



T.C.
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Eğitim Bilimleri Enstitüsü
Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı
Beden Eğitimi ve Spor Öğretimi Doktora Programı

**TİP 2 DİYABETLİ GENÇ OBEZ RATLARDA DÜZENLİ
EGZERSİZ VE L-KARNİTİN UYGULAMASININ İNSÜLİN
DİRENCİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Emrah YILMAZ
Doktora Tezi

Tez Danışmanları
I. Danışman Prof. Dr. Emrah ATAY
II. Danışman Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kubilay TÜRKAY

Burdur, 2022

T.C.
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Eğitim Bilimleri Enstitüsü
Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı
Beden Eğitimi ve Spor Öğretimi Doktora Programı

**TİP 2 DİYABETLİ GENÇ OBEZ RATLARDA DÜZENLİ
EGZERSİZ VE L-KARNİTİN UYGULAMASININ İNSÜLİN
DİRENCİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Emrah YILMAZ
Doktora Tezi

Tez Danışmanları
I. Danışman Prof. Dr. Emrah ATAY
II. Danışman Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kubilay TÜRKAY

Burdur, 2022

Bu çalışma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından **0696-DR-21** nolu proje numarası ile desteklenmiştir.



**MAKÜ EĞİTİM BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA JÜRİ ONAY FORMU

M.A.K.Ü. Eğitim Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 21.07.2022 tarih ve 431/23 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 12.08.2022 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Emrah YILMAZ'ın "Tip 2 Diyabetli Genç Obez Ratlarda Düzenli Egzersiz ve L-Karnitin Uygulamasının İnsülin Direnci Üzerine Etkileri" konulu tez çalışması Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalında Doktora Programında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE (TEZ DANIŞMANI) :

Prof. Dr. Emrah ATAY

ÜYE :

Doç. Dr. Mahmut ALP

ÜYE :

Doç. Dr. Mehmet ULAŞ

ÜYE :

Doç. Dr. Gürhan SUNA

ÜYE :

Doç. Dr. Sezgin KORKMAZ

ONAY

M.A.K.Ü Eğitim Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA / MÜHÜR

BİLDİRİM

Tez yazma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyduğumu, yararlandığım tüm kaynakları kaynak gösterme ilkelerine uygun olarak kaynakçada belirttiğimi ve bu bölümler dışındaki tüm ifadelerin şahsıma ait olduğunu taahhüt edip, tezimin kaynak göstermek koşuluyla aşağıda belirttiğim şekilde fotokopi ile çoğaltılmasına izin veriyorum.

[] Tezimin/Raporumun tamamı her yerde erişime açılabilir.

[] Tezim/Raporumun tamamı sadece Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi yerleşkelerinden erişime açılabilir.

[] Tezim/Raporumun yıl süreyle erişime açılmasını istemiyorum. Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tazimin/raporumun tamamı her yerde erişime açılabilir.

Emrah YILMAZ

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanmasında, ratların çalışma için temin edilmesinde, çalışmanın uygulama kısmını gerçekleştirdiğim uygun ortamın hazırlanıp sunulmasında, ratlardan kan örneklerinin alınmasında, alınan örneklerin laboratuvar ortamında değerlendirilmesinde desteklerini hiç esirgemeyen Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi Öğretim Üyelerinden başta Prof. Dr. Özlem ÖZMEN olmak üzere Doç. Dr. Hidayet TUTUN, Veteriner hekim Simge GARLI, Veteriner hekim Zeki EROL'a, MAKÜ Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezi ekibine ve kan örneklerinin laboratuvar ortamında analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışanlarından Biyolog Elvin ERÖKSÜZ ÖZDİNÇ ile Yetem-Yenilikçi Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi, Biyomühendislik bölümü Öğr. Gör. Dr. Okan SANCER'e teşekkür ederim.

Çalışmanın kan analizleri bulgularının istatistiki yönden değerlendirmesinde desteğini esirgemeyen tez izleme komitesi üyelerimden Doç. Dr. Mahmut ALP ve çalışmamda bize yol gösteren diğer tez izleme komitesi üyelerimden Doç. Dr. Mehmet ULAŞ'a teşekkür ederim.

Çalışmamın tüm evresinde yardımına ihtiyaç duyduğum zamanlarda, bilgisi ve tecrübesi ile desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve geri çevirmeyen danışmanım Prof. Dr. Emrah ATAY'a, ayrıca çalışmamın planlanmasında, tasarımında, çalışmam için uygun ortamların hazırlanıp uygulamaya geçirilmesinde, çalışmamın multidisipliner bir çalışma olarak şekillenip çalışma ekibimin kurulmasında ve çalışmamın her aşamasında beni motive ederek desteklerini hiç esirgemeyen ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kubilay TÜRKAY'a, çok teşekkür ederim.

En büyük teşekkürü ise çalışmamın her aşamasında beni bir gün bile yalnız bırakmayan eşim Tuğçe YILMAZ'a, beni büyütüp, okutup, bu günlere yetiştiren ve bu yola çıkmamda en büyük destekçilerim başta anneme, babama, abime, kardeşime ve sosyal yaşamdaki arkadaşlarım ile iş arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tip 2 Diyabetli Genç Obez Ratlarda Düzenli Egzersiz ve L-Karnitin Uygulamasının İnsülin Direnci Üzerine Etkileri

(Doktora Tezi)

Emrah YILMAZ

ÖZ

Bu çalışmanın amacı düzenli egzersizin ve l-karnitin uygulamasının tip 2 diyabete bağlı insülin direnci üzerine etkilerinin araştırılmasıdır. Çalışmada deney hayvanı modeli olarak Ratlar (Sıçan) kullanılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce tüm ratlarda tip 2 diyabet oluşturabilmek için Cayman marka Streptozosin (STZ) intraperitoneal (i.p.) 35mg/kg dozda ratlara uygulanmıştır. Ratlar, tip 2 diyabetli genç obez (3-6 aylık) olmak üzere toplam dört gruptan oluşmaktadır. Bu dört grup Kontrol Grubu (n=6), L-Karnitin Grubu (n=6), Egzersiz Grubu (n=6) ve Egzersiz+l-karnitin Grubu (n=6) şeklinde oluşturulmuştur. Her bir grupta çalışmanın başlangıcında altı adet rat kullanılmıştır. Çalışmada Egzersiz+l-karnitin ve egzersiz grubundaki ratlara haftada üç gün düzenli 30 dakikalık yüzme egzersiz programı uygulandı. Egzersizler toplam 12 hafta (üç ay) sürmüştür. Haftada üç kez egzersiz öncesinde egzersiz+l-karnitin ve l-karnitin grubuna ratların kilolarına uygun dozda (300 mg/kg) l-karnitin ağızdan sıvı şekilde verilmiştir. Çalışmanın ilk gününde ve çalışmanın son egzersizinden (90. gün) iki gün sonra ratlardan kan örnekleri alındı. Çalışmada ratların serum glikoz ve insülin düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca insülin dirençlerinin hesaplanmasında HOMA-IR yöntemi kullanılmıştır. Çalışmanın istatistiksel analizleri için istatistik paket programı kullanılmıştır. Grupların zamana bağlı kilo değişimleri her grubun (KG, LKG, EG, E+LKG) kendi içerisinde haftalar arası karşılaştırmak ve zamana bağlı haftalık kilo değişimlerini gruplar arası karşılaştırmak için One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Her grubun zamana bağlı kilo değişimlerini karşılaştırmak için ise Tukey HSD Post Hoc testi kullanılmıştır. Her grubun glikoz ve insülin direnci değerlerinin ön test ve son test karşılaştırmasında Paired Samples t Testi, glikoz ve insülin direnci ön test ve son test değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında ise One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Sonuç olarak, kontrol grubu (KG) ratların haricindeki, tüm gruplardaki (LKG, EG, E+LKG) ratların kilolarında düşüşler, kandaki glikoz seviyelerinde azalmalar ve kandaki insülin direnci seviyelerinde azalmalar tespit edilmiştir. Buna göre ratların obezite ve tip 2 diyabet rahatsızlıklarında iyileşmeler olduğu söylenebilir. Bu noktada yağ yakımını artırmak ve obez kişilerin kilo vermelerini kolaylaştırmak için ayrı ayrı l-carnitine kullanımı ve egzersiz programı uygulanmalarının yanında, ikisinin bir arada uygulanmasının daha etkili olduğu görülmektedir. Dolayısıyla bu uygulamanın obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet üzerinde olumlu etkileri olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Düzenli Egzersiz, Tip 2 Diyabet, L-Carnitine, İnsülin Direnci

Tezin Sayfa sayısı: 86

Danışman: Prof. Dr. Emrah ATAY

İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kubilay TÜRKAY

Effects of Regular Exercise and L-Carnitine Administration on Insulin Resistance in Young Obese Rats with Type 2 Diabetes

(Doktorate Thesis)

Emrah YILMAZ

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the effects of regular exercise and l-carnitine implementation on insulin resistance due to type 2 diabetes. Rats (Rats) were used as an experimental animal model in the study. Before starting the study, Cayman brand Streptozocin (STZ) was implemented to the rats at a dose of 35mg/kg intraperitoneally (i.p.) in order to induce type 2 diabetes in all rats. Rats consisted of four groups in total, including young obese (3-6 months old) with type 2 diabetes. These four groups were formed as the Control Group (n=6), L-Carnitine Group (n=6), Exercise Group (n=6), and Exercise+l-carnitine Group (n=6). Six rats were used in each group at the beginning of the study. In the study, a regular 30-minute three days a week swimming exercise program was implemented to the rats in the Exercise + l-carnitine and exercise group. The exercises lasted for a total of 12 weeks (three months). Three times a week, before the exercise, l-carnitine was given orally in a dose appropriate for the weight of the rats (300 mg/kg) to the exercise+l-carnitine and l-carnitine groups. Blood samples were drawn from the rats on the first day of the study and two days after the last exercise of the study (90th day). In the study, serum glucose and insulin levels of rats were measured. In addition, the HOMA-IR method was used to calculate insulin resistance. A statistical package program was used for the statistical analyzes of the study. One-Way ANOVA test was used to compare the time-dependent weight changes of the groups (CG, LCG, EG, E+LCG) within each group between weeks and to compare the time-dependent weekly weight changes between the groups. Tukey HSD Post Hoc test was used to compare time dependent weight changes of each group. Paired Samples t-Test was used for the pre-test and post-test comparison of glucose and insulin resistance values of each group, and the One-Way ANOVA test was used for the comparison of glucose and insulin resistance pre-test and post-test values between groups.

As a result, decreases in weight, decreases in blood glucose levels and decreases in blood insulin resistance levels were detected in all rat groups (LCG, EG, E+LCG) except the control group (CG) rats. Accordingly, it can be said that rats healing obesity and type 2 diabetes diseases. At this point, to increase fat burning and facilitate weight loss of obese people, separately the use of l-carnitine and the implementation of an exercise program than, It is seen that applying both together is more effective. At this point, to increase fat burning and facilitate weight loss of obese people, besides rather separately the use of l-carnitine and the implementation of an exercise program than, It is seen that both together is more effective. Thus, it can be said that this implementation has positive effects on obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes.

Keywords: Regular Exercise, Type 2 Diabetes, L-Carnitine, Insulin Resistance

Page Number: 86

Supervisor: Prof. Dr. Emrah ATAY

Co-Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kubilay TÜRKEY

İÇİNDEKİLER

BİLDİRİM.....	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZ.....	iii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
BÖLÜM I	1
GİRİŞ	1
1.1. Problem Durumu	1
1.2. Problem Cümlesi	5
1.2.1. Alt Problemler.....	5
1.3. Araştırmanın Amacı	6
1.4. Araştırmanın Önemi	7
1.5. Sınırlılıklar.....	7
BÖLÜM II.....	8
KURAMSAL ÇERÇEVE VE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR.....	8
2.1. Kuramsal Çerçeve.....	8
2.1.1. Düzenli Egzersiz.	8
2.1.2. Obezite ve Tip 2 Diyabet.	11
2.1.3. Diyabet Hastalığı ve Tip 2 Diyabet.	12
2.1.4. İnsülin Direnci..	13
2.1.5. L-Karnitin.	14
2.1.6. Streptozosin Ajanı (STZ) Yöntemi.....	16
2.2. İlgili Araştırmalar	17
BÖLÜM III	22
YÖNTEM.....	22
3.1. Araştırmanın Modeli.....	22
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	22
3.3. Çalışma Grubu.....	22
3.4. Veri Toplama Araçları.....	23
3.4.1. Egzersiz Uygulaması.	23
3.4.2. L-karnitin Uygulaması.....	24

3.4.3. Streptozosin Uygulanışı.....	25
3.4.4. Ratlardan Kan Alınması.....	26
3.4.5. Biyokimyasal Analizler.	27
3.5. Verilerin Analizi	29
BÖLÜM IV	31
BULGULAR VE YORUM.....	31
4.1. 12 Haftalık Kilo, Ön Test ve Son Test Glikoz ile İnsülin Direnci Değişkenleri Shapiro-Wilk Normallik Testi Bulguları.....	31
4.2. 12 Haftalık Kilo Değişkeni ile ilgili Bulgular	32
4.3. Ön Test ve Son Test Glikoz Değişkeni ile İlgili Bulgular.....	36
4.4. Ön Test ve Son Test İnsülin DirenciDeğişkeni ile İlgili Bulgular	37
BÖLÜM V.....	39
SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	39
5.1. Sonuç ve Tartışma	39
5.2. Öneriler	50
KAYNAKLAR.....	51
EKLER	69
EK-1.....	70
EK-2.....	71

KISALTMALAR

ACSM	American College of Sport Medicine
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
BKI	Beden Kitle İndeksi
CG	Control Group
DM	Diabetes Mellitus
E+LCG	Exercise+ L-Carnitine Group
E+LKG	Egzersiz+L-Karnitin Grubu
EG	Egzersiz Grubu
EG	Exercise Group
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
İ.P.	İntraperitoneal
KG	Kontrol Grubu
LCG	L-Carnitine Group
LKG	L-Karnitin Grubu
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STZ	Streptozosin
T1DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2D	Tip 2 Diyabet
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1	12 Haftalık Kilo Değişkeni Shopiro-Wilk Normallik Testi Sonuçları..... 31
Tablo 2	Ön Test ve Son Test Glikoz ile İnsülin Direnci Değişkenleri Shapiro-Wilk Normallik Testi Sonuçları 32
Tablo 3	Haftalar Arası Kilo Değerlerinin ANOVA Testi Sonuçları..... 32
Tablo 4	Kontrol Grubu Kilo Değerlerinin Haftalar Arası Tukey Testi Sonuçları..... 33
Tablo 5	L-karnitin Grubu Kilo Değerlerinin Haftalar Arası Tukey Testi Sonuçları..... 34
Tablo 6	Egzersiz Grubu Kilo Değerlerinin Haftalar Arası Tukey Testi Sonuçları..... 34
Tablo 7	Egzersiz+L-karnitin Grubu Kilo Değerlerinin Haftalar Arası Tukey Testi Sonuçları..... 35
Tablo 8	Haftalara Göre Kilo Değerlerinin Gruplar Arası ANOVA Testi Sonuçları..... 35
Tablo 9	Ön Test ve Son Test Glikoz Değerlerinin Grup İçi Paired Samples T Test Sonuçları..... 36
Tablo 10	Ön Test ve Son Test Glikoz Değerlerinin Gruplar Arası ANOVA Testi Sonuçları..... 37
Tablo 11	Ön Test ve Son Test İnsülin Direnci Değerlerinin Grup İçi Paired Samples T Testi Sonuçları..... 37
Tablo 12	Ön Test ve Son Test İnsülin Direnci Değerlerinin Gruplar Arası ANOVA Testi Sonuçları..... 38

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekiller</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1	Çalışma Gruplarının Kilo Ölçümleri ve Çalışma Grupları Oluşturulması.....	23
Şekil 2	Egzersiz ve L-Karnitin+Egzersiz Rat Gruplarına Uygulanan Yüzme Egzersizleri.....	24
Şekil 3	L-Karnitin ve Egzersiz+L-Karnitin Rat Gruplarına Uygulanan L-Karnitin Uygulaması.....	25
Şekil 4	Tip 2 Diyabet Oluşturmak İçin Tüm Rat Gruplarına Uygulanan Streptozosin Uygulaması ve Kandan Glikoz Seviyesi Ölçümleri.....	26
Şekil 5	Tüm Rat Gruplarından Kan Alımı Sonrası Kan Örneklerinin Santrifüj Edilerek Plazmasının Ayrıştırılması.....	27
Şekil 6	Rat İnsülin ELİSA Kiti ve Glikoz Ölçüm Cihazı.....	29

BÖLÜM I

GİRİŞ

Bu bölümde araştırmaya temel teşkil eden problem durumu, problem cümlesi ve alt problemler ile araştırmanın amacı, önemi ve sınırlılıklarına yer verilmiştir.

1.1. Problem Durumu

Fiziksel aktivite enerji tüketimi ile sonuçlanan herhangi bir beden hareketidir. Egzersiz ise fiziksel aktivitenin planlı, yapılandırılmış, sistemli, fiziksel uygunluğu geliştirmeyi hedefleyen alt boyutudur. Dünya Sağlık Örgütü üye ülkelerine fiziksel aktiviteyi artırıcı girişimlerde bulunmayı, çerçeve planlar hazırlamayı tavsiye etmektedir. Günümüzde hareket azlığından kaynaklanan hipokinetik hastalıklar önemli bir sağlık sorunudur (Wang, Patterson & Praticò, 2015). İnaktif yaşantı dördüncü büyük ölüm nedenidir ve dünya genelinde tüm ölümlerin %6'sını oluşturmaktadır. Bireylerin inaktif bir yaşam tarzı sonucunda, günümüz yaygın hastalıklarından olan iskemik kalp rahatsızlıkları, diyabet ve göğüs/kolon kanseri hastalıklarına yakalanma oranları incelendiğinde; %30 oranında iskemik kalp rahatsızlıklarına, %27 oranında diyabete ve %21 ile %25 oranında da göğüs/kolon kanseri hastalıklarına yakalanmalarına neden olmaktadır (Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2017). Sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için fiziksel aktivite ile sağlık durumu arasındaki ilişki dikkate alındığında, yaşam tarzı içinde egzersizin yerinin vazgeçilmez olduğunu açıkça bellidir. Literatürdeki fiziksel aktivite ile ilgili kaynaklar doğrultusunda önerilen yoğunluk ve şiddetlerde egzersiz yapılarak sağlık durumu açısından önemli yararlar elde etmek mümkündür. Haftanın belirli günlerinde, planlı ve programlı şekilde bir haftaya yayılan orta şiddetli egzersizler ile sağlığın korunması, devamı ve sonrasında da geliştirilmesi açısından yeterli olacağı düşünülmektedir (Öncü, 2009). Rutin hayat döngüsü içerisinde düzenli ve planlı bir şekilde uygulanan fiziksel aktivite ile farklı sebeplerle birlikte gerçekleşen erken ölüm riskinin azalmasında, diyabetin oluşumunu engellemede ve kalp/damar hastalıklarıyla beraber birtakım kronik rahatsızlıkları da primer ya da sekonder olarak önlemek bakımından önemli bir rol üstlenmektedir (Alpözgen & Özdinçler, 2016).

Düzenli fiziksel aktivite kalp ve kas yapısını güçlendirir, kemik yapısını güçlendirerek fonksiyonel bağımsızlığı arttırır, hipertansiyon, koroner kalp rahatsızlığı, felç, diyabet, göğüs, kolon kanseri ve depresyon risklerini azaltır. Denge kaybı sonucu düşmeleri ve yaralanmaları önler, düşmelere bağlı kemik kırılmalarını önler ve enerji dengesini ayarlayarak ağırlık kontrolünü sağlar. Yeterince aktif olmayan insanların aktif insanlara oranla ölüm riskleri %20-30 daha fazladır (Eijsvogels & Thompson, 2015). Fiziksel aktivitenin sağlık üzerine olumlu etkileri bilinmesine rağmen fiziksel aktiviteye katılım oranı oldukça düşüktür. Dünya genelinde 11-17 yaş bireylerin %81'i yeterince aktif değildir (Tvede, Heilmann, Halkjaer-Kristensen & Pedersen, 1989). ACSM (American College of Sport Medicine) sağlıklı bir yaşama sahip olmak ve daha sağlıklı bir yaşam sürmek için, bütün sağlıklı yetişkin bireylere haftada minimum beş gün ve minimum otuzar dakika orta şiddette ya da haftada minimum üç gün ve minimum yirmişer dakika şiddetli düzenli egzersizler yapmayı tavsiye etmektedir (Askill, Lee & Pate, 2007).

