Çözücüsü ) Grubu  | 8           |
| <b>Grup 3:</b> Diyabet Grubu               | 8           |
| <b>Grup 4:</b> Diyabet+ES Takviye Grubu    | 8           |
| <b>Grup 5:</b> Diyabet+Egzersiz 1 Grubu    | 8           |
| <b>Grup 6:</b> Diyabet+Egzersiz 2 Grubu    | 8           |
| <b>Grup 7:</b> Diyabet+Egzersiz 3 Grubu    | 8           |
| <b>Grup 8:</b> Diyabet+Egz1+Takviye Grubu  | 8           |
| <b>Grup 9:</b> Diyabet+Egz2+Takviye Grubu  | 8           |
| <b>Grup 10:</b> Diyabet+Egz3+Takviye Grubu | 8           |

### **3.2. Ağırlık Takibi**

Deneyimizin in vivo kısmına başlamadan önce (0.gün) randomize olarak gruplara dağıttığımız tüm deney hayvanların canlı ağırlıkları ölçüldü ve kaydedildi. Ayrıca tüm sıçanlar her haftanın ilk gününde (Pazartesi) takviye ve egzersizlere başlamadan önce GAUNDAM biriminde bulunan DESİS marka (ETS Elektronik Tartı Sis. San. ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul) hassas tartı ile tartıldı ve ağırlık değişimleri haftalık olarak kaydedildi.

### **3.3. Elma Sirkesi Takviyesinin Uygulanması**

Elma sirkesi takviyesinin uygulanması sıçanlara elma sirkesi takviyesinin veriliş yolu ve veriliş dozu için literatüre bakıldı. Literatürde yer alan araştırmalarda elma sirkesinin oral yolla verildiği görüldü. Sıçanların elma sirkesinin verilen miktarının standardize edebilmek adına (sıçanların gavaj ile alabileceği en fazla hacim göz önünde bulundurularak toplamda verilen takviye miktarı toplam 1 ml' yi geçmeyecek şekilde) bütün sıçanlara gavaj yoluyla verildi (143). Elma sirkesi; deneysel uygulamalar başlayana kadar buzdolabında (3°C) saklandı. Elma sirkesi verilecek olan sıçan gruplarına 4 hafta boyunca hafta içi her gün sabah (08:00- 09:00) saatlerinde 2 mL/kg/gün oral gavaj yolu (143, 148) ile verildi.

### **3.4. Tip I Diyabetin Oluşturulması ve Streptozotosin Uygulanması**

STZ ilişkili diyabet, tip 1 diyabet için bir deneysel model olarak karakterize edilir ve endojen kronik stresin örneğini sağlar (149). STZ ilişkili diyabette ilerlemiş yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin hem periferik hem de merkezi sinir liflerinde meydana geldiği tanımlanmıştır (150, 151). Deneysel diyabet oluşturulan gruplara ise streptozotosin (STZ) 60 mg/kg olacak şekilde 0.1 M fosfatsitrat tamponunda (pH:4.5) çözündürülerek intraperitoneal (i.p) enjeksiyonla tek doz olarak yapılarak deneysel diyabet modeli oluşturuldu. Diyabet oluşturulan gruplarda STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra sıçanların kan glukoz değerleri glukometre ile ölçülerek 200 mg/dL üzerindeki sıçanlar diyabet olarak kabul edildi (152, 153). Sıçanlara enjekte edilen streptozotosin şu şekilde hazırlanarak yapıldı: 0.1 M, pH 4.5 olan sitrat tamponu hazırlanarak ve her 200 ml sitrat tamponu içinde 10 mg STZ çözündürüldü. Tip 1 diyabet oluşturulan sıçanlar tartıldıktan sonra, sıçanların ağırlıklarına uygun hacimlerde STZ, 60 mg/kg dozunda intraperitoneal yol ile enjekte edildi (154).

### 3.5. Egzersiz Protokolleri

Deneyisel çalışmalarda yer alan sıçanlara egzersiz uygulamaları GAÜNDAM'da gerçekleştirildi. Sıçanlara uygulanan egzersizler için GAÜNDAM'da bulunan koşu bandı (ELİKMAK Medikal Cih. Ltd. Elazığ, Türkiye) kullanıldı. Projede yer alan Kontrol, Sham (STZ Çözdürücü), Diyabet ve Diyabet+Takviye grupları herhangi bir egzersiz uygulamasına katılmadı. Bu gruplar (kontrol, sham, diyabet, diyabet+takviye) haricindeki diğer tüm gruplar ilk haftayı (5 gün) koşu bandında uyum egzersizleri yaptırılarak hazırlık evresi olarak geçirdi. Egzersiz uygulamaları (aerobik ve anaerobik) hafta içi her gün 10.00 ile 12.00 saatleri arasında yaptırıldı. Deney hayvanlarının egzersizlere uyum sağlayabilmeleri için tüm egzersiz gruplarında yer alan sıçanlara koşu bandında uyum egzersizleri yaptırıldı. Uyum egzersizleri için literatürde daha önceden sıçanlar ile ilgili yapılan koşu bandı egzersiz uygulamaları çalışmalarına bakıldı. Literatürde egzersiz uygulaması yaptırılan deney hayvanlarına adaptasyon süresi olarak 0° eğimle 10 m/dk hızla 10-30 dk/gün koşarak 5 gün boyunca koşu bandında egzersiz uygulaması gerçekleştirildi (155, 156). Çalışmamızda yer alan tüm egzersiz gruplarındaki sıçanlara da bu örnek çalışmalar baz alınarak 0° eğimle 10 m/dk hızla 10 dk/gün koşarak 5 gün boyunca egzersize uyum sağlaması gerçekleştirildi.

**Tablo 3.2** Egzersiz uygulanacak deney hayvanlarının egzersiz protokolleri

| <b>Hafta</b>        | <b>Egzersiz 1<br/>(Düşük Şiddet)</b> | <b>Egzersiz 2<br/>(Orta Şiddet)</b>  | <b>Egzersiz 3<br/>(Yüksek Şiddet)</b> |
|---------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>1.Hafta Uyum</b> | 10 m/ dk/10 dk                       | 10 m/ dk/ 10 dak                     | 10 m/ dk/ 10 dk                       |
| <b>2.Hafta</b>      | 10 m/ dk/10 dk                       | 10 m/ dk/ 15 dak                     | 10 m/ dk/ 15 dk                       |
| <b>3. Hafta</b>     | 10 m/ dk/10 dk                       | 10 m/dk/15 dak<br>17 m/dk/ 5 dak     | 17 m/ dk / 15 dk                      |
| <b>4. Hafta</b>     | 10 m/ dk/15 dk                       | 10 m/ dk/ 15 dak<br>17 m/ dk/ 10 dak | 17 m/ dk / 20 dk                      |
| <b>5. Hafta</b>     | 10 m/ dk/15 dk                       | 10 m/ dk/ 15 dak<br>17 m/ dk/ 10 dak | 17 m/ dk/ 25 dk<br>22 m/ dk/ 10 dk    |

Treadmill koşu bandı, egzersiz performansının ölçülmesi, dayanıklılık kapasitesini değerlendirmek, solunum ve dolaşım kapasitelerini artırmak gibi faktörlerin sonuçlarını değerlendirmede kullanılmaktadır (157). Çalışmamızda uygulanan egzersiz ve koşu

bandı prosedürü hayvanlar için dizayn edilmiş egzersiz protokolü kitabından yararlanılarak uygulandı (157). Ayrıca deney hayvanları egzersiz yoğunluklarına göre gruplara ayrılırken sıçanlar ile ilgili literatürde daha önceki yapılan koşu bandı egzersizlerine bakıldı. Önceki çalışmalarda sıçanlara uygulanan koşu bandı egzersiz testleri sonucunda sıçanların dakikada koştukları mesafeye göre laktat ölçümleri yapıldığı ve bu ölçümler sonucunda laktat altı 15m/dk olarak belirlendiği, laktat üstü ise 25m/dk olarak belirlendiği görüldü. Deneyimizde ise sıçanlara herhangi bir laktat testi yapılmaksızın, yapılan çalışmalar referans alınarak düşük, orta ve yüksek şiddette egzersiz gruplandırması yapıldı (158, 159, 160).

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Araştırma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel olarak analiz edilmesinde SPSS paket programı (SPSS for Windows, sürüm 22.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı. Veriler; aritmetik ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Normallik sınaması için Shapiro-Wilk testi; homojenlik sınaması için Levene testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen veri setleri için çarpıklık ve basıklık değerleri kontrol edildi ve  $\pm 2$  değeri içinde olan veri setlerinin normal dağılım gösterdiği kabul edildi. SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference, 17.0 update (10a ed.) Boston: Pearson). Uygulamalar arasındaki farkların analizi için tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) uygulandı. Post hoc analizinde Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel sonuçlar  $p < 0.05$  anlamlılık düzeylerinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Diyabet oluşturulmuş sıçanlarda elma sirkesi takviyesi ile farklı şiddette uygulanan treadmill egzersizinin metabolik ve inflamatuvar biyobelirteçleri ile adiponektin, betatropin ve irisin üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizleri aşağıda tablolar ve grafikler halinde sunulmuştur.

**Tablo 4.1** Gruplara ait İrisin, ADP ve Betatrofin değerlerinin analizleri

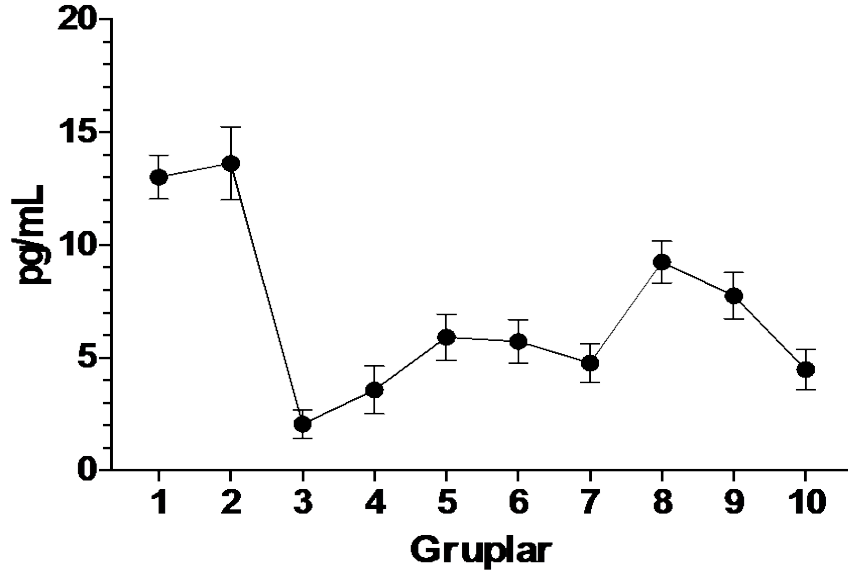
| Grup             | İrisin                             | ADP                                  | Betatropin                        |
|------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 1.G. Kontrol     | 24.8 ± 3.09                        | 13.02± 0.97                          | 427 ± 66.7                        |
| 2.G. Sham        | 23 ± 2.19                          | 13.63 ± 1.62                         | 413 ± 39.5                        |
| 3.G. Diyabet     | 10.3 ± 1.92 <sup>a,b</sup>         | 2.07 ± 0.64 <sup>a,b</sup>           | 724 ± 81.1 <sup>a,b</sup>         |
| 4.G. D+Tak       | 13 ± 1.08 <sup>a,b</sup>           | 3.58 ± 1.06 <sup>a,b</sup>           | 389 ± 58.4 <sup>c</sup>           |
| 5.G. D+Egz 1     | 38.4 ± 6.27 <sup>a,b,c,d</sup>     | 5.92 ± 1.03 <sup>a,b,c,d</sup>       | 524 ± 69.8 <sup>c,d</sup>         |
| 6.G. D+Egz 2     | 23.8 ± 3.75 <sup>c,d,e</sup>       | 5.73 ± 0.97 <sup>a,b,c,d</sup>       | 543 ± 92 <sup>a,b,c,d</sup>       |
| 7.G. D+Egz 3     | 25.5 ± 3.31 <sup>c,d,e</sup>       | 4.77 ± 0.84 <sup>a,b,c</sup>         | 491 ± 71.5 <sup>c</sup>           |
| 8.G. D+Tak+Egz1  | 39.7 ± 7.27 <sup>a,b,c,d,f,g</sup> | 9.24 ± 0.93 <sup>a,b,c,d,e,f,g</sup> | 293 ± 45.1 <sup>a,b,c,e,f,g</sup> |
| 9.G. D+Tak+Egz2  | 28 ± 2.97 <sup>c,d,e,h</sup>       | 7.76 ± 1.02 <sup>a,b,c,d,e,f,g</sup> | 417 ± 75 <sup>c,f,h</sup>         |
| 10.G. D+Tak+Egz3 | 23.9 ± 3.06 <sup>c,d,e,h</sup>     | 4.48 ± 0.90 <sup>a,b,c,h,i</sup>     | 496 ± 73.9 <sup>c,h</sup>         |

a = Kontrol uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; b = Sham uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; c=Diyabet uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; d=D+ Takviye uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; e=Diyabet + Egz 1 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; f = Diyabet + Egz 2 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; g=D+Egz 3 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; h=D+Tak+ Egz 1 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; i=D+Tak+ Egz 2 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

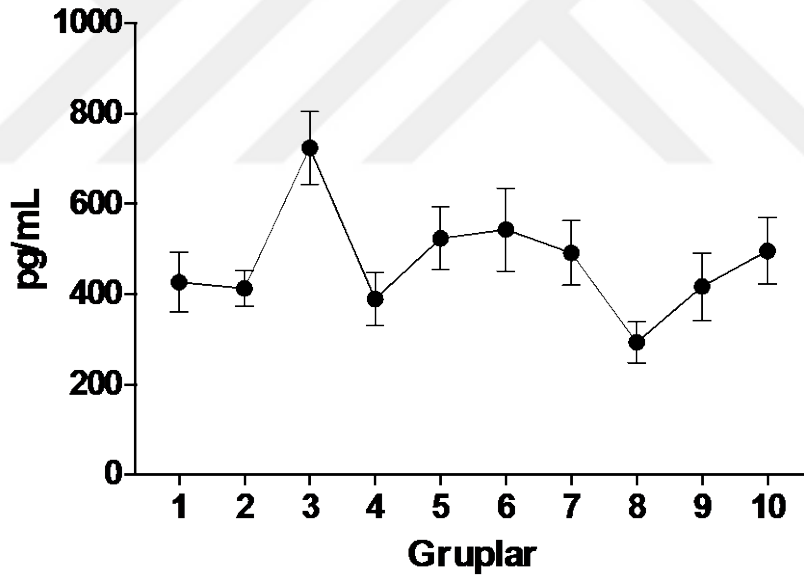
Tablo 4.1’de gruplardaki deneklerin Adiponektin parametresine göre ölçülen ortalama sonuçları sunulmuştur. Buna göre; Grup 1 ile Grup 3,4,5,6,7,8,9,10 arasında Grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 2 ile Grup 3,4,5,6,7,8,9,10 arasında Grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 3 ile Grup 5,6,7,8,9,10 arasında Grup 5,6,7,8,9,10 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 4 ile Grup 5,6,8,9 arasında Grup 5,6,8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 5 ile Grup 8,9 arasında Grup 8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 6 ile Grup 8,9 arasında Grup 8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 7 ile Grup 8,9 arasında Grup 8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 10 ile Grup 8,9 arasında Grup 8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Tablo 4.1’de gruplardaki deneklerin Betatrofin parametresine göre ölçülen ortalama sonuçları sunulmuştur. Buna göre; Grup 1 ile Grup 3 ve 6 arasında Grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ayrıca Grup 1 ile 8. Grup arasında 8. Grup lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 2 ile 3 ve 6. gruplar arasında Grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ayrıca Grup 2 ile 8. Grup arasında 8. Grup lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 3 ile 4,5,6,7,8,9,10. gruplar arasında 4,5,6,7,8,9,10. gruplar lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 4 ile Grup 5 ve 6 arasında Grup 4 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 5 ile Grup 8 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 6 ile Grup 8,9 arasında Grup 8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 7 ile Grup 8 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 8 ile Grup 9,10 arasında Grup 8 lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

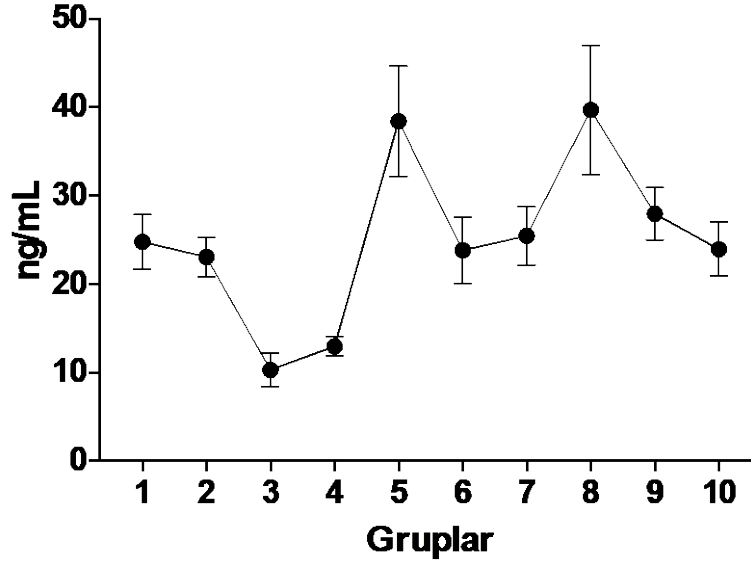
Tablo 4.1’de İrisin parametresine göre ölçülen ortalama sonuçları sunulmuştur. Buna göre; Grup 1 ile Grup 3,4 arasında Grup 1 lehine, Grup 1 ile Grup 5,8 arasında Grup 5,8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 2 ile Grup 3,4 arasında Grup 2 lehine, Grup 2 ile Grup 5,8 arasında Grup 5,8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 3 ile Grup 5,6,7,8,9,10 arasında Grup 5,6,7,8,9,10 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 4 ile Grup 5,6,7,8,9,10 arasında Grup 5,6,7,8,9,10 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 5 ile Grup 6,7,9,10 grupları arasında Grup 5 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 6 ile Grup 8 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 7 ile Grup 8 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 8 ile Grup 9 ve 10 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.



