

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

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ AKUT YÜZME
EGZERSİZİ YAPTIRILAN RATLARDA ÇİNKO UYGULAMASININ LİPİD
PEROKSİDASYONU VE LAKTAT DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Mürsel BİÇER

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet GÜNAY

ANKARA
2008

KABUL ve ONAY

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı Doktora Programı
Çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.**

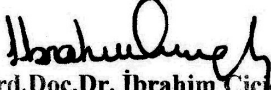
Tez Savunma Tarihi: 30/12/2008


Prof.Dr. Mehmet GÜNAY
Gazi üniversitesi
Jüri başkanı


Prof.Dr. A. Emre Erol
Gazi üniversitesi


Doç.Dr. A. Kasım BALTACI
Selçuk Üniversitesi


Prof.Dr. Kadir GÖKDEMİR
Gazi üniversitesi


Yrd.Doç.Dr. İbrahim Cicioğlu
Gazi üniversitesi

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
İÇİNDEKİLER.....	III
ŞEKİLLER.....	V
TABLolar.....	VI
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	VIII
TEŞEKKÜR.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Diyabet.....	5
2.2. İnsülin	6
2.2.1.İnsülinin Etki Mekanizması.....	7
2.2.2.İnsülinin Biyofonksiyonu.....	8
2.2.3.Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi.....	8
2.2.4.İnsülinin Karaciğerde Glukoz Alımı ve Depolanmasına Etkisi.....	9
2.2.5.İnsülinin Kas Metabolizmasına Etkisi.....	10
2.2.6.İnsülinin Yağ Metabolizmasına Etkisi.....	11
2.2.7.Yağ Hücrelerinde Yağın Depolanması:.....	12
2.2.8.İnsülinin Protein Metabolizmasına Etkisi.....	12
2.2.9. İnsülinin Büyümeye Etkisi	13
2.2.10.İnsülin Sekresyonunun Düzenlenmesi	13
2.2.11.Kan Glukoz Düzeyinin İnsülin Sekresyonuna Etkisi.....	13
2.2.12.Protein ve Yağ Derivelereinin Etkisi	14
2.2.13.İnsülin Sekresyonu ve cAMP	14
2.2.14.Otonom Sinirlerin Etkisi.....	14
2.2.15.İntestinal Hormonların Etkisi	15
2.2.16.Diğer Hormonlar	15
2.2.17.Eksojen İnsülinin Etkileri	16
2.3.Diyabetes Mellitus.....	16
2.3.1.Diyabette Ketoasidoz	18
2.3.2.Tip 1 (Juvenil) Diyabet	20

2.3.3. Tip 2 (Erişkin) Diyabeti.....	21
2.3.4. Diyabet Tedavisi	21
2.3.5. Diyabette İnsülin Tedavisi	23
2.4. Serbest Radikaller Ve Oksidatif Stres.....	24
2.5. Antioksidanlar	26
2.6. Diyabette Serbest Radikaller ve Egzersiz	29
2.7. Diyabette Artmış Oksidatif Stres İçin Mekanizmalar	30
2.7.1. Glikasyon ürünleri	30
2.7.2. Glutasyon Metabolizmasındaki Değişiklikler	30
2.7.3. Glutasyon Homeostaz	31
2.7.4. Glutasyon Bağımlı Enzimler	31
2.7.5. Süperoksit Dismutaz ve Katalaz Aktivitesinin Bozulması.....	32
2.7.6. Polyol Yolu	33
2.8. Diyabet Hastalarında Lipid Peroksidasyon	33
2.9. Egzersiz ve Diyabette Oksidatif Stres	34
2.10. Çinko.....	35
2.10.1. Çinkonun Metabolik Fonksiyonları	37
2.10.2. Çinko Homeostazisinin Mekanizması	38
2.10.3. Diyetle Çinko Yetersizliği.....	40
2.10.4. Çinko, Diyabet ve Aterosklerozis	41
2.10.5. Çinko ve İnsulin İlişkisi.....	41
2.10.6. Çinko ve Lipid Metabolizması	42
2.10.7. Çinko ve Striat Kası	45
2.11. Çinko ve Egzersiz	47
2.12. Çinkonun Antioksidan Özellikleri	53
3. MATERYAL ve METOT	56
3.1. Hayvan Materyali ve Gruplar	56
3.1.1. Deney Hayvanları	57
3.2. Deneysel Uygulamalar	59
3.2.1. Deney Hayvanlarında Diyabet Oluşturulması:.....	59
3.2.2. Çinko Sülfat Uygulaması:.....	59
3.2.3. Yüzme Egzersizi	59

3.3.Biyokimyasal Analizler	60
3.3.1.Plazma MDA (malondialdehit) Tayinleri:.....	60
3.3.2. Eritrositte GSH (redükte glutasyon) Tayinleri.....	60
3.3.3. Serum Glutasyon Peroksidaz (GPx) Analizi:	61
3.3.4. Serum Superoksit Dismutaz (SOD) Analizi	61
3.3.5.Plazma Laktat Tayinleri	61
3.3.6.Serum Çinko Analizleri:.....	62
3.4.İstatistiksel Değerlendirmeler:.....	62
4. BULGULAR.....	63
5. TARTIŞMA	69
5.1. Plazma MDA Değerlerinin Tartışılması	69
5.2. Eritrosite GSH Değerlerinin Tartışılması	72
5.3. Serum GPx Değerlerinin Tartışılması	73
5.4. Serum SOD Değerlerinin Tartışılması.....	76
5.5. Plazma Laktat Değerlerinin Tartışılması	78
5.6. Serum Çinko Değerlerinin Tartışılması.....	81
6. SONUÇ.....	85
7. ÖZET	86
8. SUMMARY	90
9. KAYNAKLAR	94
10. ÖZGEÇMİŞ.....	125
11. EKLER	126

ŞEKİLLER

Şekil 1: İnsülin'in yapısı ve biyosentezi.....	6
Şekil 2: İnsülin Reseptörü.....	8
Şekil 3: İnsülin yetersizliğinde kan glukoz düzeyini yükselten faktörler...	17
Şekil 4: Diyabette keton cisimlerin meydana geliş mekanizması.....	19
Şekil 5: Çinko ve büyüme.....	36

TABLÖLAR

Tablo 1: Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi.....	58
Tablo 2: Çalışma Gruplarının Plazma MDA Düzeyleri.....	63
Tablo 3: Çalışma Gruplarının Eritrositte GSH Düzeyleri.....	64
Tablo 4: Çalışma Gruplarının Serum GPx Düzeyleri.....	65
Tablo 5: Çalışma Gruplarının Serum SOD Düzeyleri.....	66
Tablo 6: Çalışma Gruplarının Plazma Laktat Düzeyleri.....	67
Tablo 7: Çalışma Gruplarının Serum Çinko Düzeyleri.....	68

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

ATP Adenozin trifosfat

BKI Beden kitle indeksi

cm Santimetre

CAT Katalaz

CK Kreatin kinaz

CKK Gastrointestinal hormonlardan sekretin, kolesistokinin

dk dakika

dinKAS Dinlenik kalp atım sayısı

DNA Deoksiribonükleik asit

GPx Glutasyon peroksidaz

GSH Glutasyon

GSSG Okside glutasyon

H₂O₂ Hidrojen peroksid

HKAS Hedef kalp atım sayısı

KAS Kalp atım sayısı

kg Kilogram

km Kilometre

LDH Laktat dehidrogenaz

LDL Düşük yoğunluklu lipoprotein

LPO Lipid peroksidasyon

PO₂ Parsiyel oksijen basıncı

maksKAS Maksimal kalp atım sayısı

m Metre

ml Mililitre

mm Milimetre

nmol Nanomol

NAD Nikotinamid adenin dinükleotit

NADPH Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

MDA Malondialdehit

PC Fosfokreatin

ROS Reaktif oksijen türleri

SOD Süperoksit dismutaz

sn Saniye

STZ Streptozotosin

TBARS Tiobarbitürik asitle reaksiyon veren maddeler

U/L Ünite/Litre

MaksVO₂ Maksimal aerobik kapasite

VYY Vücut yağ yüzdesi

TEŞEKKÜR

“Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Akut Yüzme Egzersizi Yaptırılan Ratlarda Çinko Uygulamasının Lipid Peroksidasyonu ve Laktat Düzeylerine Etkisi” konulu çalışmanın oluşturulmasında bana yol gösteren danışmanım Sayın Prof.Dr. Mehmet GÜNAY’a ve her aşamasında bana yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. A. Kasım BALTAÇI’ya, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Rasim MOĞULKOÇ’a, Konya Gençlik ve Spor İl Müdürlüğü Spor Uzmanı Sayın Mustafa AKIL’a, Analizlerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Öğr. Gör. Dr. Esmâ MENEVŞE’ye, Sayın Öğr. Gör. Dr. Abdullah SİVRİKAYA’ya teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Oksijen atmosferin %21'ini oluşturur ve aerobik organizmaların hayatlarını devam ettirebilmeleri için gereklidir. Bununla beraber, oksijenle ilgili belki de en ilginç belli durumlarda dokular için öldürücü olabilmesidir. Solunumla alınan oksijenin büyük çoğunluğu ATP üretiminde kullanılır. Bununla beraber solunumla alınan oksijenin nispeten önemli bir kısmı da (yaklaşık %5) çoğunluğu aşırı derecede toksik olan serbest radikallere dönüştürülür¹. Bunun nedeni, serbest radikallerin mitokondrideki oksidatif fosforilasyon ve peroksisomlardaki yağ asidi oksidasyonu esnasında üretiliyor olmalarıdır². Bu serbest radikaller hidroksil radikali (OH), hidrojen peroksit radikali (H₂O₂), superoksit anyon radikali (O₂⁻), ya da singlet oksijen radikali (O₂) adı verilen toksik maddelerdir³.