Diabetes mellitus, dünyada en önemli sağlık problemlerinden birisidir. İnsülinin temel görevleri büyüme ve gelişmeyi sağlama, normal şeker, yağ ve protein metabolizmasının temelini oluşturmaktır (Ozan, Kaya, Yılmaz, Erdem & Ozan, 2014). Tip 2 diyabette insülin direnci önemli bir rol oynamaktadır. İnsülin direnci ise eksojen veya endojen olarak insüline karşı bozulmuş biyolojik tepki şeklinde tanımlanmaktadır (Grundy, Cleeman vd., 2005). Diyabet hastalığında gözlemlenen kardiyovasküler istenmeyen durumların oluşumunda insülin direncinin büyük görev aldığı belirtilmektedir (International Diabetes Federation, 2005). Bu sebeple, tip 2 diyabet hastalığında ya da kardiyovasküler rahatsızlık risklerinin yüksek görüldüğü durumları tanımlamak için insülin direncinin gösterilmesinin klinik açıdan büyük önemi vardır (Musso vd., 2004). İnsülin direncinin uzun sürmesi durumlarında ise kardiyovasküler rahatsızlıklar, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve birtakım tümörler (maligniteler) meydana gelebilir. İnsülin direncinin fiziksel inaktivite, gebelik, puberte ve yaşlılık gibi fizyolojik olaylarda, obezite, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, dislipidemi, ovaryal disfonksiyon ve esansiyel hipertansiyon gibi metabolik rahatsızlıklar ile bazı oral kontraseptifler, diüretikler ve kortikosteroid gibi ilaç kullanımlarında gözlemlenir (McFarlane, Banerji & Sowers, 2001). Tip 2 diyabet yani endojen insülin direnci, normal ya da yükselen kan glukoz seviyesiyle alakalı artmış insülin konsantrasyonudur. Bu durum insülin yapısı ile birlikte biyolojik

aktivite olarak da normal bir durumdur (Rakugi, Kamide & Ogihara, 2002). İnsülin gen mutasyonu nadirde olsa görülen bir durumdur. İnsülin gen mutasyonunda, meydana gelen insülinin bio-aktivitesi bozulmuş durumdadır, fakat immüno aktivitesi normal seyrindedir (Şenışık, 2015). Tip 1 diyabet yani eksojen insülin direnci, bu rahatsızlığı yaşayan hastalardaki hiperglisemi seviyesini düzenlemek amacıyla yüksek dozda insüline ihtiyaç duyulduğu durumdur şeklinde ifade edilebilir (Erbaş, 2015). Obezite ile mücadelede beslenme ile birlikte egzersiz büyük bir koruyucu etkiye sahiptir. Bu nedenle bireyler egzersize yönelmekte ve bazen bu konuda yetkisi olmayan bireylerin beslenme ve egzersiz tavsiyelerini uygulamaktadırlar (Jones, McDonald & Borum, 2010). Düzenli egzersiz yapan bireylerde ve sporcularda bilinçsizce kullanılan beslenmeye yönelik destek ürünler bazı sorunlara yol açmakta ve bu sorunların daha da hızlı büyümesine sebep olmakla birlikte, kalp krizi, yağ metabolizması bozuklukları, ateroskleroz ve daha birçok sağlık sorununu ortaya çıkarmaktadır (Alpözgen & Özdiñler, 2016). Son zamanlarda üretilen gıda ürünleri ile insan sağlığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların sayısı oldukça artmış ve tarım ürünleri, ilaç endüstrisi, su ile gıda ürünleri daha çok incelenme altına alınmaktadır. Öncelikli olarak da üretilen besin öğelerinin yararlı veya zararlı yönleri incelenerek, dengeli ve düzenli beslenme alışkanlıklarıyla beraber karşılaşılan problemlerin çözüme ulaşması, hastalıkların engellenmesi ve tedavi edilebilmesi, son olarak da sportif performansın ve başarının artırılması amaç edinilmektedir (Vacha vd., 1989; Jones, McDonald & Borum, 2010). Batı ülkesi diyet türlerinden non-vejeterian diyeti, düzenli ve dengeli bir şekilde uygulandığında, günlük ortalama L-Karnitin miktarı 100 ile 300 mg. arasındadır. Avrupa'da 1970 ve 1980 yıllarında bu L-Karnitin değeri seviyesinin %20 oranında az olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebi olarak da tüketilen et ürünlerinin az olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Feller & Rudman, 1988). Et ürünlerinde yüksek oranda bulunan l-karnitin, 3-hidroksi/4-N-trimetil aminobutirik asitten meydana gelmektedir. Vücuda alınan besinlerin enerjiye dönüştürülmesinde büyük görevi olan, suda çözünebilir, ısıyla kolayca hasara uğramayan (200°C), beyaz renkli ve polar bir yapıya sahip bir maddedir (Vacha vd., 1989; Jones, McDonald & Borum, 2010). L-Karnitin vücuttaki görevi bakımından vitaminlerle benzer görülse de vücudumuzda az seviyede üretilebildiğinden dolayı vitaminler sınıfında bulunmamaktadır (Shigenaga, Hagen & Ames, 1994). Vücutta esansiyel bir element olan l-karnitin, vücuttaki önemli görevlerinden biri de yağ

asitlerinin enerjiye dönüştürülmesidir (Anonymous, 2003). Amino asit türevinden biri olan L-Karnitinin, günümüzde önemi oldukça artmıştır çünkü insan ve evcil hayvanların verimlilik seviyelerini arttırmasında kullanılan besin katkı maddesi şeklinde ve fiziksel durumu arttırmada ergojenik özelliği olan bir madde olduğu düşünülmektedir. Bu nedenden fiziksel performans ve enerji metabolizmasına l-karnitinin olumlu etkilerinin olduğu bilinmekte ve bu konu ile ilgili deneysel araştırmaların sayılarında sürekli artış olduğu görülmektedir. Bu araştırmalar sonucunda l-karnitin ile ilgili önemli bilgilere sahip olunmasına karşın, l-karnitin ilavesinin metabolik etkilerini kapsayan ve açıklığa ulaşılamamış birtakım etkileri mevcuttur (Jones, McDonald & Borum, 2010). Ergojenik özelliği olan ve doping kabul edilmeyen, insanların ve hayvanların metabolizmasında tespit edilmiş bir zararlı yan etkisi bulunmayan l-karnitin, metabolizmada metil verici ve aynı zamanda uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye aktarılmasında bir kofaktör şeklinde işlevi olması sebebiyle, yağ asitlerinin mitokondriye aktarılmasının artması ve mitokondride yağların oksidasyona uğrayarak enerji olarak daha çok kullanılabilmektedir (Bremer, 1983). Sporcularda bu sebepten dolayı yaygın olarak l-karnitini performansı üst seviyeye çıkarıcı ve başarıyı destekleyici bir destek maddesi şeklinde kullanmaktadırlar. (Javierre & Lizarrago, 1997; Graham & Hatton, 1999; Ronsen, Sundgot-Borgen & Maehlum, 1999). L-Karnitin aynı sebepten dolayı farklı bilim alanlarında da araştırma konusu haline gelmiştir ve bu araştırma sonuçlarından elde edilen bilgiler; l-karnitinin metabolizmadaki üstlendiği görevin önemini ve en önemlisi de yağ asitlerinin enerjiye dönüşmesindeki görevini belirtmektedir. Metabolizmada yağ asitlerinin etkin olarak kullanılmasına destek olan l-karnitin, memelilerde sağlıklı ve dengeli beslenmeyi sağlamaktadır (Ronsen, Sundgot-Borgen & Maehlum, 1999). Canlı metabolizmasında l-karnitin iki şekilde yani, serbest l-karnitin ve serbest olmayan D-karnitinler şeklinde yer alır. L-Karnitin enerji metabolizmasında zorunlu kuarternler bir amonyum bileşiğidir. L-Karnitinin vücuttaki görevlerinden biri olan yağ asitlerinin enerjiye dönüştürülmesi görevinin, tip 2 diyabet ile insülin direnci üzerine de vücutta olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Fakat l-karnitinin bu önemli görevinin tip 2 diyabette ve buna bağlı olarak insülin direnci üzerine etkileri konusunda kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır. Yapmış olduğumuz çalışma da bu bakımdan önemlidir (Taşbozan ve Gökçe, 2007).

Yapmış olduğumuz çalışmadaki kullanılan sıçanlarda diyabet oluşturabilmek için uygulamış olduğumuz yöntem streptozosin ajanı (STZ) yöntemidir. Streptozosin deneysel olarak diyabet hastalığını oluşturmada en yoğun kullanılan ajanlardan bir tanesidir. Bu ajanın en büyük özelliği intraperitoneal, subkutan, intravenöz (i.v.) parenteral şeklinde uygulanması ile diyabet oluşturma özelliğine sahiptir. Bu ajan pankreasta beta hücrelerini hasara uğratarak, hipo-insülinemik ve hiper-glisemik bir durum ortaya çıkartırlar (Erbaş, 2015; Szkudelski, 2001). Sıçanlar üzerinde diyabet oluşturabilmek için uygulanan en uygun STZ miktarı intraperitoneal (i.p.) 60-80 mg/kg'dır (Patel vd., 2006). Sıçana bu doz 1.gününde verilir ve ikinci gününden sonra kuyruk veninden kan glukoz seviyesi ölçülür. Ölçülen miktarın 200-300 mg/dl'den yüksek olması sıçanın tip 2 diyabetli olduğunu gösterir. Yaklaşık 8-10 haftalık olduklarında sıçanda şeker hastalığı belirgin bir şekilde ortaya çıkar (Pascoe & Storlien, 1990). 40 mg/kg altında uygulanan doz yetersiz kalmaktadır. STZ'nin uygulamasında pH4.5, 0.1 mollük sitrat tampon kullanılır. STZ bu sitrat tamponun içinde çözülerek kullanılır (Katsumata K, Katsumata & Katsumata Jr, 1992).

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamız düzenli egzersizin ve L-Karnitin uygulamasının tip'2 diyabete bağlı insülin direnci üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

1.2. Problem Cümlesi

Bu çalışmanın problemi; “Düzenli egzersizin, Düzenli egzersiz ile birlikte kullanılan L-Karnitin'in ve sadece L-Karnitin'in tip'2 diyabete bağlı insülin direnci problemi yaşayan genç obez ratlar üzerine etkisi var mıdır? Sorusu oluşturmaktadır.

1.2.1. Alt problemler. Bu çalışmada aşağıdaki alt problemlere cevap aranmıştır.

1-Düzenli egzersizin genç obez ratların kiloları üzerine etkisi var mıdır?

2-Düzenli egzersizin genç obez ratların tip 2 diyabet hastalığı üzerine etkisi var mıdır?

3-Düzenli egzersizin genç obez ratların tip 2 diyabete bağlı insülin direnci üzerine etkisi var mıdır?

4-L-Karnitinin genç obez ratların kiloları üzerine etkisi var mıdır?

5-L-Karnitinin genç obez ratların tip 2 diyabet hastalığı üzerine etkisi var mıdır?

6-L-Karnitinin genç obez ratların tip 2 diyabete bağlı insülin dirençleri üzerine etkisi var mıdır?

7-Düzenli egzersiz ile birlikte kullanılan L-Karnitinin genç obez ratların kiloları üzerine etkisi var mıdır?

8-Düzenli egzersiz ile birlikte kullanılan L-Karnitinin genç obez ratların tip 2 diyabet hastalığı üzerine etkisi var mıdır?

9-Düzenli egzersiz ile birlikte kullanılan L-Karnitinin genç obez ratların tip 2 diyabete bağlı insülin dirençleri üzerine etkisi var mıdır?

1.3. Araştırmanın Amacı

Bu tezin amacı düzenli egzersizin ve l-karnitin'in tip'2 diyabete bağlı insülin direnci problemi yaşayan genç obez ratlar üzerine etkilerinin araştırılmasıdır. Bu kapsamda;

-Düzenli egzersizin genç obez ratların kiloları üzerine etkisi,

-Düzenli egzersizin genç obez ratların tip 2 diyabet hastalığı üzerine etkisi,

-Düzenli egzersizin genç obez ratların tip 2 diyabete bağlı insülin direnci üzerine etkisi,

-L-Karnitinin genç obez ratların kiloları üzerine etkisi,

-L-Karnitinin genç obez ratların tip 2 diyabet hastalığı üzerine etkisi,

-L-Karnitinin genç obez ratların tip 2 diyabete bağlı insülin dirençleri üzerine etkisi,

-Düzenli egzersizle kullanılan l-karnitinin genç obez ratların kiloları üzerine etkisi,

-Düzenli egzersizle kullanılan l-karnitinin genç obez ratların tip 2 diyabet hastalığı üzerine etkisi,

-Düzenli egzersizle kullanılan l-karnitinin genç obez ratların tip 2 diyabete bağlı insülin dirençleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

1.4. Araştırmanın Önemi

Literatür özetinde ayrıntılı şekilde belirtildiği üzere sporun sağlık üzerine etkileri çeşitli araştırma grupları tarafından üzerinde çalışılan bir konudur. Ancak bu çalışma deney hayvanları modelinde gerçekleştirilecek olup düzenli egzersizin ve l-karnitin'in tip 2 diyabet hastalığına bağlı insülin direnci yaşayan genç obez ratlardaki etkileri incelenmiştir.

Obezitenin özellikle tip 2 diyabet üzerine ve buna bağlı olarak da ortaya çıkan insülin direnci problemi üzerine literatürde çalışmalar mevcuttur. Obezite ve şeker hastalığının obeziteye bağlı çeşidi olan tip 2 diyabet ile mücadelede egzersiz önerilmektedir (Nieman vd., 1999). Bu çalışmada egzersiz yapan, l-karnitin kullanan ve egzersizle birlikte l-karnitin kullanan genç obez ratlarda kilo kayıpları, tip 2 diyabet hastalığı ve onun yarattığı insülin direnci değişimleri incelenmiş ve önemli sonuçların elde edildiği öncü bir çalışma olmuştur. Ayrıca obez bireylerin yağ yakımını arttırmak ve kilo vermelerini kolaylaştırmak için kullanılan l-karnitin egzersiz yapan genç obezlerde tip 2 diyabet ve insülin direncinin nasıl etkileneceği konusunda fikir verebilmesi bakımından önemli bilgiler elde edildiği düşünülmektedir.

1.5. Sınırlılıklar

Bu araştırma,

1. Çalışma her bir deney grubunda altı rat olmak üzere toplamda 24 rat ile sınırlandırılmıştır.
2. Çalışmada uygulanan egzersiz haftada 3 gün 30 dakika şeklinde, toplamda 12 hafta ile sınırlandırılmıştır.

BÖLÜM II

KURAMSAL ÇERÇEVE VE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR

2.1. Kuramsal Çerçeve

Bu bölümde araştırmanın konusu ile ilgili literatür bilgisi taranarak araştırmanın kuramsal çerçevesi oluşturulmuştur.

2.1.1. Düzenli egzersiz. Egzersiz, metabolizma üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir ve egzersizin vücutta sebep olduğu değişikliklere karşın vücudun adaptasyonu, kasların kasılması ve hayati dokuların fizyolojik işlevlerini gerçekleştirebilmek için gerekli enerjiyi sağlayabilmesi açısından önemli bir göreve sahiptir. Egzersizin yoğunluğuna ve süresine göre, ihtiyaç duyulan enerjiyi kullanılabilir hale getirmek için farklı mekanizmalara başvurulur ve homeostatik kontrol altında hızlı ve koordineli değişikliklerle bazı hormonların salgılanmasına da sebep olur. Kısa süreli egzersizlerin sebep olduğu akut değişikliklerin yanı sıra, düzenli egzersiz de kronik adaptasyonları tetikleyebilir, egzersiz kapasitesi artırılabilir ve enerji metabolizmasını etkileyebilir. Egzersizin akut metabolik etkileri çoğunlukla insülinin bağımsız etkilerden kaynaklansa da düzenli egzersiz kas insülin duyarlılığını artırabilir ve metabolik bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde önemli bir görev alabilir (Moggetti, Bacchi, Brangani, Donà & Negri, 2016; Karstoft & Pedersen, 2016). Ayrıca egzersiz, metabolik aktiviteleri ve enerji dengesini düzenleyen günlük enerji tüketimini artırarak kan lipid profilini, açlık kan şekerini ve insülin duyarlılığını iyileştirir (Karami, Dehnou, Nazari & Gahreman, 2021).

Egzersizde glikojen tükenme hızı, egzersizin yoğunluğuyla doğru orantılıdır. Yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında glikojenoliz hızlıdır. Glikojen parçalanma süreci de epinefrin seviyeleriyle düzenlenir. Yüksek yoğunluklu egzersiz plazma epinefrin seviyelerini yükseltir ve bu da glikojen yıkımını artırır (Codella, Terruzzi & Luzi, 2017).

Düzenli egzersiz diyabet hastalarında da hastalığın önlenmesi, hastalığın seyri ve tedavisi için büyük öneme sahiptir. Diyabet hastalarında egzersiz, insüline olan gereksinimi azaltmak, kas fibrillerinin ihtiyacı olan glikozun taşınmasını arttırmak, egzersiz esnasında plazma kan glukozunu düşürmek ve kasların içine glikoz alımını yükseltmek amacıyla yapılmasını gerektiği söylenebilir (Şenocak, 2019). Diyabet hastalarında uygulanan egzersizin faydaları ise, kan glikoz miktarını azaltmak ve kontrol oluşturmak, periferdeki insülin hassasiyetini arttırmak, kan lipid profilini dengelemek, yüksek tansiyonu azaltmak, vücut kompozisyonuna pozitif etki sağlamak, eklem hareket açıklığını korumak ve deformiteleri önlemek, kasın gücünü ve performansını artırmak, duyu sistemini güçlendirmek, doku ve sistemleri korumak, hormonal denge sağlamak, kandaki glukozun hücrese düzeyde toksik etkisini azaltmak, kognitif fonksiyonu iyileştirmek, özgüveni artırmak ve yaşam kalitesini yükseltmek şeklinde söylenebilir (Polat, 2016).

Diyabet hastalarının uygulaması gereken düzenli egzersizin tipi, egzersiz tipine göre egzersiz şiddeti, egzersiz yoğunluğu ve son olarak da egzersiz süresi doğru programlanmalıdır. Bu egzersiz parametreleri kişinin kendi şahsına özgü ve kişinin fiziksel ve fizyolojik parametrelerine uygun biçimde planlanıp programlanmalıdır. Egzersiz planlanırken geniş kas gruplarına ve özellikle aerobik kapasitenin kullanıldığı egzersiz programları hazırlanmalıdır. Aerobik kapasitenin ağırlıklı kullanıldığı egzersizlerden de tempolu yürüme ve yüzme genellikle tercih edilmektedir. Ayrıca diyabet hastalarının karşılaştıkları deformite ve eklem limitasyonlarını önlemek amacıyla ek olarak germe egzersizleri verilmelidir (Richardson, Sandman & Vela, 2001). Birçok germe egzersizlerine karşın diyabet hastalarına genelde aktif germe egzersizleri yaptırılmalıdır. Bunun sebebi ise herhangi bir yardım gereksizsin agonist kas kontraksiyonu ile açığa çıkan kuvvet sonucunda istenilen pozisyona eklemi ulaştırır ve bu noktada sabit kalmasını sağlar. Bunun sonucunda da agonist kasın gerginliği antagonist kasta resiprokal inhibisyona neden olur. Aktif germe egzersizleri sonucunda agonist kas torkunda ve esnekliğinde artış olmaktadır (Çelebi ve Zergeroğlu, 2017).

Konu ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, diyabet hastası olan kişilerde büyük ve küçük olmak üzere tüm kas gruplarında kas liflerinin hacim bakımından küçüldüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle diyabet hastası kişiler için hazırlanan egzersiz

programlarında kesinlikle kuvvetlendirme egzersizlerinin (Yang vd., 2014) de yer alması gerekmektedir. Nedeni ise diyabet hastası kişilerde alt ekstremite kuvvet eksikliği ile diyabetin sebep olduğu komplikasyonları, hastalığın seyrinde görülme ihtimalini düşürmesindendir (Şenocak, 2019).

Diyabet hastalarının fiziksel ve fizyolojik parametreleri dikkate alındığında kişilerin akciğer solunum kapasiteleri ve kas yapılarının da etkilendiği göz önünde bulundurulmalıdır. Nedeni ise aerobik egzersiz sırasında kişinin kardiyovasküler sisteme (Carbone, Del Buono, Ozemek & Lavie, 2019) binen yüke, kişinin solunum sisteminin de destek olması ve kişinin kas iskelet sisteminin binen bu yüke karşı dayanabilmesi gerekmektedir. Kişinin tip 2 diyabet hastası olmasına karşın hastalığın komplikasyonları görünmüyor ve herhangi bir kalp damar hastalığı da yoksa uygulanan egzersizin şiddeti kademeli biçimde yükseltilmelidir (Lawlor, Ebrahim & Smith, 2004).

Amerikan Diyabet Derneği tip 2 diyabette egzersiz için şu egzersiz yöntemlerini önermektedir.

Aerobik Egzersiz: Haftada an az 150 dakika orta ile şiddetli egzersiz

- Egzersizin yapılacağı günler arasında arka arkaya en fazla iki gün olacak şekilde haftada üç ile yedi güne yayılmalıdır.
- İnsülin etkisini en üst düzeye çıkarmak için günlük egzersiz önerilir.
- Genç ve fiziksel olarak daha zinde hastalar için yoğunluğu yüksek ve daha kısa süreli (en az 75 dakika/hafta) ya da interval antrenmanlar yeterli olabilir.

Direnç Egzersizi: Orta şiddetli kademeli direnç egzersizleri, ardışık olmayan günlerde haftada iki ile üç kez yapılması gereklidir.

- 1-3 set, 10-15 tekrardan oluşan en az 8-10 egzersiz olabilir.