Şekil 4.1 Adiponektin düzeyleri



Şekil 4.2 Betatrofin düzeyleri



Şekil 4.3 İrisin düzeyleri

**Tablo 4.2** Gruplara ait IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  değerlerinin analizleri

| Grup             | IL-1                                 | IL-6                                 | TNF-a                                     |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1.G. Kontrol     | 63.8 $\pm$ 5.88                      | 21.1 $\pm$ 2.65                      | 6.63 $\pm$ 0.27                           |
| 2.G. Sham        | 62.3 $\pm$ 1.93                      | 22.1 $\pm$ 3.21                      | 6.71 $\pm$ 0.13                           |
| 3.G. Diyabet     | 83.7 $\pm$ 9.94                      | 52.2 $\pm$ 4.43 <sup>a,b</sup>       | 19.66 $\pm$ 4.84 <sup>a,b</sup>           |
| 4.G. D+Tak       | 59.5 $\pm$ 5.67                      | 26.5 $\pm$ 5.03 <sup>c</sup>         | 11.07 $\pm$ 1.59 <sup>a,b,c</sup>         |
| 5.G. D+Egz 1     | 127.4 $\pm$ 46.17 <sup>a,b,c,d</sup> | 37.2 $\pm$ 3.62 <sup>a,b,c,d</sup>   | 20.36 $\pm$ 3.23 <sup>a,b,d</sup>         |
| 6.G. D+Egz 2     | 133.7 $\pm$ 33.93 <sup>a,b,c,d</sup> | 38.8 $\pm$ 8.25 <sup>a,b,c,d</sup>   | 21.40 $\pm$ 3.61 <sup>a,b,d</sup>         |
| 7.G. D+Egz 3     | 129.2 $\pm$ 49.72 <sup>a,b,c,d</sup> | 46.5 $\pm$ 5.53 <sup>a,b,d,e</sup>   | 24.32 $\pm$ 2.32 <sup>a,b,c,d</sup>       |
| 8.G. D+Tak+Egz1  | 35.9 $\pm$ 4.44 <sup>c,e,f,g</sup>   | 22.2 $\pm$ 4.19 <sup>c,e,f,g</sup>   | 6.59 $\pm$ 0.11 <sup>c,d,e,f,g</sup>      |
| 9.G. D+Tak+Egz2  | 65.1 $\pm$ 5.53 <sup>e,f,g</sup>     | 32.8 $\pm$ 4.61 <sup>a,b,c,g,h</sup> | 15.17 $\pm$ 1.09 <sup>a,b,c,e,f,g,h</sup> |
| 10.G. D+Tak+Egz3 | 62.9 $\pm$ 1.57 <sup>e,f,g</sup>     | 40 $\pm$ 4.41 <sup>a,b,c,d,h</sup>   | 21.61 $\pm$ 3.54 <sup>a,b,d,h,i</sup>     |

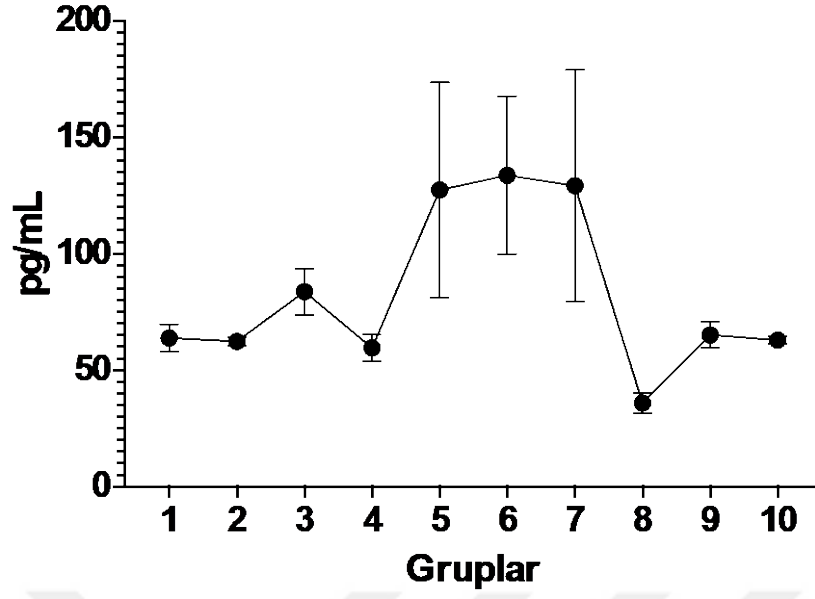
a = Kontrol uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; b = Sham uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; c=Diyabet uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; d=D+ Takviye uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; e=Diyabet + Egz 1 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; f = Diyabet + Egz 2 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; g=D+Egz 3 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; h=D+Tak+ Egz 1 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; i=D+Tak+Egz 2 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

Tablo 4.2’de gruplardaki deneklerin IL-1 parametresine göre ölçülen ortalama sonuçları sunulmuştur. Buna göre; Grup 1 ile Grup 5,6,7 arasında Grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 2 ile Grup 5,6,7 arasında Grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 3 ile Grup 5,6,7 arasında Grup 3 lehine, Grup 3 ile Grup 8 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 4 ile Grup 5,6,7 arasında Grup 4 lehine istatistiksel olarak anlamlı

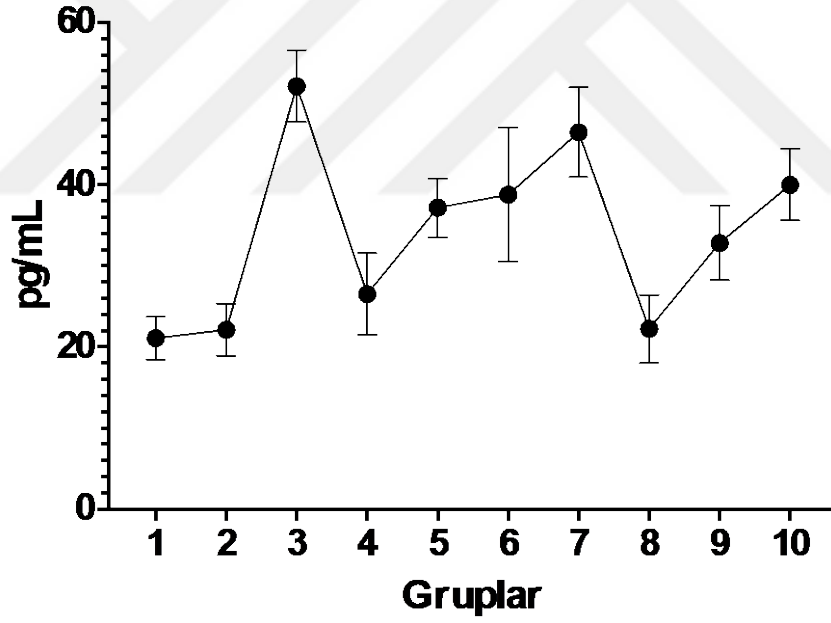
farklılık tespit edilmiştir. Grup 5 ile Grup 8,9,10 arasında Grup 8,9,10 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 6 ile Grup 8,9,10 arasında Grup 8,9,10 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 7 ile Grup 8,9,10 arasında Grup 8,9,10 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Tablo 4.2’de gruplardaki deneklerin İl-6 parametresine göre ölçülen ortalama sonuçları sunulmuştur. Buna göre; Grup 1 ile Grup 3,5,6,7,9,10 arasında Grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 2 ile Grup 3,5,6,7,9,10 arasında Grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 3 ile Grup 4,5,6,8,9,10 arasında Grup 4,5,6,8,9,10 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 4 ile 5,6,7,10. Gruplar arasında Grup 4 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 5 ile Grup 7 arasında Grup 5 lehine, Grup 5 ile Grup 8 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 6 ile Grup 8 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 7 ile 8 ve 9. Gruplar arasında 8 ve 9. Gruplar lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 8 ile 9 ve 10. Gruplar arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

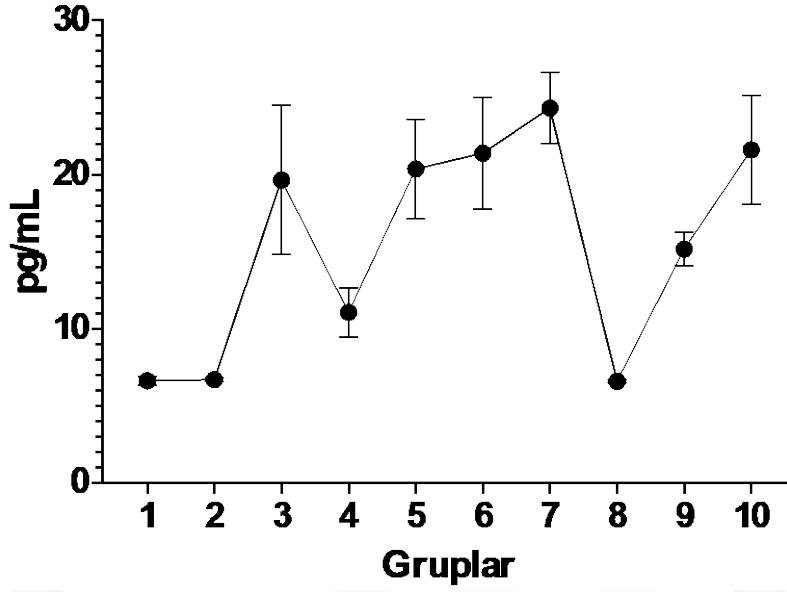
Tablo 4.2’de gruplardaki deneklerin Tnf- $\alpha$  parametresine göre ölçülen ortalama sonuçları sunulmuştur. Buna göre; Grup 1 ile 3,4,5,6,7,9,10. Gruplar arasında Grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 2 ile 3,4,5,6,7,9,10. Gruplar arasında Grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 3 ile 4,8,9. Gruplar arasında 4,8,9. Gruplar lehine, Grup 3 ile Grup 7 arasında Grup 3 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 4 ile Grup 5,6,7,10 arasında Grup 4 lehine, Grup 4 ile Grup 8 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 5 ile Grup 8 ve 9 arasında 8 ve 9. Gruplar lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 6 ile Grup 8 ve 9 arasında 8 ve 9. Gruplar lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 7 ile Grup 8 ve 9 arasında 8 ve 9. Gruplar lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 8 ile Grup 9 ve 10 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 9 ile Grup 10 arasında Grup 9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.



Şekil 4.4 IL-1 düzeyleri



Şekil 4.5 IL-6 düzeyleri



Şekil 4.6 Tnf-α düzeyleri

Tablo 4.3. Gruplara ait ALT, AST ve İnsülin değerlerinin analizleri

| Grup             | ALT                                | AST                                | İnsülin                              |
|------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 1.G. Kontrol     | 42.5 ± 9.34                        | 41.9 ± 5.62                        | 11.37 ± 1.06                         |
| 2.G. Sham        | 54.4 ± 10.31                       | 58.9 ± 18.54                       | 10.62 ± 1.06                         |
| 3.G. Diyabet     | 94.6 ± 38.57 <sup>a,b,d,h,i</sup>  | 167.1 ± 76.43 <sup>a,b</sup>       | 0.63 ± 0.20 <sup>a,b</sup>           |
| 4.G. D+Tak       | 52.8 ± 10.21                       | 78.4 ± 18.19 <sup>c</sup>          | 1.94 ± 0.62 <sup>a,b,c</sup>         |
| 5.G. D+Egz 1     | 82 ± 27.39 <sup>a,d</sup>          | 122.3 ± 15.68 <sup>a,b,c</sup>     | 2.92 ± 0.52 <sup>a,b,c</sup>         |
| 6.G. D+Egz 2     | 66.8 ± 14.44                       | 128.9 ± 18.67 <sup>a,b,d</sup>     | 2.64 ± 0.73 <sup>a,b,c</sup>         |
| 7.G. D+Egz 3     | 87.3 ± 16.31 <sup>a,b,d</sup>      | 114.3 ± 16.39 <sup>a,b,c</sup>     | 2.20 ± 0.55 <sup>a,b,c,h,i</sup>     |
| 8.G. D+Tak+Egz1  | 41 ± 4.69 <sup>e,g</sup>           | 71.8 ± 23.51 <sup>c,e,f</sup>      | 4.31 ± 0.80 <sup>a,b,c,d,e,f,g</sup> |
| 9.G. D+Tak+Egz2  | 43.8 ± 5.90 <sup>e,g</sup>         | 65.9 ± 21.94 <sup>c,e,f,g</sup>    | 3.71 ± 0.81 <sup>a,b,c,d</sup>       |
| 10.G. D+Tak+Egz3 | 102 ± 11.36 <sup>a,b,d,f,h,i</sup> | 144.6 ± 29.01 <sup>a,b,d,h,i</sup> | 3.14 ± 0.70 <sup>a,b,c</sup>         |

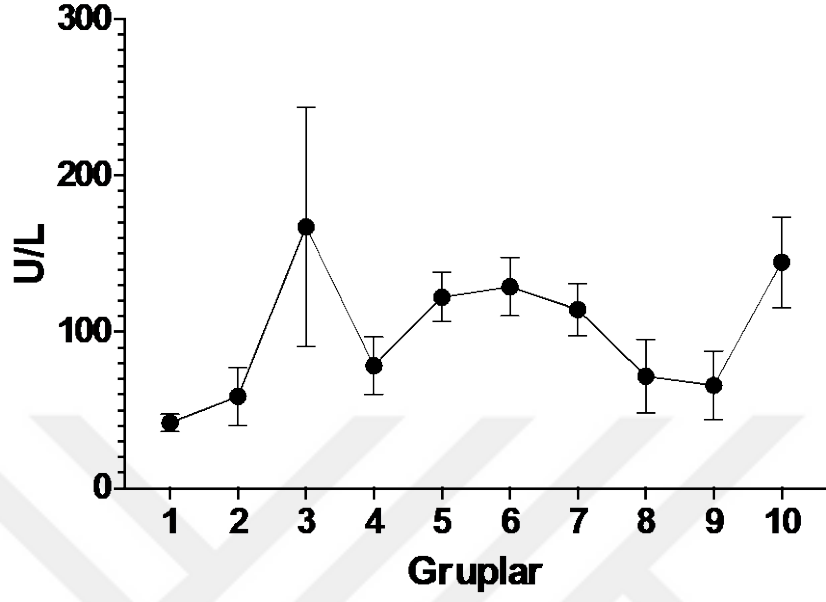
a = Kontrol uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; b = Sham uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; c=Diyabet uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; d=D+Takviye uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; e=Diyabet + Egz 1 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; f = Diyabet + Egz 2 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; g=D+Egz 3 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; h=D+Tak+ Egz 1 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark; i=D+Tak+Egz 2 uygulaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

Tablo 4.3'te gruplardaki deneklerin AST parametresine göre ölçülen ortalama sonuçları sunulmuştur. Buna göre; Grup 1 ile Grup 3,5,6,7,10 arasında Grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 2 ile Grup 3,5,6,7,10 arasında Grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 3 ile Grup 4,5,6,7,8,9 arasında

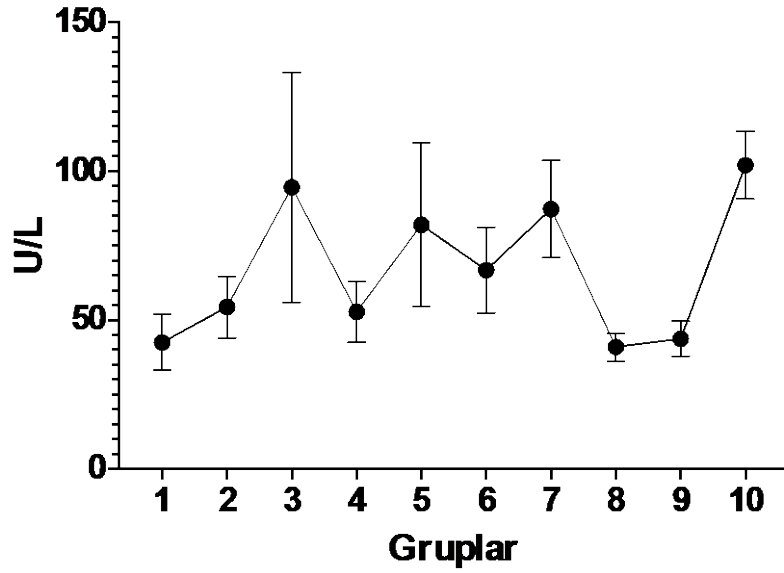
Grup 4,5,6,7,8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 4 ile Grup 6,10 arasında Grup 4 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 5 ile Grup 8,9 arasında Grup 8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 6 ile Grup 8,9 arasında Grup 8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 7 ile Grup 9 arasında Grup 9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 8 ile Grup 10 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 9 ile Grup 10 arasında Grup 9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Tablo 4.3'te gruplardaki deneklerin ALT parametresine göre ölçülen ortalama sonuçları sunulmuştur. Buna göre; Grup 1 ile Grup 3,5,7,10 arasında Grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 2 ile Grup 3,7,10 arasında Grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 3 ile Grup 4,8,9 arasında Grup 4,8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 4 ile Grup 5,7,10 arasında Grup 4 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 5 ile Grup 8,9 arasında Grup 8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 6 ile Grup 10 arasında Grup 6 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 7 ile Grup 8,9 arasında Grup 8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 8 ile Grup 10 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 9 ile Grup 10 arasında Grup 9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

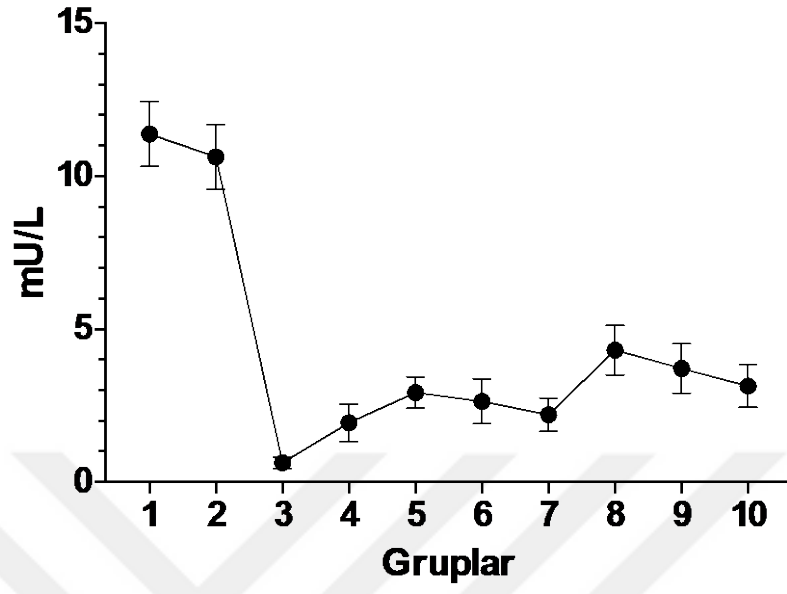
Tablo 4.3'te gruplardaki deneklerin İnsülin parametresine göre ölçülen ortalama sonuçları sunulmuştur. Buna göre; Grup 1 ile Grup 3,4,5,6,7,8,9,10 arasında Grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 2 ile Grup 3,4,5,6,7,8,9,10 arasında Grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 3 ile Grup 4,5,6,7,8,9,10 arasında Grup 4,5,6,7,8,9,10 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 4 ile Grup 8,9 arasında Grup 8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 5 ile Grup 8 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 6 ile Grup 8 arasında Grup 8 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grup 7 ile Grup 8,9 arasında Grup 8,9 lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.



Şekil 4.7 AST düzeyleri



Şekil 4.8 ALT düzeyleri



Şekil 4.9 İnsülin düzeyleri

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gavaj yoluyla verilen elma sirkesi takviyesi ile uyum sağlandıktan sonra 4 haftalık düşük, orta ve yüksek şiddetlerde uygulanan treadmill egzersizleri sonucunda sıçanlardan alınan kan örneklerinden adiponektin, betatrofin, irisin, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , AST, ALT, insülin parametleri incelenmiş ve istatistiksel analizleri yapılmıştır. Analizlerden elde edilen bulgular daha önce literatürde yapılmış benzer araştırma verileri ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

### 5.1. Adiponektin Düzeyleri

Sunulan çalışmada Grup 3'teki Diyabet grubu adiponektin seviyesi 1. Gruptaki sağlıklı Kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır (Şekil 4.1). Bunun nedeni diyabetin adiponektin seviyelerini düşürmesi olabilir. Bununla ilgili literatürde bu bulguyu destekleyecek çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı teşhisi konan hastaların kanlarında genellikle düşük adiponektin konsantrasyonları bulunduğu belirtilmiş, ayrıca düşük yoğunluklu aerobik egzersizin adiponektin konsantrasyonlarını olumlu yönde iyileştirebileceği öne sürülmüştür (161). Bir metaanaliz çalışmasında ise, adiponektinin lipid metabolizması, enerji regülasyonu, inflamasyon ve insülin duyarlılığı gibi çeşitli biyolojik süreçlerde ve biyokimyasal olaylarda yer aldığı gösterilmiş, ayrıca adiponektin düzeylerinin kanser, kardiyovasküler hastalık ve diyabet ile negatif korelasyon gösterdiği ve beslenmeden etkilendiği ifade edilmiştir (121). Çalışma bulgularında yer alan 4. Gruptaki Diyabet+Takviye grubu adiponektin değerlerinin Diyabet grubuna (Grup 3) göre yüksek olduğu görüldü ancak bu anlamlı seviyede değildir. Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada sirke, TNF- $\alpha$  tarafından üretilen adiponektindeki azalmayı tersine çevirmiştir (162). Ginsamın (sirke ile işlenmiş gıda) anti-diyabetik aktivitesinin ve mekanizmalarının kapsamlı bir şekilde değerlendirildiği bir çalışmada fareler diyabetik, kontrol, ginsam ve metformin olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Ginsam 8 hafta boyunca oral yoldan uygulanmış, elde edilen sonuçlara göre ginsamın plazma adiponektin düzeyini diyabetik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında %17 artırdığı görülmüştür (163). Bir başka çalışmada hindistan cevizi suyu sirkesi ile tedavi edilen farelerde adiponektinin aşırı ekspresyonu inflamasyonun baskılanmasına katkıda bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmada, asetik asit, gallik asit ve vanilik asit içeren Hindistan cevizi suyu sirkesinin anti-obezite, hipolipidemik ve anti-

inflatuar etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (164). Adiponektin, insülin direnci olan kişilerde seviyeleri azalan insülin duyarlılığını artırmak için etki eden bir adipokindir. Adipokinler obeziteyle ilişkili inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Adiponektin, obez kişilerde genellikle aşağı düzenlenen adiponektin hormonunun restorasyonunun, NF-κB aktivasyonunu zayıflatarak obezite kaynaklı inflamasyonu engellediği bulunan bir anti-inflatuar ajan olarak tanımlanmıştır (164). Başka bir araştırmada ise sıçanlar 60 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ve Japon sirkesi adı verilen konsantre kurozu ile standart diyet almış, konsantre kurozu tedavisinin karaciğerde lipid metabolizması ile ilişkili genlerin ekspresyon seviyeleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Alınan sonuçlar yüksek yağlı diyet ve Japon sirkesi ile beslenmenin, karaciğerde Tnf ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığı ve bulgularımızın aksine adiponektini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (165).