Hücreler kendilerini serbest radikallerin zararlı etkilerinden enzimler (superoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz), vitaminler (vitamin E, vitamin C, vitamin A ve onların prekürsörü olan karoten) ve glutasyon ile ürik asit gibi çeşitli diğer moleküllerle belli bir dereceye kadar koruyabilirler. Oluşan reaktif oksijen türleri biyomembranlar için toksik olup, gerekli süpürücü mekanizmalarla bunlar ortamdan uzaklaştırılmazsa lipid peroksidasyonuna yol açar².

Kas egzersizleri radikallerin ve diğer reaktif oksijen türlerinin üretiminde artışa yol açar. Ayrıca giderek artan sayıda delil sitotoksik

reaktif oksijen türlerinin kas yorgunluğu veya kas hasarı ile sonuçlanan egzersize bağlı ortaya çıkan kas bozukluklarının sebebi olabileceğini göstermiştir⁴.

Diabetes Mellitus, hiperglisemiyle ve endojen insulinin yetersiz sekresyonu veya yetersiz etkisiyle karakterize kronik metabolik hastalıktır⁵. Bu hastalığın etiyolojisi tam olarak tanımlanmamasına rağmen viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve çevresel faktörlerin hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir⁶.

Diyabetteki metabolik düzensizliğin sonucu olarak hem makro hem de mikro vasküler bozuklukları içeren çeşitli komplikasyonlar gelişir⁷. Oksidatif stres hem diyabette hem de insülin direnci durumlarında artar ve her iki tip diyabetle ilişkili mikrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde rol oynayabilir. İlaveten oksidatif stresin insülinin sekresyonunda ve etkisinde anormalliklere neden olduğu rapor edilmiştir⁸. Diyabette oksidatif stres birçok faktörden dolayı artar. Bu faktörler içerisinde baskın olanı glikoz otooksidasyonudur. Diğer faktörler hücrel oksidasyon/redüksiyon dengesizliği, antioksidan savunmadaki azalma yoludur⁷.

Pankreas ve insülin ile çinko arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir. Çinko pankreasın beta ve alfa hücrelerinde bulunur. Özellikle beta hücrelerinde insülin yapımı, depo edilmesi ve salınmasında çinkonun rolü olduğu ileri sürülmektedir^{9,10}.

Çinkonun en önemli fonksiyonlarından biri de onun antioksidan rolü ve antioksidan savunma sistemine katılmasıdır. Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar^{11,12}.

1. Redoks stabil olan çinko, kritik sellüler ve ekstrasellüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.

2. Serbest radikallerden koruyan, sülfidrilden zengin proteinler olan metalloproteinlerin sentezini indükler.

Çinko oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynar¹³. Çinko, aynı zamanda yağda çözünen vitaminlerin absorpsiyonunu kolaylaştırır ve immun fonksiyonları ve timulin üretimini artırmak suretiyle savunmayı, lökosit fonksiyonlarını ve hücrel immunitiyi artırır¹⁴. Dokuları iyonize ve ultraviyole ışınlar karşı, karaciğeri çeşitli ilaçların zararlı etkilerine ve bakır toksisitesine karşı korur. Çinko aynı zamanda kadmiyum, kurşun, etanol, manganez, pentobarbitale karşı koruma sağlar. Çinko yetersizliği de sonuç olarak serbest radikallerin üretimindeki artış nedeniyle oksidatif hasara neden olur¹¹. Çinko, izoproterenolün neden olduğu oksidatif kardiyak hasarı üzerine inhibitör etkiye sahiptir¹².

Sunulan bilgiler bir arada değerlendirildiğinde diyabet-lipid peroksidasyonu, egzersiz-oksidatif stres, çinko-egzersiz, çinko-diyabet, çinko-lipid peroksidasyonu ve çinko ile antioksidan mekanizma arasında önemli ve karmaşık ilişkilerin bulunduğu söylenebilir. Bu çalışmanın amacı da, streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş akut yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda çinko uygulamasının lipit peroksidasyonu, antioksidan kapasite ve laktat düzeyleri üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet

Karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde etkili hormon olan insülinin sentez ve salgılanması pankreasta meydana gelir. Pankreasta dış salgı yapan epitel hücrelerinin oluşturduğu alveoller arasında, bezin kuyruk tarafında daha fazla olmak üzere yumurta biçiminde, zengin kapiller ağa sahip Langerhans adacıkları bulunur. İnsanda bunların sayısı 1-2 milyon kadardır¹⁵.

İnsanda adacıklardaki hücreler mikroskopik incelemelerde antikor ve immünofloresan işaretleme teknikleriyle başlıca dört tipe ayrılmıştır. Bu hücre tipleri ve salgıladıkları hormonlar¹⁶.

1.A hücreleri:Glukagon salgılar (bu hücrelere α ya da α_2 hücreleri de denir.)

2.B hücreleri:İnsülin salgılar(β hücreleri)

3.D hücreleri:Somatostatin salgılar (α_1 hücreleri)

4.F hücreleri:Pankreatik polipeptid salgılar (PP hücreleri)

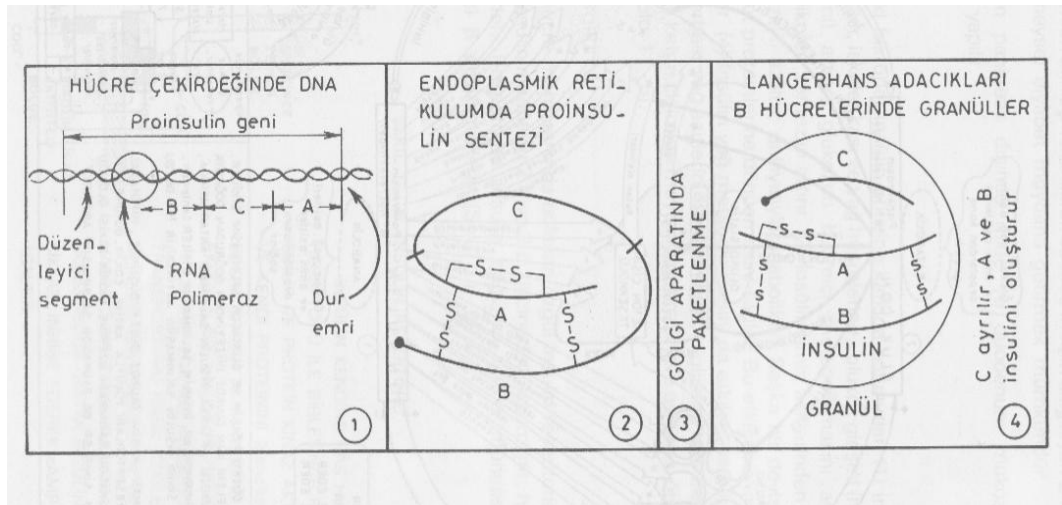
Bazı hayvan cinslerinde C ve E hücrelerinin bulunduğu bildirilmişse de bunların ayrı hücre tipleri olduğu kesinleşmemiştir¹⁶.

Adacıklarda 4 hücre tipi dağınık olarak bulunur. En çok bulunan B hücreleri (%50-60) adacığın ortasında yer almıştır. İkinci sıklıktaki A hücreleri (%20-25) B hücreleri etrafını çevirir. D hücreleri en dışta yer alır.(%10) F hücrelerinin sayısı genellikle azdır. Ancak; pankreas başına doğru olan bölümde F hücreleri A hücrelerinden daha fazladır.