Esneklik ve denge egzersizleri de yaşlı yetişkinler için haftada 2-3 gün önerilir.

Tip 2 diyabette egzersizin sağlık adına yararlarını en üst seviyeye çıkarmak için uzman kontrollü ve denetim altında uygulanan egzersiz programlarının yapılması önerilir (Kirwan, Sacks & Nieuwoudt, 2017).

2.1.2. Obezite ve tip 2 diyabet. Günümüzde obezitenin neredeyse küresel bir salgın olduğu kabul edilmektedir. Obezite, aşırı miktarda vücut yağı olarak tanımlanır. Fazla kilolu ve obez bireyler, beden kitle indeksi (BKI) olarak adlandırılan, kişinin kütle indeksini sağlayan ağırlık ve boy ölçüleriyle tanımlanır. BMI 30 kg/m²'den yüksek olan kişiler obez olarak adlandırılır (WHO, 2000).

Obezitenin başta tip 2 diyabet olmak üzere bir dizi bulaşıcı olmayan hastalıklar için ana risk faktörü olduğu bilindiğinden, önde gelen ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir. Obezitenin oluşumundaki ana faktörler, yüksek kalorili veya yüksek yağlı yiyeceklerin tüketimi, yetersiz fiziksel aktivite ve iyi gelişmiş bir yerleşik yaşam tarzına geçiştir. Obezite yaygınlığı 1980'den bu yana dünya çapında neredeyse iki katına çıkmıştır. 2014'te 18 yaş ve üzerindeki yetişkinlerin %39'undan fazlası aşırı kilolu ve %13'ü obezdir. Ayrıca, Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre beş yaşın altındaki en az 41 milyon çocuk aşırı kilolu veya obezdir (Leitner vd., 2017). Obezitenin kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı veya belirli kanser türleri gibi bir dizi bulaşıcı olmayan hastalık için ana risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bunun yanında çeşitli psikolojik problemlere veya çeşitli fiziksel engellere de neden olur. WHO ile uyumlu olarak, aşırı kilo ve obezite diyabet vakalarının %44'ünü, iskemik kalp hastalığı hastalarının %23'ünü ve belirli kanserlerin yaklaşık %7-41'ini oluşturmaktadır. Bu hastalıklardan tip 2 diyabet en güçlü şekilde obezite ile ilişkilidir ve obeziteye bağlı diyabet yaygınlığının 2025 yılına kadar ikiye katlanarak 300 milyona ulaşması beklenmektedir (Fried vd., 2013).

Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Obez bireylerde yağ dokusu, artan miktarlarda esterleşmemiş yağ asitleri, gliserol, hormonlar, proinflatuar sitokinler ve insülin direncinin gelişiminde rol oynayan diğer faktörleri serbest bırakır. İnsülin direncine pankreas adacık beta hücrelerinin (insülin salgılayan hücreler) işlev bozukluğu eşlik ettiğinde, kan şekeri düzeylerinin kontrol edilememesi ortaya çıkar. Beta hücre fonksiyonundaki anormallikler bu nedenle tip 2 diyabet riskini ve gelişimini tanımlamada kritik öneme sahiptir (Kahn, Hull & Utzschneider, 2006). Çocuklukta şiddetli obezitenin, gençlik ve erken erişkinlik döneminde tip 2 diyabet riskini artırdığı tespit edilmiştir (Malone & Hansen, 2019). Obezite sadece tip 2 diyabet geliştirme riskini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda sağlık risklerini de arttırır ve tedavi yönetimini zorlaştırır (Maggio & Pi-Sunyer, 2003).

2.1.3. Diyabet hastalığı ve tip 2 diyabet. Diabetes Mellitus (DM), birçok genetik ve çevresel faktör tarafından tetiklenen çok faktörlü kronik bir sağlık durumudur (Sun, Yu & Hu, 2014; Scheen, 2020; Magliano vd., 2020; Ali, 2013; Adeghate, Schattner, & Dunn, 2006). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Küresel diyabet raporu, diyabetle yaşayan yetişkin sayısının 1980'den bu yana 422 milyon yetişkine yani neredeyse dört katına çıktığını ve 2045'te 693 milyona çıkmasının beklendiğini göstermektedir (Cho vd., 2018). Diyabet hastalığı, gliseminin kontrolünde rol oynayan pankreas hormonu olan insülinin konsantrasyonu ve aktivitesindeki eksikliğe bağlı olarak yüksek kan şekeri seviyeleri şeklinde tanımlanır. Günümüzde diyabetin tamamen tedavisi yoktur, ancak tedavi edilebilir ve kontrol edilebilir. Kan şekeri seviyesini normale olabildiğince yakın tutmak ve diyabetle ilişkili sağlık sorunlarının gelişimini geciktirmek veya muhtemelen önlemek için farmakolojik tedavi veya insülin gerekebilir. Bununla birlikte, sağlıklı beslenme ve fiziksel egzersiz de hastalık yönetimine yardımcı olabilir (Artasensi, Pedretti, Vistoli & Fumagalli, 2020). Doğru tedaviyi belirlemek için, ilgili diyabet tipini belirlemek önemli bir rol oynar ve 2018'de Amerikan Diyabet Derneği (ADA) şu dört sınıflandırmayı önermiştir;

- Tip 1 diabetes mellitus (T1DM): Otoimmün β hücre yıkımı nedeniyle, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açar.
- Tip 2 diabetes mellitus (T2DM): Sıklıkla insülin direncinin arka planında β hücresi insülin sekresyonunun progresif kaybı sebep olur.
- Gestasyonel diabetes mellitus (GDM): Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde (9 aylık gebelik süresinin her 3 aylık dönemi) teşhis edilen ve gebelikten önce açıkça aşıkâr olmayan diyabettir.
- Diğer nedenlere bağlı özel diyabet türleri yani monojenik diyabet sendromları (yeni doğan diyabeti ve gençlerde olgunluk başlangıçlı diyabet), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz, pankreatit) ve ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrası) türleridir (Amerikan Diyabet Derneği, 2018).

Yukarıdaki diyabet hastalığı türlerinden olan Tip 2 diyabetik (Saisho, 2014) kişilerde hastalığın semptomları o kadar hafif olabilir ki bazen fark edilemeyebilir. Bu yüzden, hastalık senelerce teşhis edilmeden kalabilir ve hastalığa sahip kişilerin doğru bir şekilde tespit edilebilmesini oldukça zorlaştırabilir. Hastalığın semptomları arasında

ise, sık idrara çıkma, aşırı susama ve açlık, yorgunluk, bulanık görme, yavaş iyileşen yaralar ve ellerde/ayaklarda karıncalanma, ağrı veya uyuşma bulunmaktadır. Semptomlar mevcut olduğunda, kan şekeri 200 mg/dl'ye eşit veya daha yüksek olduğunda kişiye diyabet teşhisi konulur. Diyabet hastalığı uzun süre asemptomatik olabileceğinden dolayı tip 2 diyabet genellikle retinopati, nefropati, nöropati, felç, konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, miyokardiyal enfarktüs ve periferik vasküler gibi hastalıklara eşlik edebilir veya bu hastalıkları tetikleyebilir. Diyabet hastası kişilerdeki tüm bu komplikasyonlar, diyabetik hastalarda ortalama yaşam süresini on yıl azaltmaktadır (Artasensi, Pedretti, Vistoli & Fumagalli, 2020).

Tip 2 diyabet hastalığında genetik etkiler (Ali, 2013), çevresel etkiler (Sharma, & Tripathi, 2019), yaş, obezite (Apovian, 2016), kötü fiziksel uygunluk (Wu, Ding, Tanaka & Zhang, 2014), hipertansiyon ve yüksek trigliserit seviyeleri, sigara içmek, gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu gibi birçok risk faktörü ile ilişkilidir (Adegate, Schattner, & Dunn, 2006).

2.1.4. İnsülin direnci. İnsülin direnci klinik olarak, bilinen bir miktardaki eksojen veya endojen insülinin, normal bir popülasyonda olduğu kadar bir kişide glikoz alımını ve kullanımını artıramaması olarak tanımlanır (Lebovitz, 2001).

İnsülin direnci, kas hücrelerinin glukoz ve trigliseridleri alma ve saklama yeteneğini bozar, bu da kanda yüksek seviyelerde glikoz ve trigliserid dolaşımı ile sonuçlanır. İnsülin direnci, yaşlılarda yaygın olarak bulunur, ancak aşırı kilolu ve hareketsiz olan orta yaşlı kişiler de dâhil olmak üzere her yaşta giderek yaygınlaşmıştır (Sampath vd., 2019).

İnsülin direncinin hücresel mekanizmasını incelersek de şöyle özetleyebiliriz; İnsülinin glikoz metabolizması üzerindeki uyarıcı etkisini başlattığı hücresel olaylar, hormonun kas hücresi yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanmasıyla başlar. İnsülinin bağlanması, insülin reseptörünü aktive eder ve aktive edilmiş insülin reseptörü, sonunda hücre içi glikoz metabolizmasının uyarılmasıyla sonuçlanan bir fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonları silsilesini aktive eden ikinci haberciler üretir. Glikoz metabolizmasındaki ilk adım, glikoz taşıma sisteminin aktivasyonunu içerir ve kas hücrelerine glikoz akışına yol açar. Hücreye giren serbest glikoz, daha sonra insülinin kontrolü altındaki bir dizi enzimatik adımla metabolize edilir.

Bunlardan en önemlileri, glikoz fosforilasyon (heksokinaz II ile katalize edilir), glikojen sentaz (glikojen sentezini kontrol eder), fosfofruktokinaz ve piruvat dehidrojenazdır (glikoliz ve glikoz oksidasyonunu sırasıyla düzenleyen) (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010).

İskelet kası, zayıf, sağlıklı ve normal glikoz toleranslı kişilerde sindirilen glikozun atılması için en önemli bölgedir. Bir yemekten sonra, alınan glikozun yaklaşık üçte biri karaciğer tarafından, geri kalanı da insüline bağımlı bir mekanizma yoluyla başta iskelet kası olmak üzere periferik dokular tarafından alınır. Postprandiyal hiperglisemi, pankreastan insülin salgılanmasını uyarır ve plazma insülin konsantrasyonundaki artış, iskelet kasında glikoz alımını uyararak, alınan glikozun atılmasına yol açar (DeFronzo, 1997).

İnsülin direnci kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet gelişimi için güçlü risk faktörleridir (Ighbariya & Weiss, 2017). İnsülin direnci, insülinin glikoz atılımını uyaramaması olarak tanımlanabilir ve insüline dirençli bir kişi bu sorunun üstesinden gelmek için yeterli insülin salgılayamadığında kişide tip 2 diyabet gelişir (Brown & Walker, 2016).

2.1.5. L-karnitin. L-Karnitin fizyolojide önemli bir rol oynayan lisin aminoasidinin bir türevi olan ve az bir suda çözünebilen bir moleküldür. 1905'te ilk olarak, iki Rus bilim adamı tarafından sığır kasından izole edilmiştir ve Latince'de et anlamında kullanılan 'carnis' ifadesinden esinlenerek l-karnitin ismini almıştır. Memeliler metabolizmasında sindirilen l-karnitin, enerji üretiminde, mitokondri membranında uzun zincirli yağ asitlerinin taşınmasında, organik asitlerin detoksifikasyonunda görev alır ve aktif taşıma ile pasif difüzyon yoluyla ince bağırsaktan emilir. İnce bağırsakta emilmeyen l-karnitin genellikle kalın bağırsakta bakteriler tarafından parçalanır (Özdemir & Aydın 2013). L-Karnitin ayrıca l-lizinin metilasyonu yoluyla karaciğer ile böbreklerde sentezlenir ve kimyasal formülü de β -hidroksi- γ -trimetilaminobutirat'tır (Seline & Johein, 2007). L-Karnitinin yapısında bulunan karbon zincirleri ile nitrojeni l-lisinden, metil grupları da metioninden gelmektedir ve kişilerde serbest ve esterleşmiş biçimde yer alır. L-Karnitin dokuda sadece l formu biçiminde sentezlenir ve sadece l formu metabolik şekilde aktiftir. Asetil-l-karnitin ve propionil-l-karnitin ise l-karnitin diğer kimyasal formlarıdır.

Hamilelik, bebeklik gibi özel durumlardaki beslenmelerde l-karnitin, dışarıdan zorunlu şekilde ve küçük miktarda alınmasına gerek duyulan bir besin ögesidir. Fakat bir vejeteryan diyeti kişide, l-karnitin eksikliğine sebep olabilir çünkü kırmızı et en zengin lizin kaynağıdır. L-Karnitin vücutta karaciğer, iskelet kası, kalp, beyin ve testiste depolanır (Kurt & El, 2011; Agarwal, Sengupta & Durairajanayagam, 2018).

L-Karnitin alımı, dayanıklılığı arttırmanın, yağ yakmanın ve egzersiz sonrası toparlanmayı kısaltmanın en etkili yollarından biri olarak kabul edilmektedir. Periferik dokularda, orta ve uzun zincirli yağ asitlerini mitokondriye taşıyarak β -oksidasyona yardımcı olur. Membran fosfolipidlerinin asetilasyonuna ve amfifilik etkilere katılması yoluyla hücre membranı stabilitesinin sürdürülmesinde de önemlidir. L-Karnitin ayrıca serbest radikallerin zararlı etkilerinin neden olduğu DNA hasarını da önler. Aynı zamanda, düşük bir asetil CoA/CoA konsantrasyon oranının stabilizatörü olarak ve karbonhidrat ile lipid metabolik yollarında enerji sağlamak için bir asetil deposu olarak işlev görür (Mingorance, Rodriguez-Rodriguez, Justo, Herrera & de Sotomayor, 2011; Abdelrazik, Sharma, Mahfouz & Agarwal, 2009; Infante vd., 2002). Bunlara ek olarak l-karnitinin antioksidan özelliği de bulunmaktadır. Açıl grubu propiyonik asit ve toksik bileşenler vücutta birikerek kalpte ve iskeletin kas dokularında insülin direncine veya kalp yetmezliği hastalığına neden olabilirler. Bu olumsuz durumların önlenmesinde l-karnitinin önemli bir rolü bulunmaktadır. Buna bağlı olarak l-karnitin eksikliği görülen kişilerin kalp/damar hastalıkları ile şeker hastalığına yakalanma riskleri oldukça yüksektir (Atabilen ve Yıldiran, 2017).

Şeker hastalığı görülen kişilerde diyabetik nöropati rahatsızlığı, yüksek kan glikozu seviyeleri kişinin vücudundaki sinir hücrelerine, ağırlıklı olarak da kollar-bacaklar ve ayaklara zarar vererek, ağrı ve uyuşukluğa sebep olduğu zaman görülür. Konu ile ilgili çalışmalarda asetil l-karnitin bu ağrıları azalttığı (Li vd., 2015) ve etkilenen sinir hücrelerinde his kaybını azaltarak sinirlerde hisleri arttırmada yardımcı olacağı ön görülmektedir. Çalışmalarda l-karnitin kullanımının, sinir yenilenmesinin artışına yardımcı olabileceği tespit edilmiştir. Bu konu ile ilgili diğer bir çalışmada ise diyabetli ratlar üzerinde bir çalışma yapılmış ve l-karnitin, ratların karaciğerlerinde koruyucu bir rol üstlendiği ve diyabetin seviyesinin de kontrol altında tutulmasına yardımcı olduğu görülmüştür (Türkay, 2020). L-karnitin ve asetil-l-karnitin, hem

sağlıklı kişilerde hem de tip 2 diyabetli hastalarda insülin aracılı glikoz atılımını iyileştirmede etkili olabileceği bildirilmiştir (Mingrone, 2004).

Yapılan çalışmalarda tip 1 ile tip 2 diyabet görülen hastalarda serum l-karnitin seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir (Poorabbas vd., 2007). STZ yöntemi ile diyabet oluşturulmuş ratlarda l-karnitin uygulamasının anti-oksidatif bir etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Uysal, Yalaz, Açıköz, Gonenc & Kayatekin, 2005).

2.1.6. Streptozosin ajanı (STZ) yöntemi. Streptozosin, suda, alkolde ve ketonda çözünebilen hidrofilik bir bileşiktir (Bleasel & Yong, 1982). Streptozosin, pankreatik hücre yıkımına neden olabilen bir antibiyotiktir, bu nedenle deneysel olarak insüline bağımlı diabetes mellitus'u tetikleyebilen bir ajan olarak yaygın olarak kullanılır, aynı zamanda tip 1 diabetes mellitus (T1DM) olarak da bilinir (Wu & Huan, 2008).

Streptozosin (STZ) ilk olarak bir toprak mikro organizması olan *Streptomyces acromogenes*'ten izole edildi ve geniş spektrumlu antibiyotik aktivitesi göstermiştir (Reusser, 1971). 1959'daki keşfinden günümüze STZ, deney hayvanlarında ve klinik öncesi çalışmalarda diyabetin oluşturulması için yaygın olarak kullanılmaktadır (Goud, Dwarakanath, & Chikka Swamy, 2015). Diyabeti oluşturmak için kullanılan mevcut çeşitli kimyasallar arasında, hayvanlarda insan diyabetini modellemek için STZ en çok tercih edilen yöntemdir. STZ'ye bağlı diyabette gözlenen yapısal, fonksiyonel ve biyokimyasal değişiklikler insanda genellikle şeker hastalığı olanlara benzer. Bu nedenle STZ'nin neden olduğu diyabet, deney hayvanlarında diyabet patogenezi ve ilişkili komplikasyonları incelemek için klinik olarak ilgili bir modeli temsil etmektedir (Eleazu, C.O., Eleazu, Chukwuma, & Essien, 2013). STZ'nin hem insüline bağımlı hem de insüline bağımlı olmayan şeker hastalığına neden olduğu bildirilmiştir (Akbarzadeh vd., 2007).

Araştırmacılar, STZ tarafından diyabet oluşturulması için fareleri, sıçanları, maymunları, kobayları, hamsterleri, köpekleri ve kedileri başarıyla kullanmışlardır. STZ uygulamasından sonra hayvanlarda gözlenen klinik özellikler ve patolojik değişiklikler, insan diyabeti ile benzerlik göstermektedir (Kumar, Singh, Vasudeva & Sharma, 2012).

31 Ağustos 2015 itibarıyla PubMed, sadece STZ ile ilgili yapılmış 24.436 çalışma listesi ile STZ ve diyabetle ilgili yapılmış 22.018 çalışma listesi göstermiştir. Bu durum gösteriyor ki, hayvanlarda deneysel diyabetin oluşturulması için STZ'nin yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Sıçanlarda STZ ile oluşturulan diyabet, birçok araştırmacı tarafından kullanılan diyabet araştırmaları için değerli bir araçtır (Kumar, Singh, Vasudeva & Sharma, 2012). Bununla birlikte, STZ-diyabet çok faktörlüdür yani, STZ'nin stabilitesi, uygulanan hayvan türleri, cinsiyeti, yaşı, uygulama yolu ve dozajı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Koulmanda vd., 2003).

STZ'nin intraperitoneal veya intravenöz uygulamasının uygulanan dozaja göre diyabeti oluşturduğu tespit edilmiştir. Sıçanlara 60 mg/kg dozunda intraperitoneal veya intravenöz şeklinde uygulanan tek bir STZ enjeksiyonu, 2-4 gün içinde sıçanlarda klinik diyabet belirtilerinin geliştiğini göstermiştir (Elias vd., 1994).

Küçük boyutu, kullanım kolaylığı ve maliyet etkinliği nedeniyle fareler, STZ tarafından diyabetin oluşturulması için yaygın olarak kullanılmıştır. Özellikle, farelere çok sayıda düşük dozda STZ verilmesi, pankreas adacıklarına zarar verir, iltihaplanma sürecini artırır ve p hücreleri aktivitesi kaybına neden olur. İnsanlardaki tip 1 diyabete benzeyen insülin eksikliği ve hiperglisemiye yol açmaktadır (Damasceno vd., 2014). STZ'nin daha düşük dozda uygulanması (sıçanlar için 35 mg/kg ve fareler için 150 mg/kg) hayvanlarda tip 2 diyabete neden olmaktadır (Kintoko vd., 2014). STZ kaynaklı diyabet, klinik olarak ilgili bir hayvan modelidir ve en yaygın olarak insan hastalığını incelemek için kullanılır. Çeşitli hayvan türlerinde diyabet oluşturmak basit olmakla birlikte, değişkenlik, yüksek maliyet ve ölüm oranları gibi faktörler işi biraz zorlaştırmaktadır. Sayısız faktör STZ'nin aktivitesini ve diyabet oluşturulmasının kapsamını etkiler. Araştırmacılar, kendi deneyimleriyle farklı yaklaşımlar benimserler ve STZ modelini uygularken deney sırasında STZ dozajı, uygulama yolu, hayvan türleri, cinsiyeti, vücut ağırlıkları ve uygulanan diyet yönteminde, araştırmacılar arasında büyük oranda farklılıklar bulunmaktadır (Goyal vd., 2016).