Sunulan çalışmada Grup 5, 6 ve 7'deki Diyabet+Egzersiz gruplarının adiponektin seviyelerinin Grup 3'teki Diyabet grubuna göre anlamlı derecede arttığı görülmekte olup bu da literatürdeki bulguları destekler niteliktedir. Daha önce yapılmış çalışmalarda da egzersizin adiponektin seviyelerini yükselttiği ifade edilmiştir. Egzersizin tek başına veya diyetle indüklenen kilo kaybıyla birlikte, hem obez hem de insüline dirençli kişilerde plazma adiponektin düzeylerini önemli ölçüde artırarak insülin duyarlılığında iyileşmeye ve inflamatuvar belirteçlerde azalmaya yol açtığı kanıtlanmıştır. Egzersizin tek başına dolaşımdaki adiponektin düzeylerini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca, egzersizle birlikte diyet müdahalelerinin adiponektini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Bu da bu kombine müdahalelerle ilişkili genel yağ kütlesi azalmasının önemini göstermektedir (166). Bir çalışmada yüzme egzersizi uygulanan farelerin vücut ağırlığında değişiklik olmasa bile, plazma adiponektin artışı gözlenmiştir. 12 haftalık haftada üç seans yüzme antrenmanı, adiponektin ile ölçülen kronik inflamasyon belirteçlerinin ölçümlerinde iyileşme görülmüştür. Yüzme egzersizinden kaynaklanan insülin duyarlılığındaki iyileşmeler, bu inflamasyon medyatöründeki değişikliklerle ilişkili olduğu saptanmıştır (167). Obez adölesanlarda yüksek şiddetli aralıklı antrenmanların (HIIT) inflamasyon belirteçlerine etkisinin incelendiği bir araştırmada antrenman grubunda son test ölçümlerinde elde edilen adiponektin değerlerinin ön test ölçümlerinde elde edilen değerlerden kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (120). 16-17 haftalık diyabetik sıçanlarda egzersiz eğitiminin adiponektin hormonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, eğitim sırasında adiponektinin hem serum içeriği hem de aort protein ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Çalışmada ilginç bir şekilde,

egzersiz ile artan adiponektinin, diyabette IFN-y ve oksidatif stresi azaltarak inflamasyonu engellediği ortaya çıkmıştır (168). Yine tip 2 diyabetik erkek sıçanlarda sekiz haftalık aerobik antrenmanının adiponektin sitokini ve insülin direnci indeksi üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, sıçanlara koşu bandında %5'lik sabit bir düşüşte 8 haftalık dayanıklılık antrenmanı yaptırılmıştır. 8 haftalık eğitimin sonunda tip 2 diyabetli sıçanlarda adiponektinde anlamlı bir artış, glukoz ve insülin direncinde ise azalma olduğu görülmüştür (169).

Sunulan çalışmada hem tek başına egzersiz hem de tek başına elma sirkesi takviyesi adiponektin seviyesini artırmada Grup 7 ve 8'deki Diyabet+Egzersiz 1 ve 2+Elma sirkesi kadar etkili olamamışlardır. Bu da bize egzersiz ile birlikte uygulanan takviyenin daha faydalı olacağını göstermektedir. Ayrıca düşük ve orta şiddette egzersiz uygulanan Egzersiz 1 ve Egzersiz 2 grubunun Egzersiz 3 grubuna göre daha yüksek adiponektin değerlerine ulaşması bize diyabet hastalarında düşük ve orta şiddette egzersizin daha faydalı olacağını göstermektedir. Bir çalışmada elde edilen veriler, kısa süreli düşük ve/veya yüksek yoğunluklu egzersizin adiponektini artırdığını ve yoğunluktan bağımsız olarak 2 haftalık egzersizin, prediyabetli aşırı kilolu ve obez yetişkinlerde adiposopati ve insülin duyarlılığını iyileştirdiğini göstermektedir. Bu çalışmada orta veya yüksek yoğunlukta iki haftalık egzersizin, prediyabetli yaşlı, kilolu bireylerde insülin direnci seviyesini azalttığı ve insülin duyarlılığını artırdığı, iki egzersiz yoğunluğu arasında fark olmadığı bildirilmiştir (170). Başka bir çalışmada ise kırk adet sekiz haftalık dişi Wistar sıçanı ( $189 \pm 10$  g), kontrol ve diyabetik olmak üzere iki gruba rastgele atanıp, sıçanlara 8 hafta boyunca kalori kısıtlaması, egzersiz eğitimi ve kombinasyon halinde %20 negatif enerji dengesi uygulanmıştır. Sonuç olarak streptozosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda kalori kısıtlaması yoluyla yapılan egzersiz eğitiminin açlık glukozu ve plazma total adiponektin üzerine daha faydalı etkilerinin olduğu ortaya çıkmıştır (171).

Sunulan çalışmada ayrıca şunu söylemek gerekir ki diyabetli bütün gruplardaki adiponektin seviyeleri sağlıklı kontrol grubundaki adiponektin seviyelerinden daha düşük çıkmıştır. Yani uygulanan egzersiz ve takviyeler düşük adiponektin seviyelerini yükseltmiş ancak sağlık kontrol grubu adiponektin seviyelerine ulaşamamıştır. Bir çalışmada 10 haftalık aerobik egzersiz sonrası postmenopozal obez kadınların adiponektin seviyesinde bir miktar artış meydana gelmiş olmasına karşın bu artış anlamlı değildir. Çalışmada ayrıca 10 haftalık aerobik egzersiz açlık kan glikozunu, HbA1c

değerini azaltırken, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR skorunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (123).

## 5.2. Betatrofin Düzeyleri

Sunulan çalışmada elde ettiğimiz verilerden yola çıkarak (Şekil 4.2) Diyabet grubu (Grup 3) betatrofin değerleri sağlıklı Kontrol grubuna (Grup 1) kıyasla anlamlı seviyede yüksektir. Daha önceki araştırmalarda diyabetik grupların betatrofin değerlerinin sağlıklı gruplara kıyasla yüksek çıktığı doğrulanmıştır. Abu-Farha ve ark., (2016) yapmış oldukları bir araştırmada MetS hastalarının betatrofin seviyelerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu ve yüksek betatrofin seviyelerinin C-reaktif protein ve MetS bileşenleriyle bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (172). Bir başka çalışmada betatrofin düzeylerinin genellikle trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyleri ile ilişkili olduğu ve serum betatrofin düzeylerinin DM, obezite ve MetS gibi rahatsızlıklarda arttığı bildirilmiştir (136). Yine bir başka çalışmada tip 2 diyabet tanısı almış hastaların betatrofin düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve diyabet grubu betatrofin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur. Ayrıca betatrofin, trigliserid ve insülin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bunun sonucunda yüksek betatrofin seviyelerinin insülin direnci yoluyla diyabet gelişimini kolaylaştırabileceği ifade edilmiştir (173). Diyabetin betatrofin seviyesini düşürdüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur. Diyabetik Wistar sıçanları üzerinde yapılan bir araştırmada diyabetin betatrofin ve irisin seviyelerini düşürdüğü görülmüş, ancak dayanıklılık egzersizinin serum irisin düzeylerini anlamlı düzeyde artırdığı kaydedilmiştir. Ayrıca serum betatrofin ile beta hücre fonksiyonu arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir (174).

Çalışmada Diyabet + Elma sirkesi grubu (Grup 4) betatrofin değerleri Diyabet grubuna (Grup 3) kıyasla anlamlı seviyede düşük çıkmış ve sağlıklı kontrol grubuyla benzer çıkmıştır. Bu durum elma sirkesi takviyesinin tek başına betatrofin değerlerini düşürmede yeterli olduğunu ortaya koydu. Ayrıca Diyabet + Egzersiz grupları (Grup 5,6,7) betatrofin değerleri Diyabet grubuna (Grup 3) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük görünmektedir. Bu durum tek başına koşu bandı egzersizinin betatrofini düşürmede oldukça etkili olduğunu gösterdi. Daha önceki çalışmalarda da egzersizin betatrofini düşürmede başarılı bir tedavi olduğunu doğrulamaktadır. MetS oluşturulmuş ratlarda aerobik ve anaerobik egzersizlerin betatrofin ve kartonektin seviyelerine etkisinin

incelendiği bir çalışmada toplam 28 sıçandan oluşan 4 grup sıçan 6 hafta boyunca treadmill egzersizlerine maruz kalmıştır. Çalışma sonuçlarına bakıldığında MetS'da yükselen betatrofin seviyelerinin normal seviyelere düşürülmesi ve betatrofinin yükselmesinden kaynaklanabilen komplikasyonların engellenmesi için anaerobik egzersizlerin daha etkili olduğu söylenmektedir (175). Aynı yazarın yapmış olduğu başka bir çalışmada farklı egzersiz yüklerinin metabolik sendrom oluşturulan sıçanlarda betatrofin seviyelerini nasıl düzenlediği araştırılmış ve 24 adet sıçana 6 hafta egzersiz uygulanmıştır. Çalışma sonunda metabolik sendromda artmış betatrofin düzeylerini düşürmede ve betatrofin artışına bağlı ortaya çıkabilecek komplikasyonları önlemede yine anaerobik egzersizlerin daha etkili olduğu gösterilmiştir (176). Başka bir çalışmada tip 2 diyabet ve obezitesi olan bireylere altı ay boyunca haftada beş gün ve günde en az 30 dakika aerobik egzersizler uygulanmış, egzersiz grubundaki betatrofin düzeylerinin altı aylık egzersiz sonunda egzersiz öncesine göre anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (177). Bir araştırma direnç egzersizinin, betatrofin seviyesini ve irisin direncini azaltmada aerobik egzersizden daha etkili olduğunu göstermiştir (178).

Luo ve Peng'in (2018) yapmış oldukları bir metaanalizde popülasyon çalışmalarından elde edilen bulguların tartışmalı olduğunu bildirmiştir. Çalışmada kontrol ve diyabet arasındaki betatrofin konsantrasyonunun karşılaştırılmasıyla ilgili sonuçların tutarsız olduğu bildirilmiş bazı çalışmalarda artmış, bazılarında azalmış veya değişmemiştir (129). Betatrofinin insülin direnci, glikoz ve glikozlanmış hemoglobin (HbA1C) ile ilişkisi tartışma konusu olmuştur. Araştırmacılar farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlardaki tutarsızlığın olası açıklamalarından birinin farklı ELISA kitlerinin benimsenmesi olabileceğini söylemiştir (129). Yapılan bir çalışmada egzersize tabi tutulan sıçanlar 1 ay boyunca (4 gün/hafta) 45 dakika boyunca koşu bandında çalıştırılmıştır. Çalışma sonunda betatrofinin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (179). Yapılan bir çalışmada diyabetik Wistar sıçanlarda son antrenmandan 24 saat sonra alınan kan örneklerinden elde edilen verilere göre diyabet eğitim gruplarında betatrofin ile irisin ve insülin değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu ortaya çıkmıştır (180).

Sunulan çalışmada Diyabet+Egzersiz+Elma sirkesi gruplarında (Grup 8,9,10) betatrofin değerleri Diyabet grubuna göre (Grup 3) istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük çıkmıştır. Özellikle düşük ve orta şiddette yapılan egzersizle birlikte elma sirkesi takviyesi uygulanan grupların (Grup 8 ve 9) betatrofin değerleri sağlıklı Kontrol grubuyla

(Grup 1) benzerdir. 42 adet diyabetik wistar sıçan özelinde yapılan bir çalışmada plazma betatrofin düzeyi, HIIT ve kontrol + metformin gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı olduğu görülmekle beraber diyabetik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm antrenman gruplarında kan şekeri önemli ölçüde azalmıştır (181). Bir çalışmada sıçanlarda enerji içeceği uygulamasıyla beraber treadmill egzersizinin betatrofin, elabela, serbest radikaller, antioksidanlar ve lipid metabolizması üzerine etkisi araştırılmış, sonuç olarak betatrofin değerlerinin en yüksek olduğu grup kontrol grubu, en düşük değerlerin izlendiği grup egzersiz grubu olmuştur. Takviye+egzersiz uygulanan grubun değerleri de takviye ile kontrol grubu ile kıyaslandığında düşük olarak izlenmiştir. Çalışma sonuçları orta şiddette düzenli egzersizin betatrofini düşürdüğünü göstermiştir (182).

### 5.3. İrisin Düzeyleri

Çalışmamızda diyabet oluşturulmuş ratlardaki (Grup 3) irisin değerleri sağlıklı Kontrol grubundan (Grup 1) anlamlı seviyede düşük çıktı (Şekil 4.3). Bununla ilgili literatürde bulgumuzu destekleyecek kanıtlar mevcuttur. Öncelikle insan ve sıçan irisini %100 benzer olduğu belirtilmiştir (183). Bir çalışmada dolaşımdaki irisinin genellikle tip 2 diyabetli bireylerde azaldığı gösterilmiştir (184). Başka bir araştırmada tip 2 diyabet, sıçan kalbinde serum irisin konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltmıştır, buna karşın egzersiz tip 2 diyabet ile azaltılmış FNDC5/irisin ekspresyonunu kurtarabilmiştir. Bunun sonucunda araştırmacılar egzersizin, diyabetle ilişkili insülin direncini, metabolik işlev bozukluğunu ve iltihabı azaltmada etkili olduğunu belirtmiştir (185).

Çalışmada 4. Gruptaki tek başına takviye olarak verilen elma sirkesinin irisin seviyesini artırdığı görülmüştür ancak bu istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildir. Bunun yanında treadmill egzersizi yaptırılan Grup 5, 6 ve 7'deki Diyabet+Egzersiz gruplarındaki diyabetli ratların irisin seviyelerinin Grup 3'teki Diyabetik gruba kıyasla anlamlı seviyede yükseldiği görüldü. Literatürde de egzersizin irisin seviyesini yükselttiği ifade edilmekte olup sonuçlarımız literatürle uyumludur. Özellikle düşük seviyede yaptırılan treadmill egzersizinin burada orta ve yüksek şiddette yaptırılan egzersizden çok daha etkili olduğu görüldü. Sousa ve arkadaşlarına göre (2021), egzersiz yoluyla insülin direncindeki iyileşme, irisin ekspresyonunun artmasıyla ilişkili bulunmuştur (141). Başka bir çalışmada tip 1 diyabet tanılı çocuklarda düzenli egzersizin hastalık kontrolü ile irisin ve sestrin düzeyleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırmada deney grubundaki tip 1 diyabet tanılı hastalara üç ay süreyle haftada üç gün orta - yüksek şiddette egzersiz

programı uygulanmıştır. Çalışma sonunda egzersiz ile hastalık kontrolünde iyileşme görülmüş irisin düzeyleri artarken sestrin düzeyleri gerilemiştir (186). Başka bir araştırmada diyabetik Wistar Albino sıçanları, 6 hafta boyunca koşu bandında orta ve yüksek şiddetli egzersize tabi tutulmuştur. Daha sonra öldürülen sıçanlardaki irisin seviyelerinin sağlıklı olanların grubuna kıyasla anlamlı derecede yükseldiği görülmüştür (187). Yine başka bir araştırmada 22 adet diyabetik sıçan rastgele gruplara ayrılarak koşu bandında yüksek yoğunluklu aralıklı ve düşük yoğunluklu sürekli egzersize tabi tutulmuştur. 8 hafta boyunca haftada 5 seans koşu bandında antrenman yapan sıçanlardan alınan kan örneklerinde yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubunun plazma irisin düzeylerinin önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiş, düşük yoğunluklu sürekli egzersiz grubunun irisin düzeylerinde bir değişim görülmemiştir. (188). Bir çalışmada sağlıklı ve diyabetik Wistar sıçanları yüksek yoğunluklu aralıklı ve orta yoğunluklu aralıklı egzersizlere tabi tutulmuşlar. Sekiz hafta boyunca antrenman yaptırılan farelerden 24 saat sonra alınan kan örneklerinde irisin düzeylerinin analizleri ölçülmüş ve alınan sonuçlara göre yüksek ve orta yoğunluklu egzersiz gruplarında kontrol gruplarına nazaran anlamlı bir artış olduğu sonucuna varılmıştır (189). Başka bir çalışmada yüzme egzersizinin normal, obez ve tip 2 diyabetli sıçanlarda plazma irisin seviyesini artırarak beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine neden olduğu ve tip 2 diyabetli grubun daha düşük plazma irisin seviyeleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (190).

Sunulan çalışmada Grup 8, 9, 10'daki Diyabet+Egzersiz+Takviye grubu irisin seviyelerinin Diyabet grubuna (Grup 3) göre anlamlı derecede yüksek çıktığı görüldü. Sonuçlara göre elma sirkesi takviyesinin irisin seviyeleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemekte olup egzersiz irisin seviyelerini yükseltmede oldukça önemli olmuştur. Bunun yanında Grup 5 ve Grup 8'de yaptırılmış olan düşük doz treadmill egzersizinin orta ve yüksek doz egzersiz gruplarına kıyasla irisini artırmada daha etkili olduğu görülmüştür.

Bir araştırmada Omega-3 yağ asidi desteği ile birlikte uzun dönem egzersiz eğitiminin serum irisin ve bazı kan parametreleri üzerine etkisi incelenmiştir. Egzersiz grubundaki ratlar koşu bandında sekiz hafta boyunca haftada 5 gün 20 dakika boyunca 15 m/dk hızda koşturulmuştur. Çalışma sonunda irisin seviyeleri incelendiğinde irisin değerleri arasında kontrol grubuna karşı egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu tespit edilmiştir (191). Bir başka çalışmada treadmill egzersizi yaptırılan sıçanlarda aronia

melanocarpa takviyesinin BDNF, irisin ve preptin seviyesi üzerine etkileri incelenmiştir. Araştırma sonunda yaptırılan treadmill egzersizinin ve aronia melanocarpa takviyesinin irisin seviyelerini çok yakın değerlerde ve önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca Aronia melanocarpa + Egzersiz grubunda irisin seviyesi en yüksek olup takviye ve egzersiz kombinasyonu ile bu seviyenin daha da yükseldiği söylenmiştir (192).

#### **5.4. İnflamatuvar Belirteçlerden İnterlökin-1, İnterlökin-6 ve Tnf- $\alpha$ Düzeyleri**

Sunulan çalışmada Grup 3'teki Diyabet grubu IL-1 değerleri Grup 1'deki sağlıklı Kontrol grubundan yüksek çıktı ancak sonuç istatistik olarak anlamlı değildir (Şekil 4.4). Daha önce yapılmış çalışmalarda diyabetin IL-1 değerlerini yükselttiği ifade edilmiştir. Bir çalışmada IL-1 eyleminin genetik veya farmakolojik olarak ortadan kaldırılmasının, tip 1 diyabetli hayvan modellerinde hastalık insidansını azalttığı bildirilmiştir (193). Tip 1 diyabetin gelişimi sırasında IL-1 $\beta$ 'nin adacık üzerinde doğrudan patojenik bir etkiye sahip olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Bir çalışmada yetişkin canlı donörlerden alınan pankreas örneklerinde, esas olarak makrofajlarda ve dendritik hücrelerde IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın varlığı tespit edilmiştir (194). Bir sistematik derlemede, tip 1 diyabet hastalarında sağlıklı deneklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek IL-1 periferik düzeyleri gösterilmiştir. Derlemede glisemik durum ile IL-1 periferik düzeyleri arasında önemli bir ilişki olduğu belirtilmektedir (106). Başka bir meta-analizde, IL1'nin tip 2 diyabette ortaya çıkan rolü hakkında mevcut kanıtlar toplanmıştır. Toplanan veriler neticesinde, IL1'nin tip 2 diyabet için güçlü bir biyobelirteç olarak dahil edilebileceğine dair kanıtın mevcut olduğu vurgulanmaktadır (195). Hatipoğlu (2011) ise bir çalışmada bu bulguların aksine diyabetli sıçanlarda IL-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığını, IL-6 düzeylerinin ise arttığını bildirmiştir (196).