Komşu hücreler birbirinin sekresyonunu etkiler. Örneğin D hücrelerinden salgılanan somatostatin A ve B hücrelerinden salgılanan glukagon ve insülini inhibe eder. Bu etkileşmenin hücreler arasındaki yarık bağlantılardan sağlandığı düşünülmektedir¹⁷.

2.2. İnsülin

İnsülin endoplazmik retikulum ribozomlarında proinsülin olarak sentez edilir. Proinsülinde A, B ve C polipeptid zincirleri 31 aminoasitten oluşan bağlayıcı peptidle bağlı bulunmaktadır. B hücrelerinde insülin salınımını uyaran başlıca madde glikozdur. Glikoz B hücrelerinin zarındaki özel reseptörlerine bağlanır. Adenilat siklaz aktive edilerek cAMP oluşur. Oluşan cAMP hücre membranının hücre dışı kalsiyuma karşı geçirgenliğini ve B-hücrelerinin sitoplâzmasındaki depolardan kalsiyum iyonlarının serbest bırakılmasını artırır. Kalsiyum iyonları burada hücre içi ikinci haberci olarak fonksiyon yaparak B hücrelerinde hücre içi mikrotübül sistemini etkiler. Proinsülinde bağlayıcı peptid ve C polipeptid zinciri ayrılır. Aktif insülin membrana çevrilerek perikapiller alana salgılanır. Derhal kana geçen insülin, eritrositler ve beyin büyük bir bölümü dışında bütün dokularda etkisini gösterir¹⁸.



Şekil 1: İnsülin'in yapısı ve biyosentezi¹⁷.

2.2.1. İnsülinin Etki Mekanizması

İnsülin etkisinin kimyasal mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak hedef hücrelerin membranında ya da içinde 300.000.mol ağırlığında büyük bir reseptör proteine bağlandığı bilinmektedir. Bazı bulgular inüsilan-reseptör etkileşmesinin intrasellüler cAMP artışına neden olduğunu göstermişse de insülinin bir çok etkileri hücrede cAMP bulunmadığı koşullarda da ortaya çıkmaktadır. İnsülin reseptörleri birbirine disüfit köprüleriyle bağlanmış 4 alt birimden meydana gelmiştir. Bu alt birimlerden iki alfa alt birimi hücre zarının dışında yer alırken, iki beta alt birimi de hücre zarı içine geçmiş ve hücre sitoplazmasına doğru kabarmıştır. İnsülin hücre dışındaki alfa alt birimlerine bağlanır ve beta alt birimleri otofosforilasyona uğrar. Bu olay alt birimleri aktive edilmiş bir enzim olan lokal bir protein kinaza çevirir. Bu enzim daha sonra çok sayıda hücre içi enzimlerin de fosforilasyonuna neden olur. Sonuçta insülinin reseptörlerine bağlanışını izleyen saniyeler içerisinde vücuttaki hücrelerin yaklaşık %80'i glikoza karşı ileri derecede geçirgen bir hal alır. Buna ek olarak hücre zarı amino asitlerin bir çoğuna ve potasyum ile fosfat iyonlarına da geçirgen hale gelir. İnsülinin daha sonra yavaş etkiler söz konusudur. Bu etkiler saatler hatta günler boyu devam edebilir. Bunlar mRNA lar üzerinden protein sentezidir¹⁹.

İnsülin; karaciğer, iskelet kası, kalp kası, düz kaslar, yağ dokusu, meme bezleri, lökositler, fibroblastlar, hipofiz bezi, (muhtemelen hipotalamus) ve pankreas A hücrelerine glukozun girişini kolaylaştırır. Hipotalamus dışında beyin, böbrek tubulusları, barsak mukozası, eritrositler ve B hücrelerine glukoz insülinin kolaylaştırıcı etkisi olmadan girebilir. İnsülinin kan glukoz seviyesini düşüren fonksiyonunda, karaciğerde veya periferik dokulardaki etkisinin mi önde geldiği insülinin veriliş yoluna göre değişmektedir. Deney hayvanlarına hızla intravenöz insülin enjeksiyonunda periferik dokulardaki etkisi belirgin olurken, portal vene ağır ağır verildiğinde karaciğerdeki etkisi ön plana çıkmaktadır. Normal şartlarda insülin portal vene salgılandığından bu yolun fizyolojik önemi büyüktür¹⁸.

2.2.4. İnsülinin Karaciğerde Glukoz Alımı ve Depolanmasına Etkisi

insülin karaciğerde:

1.Glukokinaz enzim aktivitesini artırarak, hücrede glukoz fosforilasyonunu başlatır. Fosforilasyona uğrayan glukoz tekrar hücre dışına çıkamadığı için glukoz alımı bu şekilde hızlandırılır.

2.Karaciğerde glikojenin glukozu yıkılmasını sağlayan fosforilaz enzimini inhibe eder. Böylece glikojenin yıkılmasını önler.

3.İnsülin karaciğerde, glikojen sentetaz dahil glikojen sentezini hızlandıran enzimlerin aktivitelerini artırır. Sonuç olarak karaciğerde, 100 g kadar glikojen depolanabilir (karaciğer kitlesinin %5-6 kadarı) Karaciğer, yemeklerden sonra yükselen kan glukozunun % 60 kadarını tuttuktan sonra, kan şekeri düşer, böylece pankreastan insülin salgısı da inhibe olur. İnsülin salgılanmadığı zaman karaciğerin kandan glukoz alımı duru. Glukozdan lukojen depolanması olmaz. Tersine glikojeni glukoz fosfata çeviren fosforilaz enzimi aktive olur. Glukoz

fosfataz enzimi, glukoz fosfattan, fosfat kökünü ayırarak serbest kalan glukozun kana dönmesine neden olur¹⁷.

İnsülin karaciğerde, glukozun yağ asitlerine çevrilmesini de hızlandırır. Böylece glukozdan gelişen yağ asitleri kana geçer, sonra da yağ dokusunda depolanır. İnsülin karaciğerde glikoneojenezi de inhibe eder. Kas gibi öteki dokulardan amino asit serbestlenmesindeki azalma bu olayda etkilidir²¹.

2.2.5. İnsülinin Kas Metabolizmasına Etkisi

Günün büyük bir bölümünde kas dokusu enerji ihtiyacı için glikoz yerine yağ asitlerine bağımlıdır. Bu durumun temel sebebi normal dinlenme halindeki kas zarının kas lifi insülinle uyarılmadığı sürece glikoza çok az geçirgen olmasıdır. Öğünler arasında salgılanan insülin miktarı (bazal salgı) önemli miktarda glikozun kas hücreleri içine girmesini sağlayamayacak kadar azdır. İki özel durumda kaslarda büyük miktarda glikoz tüketilir²¹.

1.Orta şiddette veya ağır egzersiz: Glikozun bu şekilde tüketimi büyük miktarda insülin gerektirmez. Çünkü egzersiz yapan kas lifleri anlaşılamamış bir şekilde insülin yokluğunda dahi glikoza geçirgen hal alırlar¹⁵.

2.Besin alımını izleyen dönem: Bu sürede kan glikoz yoğunluğu yüksek olup pankreas büyük miktarda insülin salgılar. Bu fazla miktarda insülin glikozun kas hücreleri içine hızla taşınmasına neden olur. Bu süre içerisinde kas hücreleri enerji kaynağı olarak glikozu tercih eder¹⁵.

Eğer besin alımından sonra kaslarda bir aktivite gösterilmiyorsa glikoz kas hücreleri içine bol miktarda taşınır ve büyük bölümü glikojen halinde depolanır. Bu depolanma sınırı yoğunluğun %2-3'ü kadardır. Glikojen daha sonra kas tarafından enerji olarak kullanılabilir.

Bu depo kaslar için özellikle kısa sürede büyük enerji tüketimi için önemlidir. Ayrıca oksijen yokluğunda glikojenin glikolitik yol ile laktik aside yıkılması birkaç dakikalık süreler içinde anaerobik enerji patlamaları bile sağlar²¹.

Glukoz alımları insüline bağımlı olan öteki dokularda da insülinin glukoz transportuna etkisi kas hücrelerinde olduğu gibidir. Beyin dokusuna glukozun transportu ve kullanımı üzerinde insülinin ya çok az bir etkisi vardır, ya da hiçi etkisi yoktur. Ancak beynin yeteri kadar glukazo alması kanda belirli konsantrasyonda glukozun bulunmasına bağlıdır. Kan glukozu %25-50 mg gibi bir değere indiği zaman, hipoglisemik şok gelişir; şuur kaybı, konvülsiyon ve koma görülür¹⁷.