2.2. İlgili Araştırmalar

Güz ve Oflaz (2010), Tip-2 diyabetli hastalarda egzersizin insülin direnci, HbA1c, ve koroner akım rezervine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 40'ı tip 2 diyabetli ve 20'si sağlıklı olmak üzere toplamda 60 kişiden iki grup oluşturmuştur. Öncelikle bu

iki grubun tamamının transtorasik ekokardiyografi ile koroner akım rezervleri ölçülmüş, daha sonra sadece tip 2 diyabetli 40 kişinin açlık kan şekeri, HbA1c, insülin proBNP, kolesterol, fruktozamin, C-Reactive Protein ve fibrinojen düzeyleri incelenmiştir. 40 diyabetli kişi daha sonra iki gruba ayrılmış ve gruplardan birine sekiz hafta, haftada en az üç defa düzenli egzersiz programı yaptırılmış ve egzersiz programına katılmadıkları günlerde de düzenli egzersize teşvik edilmişlerdir. Diğer gruba ise egzersizle ilgili herhangi bir bilgi verilmemiştir. Sekiz haftanın sonunda iki grubunda koroner akım rezervi ve biyokimyasal değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın bulgularında, uygulanan egzersizler öncesinde gruplar arası koroner akım rezervleri ortalamaları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmemişken, egzersiz yapan grubun sekiz hafta sonundaki koroner akım rezervi ortalamaları, diğer gruplara göre istatistiksel yönden anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Egzersiz yapan grubun insülin direnci, lipid profili, HbA1c ve fruktozaminin değerleri, egzersiz yapmayan gruba göre istatistiksel yönden anlamlı ölçüde iyileşmiş, koroner akım rezervi, fibrinojen ve proBNP düzeylerinde ise istatistiksel yönden anlamlı seviyede düşüş tespit edilmiştir.

Acar (2011), çalışmasında tip 2 diyabetli hastalara kombine aerobik, direnç ve esneklik egzersiz programları uygulamış ve egzersiz programlarının egzersiz kapasitesi, lipid profili değişimleri, esneklik, vücut kompozisyonu ve glisemik kontrol üzerindeki etkinliklerini incelemiştir. Çalışmasında tip 2 diyabetli iki kadın-dört erkek egzersiz grubunu ve beş kadın-beş erkekte kontrol grubunu oluşturmaktadır. Egzersiz grubuna toplam 12 hafta belirlenen egzersiz programı uygulanmıştır. Egzersiz sonrası hastalara vücut kompozisyonu testi, otur-uzan testi, lateral fleksiyon testi, astrand bisiklet ergometrisi testleri uygulanmıştır. Egzersizler sırasında hastaların kan basıncı ve kalp hızı değerleri, lipid profili, açlık-tokluk kan glukozu ile HgA1c biyokimyasal analizleri yapılmıştır. Çıkan değerler egzersiz öncesi ve sonrası olmak üzere grup içi ve egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmanın bulgularına göre 12 hafta uygulanan kombine egzersizlerin, tip 2 diyabetli hastaların egzersiz kapasitelerinin ve esnekliklerinin artmasında, vücut yağ yüzdeleri kontrolü ve kardiyovasküler rahatsızlıkların riskini azaltmada, glisemik kontrolün sağlanması ve insülin direnci etkilerinden bağımsız şekilde tip 2 diyabetli hastalar için uygun bir egzersiz programı olduğunu tespit etmiştir.

Büyükblebici ve Karagül (2012), araştırmasında streptozotosin yöntemiyle deneysel biçimde diyabet yapılan 30 erkek Wistar Albino ratlarda kromun biyokimyasal etkilerini araştırmışlar ve kromun, reseptör uyarılmasında veya insülin sekresyonunun arttırılmasında ya da başka bir sebeple glikoz regülasyon mekanizmasında rol oynayan önemli bir eser element olduğunu tespit etmişler ve diyabetik hastaların diyetlerine eklemelerini önermektedirler.

Çalışmamızda da kullanmış olduğumuz l-karnitin ve türevlerinin, tip 2 diyabetli hastalar üzerindeki metabolik etkilerinin (Vidal-Casariago vd., 2013) yanında glikoz hemeostazlarının düzenlenmesinde ve insülin direnci üzerine etkilerinin (Bene, Hadzsiev & Melegh, 2018; Ringseis, Keller & Eder, 2012) araştırıldığı birçok çalışma yer almaktadır.

Bhaktha, Nayak ve Shantaram (2014), düzenli egzersizin diyabetik deneklerin adiponektin seviyeleri üzerindeki etkisini anlamayı amaçladıkları çalışmalarında, çalışma grupları: grup 1: 46 düzenli egzersiz yapmayan diyabetik hasta ve grup 2: düzenli egzersiz yapan 40 diyabetik hastadan oluşmaktadır. Grup 2 düzenli egzersiz yapan 40 diyabetik hastaya günde bir saat düzenli egzersiz programı yaptırılmıştır. Grupların Adiponektin konsantrasyonu, ELISA kiti kullanılarak tespit edildi. Sonuç olarak, Düzenli egzersiz yapan diyabetik deneklerin adiponektin seviyelerinde düzenli egzersiz yapmayan deneklere göre daha iyi artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Diyabetik bireylerde uzun süreli egzersizin adiponektin düzeyini arttırmada ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinde azalmada çok faydalı olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Sönmez vd. (2015), oral antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 diabetes mellitus hastalarında diyet ve egzersizin hemoglobin A1c düzeylerine etkisini araştırdıkları çalışmalarına, 2012 yılında aralık ayından-2013 Şubat ayları arasında aile hekimliği polikliniğine Tip 2 diyabet teşhisi konulan ve oral antidiyabetik ilaç kullanan toplamda 217 hasta katılmıştır. Hastalar, sadece diyet yapan, sadece egzersiz yapan, hem diyet hem de egzersiz yapan ve diyet ile egzersiz yapmayan gruplar şeklinde dört grup oluşturmuşlardır. Grupların yaş, diyabet süreleri, BKİ ile hemoglobin A1c düzeyleri karşılaştırılmış ve sonuç olarak tip 2 diyabet tanısı konulan hastalar ile oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalarda diyet ve uygulanan egzersizin diyabetin

kontrolünde olumlu etkilerinin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca diyet ile birlikte egzersiz yapan hastalarda bu olumlu etkinin daha belirgin olduğunu vurgulamışlardır.

Literatür incelendiğinde tip 2 diyabetli hastaların hangi fiziksel aktivite ve egzersiz yöntemlerini uygulamaları gerektiğinin araştırıldığı (Polat, 2016; Bahadır ve Atmaca, 2012; Yetkin, 2017), egzersizin, tip 2 diyabetli hastaların glikoz metabolizmaları ile insülin dirençleri üzerine etkilerinin ve hastalığın seyrinde egzersizin akut ve kronik etkilerinin araştırıldığı (Saraç ve Soyuer, 2014; Koca ve Talu, 2015; Ergen, 2018; Amanat, Ghahri, Dianatinasab, Fararoui & Dianatinasab, 2020), egzersizin, tip 2 diyabetin önlenilmesinde ve tedavisindeki yerinin araştırıldığı (Balcı, 2015) birçok çalışma bulunmaktadır.

Biçer ve Ünsal (2018), 8 gruba ayırdıkları Sprague-Dawley cinsi erişkin erkek ratlara, streptozotosin ile diyabet oluşturulduktan sonra akut yüzme egzersizi yaptırmışlar ve çinko uygulamasının ratlardaki kas dokusunun lipid peroksidasyonu ve antioksidan kapasite üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak, diyabetik ratlara uygulanan zorlu yüzme egzersizlerinde intraperitoneal çinko sülfat uygulamasının koruyucu etkisinin olduğunu tespit etmişleridir.

Gürbüz (2018), çalışmasında 12-13 haftalık 32 adet Wistar ratlardan her grupta sekiz adet olmak üzere dört gruba ayırmıştır. Diyabetik ratlarda zeytin yaprağı ekstresinin glisemik, kolesterolemik ve antioksidan özelliklerini incelemeyi amaçlamıştır. Sonuç olarak ise zeytin yaprağı ekstresinin hiperglisemiyi önleyemediğini fakat, diyabet hastalığının sebep olduğu dislipidemi, oksidatif stres ve organ hasarı yönünden koruyucu etkilerinin olduğunu söyleyebilmektedir.

Özköslü, Sönmezer, Arıkan ve Bayraktar (2019), aerobik egzersiz, direnç egzersizi ve kontrol grubu şeklinde 3 gruba ayırdıkları 14 erkek ratlarda tip 2 diyabet oluşturmuşlardır. Aerobik egzersiz grubuna 45-60 dk. yüzme egzersizi, direnç egzersiz grubuna kuyruklarına bağlanan ağırlıklarla merdiven çıkma egzersizini 6 hafta haftada 3 gün şeklinde uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda, aerobik egzersiz grubunda glikoz, TNF-a, IL-1B ve IL-6 düzeylerinde diğer iki gruba göre istatistiksel yönden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Çalışmada ölçülen diğer parametrelerde ise 3 grup arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir. Çalışmada aerobik egzersizlerin tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü iyileştirdiği ve anti-inflamatuvar etki yarattığını düşünmektedirler.

Türkay ve Başalp (2019), düzenli egzersiz yapan, l-karnitin alarak düzenli egzersiz yapan, sadece l-karnitin alan ve kontrol grubu şeklinde dört gruba ayırdıkları 20-24 aylık yaşlı obez ratlardan, düzenli egzersiz yapan ve l-karnitin alarak düzenli egzersiz yapan gruplara 12 hafta haftada üç gün 30 dk. yüzme egzersizi uygulamışlar. Sonuç olarak da yüzme egzersizi uygulanan, yüzme egzersizi ile l-karnitin kullanan ve sadece l-karnitin kullanan üç gruptaki yaşlı obez ratların kilo verdiği tespit edilmiştir. Düzenli egzersiz ve l-karnitin kullanan grubunun ise sadece düzenli egzersiz yapan ve sadece l-karnitin kullanan gruba göre daha fazla kilo verdiğini tespit etmişlerdir.

Türkay ve Atay (2019), dört gruba ayırdıkları altı aylık genç obez ratlardan düzenli egzersiz yapan ve l-karnitin alarak düzenli egzersiz yapan gruplara 12 hafta haftada üç gün 30 dk. yüzme egzersizi uygulamışlar. Sonuç olarak, yüzme egzersizi uygulanan, yüzme egzersizi ile l-karnitin kullanan ve sadece l-karnitin kullanan 3 gruptaki genç obez ratların kilo verdiği tespit edilmiştir. Düzenli egzersizle l-karnitin kullanan grubun, sadece egzersiz yapan ve sadece l-karnitin kullanan gruba göre daha fazla kilo verdiğini tespit etmişlerdir.

Şenocak (2019), Tip-2 diyabetli hastalarda yüksek yoğunluklu intervalli aerobik egzersizler ile orta şiddette devamlı aerobik egzersizlerin, hastaların aerobik kapasite ve kognitif fonksiyonları üzerine etkisini araştırmayı amaçladığı çalışmasında, tip 2 diyabet teşhisi konulmuş 28 hasta çalışmaya katılmış ve kliniğe başvuru sıralarına göre iki gruba ayırmıştır. İki gruba da yüksek yoğunluklu intervalli aerobik egzersiz programı ve orta yoğunlukta devamlı aerobik egzersiz programı yaptırılmıştır. Bu iki program da haftada üç gün olmak üzere altı hafta yaptırılmıştır. İki program arasında geçiş yapmadan önce hastalara altı haftalık ev programı düzenlenmiştir. Sonuç olarak yüksek yoğunluklu intervalli aerobik egzersiz programı ve orta yoğunlukta devamlı aerobik egzersiz programlarının tip-2 diyabet hastalarının aerobik kapasiteleri ve kognitif fonksiyonlarını artırdığı ve nöropati şikâyetlerini azaltmakta etkili olduğu tespit edilmiştir.

BÖLÜM III

YÖNTEM

Bu bölümde araştırma modeli, çalışma grubu, veri toplama aracı, verilerin toplanması ve verilerin analizi alt bölümleri ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

3.1. Araştırmanın Modeli

Bu çalışma deney hayvanları üzerinde, laboratuvar ortamında, belirlenmiş şartlar altında ve uygulama yöntemine göre yapıldığı için deneysel araştırma modeline uygun şekilde yapılmıştır. Ortamda her denek aynı şartlar altında tutulmuş, beslenmelerine, uyku düzenlerine, yaşadıkları ortamın şartlarına, oda sıcaklıklarına kadar benzerlik görmüşlerdir. Uygulanan egzersiz de dâhil şartlar tüm denekler için aynı tutulmuştur.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu Başkanlığı, 18.03.2020 tarihli ve 631 sayılı etik kurulu onayı alındıktan sonra Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarından temin edilen 24 adet (3-6 aylık) erkek Wistar Albino rat ile gerçekleştirilmiştir.

3.3. Çalışma Grubu

Bu çalışmada deney hayvanı modeli olarak ratlar kullanılmıştır. Egzersizin ve aynı zamanda l-karnitin kullanımının tip 2 diyabet ve insülin direnci üzerine etkileri tip 2 diyabetli genç obez (3-6 aylık) erkek ratlarda incelenmiştir. Toplam dört grup oluşturulmuştur. Ratlar ilk etapta 220 ± 20 gr. standart kiloda alınıp obez duruma (300 gr.>) gelmeleri için kolestrol içerikli yemlerle beslenmişlerdir. Çalışmada her bir deney grubunda altı rat olmak üzere toplamda 24 rat kullanılmıştır. Gruplar şu şekildedir:

1-Kontrol Grubu (Tip 2 Diyabetli genç obez) (n=6)

2-L-Karnitin Grubu (Tip 2 Diyabetli genç obez) (n=6)

3-Egzersiz Grubu (Tip 2 Diyabetli genç obez) (n=6)

4-Egzersiz + L-Karnitin Grubu (Tip 2 Diyabetli genç obez) (n=6)



Şekil 1. Çalışma gruplarının kilo ölçümleri ve çalışma grupları oluşturulması

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Egzersiz uygulaması. Çalışmaya başlamadan önce ratlarda stresi önlemek için havuz suyu ratların arka ayakları yere temas ettiğinde burunları dışarıda kalacak seviyede ayarlanmıştır. Ayrıca çalışmaya başlamadan önce tüm ratlara yüzme eğitimi verilerek, ratların havuz suyunda stress meydana gelmeden yüzebilecekleri bir seviyeye getirilmeleri sağlanmıştır. Çalışmada deney gruplarını oluşturan egzersiz + l-karnitin grubu ile sadece egzersiz yapan rat guruplarına haftada 3 gün düzenli olarak 30 dakika sürecek şekilde yüzme egzersizi yaptırılmıştır. Egzersizler toplam 12 hafta

(3 ay) sürmüştür. Ratların yüzme eğitimi verildiği süre bu süreye dâhil değildir. Egzersiz süresince ratların strese girmemelerine ve tükenmemelerine özen gösterilmiştir. Egzersiz esnasında suyun derecesi bilimsel olarak ratların zarar görmemelerine yönelik 27°C olarak ayarlanmış ve termostat kullanılmıştır. Ratların barındırıldığı oda sıcaklığı $21 \pm 10^\circ\text{C}$, nisbi nem oranı %60 olarak kontrol edilmiştir. Yüzme egzersizi için en az 20-25 cm. derinliğinde 40-50 cm. genişliğinde ve 80-100 cm. uzunluğunda bir havuz hazırlanmıştır. Su sıcaklığı ve temizliği her egzersiz günü kontrol edilmiştir.



Şekil 2. Egzersiz ve l-karnitin+egzersiz rat gruplarına uygulanan yüzme egzersizleri

3.4.2. L-karnitin uygulaması. Sadece l-karnitin kullanan gruba ve egzersizlerle birlikte l-karnitin kullanacak olan rat grubuna, egzersize başlamadan hemen öncesinde ağızdan sıvı şekilde, insanlara uygulanan günlük miktarın ratlara uygun belirlenmiş dozunda (300 mg/kg) (Con vd., 2015) haftada üç kez l-karnitin verilmiştir. Çalışmanın 1'inci gününde, 4'üncü hafta sonunda ve 8'inci hafta sonunda ratların kiloları ölçülmüş ve kilo değişimlerine göre ratlara uygulanan l-karnitin miktarı (300 mg/kg) hesaplanarak ratlara uygulanmıştır.



Şekil 3. L-karnitin ve egzersiz+l-karnitin rat gruplarına uygulanan l-karnitin uygulaması

3.4.3. Streptozosin uygulaması. Çalışmada ratlarda tip 2 diyabet oluşturabilmek için Cayman marka Streptozosin (STZ) kullanılmıştır. Diyabet oluşturabilmek için intraperitoneal (i.p.) 35 mg/kg (Meng vd., 2017) dozda kullanılmıştır. Her bir hayvana bu doz çalışmanın 1.gününde verilmiştir. Streptozosin verildikten iki gün sonra kuyruk veninden alınan kandaki glukoz seviyesi 200 mg/dl'den büyük olanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Yaklaşık 8-10 haftalık oldukları zaman diyabetli olup olmadıkları tekrar kontrol edilmiştir. Bu aşamadan sonra ratlar 3-6 aylık olana kadar beklenmiş ve ardından deney başlatılmıştır.



Şekil 4. Tip 2 diyabet oluşturmak için tüm rat gruplarına uygulanan streptozosin uygulaması ve kandan glikoz seviyesi ölçümleri

3.4.4. Ratlardan kan alınması. Hayvan Etik kurallarına uygun olarak ratların kuyruk veninden alınan kan uygun bir pıhtılaşmayı önleyici solüsyon bulunan ependorf tüplere yaklaşık 30–40 μ l kan alınmış, kan örnekleri düşük bir devride santrifüj edilerek plazması ayrıştırılmıştır. Bu plazma örnekleri daha sonra diyabet ve insülin direncinin tespiti için kullanılmıştır.

Ratlardan çalışmanın birinci ve son olarak ratlara yaptırılan son bitiş egzersiz gününden (90.gün) iki gün sonra kan alınmıştır. İki gün sonra alınmasının temel amacı ratların yüzme egzersizinden hemen sonra tahrip olan ve yorulan hücre ve dokuların tekrar yenilenmesi ve toparlanmasının sağlanması içindir. Bu şekilde daha verimli ve güvenilir bir sonuç elde edilmesi sağlanmıştır.



Şekil 5. Tüm rat gruplarından kan alımı sonrası kan örneklerinin santrifüj edilerek plazmasının ayrıştırılması

3.4.5. Biyokimyasal analizler. Çalışmada ratların glikoz düzeyleri OPTİMA marka kan glikoz ölçüm cihazı aracılığıyla ölçülmüş ve insülin seviyelerinin ölçülmesinde enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testi kullanılmıştır. ELISA için Rat Insulin ELISA Kit (Cat.No E0707Ra, BT lab,Çin) kullanıldı.

ELISA için “double antibody sandwich” yöntemi kullanıldı. Test uygulanırken prosedürdeki aşamalar eksiksiz uygulandı. Test kullanım kılavuzunda yazan prosedür aşamaları aşağıdaki gibi uygulandı.

- 1- Tüm reaktifler, standart solüsyonu ve numuneler talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Prosedürler oda sıcaklığında gerçekleştirildi.
- 2- Örnek sayısı için gereken kuyu sayısı belirlendi. Kuyular çerçevelere yerleştirildi.

- 3- Standart kuyuya 50 µl standart eklendi. Standart çözelti antikor içerdiğinden standart kuyuya antikor eklenmedi.
- 4- Numune kuyularına 40 µl numune eklendi ve ardından numune kuyularına 10 µl antikor eklendi. Ardından numune kuyularına ve standart kuyuya 50 µl streptavidin-HPR eklendi ve iyice karıştırıldı. Numunelerin ve standartların olduğu plaka bir kapatıcı ile örtüldü ve 37°C’de karanlıkta altmış dakika inkübasyona bırakıldı.
- 5- Süre sonunda kapatıcı çıkarıldı ve plaka beş defa yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular en az 0,35 ml yıkama tamponu ile her yıkama için otuz saniye ile bir dakika arasında yıkandı. Ardından Plaka kâğıt havlu üzerinde ters çevrilerek ve hızlıca sallanarak kurutuldu.
- 6- Her kuyuya 50 µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyuya 50 µl substrat solüsyonu B eklendi. Plaka yeni bir kapatıcı ile kapatılarak 37°C’de karanlıkta on dakika inkübe edildi.
- 7- Ardından her kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi ve mavi rengin sarıya dönüşü gözlemlendi.
- 8- Stop solüsyonu eklendikten sonra on dakika içinde 450nm’ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanılarak her kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

Elde edilen OD değerleri hesaplandı ve bu değerler sonucunda insülin dirençlerinin hesaplanmasında HOMA-IR yöntemi kullanıldı. HOMA-IR değerleri $[HOMA-IR = \text{açlık serum insülin düzeyi } (\mu U/mL) \times \text{açlık serum glukoz düzeyi } (mmol/L) / 22.5]$ olarak tespit edilmiştir (Ozan, Kaya, Yılmaz, Erdem & Ozan, 2014; Haffner, Miettenen & Stern, 1997).



Şekil 6. Rat insülin ELİSA kiti ve glikoz ölçüm cihazı

3.5. Verilerin Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizlerini değerlendirmek için istatistik paket programı kullanılmıştır. Tüm değerlerin normal dağılım varsayımlarında, küçük veri setlerinde daha çok tercih edilen Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Test sonuçlarında tüm değerlerin normal dağılım gösterdiği tespit edilmiştir.