Çalışmamızda Grup 4'teki Diyabet+Takviye grubu IL-1 değerleri Diyabet grubundan (Grup 3) düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. Bu sonuç daha önce yapılmış çalışmalarda bahsedildiği gibi sirkenin IL-1 seviyesini düşürdüğü hipotezini doğrulamaktadır. Bir çalışmada normal fareler kontrol, asetik asit ve sirke olmak üzere üç gruba atanmış ve çalışma sonunda serumdaki IL-1, ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ile kolondaki IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  düzeyleri gibi proinflamatuvar faktörler sirke takviyesi uygulamasıyla belirgin şekilde azalmıştır. Araştırmacılar bu çalışma ile sirke takviyesinin bağışıklık yanıtını düzenleyebileceğini ve normal farelerde inflamatuvar seviyelerini düşürebileceğini göstermiştir (197). Bir araştırmacı yükselmiş tümör nekroz faktörü- $\alpha$

(TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 $\beta$  (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) seviyelerinin aromatik sirke ile belirgin şekilde azaldığını bildirmiş. Bu sonuçların, aromatik sirkenin inflamasyonu iyileştirerek alkolsüz yağlı karaciğer hastalığını geciktirdiğini ifade etmiştir (198). Bir başka çalışmada Çin geleneksel sirke tozundan elde edilen melanoidinlerin makrofajlarında anti-inflamatuar rolü incelenmiştir. Melanoidinler, etanol tarafından artırılan IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  salgılanmasında eş zamanlı bir inhibitör etki ile interlökin (IL)- 6 , IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın mRNA ekspresyonunu önemli ölçüde baskılamıştır (199).

Bunun yanında treadmill egzersizi uygulanan diyabetli gruplarda (Grup 5,6,7) IL-1 seviyeleri Diyabetli gruba (Grup 3) göre anlamlı seviyede yükselmiştir. Daha önceki çalışmalarda egzersizin IL-1 seviyeleri üzerindeki etkileri tartışmalı olmakla beraber egzersizin IL-1 seviyelerini düşürdüğünü gösteren çalışmalar da vardır. Bir çalışmada aerobik egzersiz eğitiminin, diyabetik sıçanlarda plazma IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (200). Farklı egzersiz protokollerinin erkek OLETF sıçanlarında diyabetin önlenmesinde ve diyabetli sıçanlarda glikoz metabolizmasının ve insülin direncinin iyileştirilmesinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bir metaanalizde 3 haftalık orta yoğunluklu koşu bandı egzersizinden sonra, tip 1 diyabetli sıçanlarda tümör nekroz faktörü- $\alpha$  , interlökin-1, interlökin-6 seviyeleri hareketsiz sıçanlardakinden önemli ölçüde düşük çıktığı belirtilmiştir (201, 202, 203). Farklı bir çalışmada diyabetli grupta kontrol grubuna kıyasla inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1) seviyelerinde anlamlı bir artış bulunmuş, buna karşılık yüzme egzersizi diyabetli gruba kıyasla egzersiz yapan inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır (204). Bu bulguların aksine bir başka çalışmada da 8 haftalık dayanıklılık egzersiz programının sıçanlarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek IL-1 ve IL-6 protein düzeylerine yol açtığı bildirilmiştir (205).

Çalışma bulgularında Grup 8, 9 ve 10'daki Diyabet + Elma sirkesi + Egzersiz 1, 2, 3 gruplarının IL-1 seviyeleri düştüğü görülmüş ancak yalnızca Grup 8'deki düşük doz egzersizde anlamlılık tespit edildi. Bu sonuçlardan hareketle tek başına koşu bandı egzersizinin IL-1 değerleri düşürmediği tam tersine artırdığı, elma sirkesinin IL-1'i düşürdüğü ancak bunun anlamlı seviyede olmadığı, düşük dozda egzersizle birlikte elma sirkesi takviyesinin IL-1'i düşürmede anlamlı derecede etkili olduğu görüldü. Bir çalışmada tip II diyabetli obez ratlarda düzenli egzersiz ve düzenli egzersiz ile birlikte metformin kullanımının Nesfatin-1 hormonu ve kalp dokusunda inflamasyon göstergeleri

üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmada kardiyak dokuda inflamasyon göstergelerinden olan IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda artan IL-1  $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin; Metformin, Egzersiz ve Metformin+ Egzersiz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı azaldığı saptanmıştır (206). Başka bir çalışmada IL 1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi belirli sitokinlerin insülin direnci ve diyabet ile ilişkili olduğu ve sitokinlerin diyabet patogenezi etkileyebileceği konusunda görüş bildirilmiştir. Ayrıca, kuersetin ve düzenli yüzme egzersizinin STZ kaynaklı diyabette incelenen parametreler üzerinde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur (207). Bir başka çalışmada ise diyabetik yağlı sıçanlar ve zayıf kontrol sıçanları sabit bir koşu bandına yerleştirilmiş, 10 hafta boyunca art arda beş gün günde 1 saat boyunca 12-16 m/dk koşturulmuşlardır. Bu deney sonucunda TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 beta seviyeleri, hareketsiz zayıf kontrol sıçanlarına kıyasla hareketsiz diyabetik yağlı sıçanlarında sırasıyla önemli ölçüde artmıştır. Bununla birlikte, egzersiz yapan diyabetik yağlı sıçanlarındaki TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 beta seviyeleri, hareketsiz diyabetik yağlı sıçanlarına kıyasla sırasıyla önemli ölçüde azalmıştır (208).

Sunulan çalışmada elde edilen bulgulara (Şekil 4.5) Diyabet grubundaki sıçanların (Grup 3) IL-6 seviyelerinin sağlıklı Kontrol grubuna (Grup 1) kıyasla anlamlı seviyede yüksek olduğu görüldü. Daha önce yapılan çalışmalarda diyabet hastalığının IL-6 değerlerini yükselttiği gösterilmiştir. Bu sonuç daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Bir çalışmada insülin direnci ve tip 2 diyabetin gelişmesinin TNF-  $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (209).

Bunun yanında Grup 4'teki Diyabet + Elma sirkesi takviye grubu IL-6 seviyesi Diyabet grubuyla (Grup 3) kıyaslandığında elma sirkesinin IL-6'yı anlamlı seviyede düşürmede oldukça başarılı olduğu görülmektedir. Önceki çalışmalar da sirkenin IL-6 değerlerini düşürmede faydalı olduğunu doğrulamaktadır. Bir çalışmada elma sirkesi takviyesi, inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF $\alpha$ ) doza bağlı olarak aşağı regülasyonu sonuçlanmıştır (210). Başka bir çalışmada elma sirkesi takviyesinin lipopolisakkarit kaynaklı IL-6, TNF- $\alpha$  artışını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (211).

Gösterilen araştırmada sadece koşu bandı egzersizi uygulanan diyabetli gruplarda (Grup 5, 6, 7) IL-6 seviyeleri hareketsiz Diyabet grubuyla (Grup 3) kıyaslandığında Grup 5 ve 6 lehine anlamlı seviyede düşme gerçekleşti fakat Grup 7'de anlamlılık tespit edilmedi. Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulguların egzersizin yüksek

IL-6 seviyelerini düşürmede etkili olduğu görülmektedir. Bulduğumuz bu sonuç literatürle uyumlu görülmektedir. Bir çalışmada 3 haftalık egzersizin diyabetli sıçanlarda serum TNF- $\alpha$ , IL-6 düzeyini azaltabileceğini, orta yoğunluklu egzersizin ise diyabetli sıçanlarda belirgin anti-inflamatuvar etkiler gösterdiğini bildirmiştir (212). Yaşlı ve genç sıçanlarda dayanıklılık egzersizinin IL-6 ve TNF- $\alpha$  ekspresyonu üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada genç ve yaşlı erkek Fisher sıçanları, 12 hafta boyunca koşu bandında eğitilmiştir. Bulgulara bakıldığında yaşlı sıçanların karaciğerinin yanı sıra serum ve kaslarında da bazal IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğunu sonucuna ulaşılmıştır. Kronik dayanıklılık egzersizinden sonra genç sıçanlarda serum TNF- $\alpha$  düzeylerinde ve hepatik IL-6 ekspresyonunda önemli düşüşler görülmüş, ancak yaşlı farelerde dayanıklılık egzersizi sonrasında serum veya doku sitokin düzeylerinde önemli bir değişiklik görülmemiştir (213). Yine bir başka çalışmada 7 haftalık diyabetli farelerde egzersiz eğitimi serum IL-6, TNF- $\alpha$ , ALT ve AST seviyelerini önemli ölçüde azaltmış; kilo alımını, hiperglisemi ve bozulmuş glikoz ve insülin toleransını önlemiştir (214).

Gösterilen çalışmada ayrıca değinilecek konu tek başına egzersiz uygulanan gruplarda düşük ve orta doz egzersiz uygulanan gruplar (Grup 5 ve 6) yüksek dozda egzersiz uygulanan diğer gruba (Grup 7) göre daha başarılı olmuştur. Bununla ilgili yapılmış çalışmalara baktığımızda sunulan çalışmadaki bulguların daha önceki çalışmalarla benzer nitelikte olduğu görülmektedir. Bir çalışmada, düşük, orta ve yüksek yoğunluktaki egzersiz rejimlerinin serumdaki TNF- $\alpha$  ve IL-6 sitokin düzeylerini farklı derecelerde azalttığı gösterilmiştir. Serum IL-6 düzeyleri düşük yoğunluklu egzersiz ve orta yoğunluklu egzersiz gruplarında Diyabet grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. Diyabet grubu ve yüksek yoğunluklu egzersiz grupları arasındaki IL-6 düzeyi açısından istatistiksel bir fark oluşmamıştır (215). Sekiz haftalık düşük yoğunluklu direnç eğitimi ile yürütülen yaşlı kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde önemli bir azalma bildirilmiştir (216). Bir çalışmada tip 1 diyabetli sıçanlarda aerobik egzersiz eğitiminin TNF- $\alpha$  ve IL-6 üzerindeki etkisi araştırılmış ve sonuç olarak Nano-insülin takviyesiyle birlikte aerobik egzersiz eğitiminin tip 1 diyabetli sıçanlarda TNF- $\alpha$  ve IL-6'yı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (116). Bir başka çalışmada, erkek Wistar sıçanlarında dayanıklılık antrenmanlarının yüksek yağlı diyetle birlikte uygulanmasının serum IL-6 düzeylerine etkisi incelenmiştir. Sonuçlar, serum IL-6 seviyelerinin yüksek yağlı diyet sonucunda önemli ölçüde arttığını göstermiş ancak dayanıklılık antrenmanı IL-6 seviyelerini düşürmüştür. Sonuçlara göre, yüksek yağlı

diyet dört hafta gibi kısa bir sürede yükselmiş inflamatuvar indekslerle kendini gösteren inflamasyonu tetiklemiştir. Buna karşılık, dayanıklılık antrenmanı yüksek yağlı diyet kaynaklı IL-6 yükselmesini iyileştirmiştir ancak bu seviyeler başlangıç değerlerine dönmemiştir (217). Obez adölesanlarda yüksek şiddetli aralıklı antrenmanların (HIIT) inflamasyon belirteçlerine etkisinin incelendiği bir araştırmada egzersiz grubunda elde edilen IL-6 ve TNF- $\alpha$  değerlerinin kontrol grubuna kıyasla daha anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (120). Yapılmış bir başka çalışmada 2 haftalık kısa süreli yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmana 6 seans katılan aşırı kilolu ve obezitesi olan 174 erkekte yağ dokusunda IL-6 ve adiponektinde azalma görülmüştür (218).

Çalışmamızda Diyabet + Elma sirkesi + Egzersiz 1 uygulanan grup (Grup 8) tek başına egzersiz uygulanan gruplardan (Grup 5,6,7) anlamlı seviyede daha etkili sonuçlar alınmıştır. Bir çalışmada erkek Wistar sıçanlarında kas dokularındaki interlökin-6 geninin ekspresyonu üzerine aerobik egzersizin, yüksek yağlı diyetin ve kurkumin özütünün kısa vadeli etkilerini karşılaştırılmış ve çalışma sonunda yüksek yağlı diyet ve yüksek yağlı diyet + kurkumin grubundaki interlökin-6 seviyesi kontrol grubuna kıyasla artmıştır. Ancak yüksek yağlı diyet + egzersiz grubunda ve yüksek yağlı diyet + egzersiz + kurkumin grubunda azalmıştır (219). Bir çalışmada tip 1 diyabetli erkek Wistar sıçanlarında aerobik antrenman ve berberin klorürün plazma glukozu, IL-6 ve TNF- $\alpha$  üzerindeki eş zamanlı etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonunda diyabetik kontrol grubunda plazma IL-6, normal kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır. Diyabetik kontrol grubundaki TNF- $\alpha$  miktarı, normal kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Ancak TNF- $\alpha$  plazma düzeyi, diyabetik kontrol grubuna göre tüm tedavi gruplarında anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca berberin klorür kullanımı ve aerobik antrenmanın kan şekeri, IL-6 ve TNF- $\alpha$  üzerindeki kombine etkileri, tek tek etkilerinden daha belirgin olmuştur (220).

Özetle diyabetin IL-6 seviyesini anlamlı seviyede yükselttiği, tek başına elma sirkesinin IL-6'yı düşürmede anlamlı derecede faydalı olduğu ayrıca tek başına düşük ve orta doz treadmill egzersizinin de IL-6'yı düşürmede anlamlı derecede başarılı olduğu, ancak düşük doz egzersiz ile birlikte elma sirkesi takviyesinin daha başarılı olduğu, bunun yanında egzersiz uygulamalarından düşük doz koşu bandı egzersizinin orta ve yüksek doz egzersizden IL-6'yı düşürmede çok daha etkili olduğu sonucuna varıldı.

Gösterilen çalışmada Şekil 4.6'da gösterildiği gibi Grup 3'teki Diyabet grubu TNF- $\alpha$  değerleri sağlıklı Kontrol grubuna (Grup 1) kıyasla anlamlı seviyede yüksektir. Bu açıdan literatürdeki diyabetli grupların sağlıklı gruplara göre TNF- $\alpha$  değerlerinin yüksek çıktığı bulguları bizim sonucumuzu desteklemektedir. Bir araştırmada TNF- $\alpha$  doku düzeyleri kontrol grubuna göre sağlıklı egzersiz grubunda azalmış, diyabetik egzersiz grubunda ise artmıştır (221).

Çalışmada 4. Gruptaki elma sirkesi takviyesi alan diyabetli grubun TNF- $\alpha$  değerleri Grup 3'teki egzersiz yapmayan diyabetli rat grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı seviyede düştü ve sağlıklı kontrol grubuna yaklaştı. Bu durum tek başına elma sirkesi takviyesinin diyabetli ratların TNF- $\alpha$  değerlerini düşürmede önemli olduğunu göstermektedir. Daha önce yapılmış çalışmalarda da bununla ilgili olarak sirkenin TNF- $\alpha$  değerlerini düşürmede etkili olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada olgunlaştırılmış sirkenin Lipopolisakkarit tarafından indüklenen inflamasyonu etkili bir şekilde hafifletebileceği gösterilmiştir (222). Bir çalışmada metabolik sendromlu deneklerde %5 sirke içeren fermente içecek olan lahana/elma suyunun etkileri araştırılmıştır. Fermente içeceğin tüketimi tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  düzeylerini başlangıç değerlerine kıyasla önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (223). Yine başka bir çalışmada Wistar sıçanlara nar, elma veya dikenli armut sirkesi takviyesi uygulanmıştır. Sirke uygulamaları yüksek yağlı diyetin neden olduğu TNF- $\alpha$ , AST'deki artışı önemli ölçüde azaltmıştır. Bu bulgular nar, elma ve dikenli armut sirkesinin yüksek yağlı diyet kaynaklı obeziteyi önleyebileceğini ve bu önlemenin bu sirkelerin güçlü anti-inflamatuar ve anti-yaglılık özellikleri olduğunu göstermiştir (224). Bir başka çalışmada maclura tricuspidata meyve sirkesinin 3T3-L1 yağ hücrelerinde TNF- $\alpha$  kaynaklı iltihaplanma ve insülin direncine karşı inhibitör etkilerini araştırılmıştır. Maclura tricuspidata meyve sirkesi, TNF- $\alpha$  kaynaklı lipid damlacıkları ve glikoz alımındaki azalmayı hafifletmiş ve TNF- $\alpha$  kaynaklı inflamatuvar sitokin ve IL-6 üretimini inhibe etmiştir. Bu bulgular, Maclura tricuspidata meyve sirkesinin TNF- $\alpha$ 'nın indüklediği insülin direncini etkili bir şekilde iyileştirdiğini göstermektedir (162).

Sunulan çalışmamızda tek başına koşu bandı egzersizi yaptırılan diyabetli rat gruplarındaki (Grup 5, 6, 7) TNF- $\alpha$  değerlerinde anlamlı bir iyileşme görülmedi. Bu gruptaki sonuçlar Diyabetli gruptaki (Grup 3) TNF- $\alpha$  seviyeleriyle benzer görülmektedir. Ancak elma sirkesi ile birlikte uygulanan düşük ve orta şiddetli treadmill egzersizinin

(Grup 8, 9) diyabetik ratların TNF- $\alpha$  değerlerini anlamlı bir şekilde dūşürdüęü görüldü. Bununla ilgili yapılmış çalışmalarda egzersizin yüksek TNF- $\alpha$  değerlerini dūřürmede etkili bir araç olduğu belirtilmiştir. Bir çalışmada diyabet grubuyla karşılaştırıldığında, orta yoğunlukta egzersiz ve yüksek yoğunluklu egzersiz gruplarındaki TNF- $\alpha$  azalmıştır ayrıca dūřük yoğunluklu egzersiz grubundaki sıçanlarla karşılaştırıldığında, serum TNF- $\alpha$  düzeyleri orta yoğunluklu egzersiz ve yüksek yoğunluklu egzersiz gruplarında anlamlı olarak daha dūřük çıkmıştır (215). Bir başka çalışmada tip 2 diyabetli farelere 8 haftalık bir süre boyunca haftada 5 gün, orta yoğunlukta kořu bandı egzersizi gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak TNF- $\alpha$ 'nın protein ekspresyonu ve IL-6 ve IL-1 $\beta$ 'nin mRNA ekspresyonu diyabetik farelerin kalplerinde egzersiz ile önemli ölçüde azalmıştır (225). Bařka bir deneyde ise egzersiz yapan diyabetik sıçanlar, hareketsiz diyabetik sıçanlara kıyasla daha yüksek hayatta kalma oranının yanı sıra lavajdaki TNF- $\alpha$  düzeyinde azalma göstermiştir. Araştırmacıların bulgularına göre, egzersiz kondisyonlamanın inflamatuvar yanıtların ve akciğer hasarının oluşumunu hafifletebileceğini, dolayısıyla endotoksemi sırasında diyabetik sıçanlarda ölüm oranını azaltabileceğini göstermektedir (226). Yine başka bir çalışmada yüzme egzersiz seansı sonrasında, iskelet kasları ve karaciğerde TNF- $\alpha$  ve IL-6 gen ekspresyonunun azaldığı ve insülin sinyallemesinin düzeldeği gözlemlenmiştir (227). Reyna ve ark. (2013) tek bir HIIT bisiklet antrenmanı seansının, obezite ve tip 2 diyabetli bireylerde Lipopolisakkarit stimölasyonunu takiben üretilen TNF- $\alpha$ 'da %20'lik bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (228). Daha önce yapılmış başka bir çalışmada eğitimli diyabetik sıçanlarda 12 haftalık aerobik egzersizi ve direnç egzersizi TNF- $\alpha$  seviyelerini azaltmıştır ancak antrenmanı yarıda kesen gruplarda TNF- $\alpha$  seviyeleri tekrar artmaya başlamıştır. Bulgular, hem aerobik egzersizin hem de direnç egzersizinin diyabetli ve diyabetsiz sıçanlarda serum adipositokin (TNF- $\alpha$ , leptin) seviyelerini azaltmada yararlı olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, 4 haftalık antrenmansız kalma metabolik adaptasyonları kaybetmek için yeterli olmuştur (229).