2.2.6. İnsülinin Yağ Metabolizmasına Etkisi

İnsülin vücut dokularında glukoz tüketimini artırdığından yağların tüketimi kendiliğinden azalır. Bu etki yağ koruyucu bir etki olarak tanımlanabilir. Bununla birlikte insülin yağ asit sentezini de hızlandırır. Bu olay özellikle hızlı enerji kaynağı olarak tüketilecek miktardan daha fazla glukoz alınması durumunda ve tamamen karaciğer hücreleri içinde görülür¹⁹.

Karaciğerde yağ asit sentezini artıran faktörler:

1.Karaciğer glikojen konsantrasyonu %5-6'ya ulaştığı zaman glikojen üretilmesi baskılanır. Bundan sonra karaciğer hücrelerine girecek olan glukozun tamamı yağ üretimi için kullanılır. Glukoz önce glikolitik yolla pirüvata yıkılır. Pirüvat daha sonra asetil-KoA'ya çevrilir.

2. Aşırı miktarda glukoz enerji verici olarak kullanılırken sitrik asit siklusunda fazla miktarda sitrat ve izositrat iyonları oluşur. Bu iyonlar daha sonra asetil-KoA'nın karboksilasyonunu sağlayacak olan asetil-KoA karboksilazı aktive eder.

3. Daha sonra yağ asitlerinin büyük bir bölümü karaciğerde sentez edilerek lipoproteinler içerisinde kana verilir. İnsülin yağ dokusunda lipoprotein lipazı aktive eder. Bu parçalanma ile yağ asitleri yağ hücrelerine emilir ve yağ hücreleri içerisinde de tekrar trigliseritlere çevrilerek depolanır¹⁹.

2.2.7. Yağ Hücrelerinde Yağın Depolanması

1.İnsülin yağ hücrelerinde trigliseritlerin hidrolizine neden olan lipaz enziminin aktivitesini baskılar. Böylece yağ asitlerinin serbest bırakılması ve kana verilmesi önlenir¹⁵.

2.İnsülin glikozun hücre membranlarından yağ hücreleri içine taşınmasını hızlandırır. Bu glikozun bir kısmı yağ asidinde kullanılır. Çok daha büyük bir kısmı alfa-gliserofosfata dönüştürülür. Bu madde yağ hücrelerinde yağın depo şekli olan trigliseritleri oluşturmak üzere yağ asitleri ile birleşecek olan gliserolu sağlar¹⁵.

2.2.8. İnsülinin Protein Metabolizmasına Etkisi

Karbonhidrat ve yağlarda olduğu gibi, amino asitlerin kana absorbe olmalarından sonra protein şeklinde depolanmaları insüline bağlıdır. İnsülin, büyüme hormonunun etkisine benzer şekilde, amino asitlerin hücrelere transportunu kolaylaştırır. Ribozomlarda mRNA'nın çeviri aşamasını hızlandırarak protein sentezini çoğaltır. Sonuç olarak aminoasitlerin hücrelerde protein olarak depolanmasını sağlar. İnsülin, özellikle kas hücrelerinde büyük bir ihtimalle lizozomlar yolu ile protein katabolizmasını inhibe eder. Karaciğerde ise glikoneojenezi hızlandıran enzim aktivesini azaltarak glikoneojenez hızını düşürerek protein katabolizmasını inhibe ederken, protein depolanmasını artırmış olur¹⁹.

2.2.9. İnsülinin Büyümeye Etkisi

İnsülin büyüme hormonuna sinerjik bir fonksiyon yaparak büyümeyi hızlandırır. Bu, insülinin hücrelerde glukoz kullanımı sağlaması yanında, aminoasitlerin hücreye taşınması ve protein sentezinin hızlandırılmasına dayanır. Hipofizektomi yapılmış deney hayvanında pankreas da çıkarılırsa büyüme durur. İnsülin ve büyüme hormonu ayrı ayrı verildiğinde büyümeyi hızlandırdıkları görülür. Ancak iki hormonun birlikte verilmesi büyümeyi çok daha fazla artırır. Bu etki; büyük ihtimalla her iki hormonun da amino asitlerin hücreye alınmasını kolaylaştırmalarına dayanmaktadır. Bununla birlikte, insülinin büyüme üzerine maksimum etkisi yüksek karbonhidratlı diyetle beslenmede ortaya çıkar²⁰.

2.2.10. İnsülin Sekresyonunun Düzenlenmesi

İnsülin sekresyonu birçok uyarıcı ve inhibitör faktörlerin etkisi altındadır. Bu faktörlerin çoğu glukoz metabolizması ya da cAMP'yi ilgilendirir. Sekresyonun normal olabilmesi için Ca^{2+} ve K^+ düzeyleri de yeterli olmalıdır²².

2.2.11. Kan Glukoz Düzeyinin İnsülin Sekresyonuna Etkisi

Kan glukozunun normal açlık düzeyi %80–90 mg iken insülin sekresyonu da 25 mg/dk/kg kadardır. Kan glukoz konsantrasyonu ani olarak yükselirse insülin sekresyonu da iki aşamalı olarak artar; Kan glukoz düzeyinin akut artışından sonra 3-5 dk içinde insülin sekresyonu birden artar. B hücrelerindeki insülinin boşalmasına bağlı olan bu sekresyon 5–10 dk içinde tekrar yarıya iner. Yaklaşık 15 dk sonra insülin sekresyonu ikinci kez çoğalarak, 2–3 saatte başlangıç fazından da yüksek bir düzeye çıkar. Bu artışta mevcut insülin yanında bazı enzimlerin aktivasyonu ile yeniden yapılan insülinin de katkısı vardır. Mannoos insülin sekresyonunu artırır. Fruktozun kısıtlı bir etkisi vardır. Galaktoz,

deoksizlikoz ve L-arabinoz'un hücre içine girişini insülin kolaylaştırır da, bu şekerlerin insülin sekresyonunu uyarmadığı bilinmektedir. Glukozun uyarıcı etkisi metabolizmasına bağlıdır. Glukoz metabolizmasını engelleyen 2-deoksizlikoz gibi maddeler insülin sekresyonunu da duraklatır. Kan glukoz düzeyinin insülin sekresyonunu feedback düzenleme mekanizması büyük duyarlılıkla işler. İnsülin sekresyonu, kan glukoz düzeyi indikten sonra hızla normal değerine döner²².

2.2.12. Protein ve Yağ Derivelerinin Etkisi

Arginin, lösin gibi bazı amino asitlerle, asetoasetik asit gibi bazı keto asitler de insülin sekresyonunu artırır. Asitlerin etki mekanizması bilinmemektedir²².

2.2.13. İnsülin Sekresyonu ve cAMP

Adrenalin ve noradrenalin pankreasa doğrudan etki yaparak insülin sekresyonunu duraklatır. α -adrenerjik stimulan adrenalin ve noradrenalin gibi maddelerin intrasellüler cAMP'yi azalttıkları bilinmektedir. β -adrenerjik stimulanlar ise insülin sekresyonunu artırır. Teofilin gibi fosfodiesterazı inhibe ederek, cAMP parçalanmasını duraklatan maddeler de insülin sekresyonunu çoğaltır. İnsülin sekresyonu üzerindeki uyarıcıların çoğu cAMP yolu ile insülin sekresyonunun etkiledikleri halde, cAMP'nin glukozun insülin sekresyonunu uyarıcı etkisinde zorunlu bir aracı olduğu ispatlanamamıştır²².

2.2.14. Otonom Sinirlerin Etkisi

Sağ vagusun innerve ettiği pankreas adacıklarında insülin sekresyonu, bu sinirin uyarılmasıyla artar. İnsülin sekresyonu asetilkolinle uyarılır. Atropin ise bu cevabı kaldırır. Glukozun etkisi sinirlerin aracılığını gerektirmediği halde, sinir liflerin adacıkların glukozu duyarlılığını

düzenlediği yolunda bilgiler vardır. Bazı koşullarda sempatik ve parasempatik uyarının her ikisi de insülin salgılanmasına neden olduğundan, bu hormonların salgı regülasyonunun fizyolojik önemine kuşku ile bakılmaktadır¹⁷.