Grupların zamana bağlı kilo değişimlerinin bağımsız gruplarda (KG, LCG, EG, E+LCG) haftalar arası karşılaştırmalarda One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Her grubun zamana bağlı kilo değişimlerinin karşılaştırmalarında Tukey HSD Post Hoc

testi kullanılmıştır. Zamana bağılı haftalık kilo değişimlerinin gruplar arası karşılaştırmasında One-Way ANOVA testi kullanılmıştır.

Her grubun glikoz değerlerinin ön test ve son test karşılaştırmasında Paired Samples T Test kullanılmıştır. Ön test ve son test glikoz değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi kullanılmıştır.

Her grubun insülin direnci değerlerinin ön test ve son test karşılaştırmasında Paired Samples T Test kullanılmıştır. Ön test ve son test insülin direnci değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi kullanılmıştır.

Tüm test sonuçları, anlamlılık düzeyi “ $p<0,05$ ” kabul edilerek değerlendirilmiştir.



BÖLÜM IV

BULGULAR VE YORUM

Bu bölümde, tüm değerlerin normal dağılım varsayımlarında, küçük veri setlerinde daha çok tercih edilen Shapiro Wilk testi bulguları analiz edilerek tablolar şeklinde verilmiştir. Kontrol, l-karnitin, egzersiz ve egzersiz+l-karnitin grubu olmak üzere 4 gruba ayırdığımız ratların, çalışmanın başlangıcında ve takip eden her dört haftada bir kere olmak üzere on iki haftalık zamana bağlı grup içi ve gruplar arası kilo ölçümleri incelenmiş, glikoz ve insülin direnci değerleri grup içi ve gruplar arası ön ve son test şeklinde karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulguların istatistiksel olarak ($p<0,05$). anlamlı olup olmadığı tespit edilmiştir.

4.1. 12 Haftalık Kilo, Ön Test ve Son Test Glikoz ile İnsülin Direnci Değişkenleri Shapiro-Wilk Normallik Testi Bulguları

Tablo 1.

12 Haftalık Kilo Değişkeni Shapiro-Wilk Normallik Testi Sonuçları

	Gruplar	N	Ortalama $\pm$ SS	Shapiro-Wilk	Sig.
Hafta 1	KG	6	392,00 $\pm$ 41,47	,970	,893
	LKG	6	406,00 $\pm$ 66,14	,930	,581
	EG	6	407,66 $\pm$ 52,86	,867	,215
	E+LKG	6	414,83 $\pm$ 72,61	,966	,867
Hafta 4	KG	6	417,58 $\pm$ 55,05	,930	,579
	LKG	6	372,00 $\pm$ 36,59	,965	,855
	EG	6	407,16 $\pm$ 66,10	,933	,601
	E+LKG	6	447,08 $\pm$ 98,24	,936	,625
Hafta 8	KG	6	424,33 $\pm$ 60,71	,879	,265
	LKG	6	391,00 $\pm$ 57,51	,931	,591
	EG	6	418,16 $\pm$ 66,70	,873	,238
	E+LKG	6	445,16 $\pm$ 98,30	,882	,280
Hafta 12	KG	6	427,41 $\pm$ 69,66	,840	,131
	LKG	6	402,41 $\pm$ 71,14	,889	,312
	EG	6	423,41 $\pm$ 70,33	,850	,157
	E+LKG	6	418,75 $\pm$ 96,86	,906	,412

Tablo 2.

Ön Test ve Son Test Glikoz ile İnsülin Direnci Değişkenleri Shapiro-Wilk Normallik Testi Sonuçları

Değişkenler	Testler	Gruplar	N	Ortalama±SS	Shapiro-Wilk	Sig.
Glikoz	Ön Test	KG	6	392,00±41,47	,937	,636
		LKG	6	406,00±66,14	,946	,710
		EG	6	407,66±52,86	,845	,170
		E+LKG	6	414,83±72,61	,987	,980
	Son Test	KG	6	417,58±55,05	,873	,240
		LKG	6	372,00±36,59	,880	,268
		EG	6	407,16±66,10	,824	,095
		E+LKG	6	447,08±98,24	,857	,180
İnsülin Direnci	Ön Test	KG	6	424,33±60,71	,938	,643
		LKG	6	391,00±57,51	,942	,679
		EG	6	418,16±66,70	,876	,250
		E+LKG	6	445,16±98,30	,936	,630
	Son Test	KG	6	427,41±69,66	,824	,150
		LKG	6	402,41±71,14	,887	,305
		EG	6	423,41±70,33	,910	,438
		E+LKG	6	418,75±96,86	,862	,196

4.2. 12 Haftalık Kilo Değişkeni ile ilgili Bulgular

Tablo 3.

Haftalar Arası Kilo Değerlerinin ANOVA Testi Sonuçları

Gruplar	Hafta	Ortalama (gram)	SS	F	p
KG	Hafta 1	392,00	41,47	,467	,708
	Hafta 4	417,58	55,05		
	Hafta 8	424,33	60,71		
	Hafta 12	427,41	69,66		
LKG	Hafta 1	406,00	66,14	,399	,755
	Hafta 4	372,00	36,59		
	Hafta 8	391,00	57,51		
	Hafta 12	402,41	71,14		
EG	Hafta 1	407,66	52,86	,093	,963
	Hafta 4	407,16	66,10		
	Hafta 8	418,16	66,70		
	Hafta 12	423,41	70,33		
E+LKG	Hafta 1	414,83	72,61	,205	,892
	Hafta 4	447,08	98,24		
	Hafta 8	445,16	98,30		
	Hafta 12	418,75	96,86		

p< 0.05

Tablo 3'te her grubun haftalar arası kilo değerlerinin ortalamaları incelendiğinde, kontrol grubundaki ratların kiloları 1. hafta (392,00±41,47), 4. hafta (417,58±55,05), 8. hafta (424,33±60,71) ve 12. hafta (427,41±69,66) gram olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre kontrol grubundaki ratlar her hafta düzenli olarak kilo almışlardır.

L-karnitin grubundaki ratların kiloları 1. hafta (406,00±66,14), 4. hafta (372,00±36,59), 8. hafta (391,00±57,51) ve 12. hafta (402,41±71,14) gram olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre l-karnitin grubundaki ratlar 1. haftadan 4. haftaya kadar kilo vermişler ve daha sonra 8. hafta ile 12. hafta düzenli olarak ağırlıkları artmıştır.

Egzersiz grubundaki ratların kiloları 1. hafta (407,66±52,86), 4. hafta (407,16±66,10), 8. hafta (418,16±66,70) ve 12. hafta (423,41±70,33) gram olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre egzersiz grubundaki ratların 1. haftadan 4. haftaya kadar kiloları sabit kalmış 8. hafta ve 12. hafta ağırlıkları artmıştır.

Egzersiz+L-karnitin grubundaki ratların kiloları 1. hafta (414,83±72,61), 4. hafta (447,08±98,24), 8. hafta (445,16±98,30) ve 12. hafta (418,75±96,86) gram olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre egzersiz+l-karnitin grubundaki ratların 1. haftadan 4. haftaya kadar kiloları artmıştır fakat 8. hafta ve 12. hafta ağırlıkları düzenli olarak azalmıştır.

Grupların kilo değerlerinin haftalar arası karşılaştırılması sonucunda fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.

Kontrol Grubu Kilo Değerlerinin Haftalar Arası Tukey Testi Sonuçları

(I) Hafta	(J) Hafta	Ortalama Farkı (I-J)	P
Hafta 1	Hafta 4	-25,58	,868
	Hafta 8	-32,33	,767
	Hafta 12	-35,41	,715
Hafta 4	Hafta 1	25,58	,868
	Hafta 8	-6,75	,997
	Hafta 12	-9,83	,991
Hafta 8	Hafta 1	32,33	,767
	Hafta 4	6,75	,997
	Hafta 12	-3,08	1,000
Hafta 12	Hafta 1	35,41	,715
	Hafta 4	9,83	,991
	Hafta 8	3,08	1,000

$p < 0.05$

Tablo 4’te kontrol grubundaki ratların kilo değerlerinin haftalar arası karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak farka rastlanmadı ($p<0,05$).

Tablo 5.

L-karnitin Grubu Kilo Değerlerinin Haftalar Arası Tukey Testi Sonuçları

(I) Hafta	(J) Hafta	Ortalama Farkı (I-J)	p
Hafta 1	Hafta 4	34,00	,755
	Hafta 8	15,00	,971
	Hafta 12	3,58	1,000
Hafta 4	Hafta 1	-34,00	,755
	Hafta 8	-19,00	,944
	Hafta 12	-30,41	,811
Hafta 8	Hafta 1	-15,00	,971
	Hafta 4	19,00	,944
	Hafta 12	-11,41	,987
Hafta 12	Hafta 1	-3,58	1,000
	Hafta 4	30,41	,811
	Hafta 8	11,41	,987

$p < 0.05$

Tablo 5’te l-karnitin grubundaki ratların kilo değerlerinin haftalar arası karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak farka rastlanmadı ($p<0,05$).

Tablo 6.

Egzersiz Grubu Kilo Değerlerinin Haftalar Arası Tukey Testi Sonuçları

(I) Hafta	(J) Hafta	Ortalama Farkı (I-J)	p
Hafta 1	Hafta 4	,50	1,000
	Hafta 8	-10,50	,992
	Hafta 12	-15,75	,974
Hafta 4	Hafta 1	-,50	1,000
	Hafta 8	-11,00	,991
	Hafta 12	-16,25	,971
Hafta 8	Hafta 1	10,50	,992
	Hafta 4	11,00	,991
	Hafta 12	-5,25	,999
Hafta 12	Hafta 1	15,75	,974
	Hafta 4	16,25	,971
	Hafta 8	5,25	,999

$p < 0.05$

Tablo 6’da egzersiz grubundaki ratların kilo değerlerinin haftalar arası karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak farka rastlanmadı ($p < 0,05$).

Tablo 7.

Egzersiz+L-karnitin Grubu Kilo Değerlerinin Haftalar Arası Tukey Testi Sonuçları

(I) Hafta	(J) Hafta	Ortalama Farkı (I-J)	p
Hafta 1	Hafta 4	-32,25	,929
	Hafta 8	-30,33	,940
	Hafta 12	-3,91	1,000
Hafta 4	Hafta 1	32,25	,929
	Hafta 8	1,91	1,000
	Hafta 12	28,33	,950
Hafta 8	Hafta 1	30,33	,940
	Hafta 4	-1,91	1,000
	Hafta 12	26,41	,959
Hafta 12	Hafta 1	3,91	1,000
	Hafta 4	-28,33	,950
	Hafta 8	-26,41	,959

$p < 0.05$

Tablo 7’de egzersiz+l-karnitin grubundaki ratların kilo değerlerinin haftalar arası karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak farka rastlanmadı ($p < 0,05$).

Tablo 8.

Haftalara Göre Kilo Değerlerinin Gruplar Arası ANOVA Testi Sonuçları

Hafta	Gruplar	Ortalama (gram)	SS	F	p
1.	KG	392,00	41,47	,155	,925
	LKG	406,00	66,14		
	EG	407,66	52,86		
	E+LKG	414,83	72,61		
4.	KG	417,58	55,05	1,25	,317
	LKG	372,00	36,59		
	EG	407,16	66,10		
	E+LKG	447,08	98,24		
8.	KG	424,33	60,71	,567	,643
	LKG	391,00	57,51		
	EG	418,16	66,70		
	E+LKG	445,16	98,30		
12.	KG	427,41	69,66	,119	,948
	LKG	402,41	71,14		
	EG	423,41	70,33		
	E+LKG	418,75	96,86		

$p < 0.05$

Tablo 8’de ratların haftalara göre kilo değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması sonucunda farklar istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p<0,05$).

4.3. Ön Test ve Son Test Glikoz Değişkeni ile İlgili Bulgular

Tablo 9.

Ön Test ve Son Test Glikoz Değerlerinin Grup İçi Paired Samples T Testi Sonuçları

Gruplar	Testler	Ortalama (mg/dl)	SS	t	p
KG	Ön Test	324,50	78,61	-,898	,411
	Son Test	355,33	148,71		
LKG	Ön Test	321,66	91,30	,183	,862
	Son Test	312,50	138,66		
EG	Ön Test	258,66	71,80	,138	,896
	Son Test	255,00	134,35		
E+LKG	Ön Test	223,83	14,38	1,038	,347
	Son Test	200,16	66,25		

$p < 0.05$

Tablo 9’da grupların glikoz değerlerinin ön test ve son test ortalamaları incelendiğinde, kontrol grubundaki ratların glikoz değerleri ortalamaları ön test ($324,50 \pm 78,61$) ve son test ($355,33 \pm 148,71$) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre kontrol grubundaki ratların ön test ve son test glikoz değerlerinde bir artış tespit edilmiştir.

L-karnitin grubundaki ratların glikoz değerleri ortalamaları ön test ($321,66 \pm 91,30$) ve son test ($312,50 \pm 138,66$) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre l-karnitin grubundaki ratların ön test ve son test glikoz değerlerinde bir azalma tespit edilmiştir. Egzersiz grubundaki ratların glikoz değerleri ortalamaları ön test ($258,66 \pm 71,80$) ve son test ($255,00 \pm 134,35$) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre egzersiz grubundaki ratların ön test ve son test glikoz değerlerinde bir azalma tespit edilmiştir. Egzersiz+l-karnitin grubundaki ratların glikoz değerleri ortalamaları ön test ($223,83 \pm 14,38$) ve son test ($200,16 \pm 66,25$) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre egzersiz grubundaki ratların ön test ve son test glikoz değerlerinde bir azalma tespit edilmiştir.

Grupların ön ve son test glikoz değerlerinin karşılaştırması sonucunda istatistiksel olarak farka rastlanmadı ($p < 0,05$).

Tablo 10.

Ön Test ve Son Test Glikoz Değerlerinin Gruplar Arası ANOVA Testi Sonuçları

Testler	Gruplar	Ortalama (mg/dl)	SS	F	p
Ön Test	KG	324,50	78,61	2,941	,058
	LKG	321,66	91,30		
	EG	258,66	71,80		
	E+LKG	223,83	14,38		
Son Test	KG	355,33	148,71	1,722	,195
	LKG	312,50	138,66		
	EG	255,00	134,35		
	E+LKG	200,16	66,25		

p< 0.05

Tablo 10’da grupların ön ve son test glikoz değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması sonucunda fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p<0,05).

4.4. Ön Test ve Son Test İnsülin Direnci Değişkeni ile İlgili Bulgular

Tablo 11.

Ön Test ve Son Test İnsülin Direnci Değerlerinin Grup İçi Paired Samples T Testi Sonuçları

Gruplar	Testler	Ortalama (HOMA-IR)	SS	t	p
KG	Ön test	2,39	,66	1,280	,257
	Son test	1,93	,55		
LKG	Ön test	2,45	,68	,120	,923
	Son test	2,41	1,09		
EG	Ön test	1,89	,61	,687	,522
	Son test	1,80	,85		
E+LKG	Ön test	1,70	,15	1,762	,138
	Son test	1,44	,48		

p< 0.05

Tablo 11’de grupların insülin direnci değerlerinin ön test ve son test ortalamaları incelendiğinde, kontrol grubundaki ratların insülin direnci değerleri ortalamaları ön test (2,39±,66) ve son test (1,93±,55) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre kontrol

grubundaki ratların ön test ve son test insülin direnci değerlerinde düşüş tespit edilmiştir.

L-karnitin grubundaki ratların insülin direnci değerleri ortalamaları ön test ($2,45 \pm ,68$) ve son test ($2,41 \pm ,09$) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre l-karnitin grubundaki ratların ön test ve son test insülin direnci değerlerinde düşüş tespit edilmiştir.

Egzersiz grubundaki ratların insülin direnci değerleri ortalamaları ön test ($1,89 \pm ,61$) ve son test ($1,80 \pm ,85$) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre egzersiz grubundaki ratların ön test ve son test insülin direnci değerlerinde düşüş tespit edilmiştir.

Egzersiz+l-karnitin grubundaki ratların insülin direnci değerleri ortalamaları ön test ($1,70 \pm ,15$) ve son test ($1,44 \pm ,48$) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre egzersiz grubundaki ratların ön test ve son test insülin direnci değerlerinde düşüş tespit edilmiştir.

Grupların ön ve son test insülin direnci değerlerinin karşılaştırması sonucunda istatistiksel olarak farka rastlanmadı ($p < 0,05$).

Tablo 12.

Ön Test ve Son Test İnsülin Direnci Değerlerinin Gruplar Arası ANOVA Testi Sonuçları

Testler	Gruplar	Ortalama (HOMA-IR)	SS	F	p
Ön test	KG	2,39	,66	2,509	,088
	LKG	2,45	,68		
	EG	1,89	,61		
	E+LKG	1,70	,15		
Son test	KG	1,93	,55	1,561	,230
	LKG	2,41	1,09		
	EG	1,80	,85		
	E+LKG	1,44	,48		

$p < 0.05$

Tablo 12’de gurupların ön ve son test insülin direnci değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması sonucunda fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p < 0,05$).

BÖLÜM V

SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu bölümde araştırmanın sonuçlarına ve bu sonuçlar doğrultusunda önerilere yer verilmiştir.

5.1. Sonuç ve Tartışma

Obeziteye bağlı tip 2 diyabet ve buna bağlı oluşan insülin direnci rahatsızlıklarında, hastalığın öncesinde yapılan düzenli egzersiz, hastalığın gelişim sürecinde önlem (Çelik ve Yalbuздаğ, 2014; Amanat, Ghahri, Dianatinasab, Fararouei & Dianatinasab, 2020; Shimomura vd., 2021; McCarthy, 2015) niteliğindedir ve obezite ile tip 2 diyabet rahatsızlığına sahip kişilerde yapılacak düzenli egzersiz ise, hastalığın seyrinde ve tedavisinde (Consitt, Boyle & Houmard, 2008; Balducci vd., 2009; Mackenzie, Maxwell, Castle, Brickley & Watt, 2011) büyük önem taşımaktadır.

L-karnitin, karaciğer ve böbreklerde sentezlenen, enerji üretiminin yanında mitokondri membranında uzun zincirli yağ asitlerinin taşınması ve organik asitlerin detoksifikasyonunda görev almasıyla vücutta büyük öneme sahip bir moleküldür (Cha, 2008). L-karnitin dışarıdan alımı ile vücutta yağ yakımını artırarak, fazladan birikecek yağ dokusunu önlediğı ve obeziteye bağı tip 2 diyabet ile insülin direncini düzenlendiğini gösteren çalışmalar literatürde de görölmektedir (Wang, Wang, Yang, He & Wang, 2021; Mun, Soh & Cha, 2007; Xu vd., 2017). Bu bilgiler ışığında çalışmamız düzenli egzersizin ve l-karnitin uygulamasının tip 2 diyabete bağı insülin direnci üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda tip 2 diyabetli genç obez ratlardan, kontrol grubundaki ratların birinci haftadan on ikinci haftaya kadar, her hafta düzenli olarak kilo aldıkları tespit edildi (Tablo1). Çalışmanın başlangıcında ratların obez ve diyabet hastası olması sebebi ile insülin duyarlılıklarında bozulmalar olması, mevcut BKI ile vücut yağ dokusu oranının yüksek olması ve metabolizma hızlarının yavaşlamış olması ihtimal dahilindedir. Aynı zamanda rutin beslenme alışkanlıklarının da on iki hafta boyunca devam etmesi ve hareketsiz kalmaları dolayısıyla ratların kilolarının düzenli olarak artması

kaçınılmazdır. Erkek yetişkin Wistar ratların antropometrik parametreleri ve belirteçlerinin araştırıldığı bir çalışmada da obez ratların yaşla birlikte ve hareketsiz bir ortam sonucunda düzenli kilo alımına devam ettikleri belirtilmiştir (Novelli vd., 2007) ve çalışmamızdaki kontrol grubu obez ratların kilo alımları ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızdaki l-karnitin grubundaki ratların birinci haftadan dördüncü haftaya kadar kilo verdikleri tespit edilmiş ve dördüncü haftadan sonra sekizinci hafta ile on ikinci haftaya kadar düzenli olarak ağırlıklarının arttığı ama on ikinci hafta kiloları yine de birinci haftadaki kilolarından daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 1). Çalışma bulgularına göre l-karnitin kullanımına başlanılan ilk dört haftada l-karnitin mevcut yağ dokularını aktif hale getirerek enerji kullanımını hızlandırdığı görülmekte ve buna bağlı olarak kilo kaybına sebebiyet verdiği tespit edilmiştir. Daha sonraki dört haftalık süreçte l-karnitin kullanan ratların kilolarında bir düşüş olmadığı aksine artış olduğu görülmektedir. Bunun sebebinin l-karnitin ilk etapta enerji metabolizmasını hızlı bir şekilde uyarmasına bağlı kilo kaybından sonra mevcut yağ dokusunu azaltıp kas kütlesini arttırabileceğini düşünebiliriz. Son dört haftada ise tekrar kilo kaybının devam etmesini, artabilecek olan kas dokusu ve azalan yağ dokusuyla birlikte hızlanmış olan metabolizmanın, durağanlaşan kilo kaybını tekrar aktif hale getirebileceğini söyleyebiliriz. Sekiz hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen ve STZ uygulanan ratlara, belirli ölçülerde l-karnitin kullandırılan çalışmada, ratların kiloları incelenmiş ve çalışmanın beşinci haftasında ratların kiloları, başlangıç kilolarından daha yüksek tespit edilmiştir ancak, çalışmanın sonundaki kilo ölçümlerinde ratların mevcut kilolarının, çalışmanın başlangıcındaki kilolarından daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Salmanoğlu vd., 2016). L-karnitin kilo üzerine etkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada da l-karnitin kullanımının obezitede kilo alımlarını etkilediği ve daha az kilo alma eğilimine sebep olduğu belirtilmiştir (Nazari, Saberi, Karandish, Neisi, Jalali & Makvandi, 2016). Literatürdeki diğer bir çalışmada ise l-karnitin kullanımının tip 2 diyabetli ve herhangi bir diyabet komplikasyonlarına sahip olmayan kişilerin HbA1c seviyelerinde, kandaki kolesterol ve trigliserit seviyelerinde önemli düşüşler görüldüğü saptanmıştır.