Çalıřmamızda Grup 10'da yüksek řiddette treadmill egzersizi ile birlikte uygulanan elma sirkesi takviyesi diyabetik ratların TNF- $\alpha$  deęerlerini dūřürmedięi görüldü. Burdan hareketle diyabet durumunda TNF- $\alpha$  seviyesinin yükseldięi, hangi řiddette yapılırsa yapılsın tek bařına treadmill egzersizinin TNF- $\alpha$  deęerlerini dūřüremedięi, tek bařına elma sirkesi takviyesinin ise diyabetli ratlarda TNF- $\alpha$  deęerlerini anlamlı seviyede dūřürdüęü, ayrıca elma sirkesi ile birlikte uygulanan dūřük ve orta řiddetli treadmill egzersizlerinin de TNF- $\alpha$  seviyelerini anlamlı seviyede dūřürdüęü görüldü. Özellikle

elma sirkesi + düşük şiddette egzersizin (Grup 8) TNF- $\alpha$  değerlerini düşürmede oldukça başarılı olduğu görüldü. Bu durumda elma sirkesinin tek başına TNF- $\alpha$  değerlerini düşürmede etkili olduğunu söyleyebiliriz. Ancak elma sirkesi takviyesiyle birlikte düşük dozda koşu bandı egzersizi TNF- $\alpha$  değerlerini düşürmede çok daha fazla etkili olmakta bu gruptaki TNF- $\alpha$  seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuyla aynı düzeyde olduğunu söyleyebiliriz. Bununla ilgili olarak yapılmış bir çalışmada ise seçilen 40 diyabetik sıçan sekiz hafta boyunca haftada üç seansta koşu bandında koşturulmuştur. Buna göre orta şiddette antrenman ve genistein tüketimi tek başına diyabetik sıçanlarda TNF- $\alpha$ 'nın serum seviyelerini iyileştirebileceği görülmektedir. Ancak eş zamanlı genistein tüketimi ve orta yoğunluktaki antrenmanın diyabetik sıçanlarda vücut üzerindeki etkilerini daha fazla artırabileceği saptanmıştır (230).

### **5.5. Metabolik Belirteçlerden AST, ALT ve İnsülin Düzeyleri**

Sunulan çalışmada elde ettiğimiz veriler (Şekil 4.7 ve Şekil 4.8) Grup 3'teki Diyabet grubunun Grup 1'deki sağlıklı Kontrol grubuna göre Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek çıktığı görüldü. Daha önce yapılmış birkaç çalışmada, diyabetli bireylerde ALT ve AST düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla önemli biçimde arttığı bildirilmekte bu da çalışma bulgularını desteklemektedir (231, 232, 233). Diyabetli hastalarda serum glikoz düzeyi ile birlikte, özellikle serum ALT ve AST düzeylerinin arttığı, bu yükselişin karaciğere yağ infiltrasyonundan kaynaklandığı bildirilmekte, özellikle serum ALT düzeyindeki yükselme obezite ile ilişkilendirilmektedir (97). Bir araştırmada ise erkek Wistar sıçanlarında Tip 1 diyabet ve egzersizin AST ve ALT gibi karaciğer enzimlerinin serum seviyelerindeki etkileri incelenmiştir. Buna göre Tip 1 diyabet kilo kaybına neden olmuş ancak kilo kaybı diyabet + egzersiz grubunda daha az görülmüştür. Tip 1 diyabet; AST ve ALT karaciğer enzimlerinde artışa neden olurken dayanıklılık antrenmanın enzimatik seviyeleri koruduğu gözlenmiştir (234). Yapılan bir başka çalışmada streptozotosin ile diyabet oluşturulan 32 adet yetişkin Wistar Albino ırkı sıçanlarda egzersiz ve diyabet+egzersiz gruplarına diyabet oluşturulduktan sonra, 4 haftada haftada 5 gün 30 dakikalık yüzme egzersizi uygulanmıştır. Diyabet ve diyabet+egzersiz gruplarında plazma ALT ve AST düzeylerinin, diyabet oluşturulmayan kontrol ve egzersiz gruplarına göre arttığı, en yüksek değerlerin diyabet grubunda olduğu belirlenmiştir. Çalışmada diyabet+egzersiz grubunda plazma ALT ve AST düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir (97).

Sunulan çalışmada Grup 4'teki Diyabet+Elma sirkesi takviyesi grubu AST ve ALT değerleri Grup 3'teki Diyabet grubu AST ve ALT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük çıktı ve sağlıklı Kontrol grubuna yaklaştı. Daha önceki çalışmalarda elma sirkesinin ve çeşitli sirkelerin diyabetli gruplarda AST ve ALT enzim seviyelerini düşürdüğüne dair kanıtlar bulunmaktadır. Bir çalışmada elma sirkesi takviyesi AST ve ALT aktivitesi seviyelerini önemli ölçüde azaltarak, karaciğer toksisite indekslerini azaltmıştır. Sonuç olarak, elma sirkesinin karaciğer ve böbreklerde diyabetik komplikasyonları önleyerek deneysel bir DM modelinde önemli antihiperglisemik etkilere sahip olduğunu göstermektedir (235). Bir çalışmada da sıçanlarda Gingko Biloba ekstresi (EGb761) özelliklerinin akut koşu bandı egzersizi sonrasında hemato-biyokimyasal etki üzerindeki etkisini incelenmiş ve plazma ALT aktivitesi, toplam değerleri ve toplam protein seviyelerinde hiçbir değişim görülmemiştir (236). Bir araştırmacı yüksek yağlı diyet ile indüklenen sıçanlarda AST ve ALT düzeylerinin aromatik sirke ile önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuş, böylece aromatik sirke tedavisinin karaciğer hasarını iyileştirebileceği sonucuna varmıştır (198). Bir başka çalışmada çeşitli sirke takviyesi uygulanan ratlarda karaciğer fonksiyonlarından AST ve ALT seviyelerinde diyabet grubu AST ve ALT değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek çıkmış ancak elma sirkesi uygulanan grupta AST ve ALT anlamlı seviyede düşük çıkmıştır. Çalışmada ayrıca AST ve ALT'yi düşürmede en etkili sirkelerin elma ve üzüm sirkesi olduğu gösterilmiştir (237). Bir başka çalışmada sıçanlar, sekiz sıçandan oluşan (4 dişi, 4 erkek) üç gruba rastgele ayrılmıştır. 3. gruptaki sıçanlara her gün elma sirkesi (2 mL/kg) takviyesi yapılmıştır. Deney sonunda elde edilen verilerde D-Glikoz her iki cinsiyette de plazma aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerini önemli ölçüde arttırmıştır ancak diğer gruplarla karşılaştırıldığında her iki cinsiyette de ALT'yi anlamlı düzeyde artırmadığı görülmüştür (238). Normal farelerde yapılan bir araştırmada kontrol, asetik asit ve sirke olmak üzere üç grup oluşturulmuş, sirke grubu ile kontrol grubu arasında ve asetik asit grubu ile kontrol grubu arasında serumdaki hepatik enzim (ALT ve AST) düzeyleri açısından belirgin bir fark gösterilmemiştir (197).

Gösterilen çalışmada diyabetli gruplara tek başına koşu bandı egzersizi uygulanan Grup 5,6,7'deki AST değerleri Grup 3'teki Diyabet grubuyla kıyaslandığında AST değerleri egzersizler lehine anlamlı seviyede düşük çıktı. Ancak Diyabet+Egzersiz grupları (Grup 5,6,7) ALT değerleri ile Diyabet grubu (Grup 3) arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. Yine de diyabetik ratlara uygulanan orta şiddette egzersizin ALT

değerlerini anlamlı olmamakla beraber kısmen düşürdüğü gözlemlendi. Önceki çalışmalarda koşu bandı egzersizleri ve diğer çeşitli egzersizlerin AST değerlerini düşürmede başarılı olduklarına dair kanıtlar sunulmuştur. Bir çalışmada 6 haftalık esneklik egzersizinin AST seviyelerini yükseltirken, ALT seviyelerinde ise bir değişikliğe neden olmadığı raporlanmıştır (239). Tip 2 diyabetli bireyler ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, egzersizin ALT ve AST değerlerini düşürdüğü bildirilmiştir (233, 240, 241). Bir çalışmada diyabetli deneklere uygulanan orta yoğunluklu egzersiz programının ALT ve AST düzeylerinin diyabetli deneklere kıyasla önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (242).

Çalışmamızda Diyabet + Elma sirkesi + Egzersiz 1 (Grup 8) ve Diyabet +Elma sirkesi+ Egzersiz 2 (Grup 9) gruplarında Diyabet grubuna kıyasla (Grup 3) AST ve ALT değerleri anlamlı seviyede düşmüş ve Kontrol grubuna oldukça yaklaşmıştır. Bununla ilgili olarak bir çalışmada, diyabetli sıçanlarda koşu bandında dayanıklılık eğitiminin ve aloe vera jelinin ALT ve AST düzeyleri üzerindeki etkileşimli etkilerini incelenmiştir. Çalışmanın sonunda diyabet indüksiyonu ALT artışı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmuştur. Aloe vera jeli ile birlikte dayanıklılık antrenmanı tek başına dayanıklılık antrenmanından ve tek başına aloe vera jelinden hem ALT hem de AST seviyelerinin azalması üzerinde daha fazla etki göstermiştir. Sonuç olarak 6 haftalık dayanıklılık antrenmanı ve aloe vera jeli, diyabetli sıçanlarda ALT ve AST seviyelerinin düşürülüp iyileştirilmesi üzerinde etkileşimli etkilere sahip görülmektedir (243). Bir deneysel çalışmada 56 adet olgun erkek sıçana 200 ve 100 mg/kg hindiba ekstraktı içeren yüksek yağlı diyet (10 ml/kg) ve koşu bandında yürüyüş egzersizi uygulanmıştır. Anestezi yapıldıktan sonra hayvanlarda AST ve ALT enzimleri ölçülmüştür. Sonuçlara bakıldığında koşu bandında yürüyüş ve hindiba özü tek başına ve birlikte ALT ve AST enzimleri ve hepatik doku yapısını iyileştirmiştir (244).

Çalışmamızda Grup 10'daki Diyabet+ Elma sirkesi+ Yüksek doz egzersiz grubu AST ve ALT değerlerinde Diyabet grubuna (Grup 3) kıyasla anlamlı iyileşme görülmedi. Bulgularımız egzersizlerin tek başına koşu bandı egzersizlerinin AST'yi düşürmede anlamlılık gösterse de tek başına orta şiddette koşu bandı egzersizinin ALT'yi düşürdüğü ancak bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı seviyede olmadığı elma sirkesi ile birlikte düşük doz ve orta seviye koşu bandı egzersizleri uygulandığında AST ve ALT değerlerini düşürmede daha başarılı olduklarını gösterdi. Bir çalışmada boldenon uygulamasının

egzersiz yaptırılan sıçanlarda bazı organ hasarı belirteçlerine etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonunda AST değerlerinin Boldenon ve Boldenon + Egzersiz gruplarında kontrol ve egzersiz gruplarına göre anlamlı ölçüde yüksek çıktığı görülmüştür. ALT değerlerinin ise diğer gruplarla kıyaslandığında egzersiz grubunda anlamlı ölçüde düşük çıktığı gözlemlenmiştir. Bulgulardan elde edilen sonuçla; Anabolik-Androjenik Steroid (AAS) kullanımının karaciğer enzim seviyelerini (ALT, AST, ALP, LDH) artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca egzersiz yapmanın AAS'lerin bu olumsuz yan etkilerinin miktarını azaltmadığı görülmüştür (245).

Sunulan çalışmada elde ettiğimiz veriler (Şekil 4.9) Grup 3'teki Diyabet grubu insülin değerleri sağlık Kontrol grubuna (Grup 1) göre anlamlı seviyede düşük çıktı. Grup 4'teki Diyabet+ Elma sirkesi grubu insülin değerleri Diyabet grubuna (Grup 3) göre anlamlı seviyede arttı ancak bu değer sağlıklı Kontrol grubu (Grup 1) insülin değerlerine göre anlamlı seviyede düşüktür. Bununla ilgili olarak literatür incelendiğinde sirkenin insülin üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada elma sirkesi insülin direncini ve obeziteyi iyileştirmiş ve ayrıca anti-glisemik ve anti-lipidemik etkiler de belirlenmiştir (246). Bir başka çalışmada sirkenin yemeklere basit bir ilave olarak tüketildiğinde, tip 2 diyabet riski taşıyan yetişkinlerde antiglisemik etkilere sahip olduğu gösterilmektedir (247). Yapılmış başka bir çalışmada elma sirkesinin kan şekerini düşürücü etkisi normal ve alloxanla indüklenen diyabetik sıçanlar üzerinde araştırılmıştır. Buna göre elma sirkesi hem normal hem de diyabetik sıçanların kan şekerinde doza bağlı bir azalma sağladığı görülmüştür. Diyabetik kontrole kıyasla elma sirkesi uygulanması diyabetik hayvanlarda kan glukozunda anlamlı bir azalma göstermiştir. Sonuç olarak, elma sirkesinin önemli bir antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu ortaya koyulmuş ve elma sirkesinin pankreatik  $\beta$  hücrelerinin aktivasyonu ve diyabetin kontrolü için geleneksel kullanımı önerilmiştir (248). Bir çalışmada elma sirkesinin diyabetik farelerde kan glikoz düzeyine etkisi incelenmiştir. Bulgularda, elma sirkesinin uygulanmaya başlandıktan 3 gün sonra etkili olmadığını göstermiş ancak, 7. günde kan şekeri seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür ve bu durum 14. ve 21. günlerde korunmuştur. Glikoz tolerans testi, elma sirkesinin 60 dakikalık glikoz uygulamasından sonra kan şekeri seviyesini düşürmede etkili olduğunu ve bunun 120 dakikaya kadar korunduğunu göstermiştir (249). Bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında elma sirkesi alımı insülin direnci olan deneklerde 60 dakikalık öğün sonrası aralığında tüm vücut insülin duyarlılığını artırmış ve tip 2 diyabetli deneklerde bu parametreyi hafif

şekilde iyileştirmiştir. Bu veriler sirkenin insüline dirençli kişilerde yemek sonrası insülin duyarlılığını önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir (250, 251).

Gösterilen çalışmamızda Diyabet+Egzersiz grupları (Grup 5,6,7) insülin değerleri Grup 3'teki Diyabet grubu (Grup 3) insülin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede arttı ancak bu değerler de sağlıklı Kontrol grubu (Grup 1) insülin seviyelerinden anlamlı seviyede düşüktür. Literatürde bununla ilgili olarak yapılmış çalışmalar mevcuttur. Egzersizde insülin düzeylerinin azaldığı, glukagon seviyelerinin ise arttığı bildirilmiştir (252). Egzersizin tip 2 diyabette glikoz kontrolünü iyileştirmek ve insülin direncini hafifletmek için etkili bir müdahale stratejisi olduğu söylenmektedir (253). Ancak, egzersizin etkinliği yoğunluğuna bağlıdır (254). Araştırmalarda aerobik egzersizin insülin direncini ve bozulmuş glikoz metabolizmasını etkili bir şekilde önlediği ve/veya iyileştirdiği gösterilmiştir (255). Bir çalışmada, açlık kan şekeri, açlık insülin ve insülin direncinin egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası değerleri ele alındığında pilates ve düşük yoğunluklu kardiyo egzersizlerinin 12 haftada etki gösterdiği ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendiği belirtilmiştir (256). Bir grup araştırmacı, 6 haftalık orta seviyede koşu bandı egzersizinin tip 1 diyabetik sıçan modelinde diyabetik durumu iyileştirdiği ve pankreas insülin içeriğini arttırdığını saptamıştır (257). Bir çalışmada Sprague Dawley sıçanlarında farklı yoğunluktaki egzersizlerin glikoz ve insülin seviyelerini düşürebildiğini ancak, bu etkilerin esas olarak orta yoğunluklu egzersize bağlı olduğu belirtilmiştir. Egzersizin insülin duyarlılığını iyileştirebileceği ve orta yoğunluklu egzersizin etkisinin yüksek yoğunluklu egzersize göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (254). Bir araştırma sonucunda egzersizin insülin seviyelerini düşürdüğü ve insülin duyarlılığını arttırdığı sonucuna varmışlardır (258). Bir çalışmada koşu bandı egzersizinin streptozotosin-nikotinamid indüklenen diyabetik sıçanlarda insülin ve glisemik durumla ilişkisi incelenmiştir. Eğitimli diyabetik gruba 14 hafta boyunca 60 dk/gün, 5 gün/hafta 26 m/dk ve sıfır derece koşu bandında egzersiz uygulanmıştır. Egzersiz sonucunda, eğitimli diyabetik sıçanların yükselmiş kan glikoz seviyelerinde önemli bir azalma ve düşmüş kan insülin seviyelerinde önemli bir artış görülmüştür (259). Bir çalışmada streptozotosin ile tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda aerobik antrenman, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum insülininde, insülin duyarlılığında ve deri altı yağ dokusunda adiponektin ekspresyonunda anlamlı bir artış görülmüştür. Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak kan şekerindeki azalmanın, aerobik antrenmana yanıt olarak yağ dokusunda

adiponektine bağımlı insülin sinyal yollarının iyileşmesine bağlanabileceğini söylemektedir (260).

Araştırmamızda Diyabet + Elma sirkesi takviyesi + Egzersiz 1,2,3 grupları insülin seviyeleri Diyabet grubuyla kıyaslandığında (Grup 3) anlamlı bir biçimde arttı ancak bu sonuçlar da sağlıklı Kontrol grubuna kıyasla (Grup 1) anlamlı derecede düşüktür. Sonuç olarak gruplarda insülin değerlerine baktığımızda bütün gruplardaki insülin seviyeleri Grup 3'teki Diyabet grubundan anlamlı seviyede yüksek çıkmakla birlikte hiçbir grubun insülin değerleri sağlıklı Kontrol grubuna yaklaşmadı ancak yine de düşük doz koşu bandı egzersizi ve elma sirkesi takviyesi birlikte uygulandığında insülin seviyesini yükseltmede diğer gruplara göre daha başarılı olmuştur. Bir çalışmada sabah ve akşam saatlerinde uygulanan egzersizlerin, kilo vermeye ve kan insülin düzeyine etkisinin karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmada BMI; 27-35 olan kadın bireylere uygulanan aerobik egzersiz ve diyet programlarının kilo verme, vücut yağ yüzdesi, BMI, insülin direnci ve insülin hormonu üzerine olumlu etkisi olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca sabah ve akşam yapılan egzersizlerin etki düzeyine bakılmış fakat iki grup arasında herhangi bir farkın olmadığı tespit edilmiştir (261). Bir metaanalizde diyabetli sıçanlarda orta yoğunluklu egzersizin inflamatuvar reaksiyonu azaltarak metabolik bozukluğu iyileştirebileceği ileri sürülmektedir (262). Bir çalışmada farklı BMI'ye sahip 56 kadın 8 hafta boyunca, haftada 4 gün ve günde 60 dakika olmak üzere aerobik egzersiz koşuları ile birlikte step aerobik çalışmaları yaptırılmıştır. Çalışma sonunda egzersize bağlı olarak insülin duyarlılığının artarak insülin seviyelerinde bir düşüşe yol açtığı ve organizmanın daha ekonomik çalışmasına sebep olacağı belirtilmiştir (263). Bir çalışmada tip 2 diyabet sıçan modellerinde sekiz haftalık egzersizden sonra, orta düzeyde sürekli eğitim ile şiddetli sürekli eğitim arasındaki egzersiz yoğunluğu, insülin reseptörü gen ifadesinde fark yaratacağı belirtilmiştir (264).

### **Sonuç ve Öneriler**

Sunulan çalışma bulguları, diyabetik sıçanlarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla adiponektin, betatrofin, irisin, IL-6, TNF- $\alpha$ , AST, ALT ve insülinde önemli seviyede bozulmalar olduğunu göstermiştir. Tek başına elma sirkesi takviyesinin, diyabetik sıçanlarda betatrofin, IL-6, TNF- $\alpha$ , AST, ALT ve insülin gibi biyobelirteçlerde anlamlı iyileşme sağladığı tespit edilmiştir. Egzersiz uygulanan diyabetik sıçanlarda ise belirli biyobelirteçlerde iyileşmeler gözlenmiş olup, düşük ve orta şiddetli egzersizlerin yüksek

şiddetli egzersizlere göre daha olumlu etkiler yarattığı belirlenmiştir. Elma sirkesi ve egzersizin birlikte uygulandığı diyabetik gruplarda da benzer şekilde bazı biyobelirteçlerde anlamlı iyileşmeler saptanmış ve burada da düşük ve orta şiddetli egzersizlerin yüksek şiddetli egzersizlere kıyasla daha faydalı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Sonuç olarak, elma sirkesi takviyesi, egzersiz ve bu iki müdahalenin kombinasyonu, diyabetik sıçanlarda metabolik ve inflamatuvar biyobelirteçler üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Ancak, düşük ve orta şiddetli egzersiz uygulamalarının yüksek şiddetli egzersizlere göre daha etkili olduğu ve tercih edilmesi gerektiği söylenebilir.