2.2.15.İntestinal Hormonların Etkisi

Glukoz ve aminoasitlerin oral verilmesi, intravenöz enjeksiyonlarından daha büyük miktarda insülin salgısı oluşturur. Bu bulgular, gastrointestinal mukozadan salgılanan maddelerin insülin sekresyonunu stimüle ettiğini düşündürmüştür. Gastrointestinal hormonlardan sekretin, kolesistokinin (CCK), gastrin ve gastrik inhibe edici peptid (GIP) insülin salgılanmasına neden olmaktadır. GIP fizyolojik intestinal faktör olarak da bilinmekte ve oral glikoza eşdeğer güçte insülin sekresyonuna neden olmaktadır¹⁷.

2.2.16.Diğer Hormonlar

Glukagon, büyüme hormonu, kortisol başta olmak üzere progesteron ve öströjen hormonları da insülin salgılatır ya da salgıyı artırır. Bu hormonların tedavi amacıyla uzun süreli kullanımı ya da patolojik olarak hipersekresyonları B hücrelerinin aşırı çalışması sonucu haraplanmasına neden olur. Diyabet oluşturan etkilerinden dolayı diyabetojenik hormonlar denilen bu hormonların çok dikkatli kullanılmaları gereklidir. Jigantizm ve akromegali vakalarında gelişen diyabette de aynı mekanizma hakimdir¹⁷.

İnsülinin enerji için karbonhidrat kullanımını artırıp, yağların depolanmasını sağlayan etkisi tümüyle kan glukoz düzeyine bağlıdır. Kan glukoz düzeyi düştüğü zaman insülin salgılanması azalır ve beyin dışında tüm dükularda enerji hemen tamamen yağlar kullanılır. Kan glukoz düzeyi yükselirse, insülin salgısı stimüle olur ve enerji oluşumunda yağlar

yerine glukoz kullanıldığı gibi, fazlası da karaciğer ve kaslarda glikojen olarak depo edilir. Böylece hücrelerin enerji oluşturmak için hangi maddeyi kullanacakları anlık süreler içinde kontrol edilir. Buna karşın hipoglisemide glukagon ve kortizol salgısı stimüle olur. Her iki hormon da hücrelerde glukoz kullanımını inhibe ederek, yağ kullanımını artırır. Ancak bu hormonların etkileri daha yavaş gelişerek 30 dakika ile birkaç saat içinde maksimum değerine ulaşır¹⁷.

2.2.17.Eksojen İnsülinin Etkileri

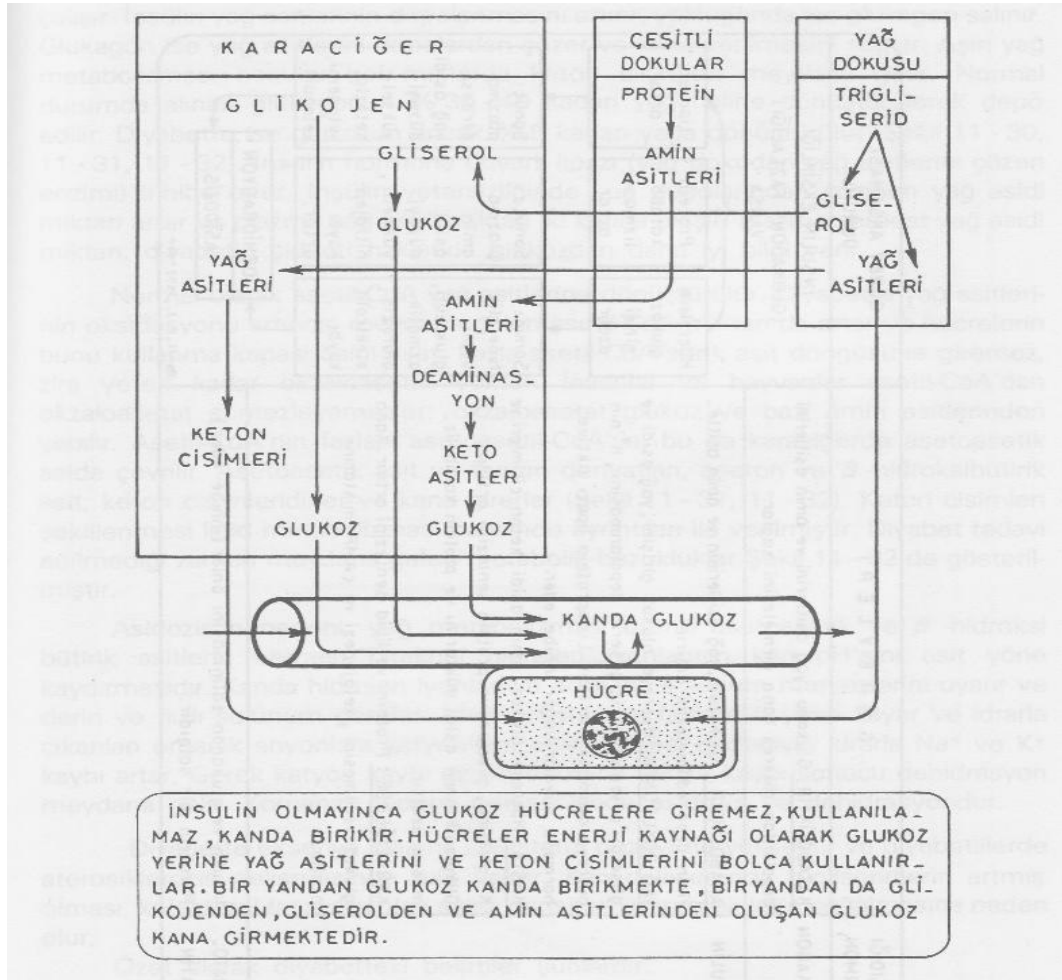
Normal kişilere insülin verildiği zaman pankreas B hücrelerinde yapılan insülin salgısı inhibe olur. İnsülin tedavisi kesildiği zaman daha önce dinlenmiş olan B hücrelerinin glukoz artışına karşı cevapları daha güçlü olarak ortaya çıkar. Bu gözlemler juvenil diyabetlilerin neden insülinle tedavi edildikleri açıklamaktadır²¹.

2.3.Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitusta en önemli patoloji, insülin eksikliği sonucu, hücrelerin glukozdan yararlanamaması ve kan glukoz düzeyinin % 300–1000 mg gibi değerlere yükselmesidir (hiperglisemi). Aynı zamanda, yağ dokusundan yağların mobilizasyonun artarak lipid metabolizmasının bozulması ve damar çeperlerinde lipid birikmesiyle aterosklerozun gelişmesi ve doku proteinlerinin azalması diyabetin genel bulgularındandır¹⁷.

Diyabetes mellitusta böbrek glomerüllerinden süzülen kanda glukoz konsantrasyonu yüksek olduğu zaman (%180 mg'dan fazla), idrarla glukoz çıkmaya başlar²¹.

Kan glukoz düzeyinin çok yükselmesi (%1000–1200 mg) doku ve hücrelerden suyun kana çekilmesiyle dehidratasyon görülür. Glukoz hücre membranının porlarından geçemediği için, ekstrasellüler sıvıda osmotik basıncın yükselmesi ile hücrelerin su kaybına yol açar. Bu direkt dehidratasyon etkisine ek olarak idrarda çıkarılan glukoz suyu da birlikte sürüklediği için osmotik diürezle vücut suyu kaybedilir. Aslında diyabet fazla idrar çıkarılması anlamına gelmektedir. Böylece ekstra ve intrasellüler sıvı kaybı (dehidratasyon) diyabetin komplikasyonu olarak çoğu kez dolaşım kollapsına yol açar²³.



Şekil 3: İnsülin yetersizliğinde kan glukoz düzeyini yükselten faktörler¹⁷.

2.3.1.Diyabette Ketoasidoz

İnsülin eksikliğinde yağ hücrelerindeki hormon duyar lipaz aktivite kazanarak, depo trigliseridlerin hidrolizine neden olur. Böylece fazla miktarda yağ asitleri ve gliserol dolaşım kanına geçer. Plazmaya geçen yağ asitleri enerji ihtiyacını karşılayan başlıca kaynak olur. Ayrıca karaciğere gelen bol miktarda aminoasit ve gliserol bu organda trigliserid haline depolanarak yağlı karaciğer oluşturur. Bu şartlarda karaciğer, ağırlığının %30'u kadar yağı depo edilebilir²¹.