Çalışmamızdaki egzersiz grubundaki ratların birinci haftadan dördüncü haftaya kadar kiloları sabit kalmış ama dördüncü haftadan sonra sekizinci hafta ve on ikinci hafta

ağırlıklarının arttığı tespit edildi (Tablo 1). Düzenli egzersizin kas hipertrofisi yarattığı kaçınılmaz bir gerçektir. Çalışmanın bulgularına göre on iki hafta boyunca düzenli egzersiz yapan ratların kilolarında artış olduğu tespit edilmiştir. Bunun egzersize bağlı gerçekleşen kas hipertrofisine yönelik bir artış olduğu düşünülmektedir. Zhang vd. (2021) çalışmalarında, obez ratlara akut ve kronik yüzme egzersizi uygulamışlar, akut egzersiz uygulanan ratların dokuzuncu haftadaki kilolarının çalışmamızdaki egzersiz grubu ratları ile benzer şekilde arttığı, kronik yüzme egzersizi uygulayan grubun ise on yedinci haftadaki kilolarında azalma tespit etmişlerdir.

Çalışmamızdaki egzersiz+l-karnitin grubundaki ratların birinci haftadan dördüncü haftaya kadar kilolarının arttığı fakat dördüncü haftadan sonra sekizinci hafta ve on ikinci hafta ağırlıklarının düzenli olarak azaldığı tespit edilmiştir (Tablo 1). Çalışma gruplarından sadece egzersiz grubu ve sadece l-karnitin grubunun bulguları dikkate alındığında, benzer şekilde ilk dört haftada düzenli egzersize bağlı kas hipertrofisinin gerçekleşmesinden dolayı ortaya çıkan kilo artışına, l-karnitin kullanımının başlangıcıyla birlikte metabolizma hızındaki artış ve kas kütlesinin artmasıyla, ratların kilo kayıplarının devam ettiği düşünülmektedir. Bu iki grubun ortaya çıkardığı ayrı ayrı bulgular egzersiz+l-karnitin grubunun sonuçlarını açıkça desteklemektedir. Yüksek yağlı diyet ve normal diyetle beslenen ratlardan, iki ayrı grup oluşturulan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen grup ikiye ayrılmış ve gruplardan birine dört ila sekiz hafta egzersiz programı uygulanmıştır. Grupların dördüncü hafta ve sekizinci hafta kiloları düzenli olarak artış göstermektedir. Gruplar arasındaki kilo, visseral yağ ve deri altı yağ dokuları ölçümlerinde ise önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Düzenli egzersiz yapan ratların, diğer ratlara göre kilo kayıplarında olumlu değişiklikler tespit etmişlerdir (Azuma vd., 2011). Ayrıca streptozosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda l-karnitin kullanımı, ratların trigliserit seviyelerinde önemli düşüşe sebep olduğu saptanmıştır ve l-karnitin ratların kolesterol seviyelerini de düşürerek tedavi amaçlı kullanılabileceği tespit edilmiştir (Tabatabaie, Shahanipour, Noori, Samani, & Adibnejad, 2019).

Çalışmamızdaki dört grupta (Kontrol Grubu (Tablo 2), L-karnitin Grubu (Tablo 3), Egzersiz Grubu (Tablo 4), Egzersiz+Lkarnitin Grubu (Tablo 5)) kilo değişimlerinin, tüm haftaların (1.-4.-8.-12. hafta) birbirleri ile istatistiksel olarak farkları incelendiğinde, tüm gruplarda da haftalar arası kilo değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı

farklılıklar tespit edilmemiştir. Daha önce grupların haftalık kilo değişimleri bulgularında da detaylı şekilde bahsettiğimiz gibi gruplarda haftalar arası kilo artış ve düşüşleri görülmüş fakat, egzersiz ve l-karnitin kullanım süresinin, metabolizmaya etkisi yönünden kısa kalmasından dolayı, bu kilo artış ve düşüşlerin istatistiksel olarak anlamsız tespit edildiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda haftalara göre grupların kilo ölçümleri karşılaştırıldığında, birinci hafta, dördüncü hafta, sekizinci hafta ve on ikinci haftada da gruplar arası kilo ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir (Tablo 6). Grupların haftalara göre kilo ölçümlerinde farklar anlamlı olmamasına rağmen, rutin beslenmesine devam eden ve hareketsiz bir yaşam sürdüren kontrol grubuna göre, l-karnitin grubunun kilo ortalamalarını incelediğimizde, birinci hafta kontrol grubundaki ratların, l-karnitin grubundaki ratlara göre daha düşük kilolu oldukları ancak, dördüncü haftadan sonra sekizinci hafta ve on ikinci haftada l-karnitin grubunun hızlı bir kilo kaybı ile kontrol grubundaki ratların kilolarından daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı durum kontrol grubu ile egzersiz grubu arasındaki kilo ölçümlerinde de aynı şekildedir. Egzersiz+l-karnitin grubunda ise durum diğer gruplara göre biraz farklıdır. Kontrol grubunun kilo ortalamalarına göre egzersiz+l-karnitin grubunun kilo ortalamaları birinci, dördüncü ve sekizinci hafta daha yüksek fakat, on ikinci hafta egzersiz+l-karnitin grubunun kilo ortalamaları çok hızlı bir düşüşle kontrol grubunun kilo ortalamalarından daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre literatürde egzersizin ve l-karnitin kullanımının öncelikle obezite ve obeziteye bağlı tetiklenebilecek diğer hastalıklara karşı koruyucu ve tedavinde etkili olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (Çelik ve Yıldız 2021; Okay, Jackson, Marcinkiewicz & Papino, 2009; McInnis, 2000; Wu vd., 2015; Esmail, Anwar, Kandeil, El-Zanaty & Abdel-Gabbar, 2021).

Çalışmamızda tip 2 diyabetli genç obez ratlardan, kontrol grubundaki ratların ön test ve son test glikoz değerlerinin karşılaştırılmasında, ratların glikoz değerlerinin yükseldiği tespit edildi (Tablo 7). Çalışmanın bulgularına bağlı ortaya çıkan bu sonucun temel sebebinin ratların tip 2 diyabete bağlı hormonal bozukluklar yaşamaları olarak söylenebilir. Özköslü, Sönmezer, Arıkan & Bayraktar, (2019) tip 2 diyabetli ratlara farklı egzersiz modelleri uyguladıkları çalışmalarında, hiçbir egzersiz yapmayan ve rutin günlük beslenmesine devam eden kontrol grubundaki ratların, sekiz

haftalık glikoz değerleri incelendiğinde, ikinci, beşinci ve sekizinci hafta glikoz değerleri her hafta bir önceki haftadan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmalarındaki kontrol grubu ratları ile çalışmamızdaki kontrol grubundaki ratların ön test ve son test glikoz değerleri bulguları, haftalara göre yükseliş yönünden birebir benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızdaki l-karnitin grubundaki ratların ön test ve son test glikoz değerlerinin karşılaştırılmasında, ratların glikoz değerlerinde bir azalma tespit edildi (Tablo 7). Çalışmadaki bu grubun bulgularına bağlı olarak, l-karnitinin kandaki glikozun hücrelere girişini kolaylaştırıp artırarak ve dolayısıyla vücuttaki glikozu enerjiye çevirerek azalma sağladığı söylenebilir. Salmanoğlu vd. (2016) çalışmalarında, ratlara STZ uyguladıktan sonra, çalışmalarının beşinci haftasında ratların açlık glikoz değerlerini ölçmüşler ve l-karnitin kullandırılan tip 2 diyabetli ratların çalışmanın sonunda ölçülen açlık glikoz değerlerinin anlamlı seviyede düşüş gösterdiğini tespit etmişlerdir. Wang, Mao, He, Yang & Chen (2021) l-karnitinin açlık plazma glikoz değerlerindeki etkinliği için en az 36 hafta günde iki gram l-karnitin kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızdaki egzersiz grubundaki ratların ön test ve son test glikoz değerlerinin karşılaştırılmasında, ratların glikoz değerlerinde l-karnitin grubundaki ratlar kadar bir azalma olmasa da bir düşüş tespit edildi (Tablo 7). Bu grubun çalışma bulgularına bağlı olarak düzenli egzersizin vücuttaki glikoz seviyesini azalttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle uygulanacak olan düzenli egzersizin tip 2 diyabet hastalarında glikoz seviyesini düşüreceği düşünülmektedir. Çalışmamızdaki kontrol grubu glikoz değerleriyle benzerlik gösteren Özköslü, Sönmezer, Arıkan & Bayraktar'ın, (2019) çalışmaları, çalışmamızdaki egzersiz grubu ön test ve son test glikoz değerleriyle de aynı şekilde benzerlik göstermekte ve çalışmalarındaki kombine egzersiz grubunun ikinci, beşinci ve sekizinci haftadaki glikoz değerleri her hafta düzenli olarak düşüş göstermiştir.

Çalışmamızdaki egzersiz+l-karnitin grubundaki ratların ön test ve son test glikoz değerlerinin karşılaştırılmasında, ratların glikoz değerlerinde sadece l- karnitin ve sadece egzersiz grubundaki ratların glikoz değerlerinden daha önemli ölçüde bir azalma tespit edildi (Tablo 7). Bu bulgular sonucunda, bundan önceki iki grup incelendiğinde ortaya çıkan glikoz seviyesindeki düşmeler dikkate alındığında,

egzersiz ve l-karnitinin birlikte kullanımıyla, ratların glikoz seviyelerinin daha da etkili bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak da düzenli egzersizin l-karnitin kullanımını, l-karnitin de düzenli egzersizi destekleyerek, tip 2 diyabet hastalarının glikoz seviyelerinin azalmasında olumlu yönden birbirini desteklediği düşünülmektedir. Snowling & Hopkins, (2006) tip 2 diyabetik hastalarda farklı egzersiz şekillerinin glikoz kontrolüne etkisi ve komplikasyonlar için risk faktörleri başlıklı meta-analizi yaptıkları bir çalışmalarında, on iki hafta yapılan her türlü egzersizin az da olsa hastalıkta kullanılan ilaçlar gibi faydasının görüldüğünü, aerobik ve direnç egzersizlerine göre hastalıkta kombine uygulanan egzersizlerin glikoz kontrolünde daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Tip 2 diyabetli hastaların kandaki glikoz seviyelerinin düzenlenmesinde egzersizin büyük önem taşıdığını gösteren çalışmalara literatürde oldukça fazla rastlanmaktadır (Usui vd., 1998; Park, 2015; Oberlin vd., 2014; Gudat, Bungert, Kemmer & Heinemann, 1998; Gurudut & Rajan, 2017; Poirier vd., 2001). Hadadinezhad, Ghazaleh & Razavi, (2008) çalışmalarında, l-karnitin, on iki haftada açlık kan şekeri seviyesini önemli ölçüde düşürdüğünü, ancak insüline bağımlı olmayan diyabet hastalarında iki saatlik tokluk kan şekeri seviyelerinin, hemoglobin A1C konsantrasyon değerlerinin üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda tip 2 diyabetli genç obez ratların ön test ve son test glikoz değerlerinin, ön test gruplar arası ve son test gruplar arası olarak karşılaştırılmasında, ön test glikoz değerlerinde en yüksek glikoz değerinin kontrol grubundaki ratlarda, daha sonra l-karnitin grubunda, sonrasında egzersiz grubunda ve en düşük glikoz değerinin ise egzersiz+l-karnitin grubunda olduğu tespit edildi. Son test glikoz değerlerinde yine ön test glikoz değerlerinde olduğu gibi en yüksek glikoz değerinin kontrol grubundaki ratlarda, daha sonra l-karnitin grubunda, sonrasında egzersiz grubunda ve en düşük glikoz değerine ise egzersiz+l-karnitin grubunun sahip olduğu tespit edildi (Tablo 8). İstatistiksel olarak farkların anlamsız bulunmasına rağmen, grupların ayrı ayrı ön test ve son test glikoz değerleri incelendiğinde kontrol grubunun son test glikoz değerlerinin, ön test glikoz değerlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer grupların ise son test glikoz değerlerinin, ön test glikoz değerlerine göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar da gösteriyor ki çalışmamızda egzersiz yapan, l-karnitin kullanan ve her ikisini de uygulayan ratların glikoz değerlerinde bir azalma olduğu ve açlık glikoz değerinin kontrolünün sağlanmasında da faydasının olduğu

görülmektedir. Çalışmamızda uygulamış olduğumuz aerobik yüzme egzersizlerinden farklı olarak Agustini, & Dewi, I. (2017, April) çalışmalarında, lastik bant ile uygulanan direnç egzersizlerinin tip 2 diyabetli hastaların kan glikoz seviyelerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre lastik bant ile gerçekleştirilen direnç egzersizlerinin, tip 2 diyabetli hastaların kan glikoz seviyelerini azalttığını gösteren sonuçların, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızın ve bu çalışmanın bulguları doğrultusunda, tip 2 diyabet hastalığına sahip bireylerde uygulanan farklı tip egzersiz (Schein, Correa, Casali, & Schaan, 2016) yöntemlerinin, hastaların kan glikoz seviyelerinde olumlu etkilerinin görüldüğünü söyleyebiliriz. Karalis, D. T., Karalis, T., Karalis, S. & Kleisiari, (2020) çalışmalarına yaşları 50-65 arasında olan 84 erkek ve 97 kadın olmak üzere toplamda 181 kişi katılmıştır. Çalışmaya katılan toplam 181 kişide herhangi bir diyabetik komplikasyonlara sahip olmayan ve tip 2 diyabet hastalığına sahip kişiler bulunmaktadır. Çalışmadaki tüm gruplara altı ay boyunca günde bir kez iki gram l-karnitin ağızdan verilmiştir. Çalışmada açlık glikoz seviyeleri, l-karnitin uygulamasından üç ay sonra istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi, ancak altı ay sonundaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda egzersiz ve egzersiz+l-karnitin grubundaki ratlara, yüzme egzersizleri öğleden sonraki zaman diliminde uygulanmıştır. Literatürde bu konu ile ilgili, tip 2 diyabetli hastalara uygulanan egzersizlerin, uygulandıkları zaman dilimine göre kandaki glikoz seviyelerine etkilerinin incelendiği farklı bir çalışma bulunmaktadır. Literatürdeki bu çalışmada, Savikj vd., (2019) tip 2 diyabetli on bir erkeğe, öğleden önce ve öğleden sonra olarak iki farklı zaman diliminde HIIT egzersiz yöntemleri uygulanmıştır ve öğleden sonra uygulanan HIIT egzersizlerin, tip 2 diyabetli erkeklerde kan şekerini iyileştirmede sabah uygulanan HIIT egzersizlerinden daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın diğer bir sonucuna göre çarpıcı bir şekilde, sabah HIIT egzersizlerinin kan glikoz seviyesini artıran, akut zararlı bir etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda tip 2 diyabetli genç obez ratlardan, kontrol grubundaki ratların ön test ve son test insülin direnci değerlerinin karşılaştırılmasında, ratların insülin direnci değerlerinde bir azalma tespit edildi (Tablo 9). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmayan, fakat kontrol grubunun ön test insülin direnci değerlerinin, son test değerlerine göre düşüş olmasının sebebinin literatürdeki bir çalışma da desteklenerek

özetlenmektedir. Krishna, Suguna & Satyanarayana, (2012) ‘streptozotosin ile indüklenen diyabetik Wistar ratların serum insülin seviyeleri ve lipid profilleri’ başlıklı bu çalışmalarına toplamda yirmi ratı on normal kontrol grubu ve on diyabetik grup şeklinde ikiye ayırmışlardır. Diyabetik gruba intraperitoneal streptozotosin (45 mg/kg) uygulanmıştır. Streptozotosin uygulamasından 72 saat sonra kan örnekleri alınmış ve kan glikoz değeri 300 mg/dL’den yüksek olanlar diyabetik olarak kabul etmişlerdir. Çalışmanın on beş, otuz ve kırk beşinci günlerinde tekrar kan örnekleri alınmıştır. Bu kan örneklerine göre, diyabetik gruptaki ratların serum toplam kolesterol, trigliserit ve kan glukoz düzeylerinde normal kontrol grubu ratlarına göre önemli bir artış ve serum insülin düzeylerinde önemli bir azalma tespit etmişlerdir. Streptozotosin uygulanarak diyabetin oluşturulmasının, ratların serum insülin seviyelerinde, hiperglisemide ve hiperlipidemide düşüş ile sonuçlandığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda l-karnitin grubundaki ratların ön test ve son test insülin direnci değerlerinin karşılaştırılmasında, ratların insülin direnci değerlerinde az da olsa bir azalma görüldü (Tablo 9). L-karnitin takviyesinin insülin direnci değerleri üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, tip 2 diyabetli kontrol grubu ratların insülin direnci değerlerinin çalışmanın başlangıcından sonra on dördüncü güne kadar yükseldiği ve yirmi sekizinci gün sonunda çalışmanın ilk gününe göre düşüş gösterdiği, tip 2 diyabetli ve l-karnitin kullanan gruptaki ratların insülin direnci değerlerinin ise çalışma boyunca düzenli bir şekilde düşüş gösterdiği ve yirmi sekizinci günde çalışmanın başlangıcındaki insülin direnci değerlerine göre ciddi oranda düşüş gösterdiği tespit edilmiştir (Ranjbar Kohan, Tabandeh, Nazifi & Soleimani, 2020). Çalışmanın bulguları ile çalışmamızdaki kontrol grubu ile l-karnitin grubundaki ratların insülin direnci değerlerinin düşüş göstermesi ile benzerlik göstermektedir. Literatürdeki diğer bir çalışmada ise, kilo vermede, verilen kilonun korunmasında ve obezite tedavisinde kullanılan bir ilaç olan sibutramin, l-karnitinle karıştırılarak tip 2 diyabetli hastalara kullanılmış ve hastaların insülin direnci değerlerinde anlamlı bir iyileşme tespit edilmiştir (Derosa vd., 2010).

Çalışmamızda egzersiz grubundaki ratların ön test ve son test insülin direnci değerlerinin karşılaştırılmasında, ratların insülin direnci değerlerinde, kontrol ve l-karnitin grubundaki değerlere benzer şekilde bir azalma görüldü (Tablo 9). George

vd., (2005) on iki hafta, haftada 3 gün ve her egzersiz süresi kırk dakika olan aerobik egzersizleri, aşırı kilolu obez kız çocuklarına uygulamışlar ve çalışmanın sonunda kızların vücut ağırlığı ve vücut yağ oranlarında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen, çalışmanın sonunda kızların insülin direnci değerlerinin ilk insülin direnci değerleri ile karşılaştırıldığında düzelmeler ve iyileşmeler tespit etmişlerdir. Yine tip 2 diyabetli ratlara aerobik yüzme egzersizi ve melatonin kullandırılan literatürdeki diğer bir çalışmada ise çalışmanın sonunda ratlardan kan örnekleri toplanmış ve egzersizle birlikte melatonin kullanan grubun insülin direnci değerlerinde anlamlı düşüşler göstererek egzersiz performansını arttırmış ve diyabete bağlı hipertansiyon riskini azaltabileceği düşünülmüştür (Rahman vd., 2017). Özköslü, (2019) tip 2 diyabetli ratlara uyguladığı aerobik, direnç ve kombine antrenmanların, ratların insülin direncine etkisini incelediği çalışmasında, insülin direnci en yüksek olan grubun hiçbir egzersiz yapmayan kontrol grubunda olduğunu, sonra sırasıyla direnç egzersizi grubunda, daha sonra kombine antrenman grubunda ve en düşük insülin direncine sahip grubun aerobik egzersiz yapan grupta olduğunu tespit etmiş; fakat gruplar arası insülin direnci değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit etmemiştir.