#### Öneriler:

Diyabetik bireylerde inflamatuvar ve metabolik biyobelirteçleri düzenlemek amacıyla, egzersiz ve elma sirkesi takviyesinin kombine kullanımının potansiyel bir yaklaşım olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Egzersiz protokollerinin belirlenmesinde düşük ve orta şiddetli egzersizlerin öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, diyabet yönetiminde yoğun egzersizlerden ziyade bireye uygun düşük-orta şiddetli egzersizlerin planlanması yararlı olabilir.

Elma sirkesi gibi doğal ürünlerin tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak kullanımı, egzersizle birlikte metabolik ve inflamatuvar durumun iyileştirilmesine katkı sağlayabilir. Gelecekteki çalışmalarda, elma sirkesinin etkilerini doğrulamak ve mekanizmalarını daha ayrıntılı incelemek için daha geniş kapsamlı hayvan ve insan çalışmaları yapılması gereklidir.

Bu çalışma, egzersiz ve besin takviyesi kombinasyonunun diyabetik bireylerde terapötik potansiyelini vurgulamaktadır. Ancak, insan çalışmalarıyla sonuçların desteklenmesi, uygulamaların klinik geçerliliğini artıracaktır. Sonuç olarak, elma sirkesi takviyesi ve düşük-orta şiddetli egzersiz uygulamalarının diyabet yönetiminde tamamlayıcı bir strateji olarak kullanımı, metabolik ve inflamatuvar göstergelerde iyileşmeler sağlama potansiyeline sahiptir. Bu yaklaşımlar, hem bireylerin yaşam kalitesinin artırılması hem de kronik komplikasyonların önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

## 6.KAYNAKLAR

1. IDF Uluslararası Diyabet Federasyonu Diabetes Atlas. 2021. 10th edition.
2. Weir GC, Clore ET, Zmachinski CJ, Bonner, Weir. Islet secretion in a new experiment model for non-insulin dependent diabetes. Diabetes. 1981;30:590-595.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik Sendrom Kılavuzu. 2009.
4. Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, Gothai S, Fakurazi S, Norhaizan ME. Kumar SS. Role of antioxidants and natural products in inflammation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016;5276130.
5. Erol HS. İnflamasyon ve serbest radikaller. Sağlık Bilimleri Alanında Güncel Araştırmalar. 2020;71-96.
6. Altınar A, Şahin I, Bilal T, Vural H. Kan leptin, grelin ve adiponektin düzeylerini etkileyen faktörler. Türkiye Klinikleri J Vet Sci. 2016;7(1).
7. Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, Fritzer-Szekeres M, Kautzky-Willer A, Stulnig TM, Kiefer FW. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. Diabetologia. 2014;57:1204–1208.
8. Zhu JZ, Yu CH, Li YM. Betatrophin provides a new insight into diabetes treatment and lipid metabolism (Review). Biomed. Rep. 2014;2:447–451
9. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind B, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, & Spiegelman BM. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012;481(7382):463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
10. Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A hope in understanding and managing obesity and metabolic syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:524. doi: 10.3389/fendo.2019.00524. PMID: 31428053; PMCID: PMC6687775.
11. Çağlar A, Akarca G, Tomar O, Ekmekçi E. Some physicochemical and sensory properties of cactus fruit (opuntia ficus-indica l.) vinegar produced by traditional method. European Journal of Science and Technology. 2020;(18):952-957.
12. Hlebowicz J, Darwiche G, Björgell O, Almér LO. Effect of apple cider vinegar on delayed gastric emptying in patients with type 1 diabetes mellitus: A pilot study. BMC Gastroenterology. 2007;7:46. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-7-46>

13. Ngwu GI, Opara BA, Ngwu MI, Atuogba NC, Ugwuoke WI, Nelson I. Ossai, Ihedioha JI, Njoku SC, Nwani CD. Effects of apple cider vinegar on haemato-biochemical parameters of gestating rats and morphometric indices of their pups at delivery. *Comp Clin Pathol*. 2021;30:953–960. <https://doi.org/10.1007/s00580-021-03294-1>.
14. Wolman PG. Management of patients using unproven regimens for arthritis. *J Am Diet Assoc*. 1987;87:1211-1214.
15. Aytutuldu Kaya G. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Rezistif Egzersiz veya Proprioseptif Egzersiz Eğitiminin Denge ve Yüzeysel Duyu Üzerine Etkileri. 2017, Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 104 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. Feryal Subaşı).
16. Dünya Sağlık Örgütü. Sağlığın Teşviki ve Geliştirilmesine Yönelik Ottawa Sözleşmesi. 1986. Cenevre.
17. Uslu N, Avdal EÜ, Tokem Y. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2022 diyabette tıbbi bakım standartları. *Türk Diyabet Hemşireliği Dergisi*. 2022;2(1).
18. Rother KI. Diabetes Treatment Bridging the Divide. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1499-1501.
19. Milburn A. National service framework for diabetes. 2001, Department of Health, London.
20. Başdoğan G, Sağdıç O, Daştan T, Acar S, Düz G. Farklı bölgelerden toplanan arı polenlerinin fizikokimyasal özellikleri ve şeker profillerinin belirlenmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2019;(15):627-631.
21. Chipkin SR, Klugh S, Taber LC. Exercise and diabetes. *Cardiology Clinics*. 2001;(19:3): 489-505.
22. Xuemei G, Hai- Lu Jing G, Juliana CN, Peter CYT. White rice vinegar improves pancreatic beta- cell function and fatty liver in streptozotocin induced diabetic rats. *Acta Diabetol*. 2012;49:185–191.
23. Sayılan G. Streptozotosin ile Diyabet Geliştirilmiş Sıçanlarda L-Karnitin Protein Oksidasyonu Üzerine Etkisi. 2008, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 71 sayfa, Edirne, (Doç. Dr. Sevgi Eskiocak).
24. Balcı A. Diyabet ve egzersiz. *Spor Hekimliği Dergisi*. 2015;(50):110.
25. TEMD. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzleme Kılavuzu-2022, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2022, Ankara.

26. Vincent A, Russell J, Low P, Feldman E. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews*. 2004;25(4):612-28.
27. Chattopadhyay SM, Ramanathan JD, Bhattacharya S. Animal models in experimental diabetes mellitus. *Indian J. Exp Bio*, 1997;35:1141-1145.
28. Coşansu G. Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015;31(Ek sayı):1-6.
29. Peters A, Wood J. *The Type 1 Diabetes Self-Care Manual*. 2018, American Diabetes Association, USA.
30. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 Diabetes Mellitus in pediatrics. *American Academy of Pediatrics*. 2008;(29):374-385.
31. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM., Schatz DA, Lernmark A. Type 1 Diabetes Mellitus, Correspondence to Å.L. 2017. Department of Clinical Sciences, Lund University, Skåne University Hospital, Jan Waldenströms gata 35, 20502 Malmö, Sweden.
32. Moore P, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant RJ, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. 2001;(92:3):281-291.
33. Özer H. Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Ağır Egzersizin ve Metformin Uygulamasının Kan Glukoz Düzeyi ile Karaciğer ve Kas Dokusunda Cgrp (Kalsitonin Gen İlişkili Peptit) ve Ldh (Laktatdehidrogenaz) Gen İfadesi Üzerine Etkileri. 2023, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 69 sayfa, Elazığ, (Doç. Dr. Yakup Kılıç).
34. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn, CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA. and Weis R. Type 2 Diabetes Mellitus. *Primer*. 2015;(1):1-22.
35. Kurt H, Yağcı E, Özbayer C. Obezite, tip 2 diyabet ve insülin direnci arasındaki bağlantı: İnflamasyon. *Tıbbi Klinikler Dergisi*. 2018;(2-2):27-36.
36. Care D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *American Diabetes Association*. 2004;1:5-10
37. Donath MY, Halban PA. Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia*. 2004;47(3):581-589.
38. Köseoğlu Ö. Tip 2 Diyabetik Bireylerde Beslenme Eğitiminin Diyabet Durumu Ve Beslenme Alışkanlıklarına Etkisi. 2015, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 150 sayfa, Ankara, (Doç. Dr. Emine Aksoydan).

39. Karşlıoğlu H. Obezite, tip 2 diyabet ve beslenme. Klinik Tıp Bilimleri Dergisi. 2016;(7:3):36-43.
40. Pes GM, Delitala AP, Delitala G, Errigo A, Costantino S, Fanciulli G. Phenotypic heterogeneity of latent autoimmune diabetes in adults identified by body composition analysis. Diabetol Metab Syndr. 2014;6(1):1-5
41. Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. Jama. 2001;286(20):2516-2518.
42. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton HS, Castorino K, Tate TF. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care, 2016;39(11):2065–2079.
43. Zinman B, Ruderman N, Campaigne B, Devlin JT, Schneider SH. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. American Diabetes Association. 2007;(26):73.
44. İlhan MT, Mendeş B, İşeri MC. Fiziksel Aktivitenin Değiştirilebilir Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Etkisi, Beden Eğitimi ve Spor Araştırmaları-2022, Efe Akademi Yayınları. 2022
45. Sato Y, Nagazaki M, Kubato M, Uno T, Nakai N. Clinical aspects of physical exercise for diabetes/metabolic syndrome. Diabetes Research and Clinical Practice. 2007;(77:3): 87-91.
46. Johnston CS, Gaas CA. Vinegar: Medicinal uses and antiglycemic effect. Medscape General Medicine. 2006;(8:2):61.
47. Ünal E, Canbaş A. Dimrit üzümünden değişik yöntemlerle sirke üretimi üzerinde bir araştırma. Ç.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2008;(17:7):126-134.
48. Budak NH, Aykin E, Seydim AC, Greene AK, Güzel-Seydim ZB. Functional Properties of Vinegar. Journal of Food Science. 2014;(79:5):757-764.
49. Samad A, Azlan A, Ismail AJCOiFS. Therapeutic effects of vinegar: A review. 2016;8:56-61.
50. Martini N. Apple cider vinegar. Journal of Primary Health Care. 2021;13(2):191-192.
51. Ousaaid D, Laaroussi H, Bakour M, ElGhouizi A, Aboulghazi A, Lyoussi B, El Arabi I. Beneficial Effects of Apple Vinegar on Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Hypercaloric-Fed Rats. Hindawi Journal of Diabetes Research. 2020;1-7. ID 9284987,

52. Launholt Kristiansen CB, Hjorth P. Safety and side effects of apple vinegar intake and its effect on metabolic parameters and body weight: A systematic review. *European Journal of Nutrition*. 2020;(59):2273-2289.
53. Öztürk A, Özdemir Y, Göksel Z. Elma sirkesi ve teröpatik etkileri. *Tarım Bilimleri Araştırma Dergisi*. 2009;2(1):155-158.
54. Can S. Physical activity measurement: Objective and subjective methods. *Turk J Sports Med*. 2019;54(4):296-307.
55. Güzel R. Egzersiz Yapan Bireylerde Egzersiz Bağımlılığı, Sezgisel Yeme Ve Yeme Farkındalığının Beslenme Durumuna Etkisi. 2023, İstanbul Bilgi Üniversitesi, Lisansüstü Programlar Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 127 sayfa, İstanbul, (Dr. Hande Seven Avuk).
56. Permadi AW. The benefits of aerobic training for improving quality of life: A Critical Review of Study, *Warmadewa Medical Journal*, 2019;(4:2):57-60.
57. Çakmakçı S. Farklı Branşlardaki Sporcularda Anaerobik Egzersizin Bazı Hormon Düzeylerine Etkisi. 2013, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 62 sayfa, Konya, (Doç. Dr. Mehmet Kılıç).
58. Can Z. Tip I Diyabetli Sıçanlarda Egzersizin Vasküler Cevaba Etkileri. 2019, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 75 sayfa Aydın, (Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL).
59. Ament W, Verkerke GJ. Exercise and fatigue. *Sports Med*. 2009;39(5):389-422. doi: 10.2165/00007256-200939050-00005. PMID: 19402743.
60. Erhan K. Yeni Hayat Ansiklopedisi 6.Cilt, Kırıl Matbaası, İstanbul. 1981.
61. Çınar Y, Kabakçı R. Egzersiz çeşitlerinin ratlarda uygulama protokolleri ve akut yorucu egzersizin oksidatif stres ile ilişkisi. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2021;(1:2):126-139.
62. Günay SM. Farklı Egzersiz Yaklaşımlarının Kasın Mekanik Özelliklerine Ve Bireylerin Fonksiyonel Performansı Üzerine Etkileri. 2023, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 241 sayfa, Ankara, (Prof. Dr. Nevin Aysel Güzel).
63. Kashyap N, Sharma D, Vyas N. The power of aerobic exercises. *Current Advances in Physical Education and Sports Science*. 2023;29-40.
64. Karaday E. Aerobik ve Anaerobik Egzersiz Sırasında Serbest Radikal Üretim Mekanizmaları. Pancar, Z (Editör). *Spor ve Egzersiz Metabolizmasına Güncel Bir Bakış*, Efe Akademi Yayınları, Gaziantep. 2023

65. Akcan F. Farklı Şiddetlerde Uygulanan Aerobik Ve Anaerobik Egzersizlerin Sporcu ve Sedanterlerde Serum İrisin Seviyesine Akut Etkisinin İncelenmesi. 2018, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 85 sayfa, Gaziantep, (Dr. Davut Sinan KAPLAN, Prof. Dr. Mustafa ÖZDAL).
66. Agus A, Sepriadi, Mukhtarsyah F. The effect of aerobic exercises on students' physical fitness. *Advances in Health Sciences Research*. 2019;35:182-186.
67. Onat T. Aerobik Ve Anaerobik Egzersizin Sitokinler, Kas Hasarı ve Toparlanmaya Etkisi. 2023, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Doktora tezi, 101 sayfa, Samsun, (Prof. Dr. Tülin Atan).
68. Wheeler T. Difference Between Aerobic and Anaerobic Exercise. 2024, <https://www.webmd.com/fitness-exercise/difference-between-aerobic-and-anaerobic-exercise>.
69. Anaerobik egzersiz sırasında nabız seviyesinin yükselmesi. [www.istockphoto.com](http://www.istockphoto.com). 2018.
70. Azboy Y. Fiziksel aktivite ve sağlık. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*. 2021;3(2):140-144.
71. Bulut S. Sağlıkta sosyal bir belirleyici; fiziksel aktivite. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2013;70(4):205-14.
72. Güney E, Ünver H, Aksoy Derya Y, Uçar T. Fiziksel egzersiz düzeylerinin menstrual siklusa etkileri. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2017;7(3):137-142.
73. Yüncüoğlu SN. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz Reçetesi, Fiziksel Aktivite ve Sağlık 2, Efe Akademi Yayınları, İstanbul, 2023
74. Şen B. Sağlıklı Gençlerde Orta Yoğunluklu Aralıklı Egzersizin Vasküler İşlevler Üzerine Akut Etkisi. 2020, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 86 sayfa, Edirne, (Prof. Dr. Selma Arzu Vardar).
75. Koç M, Bayar K. Covid-19 pandemisinde fiziksel aktivite ve egzersizin önemi. *Karya Journal Of Health Science*. 2020;(2):19-21.
76. Laursen PB. Training for intense exercise performance: High-intensity or high-volume training? *Scandinavian Journal of Medicine Science in Sports*. 2010;20(20):1-10.
77. Feo PD. Is high-intensity exercise better than moderate-intensity exercise for weight loss? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013;23(11):1037-1042 .

78. Swain DP, Franklin BA. Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. *The American Journal of Cardiology*, 2006;(97:1):141-147
79. Koz M, Akgül MŞ, Atıcı E. Egzersizin endokrin sistem üzerine etkileri ve hormonal regülasyonlar. *Türkiye Klinikleri J Physiother Rehabil-Special Topics*. 2016;2(1):48-56.
80. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:133–48.
81. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleveland Clin J Med*. 2017;84:15–21.
82. Ak Ö. Metabolizma, *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi*, 2017;56-57.
83. Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: Metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunological Reviews*. 2012;(249):218-238.
84. Steckhan N, Hohmann CD, Kessler C, Dobos G, Michalsen A, Cramer H. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2015;(32:3):338-348.
85. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute inflammation and metabolism. *Inflammation*. 2018;(41):1115-1127.
86. Skeldon AM, Faraj M, Saleh M. Caspases and inflammasomes in metabolic inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2014;92:304-313. <https://doi.org/10.1038/icb.2014.5>
87. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. *Immunotoxicity Testing*. 2018;(1803):57-79.
88. Youcef ND, Meçili M, Ricci R, Andres E. Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. *Annals of Medicine*. 2011;(45):242-253
89. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist. Reviews*. 2005;26(2): 19–39.
90. Murat B. Pre-Diyaliz, Hemodiyaliz ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastalarında İnsülin Direncinin Karşılaştırılması. 2004, Doktora tezi, İstanbul.
91. Richard A, Matthew R. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book*. Elsevier Health Sciences. 2017.

92. Nsiah K, Dzogbefia, Ansong D, Akoto AO, Boateng H, Ocloo D. Pattern of AST and ALT changes in relation to hemolysis in sickle cell disease. *Sage Journals*. 2011;(4)
93. Lenaerts AJ, Johnson CM, Marrieta KS, Gruppo V, Orme IM. Significant increases in the levels of liver enzymes in mice treated with anti-tuberculosis drugs. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2005;26(2):152-158.
94. McKenna MC, Hopkins IB, Lindauer SL, Bamford P. Aspartate aminotransferase in synaptic and nonsynaptic mitochondria: Differential effect of compounds that influence transient hetero-enzyme complex (metabolon) formation. *Neurochemistry International*. 2006;48(7):629-636.
95. Akimoto AK, Miranda-Vilela AL, Alves PC, Pereira LC, Lordelo GS, Hiragi C.deO, da Silva IC, Grisolia CK, and Klautau-Guimarães Mde, N. Evaluation of gene polymorphisms in exercise-induced oxidative stress and damage. *Free Radic Res*. 2010;44(3),322-331.
96. Miranda-Vilela AL. Exercise, injuries and athlete performance. 2012. In: Bastos JH and Silva AC (eds). *Athlete performance and injuries*. New York: Nova Science Publishers
97. Mehtap B. Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda egzersizin antioksidan sistem ve bazı kan parametrelerine etkisi. 2017, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 100 sayfa, Konya, (Prof. Dr. Zafer Durgun)
98. Weng SF, Kai J, Guha IN, Qureshi N. The value of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in cardiovascular disease risk assessment. *Open Heart*. 2015;2:e272. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000272>.
99. Goldie DJ, McConnell AA. Serum Alanine Transaminase (ALT) reference ranges estimated from blood donors. *Journal Clinical Pathology*. 1990;43(1):929-931.
100. Gvntip. Klinik laboratuvar testleri. Aspartat Transaminaz. 2006.
101. Lok A, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD practice guidelines update. *Hepatology*. 2009;50(3):1-36
102. Wejstal R, Hansson G, Lindholm A, Norkrans G. Persistent alanine aminotransferase elevation in healthy Swedish blood donors--mainly caused by obesity. *Vox sanguinis*, 1988;55(3),152–156. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1988.tb05083.x>
103. Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. *Advances in Immunology*. 1993;(54):167-227.

104. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Morikawa S, Masumoto J. The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm Regener.* 2019;39,12.<https://doi.org/10.1186/s41232-019-0101-5>
105. Dinarello CA. Interleukin-1. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 1997;8(4):253-265.
106. Cano-Cano F, Gómez-Jaramillo L, Ramos-García P, Arroba AI, Aguilar-Diosdado M. IL-1 $\beta$  implications in type 1 diabetes mellitus progression: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2022;11:1303. <https://doi.org/10.3390/jcm11051303>
107. Margaryan S, Kriegova E, Fillerova R, Smotkova Kraiczova V, Manukyan G. Hypomethylation of IL1RN and NFKB1 genes is linked to the dysbalance in IL1beta/IL-1Ra axis in female patients with type 2 diabetes mellitus. 2020;15:e0233737. doi: 10.1371/journal.pone.0233737
108. Tong HV, Luu NK, Son HA, Hoan NV, Hung TT, Velavan TP & Toan NL. Adiponectin and pro-inflammatory cytokines are modulated in Vietnamese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation.* 2017;8(3):295–305. <https://doi.org/10.1111/jdi.12579>
109. Hazuda DJ, Lee JC, Young PR. The kinetics of interleukin 1 secretion from activated monocytes. Differences between interleukin 1 alpha and interleukin 1 beta. *Journal of Biological Chemistry.* 1988;263(17):8473-8479. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)68502-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)68502-3)
110. Yarım GF, Kazak F. Metabolik sendrom ve bileşenlerinde sitokin yanıtı. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 2016;5(1):90-99.
111. Tanaka T, Kishimoto T. The Biology and Medical Implications of Interleukin-6. *Cancer Immunol Research.* 2014;2(4):288–294.
112. Papandreou CN, Daliani DD, Nix D, Yang H, Madden T, Wang X, Pien CS, Millikan RE, Tu SM, Pagliaro L, Kim J, Adams J, Elliott P, Esseltine D, Petrusich A, Dieringer P, Perez C, Logothetis CJ. Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib in patients with advanced solid tumors with observations in androgen-independent prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(11):2108-21.
113. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M, Sakitani K, Hiramatsu Y, Kamiyama Y, Okumura T. Interleukin 1 $\beta$  and interleukin 6, but not tumor necrosis factor  $\alpha$ , inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology.* 1998;27(5):1296-1303.

114. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P Plomgaard, Wolsk-Petersen E, Febbraio M. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004;63(2):263–267.
115. Beyazçiçek O, Beyazçiçek E, Kubur UB, Gök A. Sıçanlarda egzersiz ve metformin kombinasyonunun osteokalsin, insülin, interlökin-6, glikoz düzeyleri ve vücut ağırlıkları üzerindeki etkisi. *Nijerya Klinik Uygulama Dergisi*. 2024;27(6):766-773, DOI: 10.4103/njcp.njcp\_884\_23
116. Hoseini SN, Dalooi AA, Ziaolhagh SJ, Saeidi A. The effect of aerobic exercise and a synthesized insulin nanocomposite hydrogel on TNF- $\alpha$  and IL-6 in plasma of type 1 diabetic rats. *J Bas Res Med Sci*. 2020;7(2):38-46.
117. Kınacı AE, Düz S. Dayanıklılık Sporlarının Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri. 2021. *Spor Ve Sosyal Bilimler Üzerine Yaklaşımlar*. Güven Plus Grup A.Ş. Yayınları: 48/2021. E-ISBN: 978-605-7594-96-9
118. Akoğlu S, Babayiğit C, Karazincir S, Balcı A, Hanta İ. Tümör Nekroz Faktörü-A antagonisti kullanımı sonrası gelişen tüberküloz plörezi: Olgu Sunumu, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2008;56(4):448-452.
119. Altaş S, Gürsu FM, Bulmuş GF. Adipoz dokudan salınan yeni adipokinler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2011;6(17).
120. Arslan GA. Obez Adölesanlarda Yüksek Şiddetli Aralıklı Antrenmanların İnflamasyon ve Oksidatif Stres Belirteçlerine Etkisi. 2020, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 227 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. Meral Küçük Yetgin).
121. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, Bragazzi NL. Adiponectin: Structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients*. 2021;13:1180. <https://doi.org/10.3390/nu13041180>
122. Emral R. Adiponektin ve diğer sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2006;26(4):409-20
123. Güzel Y. Postmenopozal Obez Kadınlarda On Haftalık Aerobik Egzersizin Serum Osteokalsin, Adipositokinler ve Glikoz Dengesi Üzerine Etkisi. 2019, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 156 sayfa, Ankara, (Doç. Dr. Şükran Nazan Koşar).
124. Millo MG. Adiponectin: An update adiponectine: *Mise A Jour, Diabetes & Metabolism*, 2008;(34 :1):12-18.

125. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Comprehensive Physiology*. 2018;(8:3):1031-1063.
126. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115:911-19
127. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic syndrome and menopause: Pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Adv Clin Chem*. 2015;72:1-75.
128. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*. 2005;(26:3), 439-451
129. Luo M, Peng D. ANGPTL8: An important regulator in metabolic disorders. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00169>
130. Tseng Y, Yeh Y, Chen W, Lin K. Emerging regulation and function of betatrophin. *International Journal of Molecular Science*. 2014;(15:12):23640-23657.
131. Farha ME, Abubaker C, Tuomilehto J. Angptl8 (Betatrophin) Role In Diabetes And Metabolic Diseases. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2017;(33:8):2919.
132. Guo Q, Cao S, Wang X. Betatrophin and insulin resistance. *Metabolites*. 2022;(12:10):925.
133. Ambrosi JG, PascualE, Katalan V, Rodrigues A, Ramirez B, Silva C, Gil MJ, Salvador J, Frühbeck G. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014;(99:10):2004-2009.
134. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: A hormone that controls pancreatic  $\beta$  cell proliferation. *Cell*. 2013;153:747–758.
135. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, Garimella KV, Fisher S, Abreu J, Barry AJ, Fennell T, Banks E, Ambrogio L, Cibulskis K, Kernysky A, Gonzalez E, Rudzicz N, Engert JC, DePristo MA, Daly MJ, Cohen JC, Hobbs HH, Altshuler D, Schonfeld G, Gabriel SB, Yue P, Kathiresan S. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med*. 2010; 363(23):2220-2227. doi:10.1056/NEJMoa1002926.
136. Melek E. Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda betatrophin düzeylerinin araştırılması. 2018, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 112 sayfa, Elazığ, (Doç. Dr. Nevzat Gözel).

137. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*. 2013;2(4):289–293. <https://doi.org/10.4161/adip.26082>.
138. Bi J, Zhang J, Ren Y, Du Z, Zhang Y, Liu C, Wang Y, Zhang L, Shi Z, Wu Z, Sv Y, Wu R. Exercise Hormone Irisin Mitigates Endothelial Barrier Dysfunction And Microvascular Leakage–Related Diseases, *National Library of Medicine*. 2020;5(13).
139. Liu L, Guo JM, Chen X, Tong X, Xu J, Zou J. The role of irisin in exercise-mediated bone health. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;(9):1-9.
140. De Oliveira Dos Santos AR, de Oliveira Zanuso B, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC, Flato UAP, Detregiachi CRP, Buchaim DV, Buchaim RL, Tofano RJ, Mendes CG, Tofano VAC, Dos Santos Haber JF. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2639. doi: 10.3390/ijms22052639. PMID: 33807959; PMCID: PMC7961600.
141. Sousa RALD, Improtá-Caria AC, Souza BSDF. Exercise–linked irisin: Consequences on mental and cardiovascular health in type 2 diabetes. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:2199. <https://doi.org/10.3390/ijms22042199>.
142. Bukhari SM, Khan MM, Khan MA. Apple cider vinegar ameliorates lipid profile and oxidative stress in rats fed a high cholesterol diet. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;34(1), 317-322. <https://doi.org/10.36721/PJPS.2021.34.1.SUP.317-322.1>
143. Ousaaïd S, Laaroussi H, Bakour M, Lyoussi B, Aboulghazi A. Apple cider vinegar attenuates oxidative stress and inflammation in rats with high-fat-diet-induced obesity. *Journal of Diabetes Research*. 2020; Article 9281260. <https://doi.org/10.1155/2020/9281260>
144. Hadi A, Arab A, Nasirian M. Protective effects of apple cider vinegar on oxidative stress and lipid metabolism in high-fat diet-induced obese rats. *Journal of Functional Foods*, 2021;77, 104340. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104340>
145. Hasegawa N, Fujie S, Horii N, Uchida M. Effects of exercise training on adiponectin and adiponectin receptor levels in skeletal muscle of rats. *Journal of Physiological Sciences*. 2018;68(1),77-83. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0577-0>
146. Song Z, Xia Y, Wang M. Exercise training attenuates high-fat diet-induced insulin resistance via reducing mitochondrial dysfunction in skeletal muscle. *Journal of*

- Applied Physiology. 2020;128(3),584-592. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00712.2019>
147. Xi Y, Chen K, Liu D. Moderate-intensity exercise ameliorates insulin resistance and mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of high-fat diet-induced obese rats. *Frontiers in Physiology*. 2021;12, Article 640785. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.640785>
  148. Bouderbala H, Kaddouri H, Maharrar M, Kheroua O, Saidi D. Anti obesogenic effects of apple cider vinegar in rats subjected to a high fat diet, *Annales De Cardiologie Et D'angéiologie*. 2015;65(3):208–213.
  149. Scribner KA, Meyer RD, Heidelbaugh ND. Streptozotocin-induced diabetes as a model for endogenously induced chronic stress in rats. *Physiology & Behavior*. 1993;54(3),481-485.
  150. Birrell GJ, McQueen DS, Iggo A. The effects of streptozotocin-induced diabetes on the function of peripheral and central sensory neurons in the rat. *Neuroscience*. 2000;100(3), 641-650.
  151. Sima AAF, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: An update. *Diabetologia*. 1999;42(7),773-788.
  152. Almalki ZS, Alshammari GM, Alharbi KS, Alghamdi BS. Protective effects of quercetin on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy in rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2019;27(2), 209-215.
  153. Karimi S, Moradi M, Ghasemi A. The effects of resveratrol on diabetic neuropathy in rats: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 2021;20(1),1-10.
  154. Büyükleblebici O, Karagül H. Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2012;18(1):21-26.
  155. Ni GX, Liu SY, Lei L, Li Z, Zhou YZ, Zhan LQ. Intensity-dependent effect of treadmill running on knee articular cartilage in a rat model. *Bio Med research international*. 2013.172392.
  156. Zeng N, Liao T, Chen XY, Yan ZP, Li JT, Ni GX. Treadmill running induces remodeling of the infrapatellar fat pad in an intensity-dependent manner. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2021;16(1):354.
  157. Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols, American Physiological Society. 2006; 137 P.

158. Saito T, Soya H. Delineation of responsive AVP-containing neurons to running stress in the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(3):R484-90.
159. Soya H, Mukai A, Deocaris CC, Ohiwa N, Chang H, Nishijima T, Fujikawa T, Togashi K, Saito T. Threshold-like pattern of neuronal activation in the hypothalamus during treadmill running: Establishment of a minimum running stress (MRS) rat model. *Neuroscience research*. 2007;58(4):341–348. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2007.04.004>
160. Wang SQ, Li D, Yuan Y. Long-term moderate intensity exercise alleviates myocardial fibrosis in type 2 diabetic rats via inhibitions of oxidative stress and TGF- $\beta$ 1/ Smad pathway. *The Journal of Physiological Sciences*. 2019;69:861–873.
161. Phillips A, Cobbold C. A comparison of the effects of aerobic and intense exercise on the type 2 diabetes mellitus risk marker adipokines, adiponectin and retinol binding protein-4. *International Journal of Chronic Diseases*. 2014;358058. <https://doi.org/10.1155/2014/358058>
162. Park SE, Kim S. Maclura tricuspidata fruit vinegar improves the inflammation and insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Food Science and Preservation*. 2021;28(7):980-988.
163. Han EJ, Park KJ, Ko SK, Chung SH. A vinegar-processed ginseng radix (Ginsam) ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in C57BL/KsJ db/db mice. *Food Science and Biotechnology*. 2008;17(6), 1228-1234.
164. Mohamad NE, Yeap SK, Ky H, Ho WY, Boo SY, Chua J. Beh BK, Sharifuddin SA, Long K, Alitheen NB. Dietary coconut water vinegar for improvement of obesity-associated inflammation in high-fat-diet-treated mice. *Food Nutr Res*. 2017;61(1):1368322. doi:10.1080/16546628.2017.1368322
165. Shibayama Y, Nagano M, Fujii A, Hashiguchi K, Morita S, Kubo Y, Nakagawa T. Effect of concentrated Kurozu, a traditional Japanese vinegar, on expression of hepatic miR-34a,-149-3p, and-181a-5p in high-fat diet-fed mice. *Functional Foods in Health and Disease*. 2020;10(1):1-17.
166. Simpson KA, Singh MA. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity* (Silver Spring, Md.). 2008;16(2):241–256. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.53>

167. De Lemos ET, Reis F, Baptista S, Pinto R, Sepodes B, Vala H, Rocha-Pereira P, Silva A. S, Teixeira F. Exercise training is associated with improved levels of C-reactive protein and adiponectin in ZDF (type 2) diabetic rats. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2007;13(8):BR168–BR174.
168. Lee S, Park Y, Dellsperger KC, Zhang C. Exercise training improves endothelial function via adiponectin-dependent and independent pathways in type 2 diabetic mice. *American Journal of Physiology*. 2011;301(2):306-314
169. Pour RR, Mehrabani J. The effect of treadmill aerobic training on adiponectin, glucose and insulin in type 2 diabetic male rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2018;5(1):93-105
170. Heiston EM, Eichner NZ, Gilbertson NM, Malin SK. Exercise improves adiposopathy, insulin sensitivity and metabolic syndrome severity independent of intensity. *Exp. Physiol*. 2020;105:632–640.
171. Jashni HK, Mohebbi H, Delpasand A, Jahromy HK. Caloric restriction and exercise training, combined, not solely improve total plasma adiponectin and glucose homeostasis in streptozocin-induced diabetic rats. *Sport Sciences for Health*. 2014;(11):81-86
172. Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, Cherian P, Noronha F, Kavalakatt S, Khadir A, Behbehani K, Alarouj M, Bennakhi A, & Elkum N. Circulating angiopoietin-like protein 8 (betatrophin) association with HsCRP and metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15:25. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0346-0>
173. Timurkaan M, Ayyıldız H. Tip 2 diyabetli hastalarda anjiyopöietin benzeri protein 8 (angptl8) ve aların düzeylerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi. *Çukurova Tıp Dergisi*. 2022;47(2):589-95, doi:10.17826/cumj.1038569.
174. Sadeghipour HR, Yeganeh G, Zar A, Salesi M, Akbarzadeh S, Bernardi M. The effect of 4-week endurance training on serum levels of irisin and betatrophin in streptozotocin- induced diabetic rats. *The Journal of Metabolic Diseases*. 2020;129(3):575-581
175. Karaman ME. Metabolik Sendrom Oluşturulan Ratlarda Aerobik ve Anaerobik Egzersizlerin Betatrofin ve Kartonektin Düzeylerine Etkisi. 2020, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi. 84 sayfa, Elazığ, (Prof. Dr. Cengiz Arslan).

176. Karaman M, Arslan C. Gürsu M. Metabolik sendromda farklı egzersiz yüklerinin serum betatrofin (ANGPTL-8/lipasin) ve karboksikinin (CTRP-3) düzeylerine etkileri. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2022;47(1),71-78. <https://doi.org/10.1515/tjb-2021-0120>
177. Hu H, Yuan G, Wang X, Sun J, Gao Z, Zhou T, Yin W, Cai R, Ye X, Wang, Z. Effects of a diet with or without physical activity on angiopoietin-like protein 8 concentrations in overweight/obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Endocr J*. 2019;66:89–105. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej18-0191> .
178. Tavassoli H, Heidarianpour A. Associations between betatrophin with irisin and metabolic factors: effects of two exercise trainings in diabetic rats. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2021;362(5):496-505
179. Aydın S, Kılınç F, Uğur K, Aydın MA, Yalçın MH, Kuloğlu T, Kaya Tektemur N, Albayrak S, Emre E, Yardım M, Akkoç RF, Hançer S, Şahin İ, Çınar V, Akbulut T, Demircan S, Even B, Tarakçı Gencer B, Aksoy A, Yılmaz Bozoğlan M, Aydemir İ, Aydın S. Effects of irisin and exercise on adropin and betatrophin in a new metabolic syndrome model, *Biotechnic & Histochemistry*. 2024;99(1):21-32.
180. Amri J, Parasteş M, Sadegh M, Latifi SA, Alaei M. High-intensity interval training improved fasting blood glucose and lipid profiles in type 2 diabetic rats more than endurance training; possible involvement of irisin and betatrophin. 2019;106(3):213-224.
181. Mahmoudi Y, Gholami M, Nikbakht H, Ebrahim K, Bakhtiyari S. The effects of continuous and high intensity interval trainings on plasma betatrophin level in diabetic rats treated with metformin. *Iranian journal of diabetes and obesity*. 2020;11(3):188-192
182. Pancar Z. Sıçanlarda Enerji İçeceği Uygulaması ile Treadmill Egzersizinin Angptl8, Elabela, Serbest Radikaller, Antioksidanlar ve Lipit Metabolizması Üzerine Etkisi. 2020, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 132 sayfa, Elazığ, (Prof. Dr. Vedat Çınar).
183. Gheit REAE, Younis RL, El-Saka MH. Emam MN, Soliman NA, El-Sayed RM, Hafez YM, AbuHashish NA, Radwan DA, Khaled HE, Kamel S, Zaitone SA & Ghada A. Badawi GA. Irisin improves adiposity and exercise tolerance in a rat model of postmenopausal obesity through enhancing adipo-myocyte

- thermogenesis. J Physiol Biochem. 2022;78:897–913.  
<https://doi.org/10.1007/s13105-022-00915-3>
184. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, Srbecky M, Imrich R, Kyselovicova O, Belan V, Jelok I, Wolfrum C, Klimes I, Krssak M, Zemkova E, Gasperikova D, Ukropec J, & Ukropcova B. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of Physiology*.2014;592(5):1091–1107.
185. Wang Y, Wang M, Wang Y. Irisin: A potentially fresh insight into the molecular mechanisms underlying vascular aging. *Aging and disease*. 2023;0 10.14336/AD.2023.1112
186. Ceyhun E. 2022. Tip 1 Diyabet Tanılı Hastalarda Egzersiz ile Klinik ve Laboratuvar Bulguların Değerlendirilmesi ve İrisin Düzeyi ile İlişkilerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 69 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. Saadet Olcay Evliyaoğlu).
187. Çelik H, Dursun AD, Tatar Y, Ömercioğlu G, Baştuğ M. Irisin pathways in hearts of type 1 diabetic adult male rats following 6 weeks of moderate and high-volume aerobic exercise on a treadmill. *Sport Sciences for Health*. 2022;(19):597-605
188. Khalafi M, Shabkhiz F, Alamdari KA, Bakhtiyari A. Irisin response to two types of exercise training in type 2 diabetic male rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2016;19(6):37-45
189. Beşarati R. The effects of 8 weeks of high and moderate intensities of interval exercise on irisin and adipolin levels in type 2 diabetic male rats. *Journal of Physical Activity and Hormones*. 2024;5(2):63
190. EL-Said Z, El-Wakeel G, Abbas A, Saleh O, Sarhan M. Effect of chronic exercise on irisin plasma level and browning of white adipose tissue in rat models with obesity or type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Egyptian Society for Physiological Sciences*. 2022;38(1):53-65. doi: 10.21608/besps.2018.8106
191. Aslan M. Omega-3 yağ asidi desteği ile birlikte uzun dönem egzersiz eğitiminin serum irisin ve bazı kan parametreleri üzerine etkisi. 2022, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 105 sayfa, Van, (Dr. Mücahit Sarıkaya).
192. Darendeli MK. Treadmill Egzersizi Yaptırılan Sıçanlarda Aronia Melanocarpa Takviyesinin Bdnf İrisin Ve Preptin Seviyelerine Etkisi. 2023, Gaziantep

- Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 49 sayfa, Gaziantep, (Doç. Dr. Zarife Pancar).
193. Chen YL, Qiao YC, Pan YH, Xu Y, Huang YC, Wang YH, Geng LJ, Zhao HL, Zhang XX. Serum interleukin-6 düzeyi ile tip 1 diabetes mellitus arasındaki korelasyon: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Cytokine*. 2017;94:14–20.
194. Uno S, Imagawa A, Okita K, Sayama K, Moriwaki M, Iwahashi H, Yamagata K, Tamura S, Matsuzawa Y, Hanafusa T, Miyagawa J, Shimomura I. Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor-alpha in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(3):596–601. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0569-9>
195. Alfadul H, Sabico S, Al-Daghri NM. The role of interleukin-1 $\beta$  in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol*. 2022;13:901616. doi: 10.3389/fendo.2022.901616.
196. Hatipoğlu M. Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Deneysel Periodontitisli Sıçanlarda İnsülin ve Alfa-Tokoferol Tedavisinin Serum Sitokin Düzeyleri ve Dişeti İnos Ve CD95 Ekspresyonu Üzerine Etkileri. 2011, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 140 sayfa, Konya, (Prof. Dr. Nilgün Özlem Alptekin).
197. Xia T, Kang C, Qiang X, Zhang X, Li S, Liang K, Wang Y, Wang J, Cao H, Wang M. Beneficial effect of vinegar consumption associated with regulating gut microbiome and metabolome. *Current Research in Food Science*. 2024;8: 100566, ISSN 2665-9271, <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100566>.
198. Zhu S, Guan L, Tan X, Li G, Sun C, Gao M, Zhang B and Xu L. Hepatoprotective effect and molecular mechanisms of hengshun aromatic vinegar on non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Pharmacol*. 2020;11:585582. doi: 10.3389/fphar.2020.585582
199. Li Y, Jia X, Tang N, Tao H, Xia R, Cheng Y. Melanoidins, extracted from Chinese traditional vinegar powder, inhibit alcohol-induced inflammation and oxidative stress in macrophages via activation of SIRT1 and SIRT3. *Food Funct*. 2021;12(17):8120-8129. doi:10.1039/d1fo00978h
200. Kazemi F. Myostatin alters with exercise training in diabetic rats; possible interaction with glycosylated hemoglobin and inflammatory cytokines. *Cytokine*. 2019;120:99-106

201. Yoon H, Thakur V, Isham D, Fayad M, Chattopadhyay M. Moderate exercise training attenuates inflammatory mediators in DRG of Type 1 diabetic rats. *Exp Neurol*. 2015;267:107-114. doi:10.1016/j.expneurol.2015.03.006
202. Kim JS, Lee YH, Kim JC, Ko YH, Yoon CS, Yi HK. Effect of exercise training of different intensities on anti-inflammatory reaction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Sport*. 2014;31(1):73-79. doi:10.5604/20831862.1093775
203. Nazem F, Farhangi N, Neshat-Gharamaleki M. Beneficial Effects of Endurance Exercise with *Rosmarinus officinalis* Labiatae Leaves Extract on Blood Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Peroxidation in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Can J Diabetes*. 2015;39(3):229-234. doi:10.1016/j.cjcd.2014.11.003
204. Mohammad AR, Nasibeh Y, Fariba BM, Roya N, Rafighe G. Swimming impacts on pancreatic inflammatory cytokines, mir-146a and nf- $\kappa$ b expression levels in type-2 diabetic rats. *Current Diabetes Reviews*. 2020;16(8), DOI: 10.2174/1573399815666191115154421
205. Isanejad A, Saraf ZH, Mahdavi M, Gharakhanlou R, Shamsi MM, Paulsen G. The effect of endurance training and downhill running on the expression of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  and HSP72 in rat skeletal muscle. *Cytokine*. 2015;73(2):302-308. doi:10.1016/j.cyto.2015.03.013
206. Özüdoğru E. Tip 2 Diyabetli Obez Ratlarda Düzenli Egzersiz Ve Düzenli Egzersiz İle Birlikte Metformin Kullanımının Nesfatin-1 Hormonu Üzerine Etkileri. 2022, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 120 sayfa, Burdur, (Prof. Dr. Emrah Atay, Doç. Dr. Halil Aşçı).
207. Kılınçarslan G, Dönmez N. Effect of quercetin administration and exercise on plasma cytokine levels in rats with stz induced diabetes. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci*. 2019;8 (2):119-127
208. Yoo DY, Chae J, Jung HY, Yim HS, Kim JW, Nam SM. Treadmill exercise is associated with reduction of reactive microgliosis and pro-inflammatory cytokine levels in the hippocampus of type 2 diabetic rats. *Neurological Research*. 2015;35(8):732-738
209. Bloomgarden ZT. Insulin resistance: causes and consequences. *Int Rev Neurobiol*. 2005;65:1-24. doi:10.1016/S0074-7742(04)65001-X
210. Yagnik D, Serafin V, Shah JA. Antimicrobial activity of apple cider vinegar against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*; downregulating

- cytokine and microbial protein expression. *Sci Rep.* 2018;8:1732. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18618-x>.
211. Asejeje FO, Abiola MA, Ben-Azu B, Adeosun AM, Ighodaro OM, Ajayi AM. Apple cider vinegar attenuates lipopolysaccharide-induced neurobehavioral deficits in mice. *Nutrire.* 2020;45(2) <https://doi.org/10.1186/s41110-020-00125-1>
  212. Belotto MF, Magdalon J, Rodrigues HG, Vinolo MA, Curi R, Pithon-Curi TC and Hatanaka E. Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2010;162:237–243.
  213. Moon MK, Cho BJ, Lee YJ, Choi SH, Lim S, Park KS, Park YJ, Jang HJ. The effects of chronic exercise on the inflammatory cytokines interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  are different with age. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.* 2012;(37):4
  214. Sun M, Zhao X, Li X, Wang C, Lin L, Wang K, Sun Y, Ye W, Li H, Zhang Y, Huang, C. Aerobic Exercise Ameliorates Liver Injury in Db/Db Mice by Attenuating Oxidative Stress, Apoptosis and Inflammation Through the Nrf2 and JAK2/STAT3 Signalling Pathways. *Journal of Inflammation Research.* 2023;16:4805–4819. <https://doi.org/10.2147/JIR.S426581>.
  215. Lin S, Jin S, Zhou F, Hu Y, Zhang M. Effects of endurance exercise on serum inflammatory cytokine level and kidney structure in a rat diabetes model. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2021; 22:1125. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10559>
  216. Macêdo Santiago LÂ, Neto LGL, Borges Pereira G, Leite RD, Mostarda CT, de Oliveira Brito Monzani J, Sousa, JWR., Rodrigues Pinheiro AJM, Navarro F. Effects of Resistance Training on Immunoinflammatory Response, TNFAlpha Gene Expression, and Body Composition in Elderly Women. *J Aging Res.* 2018. 1467025. doi: 10.1155/2018/1467025.
  217. Nayeypour P, Bashiri J, Gholami F. Effect of endurance training and high-fat diet on serum interleukin-6 and 17 levels in male wistar rats. *Hormozgan Med J.* 2022; 26(1):12-16
  218. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(5):E961–E967. doi:10.1152/ajpendo.00506.2005.

219. Sara A, Tahereh B, Nematollah N. Short-term effect of aerobic exercise, high-fat diet and curcumin extract on interleukin-six gene expression in muscle tissue of rats. *Journal of Chemical Health Risks*. 2021;11:129. DOI: 10.22034/JCHR.2021.1931092.1319
220. Ramezani J, Azarbayjani MA, Peeri M. Simultaneous effects of aerobic training and berberine chloride on plasma glucose, Il-6 and tnf- $\alpha$  in type 1 diabetic male wistar rats. *Nutr Food Sci Res*. 2019;6(1):9-16
221. Khajehnasiri N, Kosari-Nasab M, Hesari FS, Asadollahi L. Regular moderate exercise effects on pro-inflammatory cytokines of diabetic rat's retina and optic nerve. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2021;65(1):45-50
222. Du P, Song J, Qiu H, Liu H, Zhang L, Zhou J, Jiang S, Liu J, Zheng Y, Wang M. Polyphenols Extracted from Shanxi-Aged Vinegar Inhibit Inflammation in LPS-Induced RAW264.7 Macrophages and ICR Mice via the Suppression of MAPK/NF- $\kappa$ B Pathway Activation. *Molecules*. 2021;26(9):2745. <https://doi.org/10.3390/molecules26092745>
223. Kim MJ, Kim JI, Ryu CH, Kang MJ. Effects of fermented beverage in subjects with metabolic syndrome. *Preventive Nutrition and Food Science*. 2021;26(1):12.
224. Bounihi A, Bitam A, Bouazza A, Yargui L, Koceir EA. Fruit vinegars attenuate cardiac injury via anti-inflammatory and anti-adiposity actions in high-fat diet-induced obese rats. *Pharmaceutical Biology*. 2017;55(1):43-52.
225. Broderick TL, Sennott JM, Gutkowska J, Jankowski M. Anti-inflammatory and angiogenic effects of exercise training in cardiac muscle of diabetic mice. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2019;12:565–573. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S197127>
226. Hung CH, Tzeng JI, Chang CN, Chen YW, Cho CY, Wang JJ. Treadmill exercise preconditioning attenuates lung damage caused by systemic endotoxemia in type 1 diabetic rats. *Hindawi Journal Of Diabetes Research*. 2013;1-10. Article ID 527090
227. Oliveira AG, Carvalho BM, Tobar N, Ropelle ER, Pauli JR, Bagarolli RA, Guadagnini D, Carvalheira JB, Saad MJ. Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and toll-like receptor 4 activation and improves insulin signaling in tissues of diet-induced obesity rats. *Diabetes*. 2011;60(3):784–796.
228. Reyna SM, Tantiwong P, Cersosimo E, DeFronzo RA, Sriwijitkamol A, Musi N. Short-term exercise training improves insulin sensitivity but does not inhibit

- inflammatory pathways in immune cells from insulin-resistant subjects. *J Diabetes Res*. 2013.
229. Dinari Ghoshdi H, Heidarianpour A, Keshvari M, Tavassoli H. Exercise training and de-training effects on serum leptin and TNF- $\alpha$  in high fat induced diabetic rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):57. doi:10.1186/s13098-021-00676-x
  230. Salehi OR, Hosseini SA, Farkhaei F, Farzanegi P, Zar A. Effects of moderate-intensity endurance training and genistein on brain-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- $\alpha$  in diabetic rats. *Journal of Nutrition Fasting and Health*. 2019;7(1):44-51
  231. Hadi WH, Khudair TT, Al-Fartosi KG. Level of lipid profile and liver enzyme of diabetic male rats induced by streptozotocin treated with forxiga. *3c Empresa: investigación y pensamiento crítico*. 2023;12 (1):273-288.
  232. Kılıçarslan G, Dönmez N. The effects of quercetin on antioxidant system and some blood parameters in experimental diabetic rats. *Bull Env Pharmacol Life Sci*. 2016;5, 28-32.
  233. Ceylan C, Özsan M, Dönmez N. Diabetes Mellitus'ta düzenli koşu bandı egzersizinin bazı kan parametreleri üzerine etkisi. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2023;12(1),112-117. <https://doi.org/10.31196/huvfd.1281402>
  234. Amirhosravi L, Kordestani Z, Nikooei R, Safi Z, Hajahmadi MY, Goki MM. Exercise-related alterations in MCT1 and GLUT4 expressions in the liver and pancreas of rats with STZ-induced diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2023;(22):1355-1363.
  235. Hmad Halima B, Sarra K, Jemaa Houda B, Sonia G, Abdallah A. Antidiabetic and Antioxidant Effects of Apple Cider Vinegar on Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Vitam Nutr Res*. 2018;88(5-6):223-233. doi:10.1024/0300-9831/a000246
  236. Çınar Y, Kabakçı R, Şenol A. Sıçanlarda akut koşu bandı egzersizi sonrasında ginkgo biloba ekstraktı (egb761) takviyesinin hemato-biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*. 2021;35(2):098-102
  237. Soltan SS, Shehata MM. Antidiabetic and hypocholesterolemic effect of different types of vinegar in rats. *Life Sci J*. 2012;9(4):2141-2151

238. Laaroussi H, Bakour M, Elghouizi A, Aboulghazi A, Lyoussi B, ElArabi I. Beneficial effects of apple vinegar on hyperglycemia and hyperlipidemia in hypercaloric-fed rats, *Journal of Diabetes Research*. 2020;1-7. ID 9284987
239. Uadia PO, Orumwensodia KO, Arainru GE, Agwubike EO, Akpata CBN. Effect of physical and flexibility exercise on plasma levels of some liver enzymes and biomolecules of young Nigerian adults. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2016;15:421-25.
240. Akbari A, Tadibi V, Behpoor N. Effect of aerobic exercise combined with stevia extract supplementation on selected liver enzymes in diabetic rats. *CMJA*. 2020;10(3):244-257.
241. Ramzan Pour MR, Mousavian S, Hejazi SM. The effect of 12 weeks of selective aerobic exercise on insulin resistance and hepatic enzymes in middle-aged type II diabetic women. *Int J Sport Stud*. 2014;4(5):508-513.
242. Mohammad P, Esfandiar KZ, Abbas S, Ahoora R. Effects of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training on serum levels of resistin, chemerin and liver enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced type-2 diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18:379-387.
243. Hosseini A, Nezafat Absardi M, Shadmehri S, Salehi O R, Hajisadeghi H. The interactional effects of endurance training and aloe vera gel on alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels in diabetic rats. *Yafte*. 2018;20(1):99-111
244. Sefidkerdar S, Hosseini SE. The effects of chicory hydroalcoholic extract along with treadmill walking on tissue and serum hepatic transaminases levels in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*. 2018;18(2):140-153.
245. Karaduman B. Boldenon uygulamasının egzersiz yaptırılan sıçanlarda bazı organ hasarı belirteçlerine etkileri. 2023, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 40 sayfa, Konya, (Prof. Dr. Sefa LÖK).
246. Shams F, Aghajani-Nasab M, Ramezanpour M, Fatideh RH, Mohammadghasemi F. Effect of apple vinegar on folliculogenesis and ovarian kisspeptin in a high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in rat. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):330. doi:10.1186/s12902-022-01205-1
247. Johnston C, Quagliano S, White S. Vinegar ingestion at mealtime reduced fasting blood glucose concentrations in healthy adults at risk for type 2 diabetes. *Journal*

- of Functional Foods. 2013;5(4),2007-2011. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.08.003>
248. Abu-zaiton AS. Effect of apple vinegar on physiological state of pancreas in normal and alloxan induced diabetic rats. *World Journal of Zoology*. 2011;6:7-11.
249. Iman M, Moallem SA, Barahoyee A. Effect of apple cider vinegar on blood glucose level in diabetic mice. *Pharm Sci*. 2015;20(4):163-168.
250. Johnston CS, Kim CM, Buller AJ. Sirke, insülin direnci veya tip 2 diyabeti olan kişilerde yüksek karbonhidratlı bir yemeğe karşı insülin duyarlılığını iyileştirir. *Diabetes Care*. 2004;27(1):281–282. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.281>
251. Mitrou, Panayota, Petsiou, Eleni, Papakonstantinou, Emilia, Maratou, Eirini, Lambadiari, Vaia, Dimitriadis, Panayiotis, Spanoudi, Filio, Raptis, Sotirios A, Dimitriadis, George, Vinegar consumption increases insulin-stimulated glucose uptake by the forearm muscle in humans with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2015;7p 175204 <https://doi.org/10.1155/2015/175204>
252. Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ. Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü. 3. Baskı, Ankara, Gazi Kitabevi. 2013:45-257.
253. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, Gundmi S, Jadhav R. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Phys. Rehabil. Med*. 2019;62:98–103.
254. Wang H, Wang J, Zhu Y, Yan H, Lu Y. Effects of different intensity exercise on glucose metabolism and hepatic ırs/pı3k/akt pathway in sd rats exposed with TCDD. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18:13141. [https://doi.org/10.3390/i\\_jerph182413141](https://doi.org/10.3390/i_jerph182413141)
255. Ishihara A, Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, Tsuda K. Lifestyle-related disease and skeletal muscle: a review. *J Phys Fitness Sports Med*. 2012;1:17–27. doi: 10.7600/jpfs.1.17.jenkins dw, jenks a. Exercise and diabetes: a narrative review. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56:968–974. doi: 10.1053/j.jfas.2017.06.019.
256. Mumcu Ö. Pilates ve Düşük Yoğunluklu Kardiyo Egzersizlerinin Kadınlarda İnsülin Direnci Üzerine Etkisi. 2019, Hitit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 76 sayfa, Çorum, (Dr. Rabia Hürrem Özdurak Sığın)
257. Traisaeng S, Sanguanrungrasirikul S, Keelawat S, Somboonwong J. Effect of moderate exercise training on diabetic status and pancreatic insulin content in diabetic rats. *Physiological Biomedical Sciences*. 2014;27(1):26-31

258. Bulut S, Bodur E, Colak R, Turnagol H. Effects of conjugated linoleic acid supplementation and exercise on post-heparin lipoprotein lipase, butyrylcholinesterase, blood lipid profile and glucose metabolism in young men. *Chem. Biol. Interact.* 2013;203:323.
259. Abdolmaleki F, Heidarianpour A. Endurance exercise training restores diabetes-induced alteration in circulating Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D levels in rats. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:43. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00553-z>
260. Torabi H, Eizadi M, Jalalvand A, Zarrinkalam E. Anti-diabetic effect of long-term aerobic training in type 2 diabetic rats with emphasis on adiponectin expression in subcutaneous adipose tissue. *Medical Laboratory Journal.* 2022;16(1):32-39
261. İloğlu A. Sabah ve Akşam Yapılan Egzersizlerin Kilo Verme ve Kan İnsülin Düzeyine Etkisinin Karşılaştırılması. 2023, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi. 64 sayfa, Kayseri, (Doç. Dr. Mustafa Karakuş).
262. Wang R, Tian H, Guo D, Tian Q, Yao T, Kong X. Impacts of exercise intervention on various diseases in rats. *J Sport Health Sci.* 2020;9(3):211-227. doi:10.1016/j.jshs.2019.09.008
263. Öner B. Farklı Beden Kitle İndeksine Sahip Kadınlarda Egzersizin İnsülin, Heparin, Subfatin ve Nöropeptit Y Seviyelerine Etkisi. 2020, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 95 sayfa, Elazığ, (Prof. Dr. Vedat Çınar).
264. Machrina Y, Purba A, Lindarto D, Maskoen AM. Exercise intensity alter insulin receptor gene expression in diabetic type-2 rat model. *Open access Macedonian journal of medical sciences.* 2019;7(20):3370–3375. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.425>

## EK 1: ETİK KURUL ONAYI

| T.C. GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ<br>HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI<br>ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------|
| <b>TOPLANTI TARİHİ</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>TOPLANTI SAYISI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                | <b>TOPLANTI YERİ</b>               |
| 21.09.2023                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                | Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu |
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>                                                                                | <b>Araştırmının Başlığı</b><br>(Türkçe ve İngilizce)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Elma Sirkesi Takviyesi ile Farklı Egzersiz Uygulamalarının Metabolik ve İnflamatuvar Biyobelirteçleri ile Adiponektin, Betatropin ve İrisin Üzerine etkisi<br><br>Effects of Apple Vinegar Supplementation and Different Exercise Practices on Metabolic and Inflammatory Biomarkers, Adiponectin, Betatropin and Irisin in Streptozotocin-Induced Diabetes Rats |                |                                    |
|                                                                                                         | <b>Başvuru Tarihi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 14.09.2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                                    |
|                                                                                                         | <b>Protokol no</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 314                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                                    |
|                                                                                                         | <b>Kullanılacak deney hayvanı</b><br>(tür/ırk/cinsiyet/sayı)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Sıçan / Wistar Albino / Dişi / 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                    |
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b>                                                                                  | <b>Karar No: 2023/21</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red<br>Doç. Dr. Zarife PANCAR' ın yürütücüsü olduğu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, başvurunun Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesince "uygun" olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                    |
| <b>Yürütücü</b>                                                                                         | Doç. Dr. Zarife PANCAR<br>Gaziantep Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                    |
| <b>Araştırmacılar</b>                                                                                   | Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT, Doktora Öğrencisi Mehmet Cevher İŞERİ, Yüksek Lisans Öğrencisi Yeşim KILIÇOĞLU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                    |
| <b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                    |
| <b>Ünvanı/Adı/Soyadı</b>                                                                                | <b>Kurumu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>İlişki</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Katılım</b> | <b>İmza</b>                        |
| Prof. Dr. Piraye KERVANCIOĞLU                                                                           | GAÜN Tıp Fakültesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                    |

## ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacı ilk ve orta öğrenimini Adıyaman ilinin Kâhta ilçesinde tamamladı. Lisans eğitimini Adıyaman Üniversitesi'nde, yüksek lisans eğitimini Gaziantep Üniversitesi'nde tamamladı. Batman Lisesi'nde beden eğitimi öğretmeni ve İstanbul Beykoz Akbaba Anadolu Lisesi'nde müdür yardımcısı olarak görev yaptı. Beden eğitimi öğretmenliği bölümü dışında Batman Üniversitesi İlk ve Acil Yardım, Anadolu Üniversitesi Adalet ve Adadolu Üniversitesi Siyaset Bilimi ve Kamu Yönetimi bölümlerini okudu. İstanbul Beykoz Akbaba Anadolu Lisesi'nde müdür yardımcılığı görevini sürdürmektedir.