Karaciğerde fazla miktarda yağ asitlerinin bulunması (insülin eksikliğinde) mitokondrilere geçişi hızlandırır. Mitokondrilere yağ asitleri hızla beta oksidasyona uğrayarak bol miktarda asetil Co-A oluşur. Asetil Co-A karaciğerde enerji için kuanırken artan miktarı asetoasetik aside çevrilerek dolaşıma katılır. normal şartlarda, periferik dokuda tekrar asetil Co-A'ya çevrilerek metabolize olan asetoasetik asid, insülin yokluğunda çok miktarda oluştuğu için tümü metabolize olamaz, sonuç olarak; β -hidroksibütirik asit ve asetona çevrilir. Böylece vücut sıvılarında fazla miktarda asetoasetik asit, β -hidroksibütirik asit ve asetonun bulunması ketozis olarak adlandırılan tehlikeli klinik bir tabloyu meydana getirir. Diyabet zamanında tedavi edilmezse ya da acil tedavi ile ketozis önlenmezse, asetoasetik asit ve β -hidroksibütirik asitlerin oluşturduğu asidoz, hastaların diyabetik koma ile kaybedilmelerine neden olur¹⁷.

İnsülin eksikliğinde başlıca enerji kaynağı olarak yağların metabolize olması, bu enerji oluşum sisteminde gelişen sitrat iyonları ile ATP'nin fosfofruktokinaz enzimini kuvvetle inhibe etmeleri sonucunda hücrelerin glukoz kullanımı tamamen durdurulur¹⁸.

İnsanda diyabet, daha çok otozomal resesif kalıtsal yatkınlık mekanizmasına dayalı, kendiliğinden oluşan bir hastalıktır. Genel olarak B hücrelerinin aşırı çalışmaya zorlanması sonucu dejenerasyona uğramalarıyla diyabet oluşmaktadır²³.

İnsanda diyabet:

1.Juvenil (Tip 1); genellikle genç yaşta ortaya çıkan,

2.Erşkin diyabeti (Tip 2); genellikle ileri yaşta ve aşırı şişman kişilerde görülmek üzere iki tipe ayrılır. Ayrıca; Büyüme hormonu ve glikokortikoid hormonların aşırı salgılanmasına bağlı olarak Akromegali ve Cushing Sendromunda da diyabet gelişir²³.

2.3.2. Tip 1 (Juvenil) Diyabet

Önceleri insüline bağımlı diabet veya juvenil onset diabet olarak ta adlandırılmış olan Tip 1 diabette pankreasın insülin üreten hücrelerinin % 90'dan fazlası kalıcı olarak hasar görmüştür ve bu nedenle pankreasta insülin ya çok az yapılabilen ya da hiç yapılamamaktadır. Diabet hastalarının yaklaşık % 10'unda Tip 1 diabet hastalığı vardır. Tip 1 diabet hastalarının çoğunda hastalık 30 yaşından önce başlamıştır. Tip 1 diabet hastalarında hastalık genellikle ani başlar. Hızla diabetik ketoasidoz olarak adlandırılan tablo gelişebilir. Aşırı susama ve idrar yapma, kilo kaybı, bulantı, kusma, yorgunluk ve özellikle çocuklarda karın ağrısı diabetik ketoasidozun ilk belirtileridir. Solunum sayısı ve derinliği giderek artma eğilimi gösterir, hastanın nefesi aseton kokmaya başlar. Diabetik

ketoasidoz tedavi edilmediği takdirde birkaç saatte içinde koma hali gelişebilir ve ölümlle sonuçlanabilir²³.

2.3.3.Tip 2 (Erişkin) Diyabeti

Önceleri insülin bağımlı olmayan diabet veya adult onset diabet olarak adlandırılan Tip 2 diabette ise pankreas insülin üretmeye devam eder, hatta bazen normalden daha fazla üretir ancak, vücut insülinin etkilerine karşı direnç geliştirir ve üretilen insülin vücudun ihtiyacını karşılamaya yetmez. Tip 2 diabet hem çocukluk hem erişkinlikte ortaya çıkabilir ama genellikle 30 yaşın üzerinde başlar ve yaşın ilerlemesiyle birlikte ortaya çıkma sıklığı daha da artar. 70 yaşın üzerindeki insanların yaklaşık % 15'inde Tip 2 diabet vardır. Obezite, Tip 2 diabet gelişmesinde en önemli risk faktörüdür. Obezite insülin direncine neden olduğundan obez kişilerde kan şekerinin normal düzeyde tutulabilmesi için daha fazla insülin gerekir. Diabet hastalarının % 80-90'ı obez kişilerdir. Tip 2 diabet hastalarında tanı konulmadan önce yıllarca hiçbir belirti ve bulgu görülmeyebilir ya da belirtiler çok hafif olabilir. İdrar artışı ve susuzluk başlangıçta hafif olup haftalar veya aylar içinde giderek artar, en sonunda aşırı derecede yorgunluk, görmede bulanıklık ve dehidratasyon gelişir. Tip 2 diabeti olan kişilerde bir miktar insülin üretilabildiğinden genellikle ketoasidoz gelişmez ama kan şekeri çok yüksek düzeylere kadar çıkabilir (1000 mg/dL üzeri)²¹.

2.3.4.Diyabet Tedavisi

Diabetin tedavisi diyet, egzersiz, eğitim ve (hastaların çoğunda) ilaçlardan oluşur. Diabet hastalarında kan şekeri düzeyinin iyi kontrol edilmesi, komplikasyonların gelişmesini de azaltır. Bu nedenle, diabet tedavisinin amacı kan şekeri düzeyinin olabildiğince normal sınırlar içinde tutulabilmesidir. Diabete ek olarak yüksek tansiyon ve kolesterol

yüksekliği de bulunuyorsa bu hastalıkların tedavisi ile de bazı diabet komplikasyonlarının gelişmesi önlenabilir²³.

Diabet hastalarının hastalıkları hakkında bilgilenmeleri, diyet ve egzersizin kan şekeri düzeyini nasıl etkilediğini, diabetin komplikasyonlardan nasıl korunabileceklerini öğrenmeleri çok önemlidir. Diabet hastalarının sağlıklı ve dengeli beslenerek ideal kilolarında kalmaları önerilir. Diabet hastaları yemeklerini düzenli aralıklarla yemeye ve uzun süre aç kalmamaya özen göstermelidir. Uygun miktarda egzersiz yapılması da ideal kilonun korunması ve kan şekerinin normal seviyelerde tutulmasında yardımcı olur²³.

Kan şekeri düzeyinin çok sıkı kontrol edilerek yükselmesinin engellenmesi kolay değildir. Sıkı kontrolün en büyük güçlüğü kan şekeri düzeyinin normalin altına düşmesi (hipoglisemi) riskinin bulunmasıdır. Hipoglisemi acil tedavi gerektiren bir durumdur. Dakikalar içinde müdahale edilip düşük kan şekerinin yükseltilmesi ve dokuların kalıcı hasar görmesinin engellenmesi gerekir. Bu nedenle diabet hastalarının yanlarında hipoglisemi belirtileri geliştiğinde hemen ağızdan alabilecekleri glukoz tabletleri veya şeker bulundurmaları çok önemlidir¹⁵.

Diabet hastalarında görülebilen diabetik ketoasidoz hastaneye yatırılarak yoğun bakım şartlarında tedavi edilmeyi gerektiren acil bir durumdur. Diabet hastalarında görülen diğer bir metabolik tablo olan nonketotik hiperglisemik hiperosmolar koma da diabetik ketoasidoza benzer ve uygun sıvı, elektrolit tedavisi gerektirir¹⁵.

2.3.5.Diyabette İnsülin Tedavisi

Tip 1 diabeti olan hastaların hemen hepsinde ve Tip 2 diabet hastası olan kişilerin de birçoğunda insülin tedavisi gerekir. İnsülin midede etkisiz hale geldiği için ağız yoluyla alınamaz, sadece deri altı yağ dokusuna enjekte edilerek kullanılır. Enjeksiyon bölgesi olarak genellikle kollar, bacaklar veya karın ön duvarı tercih edilir. İnsülinin çabuk etkili insülin, orta etkili insülin ve uzun etkili insülin olarak adlandırılan ve herbirinin etkisinin başlama hızı ile etki süreleri farklı olan 3 temel formu bulunur. İnsülin oda sıcaklığında aylarca stabil kalabildiğinden evde bulundurulmasında, işyerine veya seyahate giderken taşınmasında pek sorun yoktur ancak aşırı sıcaktan korunması gerekir²³.