Çalışmamızda egzersiz+l-karnitin grubundaki ratların ön test ve son test insülin direnci değerlerinin karşılaştırılmasında, ratların insülin direnci değerlerinde diğer gruplarda da olduğu gibi bir azalma görüldü (Tablo 9). Hamasaki, (2018) interval antrenmanların tip 2 diyabet hastalığı üzerine etkisini araştırmak için literatürdeki çalışmaları taradığı çalışmasında, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasında interval antrenmanların uygulanabilir ve etkili olduğunu, ayrıca vücut kompozisyonunu, insülin duyarlılığını, aerobik kapasiteyi ve oksidatif stresi etkili bir şekilde iyileştirebileceğini tespit etmiştir. Cresto vd., (2006) çalışmalarında, sağlıklı normal kontrol grup, l-karnitin ile tedavi edilen normal kontrol grup, diyabetik grup ve l-karnitin ile tedavi edilen diyabetik grup şeklinde dört gruba ayırmışlar ve l-karnitin ile tedavi edilen tip 2 diyabetli grubu 86. günde ikiye bölmüşler; tedavi bir grupta durdurulurken, diğer grubu 110. güne kadar devam ettirmişlerdir. Çalışmanın bulgularına göre l-karnitin ile tedavi edilen tip 2 diyabetli ratların vücut ağırlıkları, kan glikoz seviyeleri ve insülin direnci değerlerinde düzelmeler tespit edilirken, çalışmanın 110. günü sonunda bu değerlerin sağlıklı normal kontrol grubu değerleri ile aynı seviyelere kadar azaldığını tespit etmişlerdir. Molino vd., (2010) tip 2 diyabetli hastalara uygulanan l-karnitin takviyesinin insülin duyarlılığını etkilemedeki

rolünü araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında, ağız yoluyla alınan l-karnitin uygulamasının insülin direncini iyileştirdiğini saptamışlardır.

Çalışmamızda tip 2 diyabetli genç obez ratların ön test ve son test insülin direnci değerlerinin, ön test gruplar arası ve son test gruplar arası olarak karşılaştırılmasında, ön test glikoz değerlerinde en yüksek insülin direnci değerinin l-karnitin grubundaki ratlarda, daha sonra kontrol grubunda, sonrasında egzersiz grubunda ve en düşük insülin direnci değerinin de egzersiz+l-karnitin grubunda olduğu tespit edildi; fakat bu insülin direnci değerlerinin gruplar arasındaki farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Son test insülin direnci değerleri incelendiğinde, ön test insülin direnci değerlerine benzer şekilde en yüksek insülin direnci değeri yine l-karnitin grubunda, daha sonra kontrol grubunda, sonrasında egzersiz grubunda ve en düşük insülin direnci değeri de egzersiz+l-karnitin grubunda tespit edildi; ancak ön test değerlerinde de olduğu gibi son test değerlerinde de gruplar arası insülin direnci farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 10). El-Sheikh, El-Haggar & Elbedewy, (2019) tip 2 diyabet tedavisinde bir anti-diyabetik ilaç olarak kullanılan glimepiridin, l-karnitin ile birlikte kullanılması, tip 2 diyabetli hastaların insülin direnci değerleri üzerine olumlu etkilerinin olduğunu tespit etmişler ve hatta l-karnitin tek başına kullanımının insülin direncinin doğrudan ve dolaylı biyobelirteçleri üzerinde glimepiridden daha faydalı olduğunu belirtmişlerdir. Boghrabadi vd., (2012) deney ve kontrol grubu şeklinde iki gruba ayırdıkları tip 2 diyabetli hastalardan, deney grubuna on iki hafta, haftada üç gün ve her egzersiz 60 ile 70 yoğunlukta, 40 dakika şeklinde koşu bandı aerobik egzersizi uygulanmıştır. Çalışmanın bulgularında açlık kan glikozu ve insülin direnci değerlerinin, deney grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki tüm grupların ön ve son test insülin direnci seviyeleri arasındaki bu azalmaların sebebi olarak, ratlara uygulanan STZ yöntemi sonucunda ratların vücutlarının STZ ajanına karşı verdikleri ani bir tepki ile birlikte ratların insülin direnci seviyelerinde ani bir yükseliş olduğu, daha sonra zaman içerisinde de ratların vücutlarının içinde bulunduğu duruma karşı homeostasis ve adaptasyon uyum süreci doğrultusunda az da olsa ratların insülin dirençlerinin azaldığı düşünülmektedir. Grupların uyguladıkları egzersiz, l-karnitin ya da her ikisinin de beraber uygulanmasının ratların insülin dirençlerine etkisinin daha açıklayıcı şekilde incelenebilmesi için ratların insülin direnci değerlerine 4 haftalık periyotlarda daha sık incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Sheri vd., (2010, December) Amerikan Spor Hekimliği Koleji ve Amerikan Diyabet Derneği tarafından yazılmış ve Amerikan Diyabet Derneği Yönetim Kurulu tarafından Temmuz 2010'da onaylanmış ve Spor ve Egzersizde Tıp ve Bilim ile Diyabet Bakımında, eş zamanlı olarak yayınladıkları ortak beyanda da açıkça belirtildiği üzere, egzersiz, insülin direnci, tip 2 diyabet ve diyabete bağlı sağlık komplikasyonlarının önlenmesinde ve kontrolünde önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Hem aerobik hem de direnç antrenmanı, en azından akut olarak insülin etkisini iyileştirdiğini ve yaşam kalitesinin düzenlenmesine yardımcı olabileceği, ancak yararlarının devam etmesi için egzersizin düzenli olarak yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Tip 2 diyabetli birçok kişinin belirli önlemler alındığı sürece, güvenli bir şekilde egzersiz yapabileceğini ve bir egzersiz programının veya fiziksel aktivitelerin çeşitlendirilerek artırmanın, tip 2 diyabetli bireylerde optimal sağlık durumu için kritik öneme sahip olduğunu açıkça belirtmişlerdir.

Sonuç olarak,

- Çalışma bulguları dikkate alındığında hareketsiz yaşamla birlikte alınan fazla enerjinin diyabet tip 2'li bireylerin mevcut hastalıklarını devam ettirdiğini,
- Yapılacak olan 12 haftalık düzenli egzersizin bu hastalarda, insülin direncini ve glikoz seviyesini düşürdüğü ve yağ dokusunu azaltarak kas kütlelerini arttırabileceğini,
- Hücrelerdeki mitokondriyi aktif hale getirerek yağ kullanım seviyesini arttıran l-karnitin, egzersiz haricinde bile diyabet tip 2'li hastalarda insülin direnci ve glikoz seviyesini azaltabileceğini,
- Bununla birlikte kas kütlelerini arttırabileceğini ve son olarak düzenli egzersizle birlikte kullanılan l-karnitin ise diyabet tip 2'li hastalarda, hastalığın tüm olumsuz durumlarını daha güçlü bir şekilde ortadan kaldıracabileceğini söyleyebiliriz.

Ancak burada dikkat edilmesi gereken husus, çalışma sonuçlarına bağlı olarak düzenli egzersizle birlikte kullanılacak l-karnitin kullanımının ilk dört haftasına dikkat edilmesi gerektiğidir. Çünkü yine çalışma sonuçlarına bağlı olarak, düzenli egzersizin vücuda uyumu esnasında hormonal değişimi sağlamasına yönelik ilk etapta kas kütle yoğunluğunu arttırması, daha sonra l-karnitin hücrelerdeki mitokondrinin çalışma kapasitesini arttırarak yağ hücrelerini aktif hale getirmesiyle birlikte, kilo vermede bir

sabitlik yaşatsa da ilerleyen süreçte gerekli kilo azalmalarının olmasında, insülin direncinin ve glikoz seviyesinin düşmesinde etkili olacağı söylenebilir. Tüm bu sonuçlar ışığında tip 2 diyabetli hastaların 12 haftalık düzenli egzersizle birlikte l-karnitin kullanmaları tavsiye edilebilir.

5.2. Öneriler

- Bu çalışmanın istatistiksel açıdan anlamlılık seviyesini arttırabilmek için, daha uzun periyotlar içerisinde çalışılması önerilebilir.
- Bu çalışmanın içeriği farklı egzersiz türlerinde ve farklı yoğunluk ile artan şiddetlerde egzersizler uygulanarak çeşitlendirilebilir.
- Çalışmada insülin direnci parametreleri ön ve son test şeklinde incelenmiştir fakat bu parametrelerin daha geniş bütçeli çalışmalar ile detaylı olarak dört haftalık periyotlar şeklinde incelenebilir.
- Çalışmadaki incelenen glikoz ve insülin direnci parametrelerinden farklı olarak başka parametrelerde incelenebilir.
- Çalışmamızda uygulanan düzenli egzersiz ve l-karnitin kullanımının, farklı hastalık türlerinde de uygulanarak bulguları incelenebilir.

KAYNAKLAR

- Abdelrazik, H., Sharma, R., Mahfouz, R. & Agarwal, A. (2009). L-carnitine decreases dna damage and improves the in vitro blastocyst development rate in mouse embryos. *Fertil Steril.*, 91(2), 589-596.
- Abdul-Ghani, M. A. & DeFronzo, R. A. (2010). Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol*, 476279.
- Acar, S. (2011). *Tip 2 diyabetik bireylerde farklı egzersiz programlarının etkinliğinin incelenmesi* (Yayımlanmamış Doktora Tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Adegate, E., Schattner, P. & Dunn, E. (2006). An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.*, 1084, 1-29.
- Agarwal, A., Sengupta, P. & Durairajanayagam, D. (2018). Role of l-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol*, 26, 16(1), 5.
- Agustini, N. L. P. I. B. & Dewi, I. G. A. P. A. (2017, April). *The Effect of Rubber Band Resistance Exercise on Blood Glucose Level of Patient With Type 2 Diabetes Mellitus*. In 8th International Nursing Conference on Education, Practice and Research Development in Nursing, (pp. 67-69). Atlantis Press.
- Akbarzadeh, A., Norouzian, D., Mehrabi, M., Jamshidi, S., Farhangi, A., Verdi, A. A., Rad, B. L. (2007). Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian J. Clin. Biochem.*, 22, 60-64.
- Ali, O. (2013). Genetics of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 4(4), 114-123.
- Amanat, S., Ghahri, S., Dianatinasab, A., Fararouei, M. & Dianatinasab, M., (2020). Exercise and type 2 diabetes. *Physical Exercise for Human Health, Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1228,91-105.
- Amerikan Diyabet Derneği (2018). *Diyabetin sınıflandırılması ve teşhisi: diyabette tıbbi bakım standartları*. Diyabet Bakımı, 41 (Ek 1), 13-27.

- ANONYMOUS (2003). *What is l-carnitine? Agro food industry hi-tech*, prepared by Dr. Oresta Piccolo ve Lonza Ltd., January-February, (http://www.teknoscienze.com/agro/ins_agro/top/sp_hglts/l_carnitine.pdf) sayfasından erişilmiştir.
- Apovian, C. M. (2016). Obesity: Definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*, 22(7 Suppl), 176-85.
- Artasensi, A., Pedretti, A., Vistoli, G. & Fumagalli, L. (2020). Type 2 diabetes mellitus: a review of multi-target drugs. *Molecules*, 23:25(8), 1987.
- Askill W. L, Lee L. M. & Pate R. R. (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the american college of sports medicine and the american heart association. *Medicine Science Sports Exercise*. 39(8), 1423-1434.
- Atabilen, B. ve Yıldırım, H. (2017). The use of carnitine in hemodialysis patients. *Turk Neph Dial Transpl.*, 1003.02, 26 (3), 246-253.
- Azuma, T., Tomofuji, T., Endo, Y., Tamaki, N., Ekuni, D., Irie, K., ... Morita, M. (2011). Effects of exercise training on gingival oxidative stress in obese rats. *Archives of Oral Biology*, 56(8), 768-774.
- Bahadır, Ç. T. ve Atmaca, M. H. (2012). Diyabet ve egzersiz. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(1), 16-22.
- Balcı, A. (2015). Diyabet ve egzersiz. *Spor Hekimliği Dergisi*, 50(3), 109-118.
- Balducci, S., Zanuso, S., Fernando, F., Fallucca, S., Fallucca, F., & Pugliese, G. (2009). Physical activity/exercise training in type 2 diabetes. The Role of the Italian Diabetes and Exercise Study. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 25(1), 29-33.
- Bene, J., Hadzsiev, K. & Melegh, B. (2018). Role of carnitine and its derivatives in the development and management of type 2 diabetes. *Nutrition & Diabetes*, 8(1), 1-10.

- Bhaktha, G., Nayak, S. & Shantaram, M., (2014). Benefit of regular exercise in type 2 diabetic subjects. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 4(2), 328-331.
- Biçer, M. ve Ünsal, S. (2018). Akut yüzme egzersizi yaptırılan diyabetik sıçanlarda intraperitoneal çinko sülfat uygulamasının kas dokusundaki lipid peroksidasyonuna etkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 28(3).
- Bleasel, A. & Yong, L. (1982). Streptozotocin induced diabetic nephropathy and renal tumors in the rat. *Experientia*, 38, 129-130.
- Boghrabadi, V., Hejazi, S. M., Sanian, H., HoseinzadehGonabadi, A. & Motejaded, A. (2012). The impact of regular aerobic exercise on the levels of leptin, fasting blood glucose, insulin and insulin resistance in patients with diabetes mellitus type 2. *Life Sci J*, 9(3), 944-9.
- Bremer J. (1983). Carnitine-metabolism and function. *Physiol Rev.* 63,420-1480.
- Brown, A. E. & Walker, M. (2016). Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep.*, 18(8), 75.
- Büyükblebici, O. ve Karagül, H. (2012). Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. *Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 18(1), 21-26.
- Carbone, S., Del Buono, M. G., Ozemek, C. & Lavie, C. J. (2019). Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness. *Prog Cardiovasc Dis*, 62(4), 327-333.
- Cha, Y. S. (2008). Effects of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic aid. *Asia Pacific Journal Of Clinical Nutrition*, 17, 306-308.
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., ... Malanda, B. (2018). IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 138, 271-281.

- Codella, R., Terruzzi, I. & Luzi, L. (2017). Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? *Acta Diabetol*, 54(7), 615-630.
- Con, M., Tasmektepligil, M. Y., Cankaya, S., Agaoglu, S. A., Dogan, E., Cenesiz, S. & Cenesiz, M. (2015). Effects of l-carnitine on obese rats exposed to swimming exercise. *The Anthropologist*, 19(2), 407-412.
- Consitt, L. A., Boyle, K. E. & Houmard, J. A. (2008). *Exercise as an effective treatment for type 2 diabetes*. Type 2 Diabetes Mellitus: An Evidence-Based Approach To Practical Managemen. ABD: Contemporary Endocrinology, Book Chapter, 135-150.
- Cresto, J. C., de Bruno, L. E. F., Cao, G. F., Pastorale, C. F., Confalonieri, N., del Carmen Camberos, M. ... Basabe, J. C. (2006). The association of acetyl-l-carnitine and nicotinamide remits the experimental diabetes in mice by multiple low-dose streptozotocin. *Pancreas*, 33(4), 403-411.
- Çelebi, M. ve Zergeroğlu M. (2017). Isınma ve germe egzersizlerinin proprioepsiyon ve denge üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 70(2), 83-89.
- Çelik, C. ve Yalbuздаğ, Ş. A. (2014). Obesity and exercise. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 5(143), 244-7.
- Çelik, O. ve Yıldız, B. O. (2021). Obesity and physical exercise. *Minerva Endocrinol (Torino)*. Jun;46(2), 131-144.
- Damasceno, D. C., Netto, A. O., Iessi, I. L., Gallego, F.Q., Corvino, S.B., Dallaqua, B. & Rudge, M. V. C. (2014). Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *Biomed Research International*, 1-11.
- DeFronzo, R. A. (1997). Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews*, 5, 177-266.

- Derosa, G., Maffioli, P., Salvadeo, S. A., Ferrari, I., Gravina, A., Mereu, R. ... Cicero, A. F. (2010). Sibutramine and L-carnitine compared to sibutramine alone on insulin resistance in diabetic patients. *Internal Medicine*, 49(16), 1717-1725.
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2000). *Obezite: Küresel Salgını Önleme ve Yönetme*. Bir DSÖ Danışma Raporu. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü Teknik Rapor Serisi. Cilt 894 i-xii, 1-253.
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2017). *Global strategy on diet, physical activity and health*. avaluavle <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/> sayfasından erişilmiştir.
- Eijsvogels T. M. & Thompson P. D. (2015). Exercise is medicine: at any dose? *JAMA*. 314(18), 1915.
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders*, 12(1), 1-7.
- Elias, D., Prigozin, H., Polak, N., Rapoport, M., Lohse, A. W. & Cohen, I. R. (1994). Autoimmune diabetes induced by the β -cell toxin stz: immunity to the 60-kda heat shock protein and to insülin. *Diabetes*, 43, 992-998.
- El-Sheikh, H. M., El-Haggar, S. M. & Elbedewy, T. A. (2019). Comparative study to evaluate the effect of l-carnitine plus glimepiride versus glimepiride alone on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*, 13(1):167-173.
- Erbaş O. (2015). “Deneysel Diyabet Modelleri” Derleme. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 1(1), 40-42.
- Ergen, N. (2018). Diabetes mellitus type 2 and exercise. *Tıp Fakültesi Klinikleri*, 1(3), 1-10.

- Esmail, M., Anwar, S., Kandeil, M., El-Zanaty, A. M. & Abdel-Gabbar, M. (2021). Effect of *Nigella sativa*, atorvastatin, or L-Carnitine on high fat diet-induced obesity in adult male Albino rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 141, 111818.
- FAlpözgen, A. Z. ve Özdiñler, A. R. (2016). Fiziksel aktivite ve koruyucu etkileri: Derleme. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 3(1), 66-72.
- Feller A. G. & Rudman D. (1988). Role of carnitine in human nutrition. *The Journal of Nutrition (USA)*. 118(5), 541-547.
- Fried, M., Yumuk, V., Oppert, J. M., Scopinaro, N., Torres, A. J., Weiner, R., Frühbeck, G. (2013). European association for the study of obesity; international federation for the surgery of obesity-european chapter. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Facts*. 6(5), 449-468.
- George, P. N., Katerina, P., Katerina, S., Maria, T., Stavros, A. K., Mary Y., George P. C. ... Labros S. S. (2005). Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism*, 54(11), 1472-1479.
- Goud, B. J., Dwarakanath, V. & Chikka Swamy, B. K. (2015). Streptozotocin-a diabetogenic agent in animal models. *Int. J. Pharm. Pharm. Res.*, 3, 253-269.
- Goyal, S. N., Reddy, N. M., Patil, K. R., Nakhate, K. T., Ojha, S., Patil, C. R., ... Agrawal, Y. O. (2016). Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes- a clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chem Biol Interact*, 25(244), 49-63.
- Graham A. S. & Hatton R. C. (1999). Creatine: A Review of efficiency and safety. *J Am Pharm Assoc*. 3986, 803-810.
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., ... & Costa, F. (2005). Diagnosis and management of the metabolic

syndrome: an american heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation*, 112(17), 2735-2752.

Gudat, U., Bungert, S., Kemmer, F. & Heinemann, L. (1998). The blood glucose lowering effects of exercise and glibenclamide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 15(3), 194-198.

Gurudut, P., & Rajan, A. P. (2017). Immediate effect of passive static stretching versus resistance exercises on postprandial blood sugar levels in type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 13(5), 581.

Gürbüz, M. (2018). *Diyabetik ratlarda zeytin yaprağı ekstresinin glisemik, kolesterolemik ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi* (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Aydın, 1-75.

Güz, G. ve Oflaz, H. (2010). *Tip 2 diabetes mellitus hastalarında egzersizin hba1c, insülin direnci, koroner akım rezervi üzerine etkileri* (Yayımlanmamış Kardiyoloji Uzmanlık Tezi). İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, 1-66.

Hadadinezhad, S., Ghazaleh, N. & Razavi, Z. (2008). Effects of l-carnitine on glycemic control and C-peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology And Metabolism*, 12(1), 1-3.

Haffner, S. M., Miettinen, H. & Stern, M. P. (1997). The homeostasis model in the San Antonio heart study. *Diabetes care*, 20(7), 1087-1092.

Hamasaki H. (2018). Interval exercise therapy for type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev.*, 14(2):129-137.

Ighbariya, A. & Weiss, R. (2017). Insulin resistance, prediabetes, metabolic syndrome: what should every pediatrician know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 30;9(Suppl 2), 49-57.

Infante, J. P., Tschanz, C. L., Shaw, N., Michaud, A. L., Lawrence, P. & Brenna, J. T. (2002). Straight-chain acyl-coa oxidase knockout mouse accumulates extremely long chain fatty acids from alpha-linolenic acid: evidence for runaway carousel-type enzyme kinetics in peroxisomal beta-oxidation diseases. *Mol Genet Metab.*,75(2), 108-119.

International Diabetes Federation (2005). *Worldwide defination of the metabolic syndrome*. Retrieved from [http:// www.idf.org/webdata/does/IDF-Meta_syndrome-definition](http://www.idf.org/webdata/does/IDF-Meta_syndrome-definition) sayfasından erişilmiştir.

Javierre C. & Lizarrago M. A. (1997). Creatine supplementation does not improve physical performance in a 150m race. *Rev Esp Phys Dec.* 53(4), 343-348.

Jones, L. L., McDonald, D. A., & Borum, P. R. (2010). Acylcarnitines: role in brain. *Progress in Lipid Research*, 49(1), 61-75.

Kahn, S. E., Hull, R. L. & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840-846.

Karalis, D. T., Karalis, T., Karalis, S., & Kleisiari, A. S. (2020). L-carnitine as a diet supplement in patients with type 11 diabetes. *Cureus*, 12(5).