Uygun insülinin seçimi karmaşık bir konudur. En kolay uygulama günde tek doz orta etkili insülin enjeksiyonu olmakla birlikte bu uygulamanın kan şekeri kontrolü zayıf olduğundan ancak nadir durumlarda uygun yaklaşım olabilir. Daha etkin kan şekeri kontrolü genellikle farklı insülin türlerinin kombinasyonu ile sağlanır. Örneğin sabah ve akşam çabuk etkili insülin ve orta etkili insülin kombinasyonu, gün içinde aralıklarla birkaç kez çabuk etkili insülin enjeksiyonu ile en sıkı kan şekeri kontrolü sağlanabilir. Bu tedaviyi uygulayacak kişilerin mutlaka hastalık ve uygulanan tedavi konusunda yeterli bilgiye sahip olmaları ve gereken özeni göstermeleri gereklidir²³.

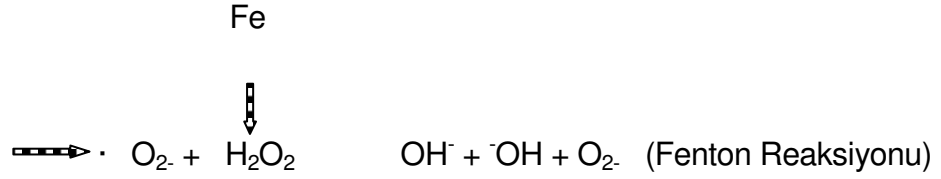
Zaman içerisinde bazı kişilerde insüline karşı direnç gelişebilmektedir. Bu durumlarda çok yüksek insülin dozlarına çıkılması gerekebilir. Bazı kişilerde insülin enjeksiyonu deri ve derialtı dokularını olumsuz etkileyebilir, enjeksiyon bölgesinde birkaç saat süren kızarıklık, kaşıntı ve şişkinlik görülebilir. Sık olarak enjeksiyon yapılan bölgede ciltaltı yağ dokusunun zarar görmesi nedeniyle ciltte çeşitli izler oluşabilir. Bu problemlerle karşılaşmamak için hastalara hergün vücutlarının farklı bir bölgesine enjeksiyon yapmaları önerilir²³.

2.4. Serbest Radikaller Ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller, son yörüngelerinde paylaşılmamış elektron içeren molekül ya da atomlardır²⁴. Elektronların bu dizilimi kararsız olduğundan radikaller hızlı bir şekilde diğer moleküllerle veya radikallerle reaksiyona girerek kararlı bir konfigürasyon oluşturmaya çalışırlar. Bu reaksiyonlar sonucunda oluşan en etkili serbest radikaller ROT'lerdir^{24,25,26,27}.

Organizmalardaki en aktif ROT üreticileri fagositoz hücreleridir. Çeşitli metabolik yangırla uyarıldıklarında, oksijeni indirgeyerek hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve superoksit ($\text{O}_2^\cdot$) gibi ROT'ları oluştururlar. Diğer ROT kaynakları; yine oksijenin katıldığı mitokondriyal elektron taşıma zinciri, doymamış yağ asitlerinin ve kateşolaminlerin oksidasyonu ile NADPH bağımlı oksidazlardır^{25,26,27}.

Moleküler oksijen (O_2) diradikal olarak tanımlanmıştır. Bu özelliği, sıvı oksijenin manyetik kutuplarındaki çekimi ile ilgilidir. Buna bağlı olarak, oksijenin suya indirgenebilmesi için elektron taşıma zincirinin 4 elektrona ihtiyacı vardır. Moleküler oksijenin bir elektron indirgenmesiyle $\text{O}_2^\cdot$ 'i oluşur. İkinci elektronun indirgenmesiyle, daha sonra H_2O_2 'yi oluşturacak olan peroksit radikali oluşur. Üçüncü elektron, Fe'in katalizlediği Fenton reaksiyonu sonucunda, $\text{O}_2^\cdot$ ile H_2O_2 'nin reaksiyona girip $\text{OH}^\cdot$ 'i oluşturduğu sırada indirgenir^{28,29}.



Hidroksil radikalının en etkili radikal olmasının nedeni hücre nükleusundaki membran bariyerleri kolayca geçmesi ve mutajenik olarak DNA'yı etkilemesidir³⁰. Diğer bir önemli radikal olan singlet oksijenin ise yarı ömrü kısadır ve son yörüngesindeki paylaşılmamış elektronun bir üst enerji seviyesine çıkması sonucunda oluşur^{31,32,33}. Hipoklorit iyonu (OCl^-), lökositlerin yabancı mikroorganizmaları öldürmeleri sırasında üretilir³⁰. Alkilperoksil radikali ($\cdot\text{OOCR}$), O_2^- ve OH^- ile birlikte lipid peroksidasyonunu başlatan oksijen radikalidir^{24,34}.

Oksidanların özellikle ROT'lerin aşırı birikmesiyle oluşan oksidatif stres³⁵ membran lipidlerindeki doymamış yağlardaki bağları koparıp membran viskozitesini ve geçirgenliği artırır, ayrıca membran seçiciliğini de değiştirir³⁶. ROT'lerin oluşumunun başlangıcında yer alan O_2^- , proteinleri bölümlere ayırarak enzim aktivasyonlarında bozulmaya ve iyon transferinde aksaklıklara neden olurken, ayrıca Fe iyonu ile reaksiyona girip proteolizis oluşturur³⁷. DNA'da ise; sakkarit halkalarında kopmalar sonucu mutasyonlar, bazlardaki modifikasyonlara bağlı translasyon hataları, zincir kırılmaları ile proteosentezde inhibisyonlara neden olur. Böylece hücre ölüme gider^{34,37,38,39,40}.

Oksidanların özellikle ROT'lerin aşırı birikmesiyle oluşan oksidatif stres³⁵; membran lipidlerindeki doymamış yağlardaki bağları koparıp membran viskozitesini ve geçirgenliği artırır, ayrıca membran seçiciliğini de değiştirir³⁶. ROT'lerin oluşumunun başlangıcında yer alan O₂·, proteinleri bölümlere ayırarak enzim aktivasyonlarında bozulmaya ve iyon transferinde aksaklıklara neden olurken, ayrıca Fe iyonu ile reaksiyona girip proteolizis oluşturur³⁷. DNA'da ise; sakkarit halkalarında kopmalar sonucu mutasyonlar, bazlardaki modifikasyonlara bağlı translasyon hataları, zincir kırılmaları ile proteosentezde inhibisyonlara neden olur. Böylece hücre ölüme gider^{34,37,38,39,40}.

Serbest radikaller; vücutta ayrıca yangı, bağışıklık sistemine ait hastalıklar, yaşlanma, nörolojik hastalıklar, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik hasar, karsinogenezis, mutajenezis, infeksiyöz hastalıklar, karaciğer hastalıkları, akciğer hastalıkları, göz hastalıkları ve ürolojik hastalıklar gibi hastalıklara da neden olabilir^{41,42}.

2.5.Antioksidanlar

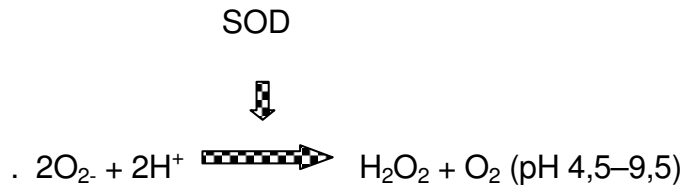
Antioksidanlar, genel olarak serbest radikal oluşumunu engelleyen maddeler olarak tanımlanmışlardır⁴³. Antioksidan savunma sistemi hücre içi ve hücre dışı olarak ikiye ayrılır.

Hücre içi savunma sisteminin enzimatik antioksidanları, SOD, CAT ve GPx'tir. Enzimatik olmayan hücre içi antioksidanlar; GSH,

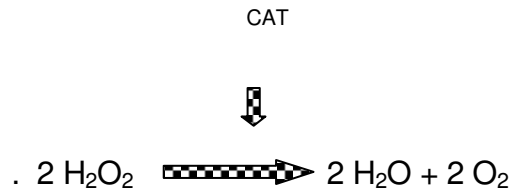
membranlara bağlanabilen α - tokoferol ve β karoten, askorbat, transferin, seruloplazmin ve bilirubindir^{44,45,46,47}.

Hücre dışı savunma sistemi ise; metallothionein gibi serbest radikal yokedicileri ve Zn gibi iz elementlerden oluşur⁴⁸.

Antioksidan enzimlerden en önemlisi olan SOD, hepatositlerin, eritrositlerin ve beyin hücrelerinin mitokondri matriksinde bulunur. Kararlı bir yapıya sahiptir. O_2^- i H_2O_2 'ye dönüştüren reaksiyonu katalizler^{28,48}.