Karami, H., Dehnou, V. V., Nazari, A. & Gahreman, D. (2021). Regular training has a greater effect on aerobic capacity, fasting blood glucose and blood lipids in obese adolescent males compared to irregular training. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 19(2), 98-103.

Karstoft, K., & Pedersen, B. K. (2016). Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunology and Cell Biology*, 94(2), 146-150.

Katsumata, K., Katsumata Jr., Y. & Katsumata, Y. (1992). Protective effect of diltiazem hydrochloride on the occurrence of alloxan-or streptozotocin-induced diabetes in rats. *Hormone and Metabolic Research*, 24(11), 508-510.

- Kintoko, K., Wen, Q., Lin, X., Zheng, N., Xu, X. & Huang, R. (2014). Diabetogenic activity of streptozotocin on kunming strain mice as animal model of diabetes mellitus. *J Pharm Bioallied Sci*, 9(1), 48-53.
- Kirwan, J. P., Sacks, J. & Nieuwoudt, S. (2017). The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med.*, 84(7 Suppl 1), 15-21.
- Koca, T. ve Talu, B. (2015). Tip 2 diyabetik hastalarda egzersizin glikoz metabolizmasına etkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 24(3), 306-316.
- Koulmanda, M., Qipo, A., Chebrolu, S., O'Neil, J., Auchincloss, H. & Smith, R. (2003). The effect of low versus high dose of streptozotocin in cynomolgus monkeys (*Macaca Fascicularis*), *Am. J. Transplant.* 3, 267-272.
- Krishna, B. D., Suguna, R. & Satyanarayana, M. L. (2012). Serum insulin levels and lipid profiles of streptozotocin induced diabetic Wistar rats. *Journal of Indian Veterinary Association, Kerala (JIVA)*, 10(2), 22-26.
- Kumar, S., Singh, R., Vasudeva, N. & Sharma, S. (2012). Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents. *Cardiovasc. Diabetol.*, 11, 1-13.
- Kurt, Ö. ve El, S. N. (2011). Biyoaktif bir gıda bileşeni l-karnitin: beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 4(2), 97-102.
- Lawlor, D., Ebrahim, S. & Smith, D. (2004). Associations of measures of lung function with insulin resistance and type 2 diabetes: findings from the british women's heart and health study. *Diabetologia*, 47(2), 195-203.
- Lebovitz, H. E. (2001). Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 109 Suppl 2, 135-48.
- Leitner, D. R., Frühbeck, G., Yumuk, V., Schindler, K., Micic, D., Woodward, E., ... Toplak, H. (2017). Obesity and type 2 diabetes: two diseases with a need for combined treatment strategies-easo can lead the way. *Obes Facts*. 10(5), 483-492.

- Li, S., Li, Q., Li, Y., Li, L., Tian, H. & Sun, X. (2015). Acetyl-l-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 10(3), e0119479.
- Mackenzie, R., Maxwell, N., Castle, P., Brickley, G. & Watt, P. (2011). Acute hypoxia and exercise improve insulin sensitivity (SI2*) in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 27(1), 94-101.
- Maggio, C.A. & Pi-Sunyer, F. X. (2003). Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 32(4),805-22.
- Magliano, D. J., Sacre, J. W., Harding, J. L., Gregg, E. W., Zimmet, P. Z. & Shaw, J. E. (2020). Young-onset type 2 diabetes mellitus-implications for morbidity and mortality. *Nat Rev Endocrinol*, 16(6), 321-331.
- Malone, J. I. & Hansen, B. C. (2019). Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (t2dm)? or is it the opposite? *Pediatr Diabetes*, 20(1), 5-9.
- McCarthy, M. (2015). Diet and exercise are effective in preventing type 2 diabetes, task force finds. *BMJ: British Medical Journal*, 351.
- McFarlane S. I., Banerji M. & Sowers J. R. (2001). Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 713-8.
- McInnis, K. J. (2000). Exercise and obesity. *Coronary Artery Disease*. 11(2), 111-116.
- Meng, X. M., Ma, X. X., Tian, Y. L., Jiang, Q., Wang, L. L., Shi, R., Pang, S. G. (2017). Metformin improves the glucose and lipid metabolism via influencing the level of serum total bile acids in rats with streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 21(9), 2232-2237.
- Mingorance, C., Rodriguez-Rodriguez, R., Justo, M. L., Herrera, M. D. & de Sotomayor, M. A. (2011). Pharmacological effects and clinical applications of propionyl-l-carnitine. *Nutr Rev.*, 69(5), 279-290.
- Mingrone, G. (2004). Carnitine in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 1033:99-107.

- Moggetti, P., Bacchi, E., Brangani, C., Donà, S. & Negri, C. (2016). Metabolic effects of exercise. *Front Horm Res.*, 47, 44-57.
- Molfino, A., Cascino, A., Conte, C., Ramaccini, C., Fanelli, F. R., & Laviano, A. (2010). Caloric restriction and L-carnitine administration improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism. *Journal of Parenteral And Enteral Nutrition*, 34(3), 295-299.
- Mun, E. G., Soh, J. R. & Cha, Y. S. (2007). L-carnitine reduces obesity caused by high-fat diet in C57BL/6J mice. *Food Science and Biotechnology*, 16(2), 228-233.
- Musso, C., Cochran, E., Moran, S. A., Skarulis, M. C., Oral, E. A., Taylor, S., ... Gorden, P. (2004). Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine*, 83(4), 209-222.
- Nazari, M., Saberi, A., Karandish, M., Neisi, N., Jalali, M. T. & Makvandi, M. (2016). Influence of l-carnitine on the expression level of adipose tissue mirnas related to weight changes in obese rats. *Pak J Biol Sci.*, 19(5), 227-232.
- Nieman, D. C., Henson, D. A., Nehlsen-Cannarella, S. L., Ekkens, M., Utter, A. C., Butterworth, D. E., ... Fagoaga, O. R. (1999). Influence of obesity on immune function. *Journal of the American Dietetic Association*, 99(3), 294-299.
- Novelli, E. L. B., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M. X., Rodrigues, H. G., Mani, F., ... Novelli Filho, J. L. V. B. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 41(1), 111-119.
- Oberlin, D. J., Mikus, C. R., Kearney, M. L., Hinton, P. S., Manrique, C., Leidy, H. J. ... Thyfault, J. P. (2014). One bout of exercise alters free-living postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Medicine and Science in Sports And Exercise*, 46(2), 232.
- Okay, D. M., Jackson, P. V., Marcinkiewicz, M. & Papino, M. N. (2009). Exercise and obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 36(2), 379.

- Ozan, G., Kaya, N., Yılmaz, O. F., Erdem, E. ve Ozan, E. (2014). Yüksek früktoz diyeti ile metabolik sendrom oluşturan ratların testis dokusunda ghrelin dağılımına oleuropeinin etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*. 28(3), 127-133.
- Öncü, İ. (2009). *Çocukluk çağı obezitesinde metabolik parametrelerin diyet ve egzersizle ilişkisi* (Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi). Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana.
- Özdemir, S. ve Aydın, A. (2013). Karnitin ve karaciğer hastalıklarının tedavisindeki yeri. *Nobel Med.*, 9(3), 5-8.
- Özköslü, M. A. (2019). *Sıçan tip 2 diyabet modelinde farklı egzersiz tiplerinin metabolik parametreler, inflamatuvar belirleyiciler ve kasın histolojik yapısı üzerine etkisi*. Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Özköslü, M. A., Sönmezer, E., Arıkan, H. ve Bayraktar, N. (2019). Deneysel olarak ortaya çıkan tip 2 modelinde farklı egzersiz modellerinin inhibisyonlu ve beslenmeye yönelik etkisi. *Egzersiz Terapisi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 6(1), 10-18.
- Park, S. H. (2015). Effects of passive static stretching on blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physical Therapy Science*, 27(5), 1463-1465.
- Pascoe, W. S., & Storlien, L. H. (1990). Inducement by fat feeding of basal hyperglycemia in rats with abnormal β -cell function: model for study of etiology and pathogenesis of NIDDM. *Diabetes*, 39(2), 226-233.
- Patel, R., Shervington, A., Pariente, J. A., Martinez-Burgos, M. A., Salido, G. M., Adeghate, E., ... Singh, J. (2006). Mechanism of exocrine pancreatic insufficiency in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1084(1), 71-88.
- Poirier, P., Mawhinney, S., Grondin, L., Tremblay, A., Broderick, T., Cl  roux, J., ... Nadeau, A. (2001). Prior meal enhances the plasma glucose lowering effect of

exercise in type 2 diabetes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(8), 1259-1264.

Polat, M. G. (2016). Diyabette fiziksel aktivite/egzersiz. *Turkiye Klinikleri J. Physiother Rehabil-Special Topics*, 2(1), 24-9.

Polat, M. G. (2016). Tip II diyabette fiziksel aktivite/egzersiz. *Turkiye Klinikleri J. Physiother Rehabil-Special Topics*, 2(1), 57-62.

Poorabbas, A., Fallah, F., Bagdadchi, J., Mahdavi, R., Aliasgarzadeh, A., Asadi, Y., Vahed Jabbari, M. (2007). Determination of free l-carnitine levels in type 11 diabetic women with and without complications. *Eur J Clin Nutr.*, 61(7), 892-895.

Rahman, M. M., Kwon, H. S., Kim, M. J., Go, H. K., Oak, M. H. & Kim, D. H. (2017). Melatonin supplementation plus exercise behavior ameliorate insulin resistance, hypertension and fatigue in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 606-614.

Rakugi, H, Kamide, K. & Ogihara, T. (2002). Vascular signaling pathways in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 4(105),11.

Ranjbar Kohan, N., Tabandeh, M. R., Nazifi, S. & Soleimani, Z. (2020). L-carnitine improves metabolic disorders and regulates apelin and apelin receptor genes expression in adipose tissue in diabetic rats. *Physiological Reports*, 8(23), e14641.

Reusser, F. (1971). Mode of action of streptozotocin. *J. Bacteriol*, 105, 580-588.

Richardson, K., Sandman, D. & Vela, S. (2001). A focused exercise regimen improves clinical measures of balance in patients with peripheral neuropathy. *Archives of Physical Medicine*, 82(2), 205-209.

Ringseis, R., Keller, J. & Eder, K. (2012). Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro studies

with carnitine supplementation and carnitine deficiency. *European Journal of Nutrition*, 51(1), 1-18.

Ronsen, O., Sundgot-Borgen, J. & Maehlum, S. (1999). Supplement use and nutritional habits in Norwegian elite athletes. *Scandinavian Journal of Medicine & Science In Sports*, 9(1), 28-35.

Saisho, Y. (2014). Importance of beta cell function for the treatment of type 2 diabetes. *J. Clin. Med.*, 3, 923-943.

Salmanoğlu, D. S., Gurpinar, T., Vural, K., Ekerbicer, N., Darıverenli, E. & Var, A. (2016). Melatonin and L-carnitin improves endothelial dysfunction and oxidative stress in Type 2 diabetic rats. *Redox Biology*, 8, 199–204.

Sampath, K. A., Maiya, A. G., Shastry, B. A., Vaishali, K., Ravishankar, N., Hazari, A., Jadhav, R. (2019). Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.*, 62(2), 98-103.

Saraç, H. ve Soyuer, F. (2014). Diyabetli çocuk ve egzersiz. *Duzce Medical Journal*, 16(1), 66-69.

Savikj, M., Gabriel, B. M., Alm, P. S., Smith, J., Caidahl, K., Björnholm, M. ... Wallberg-Henriksson, H. (2019). Afternoon exercise is more efficacious than morning exercise at improving blood glucose levels in individuals with type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia*, 62(2), 233-237.

Scheen, A. J. (2020). Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 16(10), 556-577.

Schein, A. S. D. O., Correa, A. P. S., Casali, K. R. & Schaan, B. D. (2016). Are glucose levels, glucose variability and autonomic control influenced by inspiratory muscle exercise in patients with type 2 diabetes? Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17(1), 1-8.

- Seline, K. & Johein, H. (2007). The determination of l-carnitine in several food samples. *Food Chemistry*, 105, 793-804.
- Sharma, S. & Tripathi, P. (2019). Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *J Nutr Biochem*, 63, 101-108.
- Sheri, R. C., Ronald, J., Sigal, B. F., Judith, G., Regensteiner, B. J. B., Richard, R. R., Lisa, C. T., Ann, L. A., Barry B. (2010, December). Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 33(12): e147–e167.
- Shigenaga, M. K., Hagen, T. M. & Ames, B. N. (1994). Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of The National Academy Sciences (USA)*, 1(23), 10771-10778.
- Shimomura, M., Horii, N., Fujie, S., Inoue, K., Hasegawa, N., Iemitsu, K., ... Iemitsu, M. (2021). Decreased muscle-derived myokine by chronic resistance exercise is associated with improved insulin resistance in rats with type 2 diabetes. *Physiological Reports*, 9(9), e14823.
- Snowling, N. J. & Hopkins, W. G. (2006). Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 29(11), 2518-2527.
- Sönmez, B., Aksoy H., Öztürk, Ö., Öztürk, Z., Kasım, İ. ve Özkara, A. (2015). Oral antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında diyet ve egzersizin hemoglobin a1c düzeylerine etkisi. *Konuralp Medical Journal*, 7(2), 93-98.
- Sun, X., Yu, W. & Hu, C. (2014). Genetics of type 2 diabetes: insights into the pathogenesis and its clinical application [Special issue]. *Biomed Res Int.*, 926713.
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 537-546.

- Şenışık, S. Ç. (2015). Egzersiz ve bağışıklık sistemi. *Spor Hekimliği Dergisi*, 50(1), 11-20.
- Şenocak, E. (2019). *Tip-2 diyabetli hastalarda farklı şiddetteki gözetimli egzersiz programlarının egzersiz kapasitesi ve kognitif fonksiyon üzerine etkisi* (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, 1-106.
- Tabatabaie, E., Shahanipour, K., Noori, A., Samani, P. S. & Adibnejad, M. (2019). Comparing the protective effect of L-carnitine, chromium, and vitamin D with metformin on kidney parameters, lipid profiles, and antioxidant indices in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, 8(2), 128.
- Taşbozan, O. ve Gökçe M. A. (2007). L-karnitin ve akuakültürde kullanımı. *Türk Sucul Yaşam Dergisi*, 3-5(5-8), 694-703.
- Türkay, İ. (2020). Düzenli egzersizle birlikte obezitede ve diğer hastalıklarda l-karnitin kullanımı. *Spor Eğitim Dergisi*, 4(2), 88-96.
- Türkay, İ. K. ve Atay, E. (2019). Düzenli egzersizle birlikte kullanılan l-carnitine'nin genç obez ratların kilo vermelerine etkisi. *Spor Eğitim Dergisi*, 3(1), 93-99.
- Türkay, İ. K. ve Başalp, A. (2019). Effect of l-carnitine used in regular exercise in elderly obesity rats. *Türk Spor ve Egzersiz Dergisi*, 21(1), 74-77.
- Tvede, N., Heilmann, C., Halkjaer-Kristensen, J. & Pedersen, B. K. (1989). Mechanisms of B-lymphocyte suppression induced by acute physical exercise. *Journal of clinical & laboratory immunology*, 30(4), 169-173.
- Usui, K., Yamanouchi, K., Asai, K., Yajima, M., Iriyama, A., Okabayashi, N., ... Sato, Y. (1998). The effect of low intensity bicycle exercise on the insulin-induced glucose uptake in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 41(1), 57-61.

- Uysal, N., Yalaz, G., Açıkgöz, O., Gonenc, S. ve Kayatekin, B. M. (2005). Effect of l-carnitine on diabetogenic action of streptozotocin in rats. *Neuro Endocrinol Lett*, 26(4), 419-422.
- Vacha, G. M., Giorcelli, G., d'Iddio, S., Valentini, G., Bagiella, E., Procopio, A., ... Corsi, M. (1989). L-Carnitine addition to dialysis fluid. *Nephron*, 51(2), 237-242.
- Vidal-Casariiego, A., Burgos-Peláez, R., Martínez-Faedo, C., Calvo-Gracia, F., Valero-Zanuy, M. Á., Cuerda-Compés, C. (2013). Metabolic effects of l-carnitine on type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 121(04), 234-238.
- Wang, D. D., Mao, Y. Z., He, S. M., Yang, Y. & Chen, X. (2021). Quantitative efficacy of L-carnitine supplementation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14(7), 919-926.
- Wang, D. D., Wang, T. Y., Yang, Y., He, S. M. & Wang, Y. M. (2021). The effects of l-carnitine, acetyl-l-carnitine, and propionyl-l-carnitine on body mass in type 2 diabetes mellitus patients. *Frontiers in Nutrition*, 8, 748075.
- Wang, H., Patterson, C. & Praticò, D. (2015). *Atherosclerosis: Risks, Mechanisms and Therapies*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc. ISBN: 978-1-118-28591-6.
- Wu, K. K. & Huan, Y. (2008). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr Protoc Pharmacol*, 5(5), 47.
- Wu, T., Guo, A., Shu, Q., Qi, Y., Kong, Y., Sun, Z., ... Fu, Z. (2015). L-Carnitine intake prevents irregular feeding-induced obesity and lipid metabolism disorder. *Gene*. 554(2), 148-154.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*, 6;11(11), 1185-200.

- Xu, Y., Jiang, W., Chen, G., Zhu, W., Ding, W., Ge, Z., ... Cui, G. (2017). L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(2), 333-338.
- Yang, Z., Scott, C. A., Mao, C., Tang, J. & Farmer, A. J. (2014). Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 44(4), 487-499.
- Yetkin, M. K., (2017). Diyabetli hastalarda egzersiz reçetesi. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*, 5(4), 65-70.
- Zhang, Y., Ye, T., Zhou, P., Li, R., Liu, Z., Xie, J., Hua, T., ... Sun, Q. (2021). Exercise ameliorates insulin resistance and improves ASK1-mediated insulin signalling in obese rats. *Journal Of Cellular And Molecular Medicine*, 25(23), 10930–10938.



EKLER

EK-1

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı



BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
18.03.2020	75	631

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 18.03.2020 tarihinde Saat 10:30'da toplanarak aşağıdaki kararları almıştır:

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Spor Bilimleri Bölümü, Spor Yöneticiliği Bölümü'nden Doç.Dr. Emrah ATAY'ın yürütücü ve Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kubilay TÜRKAY, Arş. Gör. Emrah YILMAZ (DOKTORA ÖĞRENCİSİ), Prof. Dr. Özlem ÖZMEN, Dr. Öğr. Üyesi Hidayet TUTUN'un yardımcı araştırmacı olarak görev aldığı 'Tip 2 Diyabetli Genç Obez Ratlarda Düzenli Egzersiz ve L-Karnitin Uygulamasının İnsülin Direnci Üzerine Etkileri' başlıklı çalışma,

HAYVAN TÜRÜ	HAYVAN SAYISI	SOY / İRK	CİNSİYET	YAS	AGIRLIK SINIRI
RAT (Wistar- Albino) ERK	32	Wistar-Albino	Erkek	3-6 aylık	standart 220±20 gr.

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından oy birliği ile UYGUN görülmüştür.

DR.Ö.

EK-2

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (Ön yüzü)

	
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ	
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU	
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI	
Sayın EMRAH YILMAZ	
21.12.2019 - 29.12.2019 tarihleri arasında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi HADYEK tarafından Burdur İlinde düzenlenen "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası" eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.	
	

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (Arka yüzü)



Ders Adı	Ders Saati	
	Teorik	Uygulama
Hayvan deneyleri mevzuatı*	1	-
Hayvan deneyleri etiği ve 3R*	2	-
Hayvan davranışı ve refahı*	2	-
Deney hayvanlarının karşılaştırmalı anatomisi	2	2
Deney hayvanlarının fizyolojisi	1	1
Deney hayvanlarının histolojisi	1	1
Deney hayvanlarının biyokimyası	1	-
Kan ve örnek alma teknikleri	1	4
Tutuş teknikleri	1	4
İlaç verme ve enjeksiyon teknikleri	1	4
Anestezi teknikleri	1	2
Ötanazi teknikleri	1	2
Ağrı, sıkıntı ve insani sonlandırma noktalarının belirlenmesi	1	-
Laboratuvar işleyişi (temizlik, güvenlik)*	2	1
Hayvan tesis/ünitelerinde iş sağlığı ve güvenliği*	1	-
Deney hayvanlarının beslenmesi	2	-
Hayvan hastalıkları	3	2
Biyoistatistik*	4	-
Standardizasyon	2	-
Hayvan deneyi modeli kavramı ve spesifik deney modelleri	2	2
Hayvan deneylerinin tasarlanması*	2	4
Temel cerrahi	2	4
Deney hayvanlarının üretimi, yetiştirilmesi ve barındırılması	2	2
Alternatif yöntemler*	2	-
TOPLAM	40	35

*: Hayvan grubuna özgü olmayan dersler

Başarı Puanı

: 97

Sertifikanın geçerli olduğu hayvan grubu/grupları : 1.Grup: Kemirgenler (fare, sıçan) ve tavşan

Bu Sertifika Tarım ve Orman ve Bakanlığı'nın 02.04.2019 tarih ve 2019/3 sayılı Genelgesine uygun olarak düzenlenmiştir.