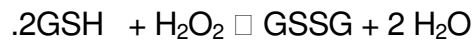


CAT enzimi ise, hepatositlerin mitokondrisinde ve eritrositlerin sitoplazmasında bulunurken, diğer hücrelerin peroksizomlarında yer alır⁴⁸ ve H_2O_2 'i su ve Oksijene çevirerek etkisiz hale getirir^{28,49,50}.



GPx, antioksidan enzimlerin en etkin olanıdır. Hücre içi hidroperoksitlerin yok edilmesinden sorumludur⁴⁸. H₂O₂'i suya çevirerek methemoglobin oluşumunu engeller⁵¹ ve membran lipidlerini peroksit anyonuna karşı koruyarak hücre membranının bütünlüğünü korur. E vitamini ile sinerjik etkileşimi söz konusudur. GPx, ayrıca büyüme, gelişme ve üreme için gerekli bir iz element olan selenyumu yapısında bulundurur. Selenyum eksikliğinin, bu enzimin aktivitesini azalttığı bilinmektedir^{52,53}.

GSH ise önemli bir intraselüler antioksidandır. Okside edilmiş şekli, serbest radikallerinin inhibisyonunda⁵⁴, indirgenmiş sülfidril gruplarının stabilizasyonunda ve tokoferol ile askorbatın rejenerasyonunda görevlidir⁴⁸. Ayrıca GPx'in kofaktörü olarak da görev yapar⁵⁴.



Hemoglobin katabolizma ürünü ve safra pigmenti olan bilirubin hücre dışı savunma elemanıdır. Düşük yoğunluklarda peroksil gruplarının uzaklaştırılması ve singlet oksijen grubunun yıkılmasında etkili bilinmektedir^{25,55}.

Spesifik metal-bağlayıcı proteinler, H₂O₂ ve OH⁻ oluşumunda etkili olan metalleri bağlayarak serbest radikal oluşumunu önlerler⁴⁹. Bunlara örnek verecek olursak; transferrin plazmadaki serbest Fe'i bağlayarak⁵⁶. Ferroksidaz aktivitesi olan seruloplazmin ise, iki değerlikli Fe

iyonlarını daha az reaktif olan üç değerlikli Fe iyonlarına dönüştürerek^{17,44}. Serbest radikal oluşumunu dolayısıyla lipid peroksidasyonunu önler. Albumin ise, antioksidan etkisini yapısındaki sülfidril grubu aracılığıyla Cu iyonlarını sıkıca bağlayıp, OH⁻ oluşumunu engelleyerek yapar^{44, 57}.

2.6. Diyabette Serbest Radikaller ve Egzersiz

Diyabet belirgin bir şekilde artmış kardiyovasküler mortalite, nöropati, nefropati ve retinopati gelişimiyle ilgili dünya çapında büyük bir sağlık problemidir. Artan obezite pasif yaşam hem batı, hem de gelişmekte olan ülkelerdeki beslenme alışkanlıkları sebebiyle tip 2 diyabet sıklığı belirgin bir oranda artmaktadır⁵⁸. Tip 1 diyabet daha nadirdir.

Lipid peroksidasyonunun hem insüline bağlı diyabette (IDDM) hemde insüline bağlı olmayan (NIDDM) diyabette komplikasyonsuz hastalarda bile yüksek olduğu gösterilmiştir^{59,60}. Diyabetteki belirgin artmış oksidatif stresin ardındaki mekanizmalar tamamiyle net değildir. Şu ana kadar bulunan sonuçlar süperoksit^{61,62} yada azalan anti oksidan durum^{63,64} gibi serbest radikallerin üretimini artıran bir dizi birbiriyle ilişkili mekanizmaları^{65,66} işaret etmektedir.

Bu mekanizmalar;

- 1.Glikosidasyon⁶² ve ürünlerinin oluşumu (AGE)⁶⁷.
- 2.Polyol yolunun aktivasyonu^{65,68}.
- 3.Glutatyon redox durumu⁶⁸.
- 4.Askorbat metabolizması⁶⁹.
- 5.Antioksidan enzim inaktivasyonu⁷⁰.
- 6.Nitrikoksit ve prostaglandin metabolizmasındaki⁷¹.

Birçok araştırmacı tarafından gerçekleştirilen çalışmalar, düzenli egzersiz ve fiziksel aktivitenin, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermektedir⁷². Bunun sonucu olarak da egzersiz diyabetik hastalar için de büyük ölçüde önerilmektedir. Düzenli egzersiz antioksidan savunmaları güçlendirir ve akut egzersiz sonrası istirahat anında oksidatif stresi azaltabilir⁷³. Bununla birlikte diyabet hastaları gibi oksidatif strese karşı artmış hassasiyete sahip olan gruplarda oksidatif stresle ilişkili akut ve kronik egzersizin yararları yada riskleri yeterince bilinmemektedir⁷⁴.

Son zamanlarda tip 1 diyabetli genç erkeklerde egzersizden sonra ve istirahat anında plazma TBARS (thiobarbituric asid) düzeyleri ölçülerek artmış oksidatif stres tespiti yeni bir yöntem olarak geliştirilmiştir.

2.7.Diyabette Artmış Oksidatif Stres İçin Mekanizmalar

2.7.1.Glikasyon ürünleri

Diyabet mellitusta yaşla birlikte artan glikasyon ve oksidasyon (glikoksidasyon) ürünleridirler⁷⁵. İn vitro çalışmalar glikasyonun kendisinin süper oksit üretimiyle sonuçlanabileceğini göstermiştir⁷⁶. Oksidasyonun geçiş metal katalaz, hidroksil radikaller yoluyla ve H₂O₂, süperoksit üretimiyle sonuçlanacağı var sayılmıştır⁶². Katalaz ve diğer antioksidanlar çapraz bağlantıyı azaltırlar^{67,77}.

2.7.2.Glutatyon Metabolizmasındaki Değişiklikler

Glutatyon antioksidan savunmada önemli bir rol oynar⁷⁸. Azalmış glutatyon hidrojen peroksit ve lipid peroksit gibi reaktif oksijen türlerini doğrudan veya bir glutatyon peroksidaz katalizör mekanizmasını (GPX) detoksifiye eder. Glutatyon ilave olarak lipid faz antioksidanları, askorbat ve α – tokoferolu yeniden üretir. Glutatyon redüktaz (GRD)

oksidize olmuş glutatyonun NADPH bağımlı azalmasını katalize eder bu durumda hücreler arası glutatyon depolarının normal durumunun sürdürülmesini sağlar. Glutatyon - S – transferaz (GST), -SH grubu ve potansiyel alkalin ajanlar arasındaki reaksiyonu katalize eder, bu durum onları hücre dışına taşımak için daha uygun ve daha suda çözülebilir bir hale getirir. GST aynı zamanda bir subsrate olarak ta peroksitleri kullanabilir⁷⁹.

2.7.3.Glutatyon Homeostaz

Tip 2 diyabetik hastalar azalmış eritrosit GSH seviyelerine sahiptir. Yapılan araştırmaya⁸⁰ göre tip 2 diyabetik hastalar azalmış GSH seviyelerine ve bozulmuş gamma glutamil transferaz aktivitesine sahiptirler⁸¹. Anti diyabetik ajanlarla 6 ay süreyle tedavi bu değişiklikleri düzeltmiştir.

Thornalley ve ark, 1996'da⁸² eritrosit GSH seviyeleri ve diyabetli hastalarda ortaya çıkan komplikasyonlar arasında ters bir korelasyon tespit ettiler. Sonuç olarak diyabette azalmış glutatyon seviyeleri fizyopatolojik olarak da araştırılması gereken bir durumdur.

2.7.4.Glutatyon Bağımlı Enzimler

Bildirildiğine göre⁸³ eritrosit GPX aktivitesi diyabetik hastalarda önemli oranda bozulmuştur. Yapılan başka bir araştırmaya göre de⁸⁴ tip 1 diyabette plazma selenyum seviyeleri normaldi fakat eritrosit selenyum içeriği ve GPX aktivitesi azalmıştır.

Deneyssel diyabetik modellerde glutatyon bağımlı enzimlerdeki değişiklikler tartışmalı olmuştur. Çoğu çalışmalar enzim aktivitesinin doku ve zamana karşı değişikliklerini göstermektedir. Bu faktörler göz önüne alındığı zaman bile glutatyon bağımlı enzim aktivitesi üzerinde diyabetin etkisi altındaki çalışmalar hakkında hiçbir ortak nokta

bulunamamıştır. Diyabet hastalarındaki glutatyon bağımlı enzimlerdeki değişiklikler aynı zamanda bir biriyle çelişkili ve tutarsızdır⁸⁵.

2.7.5.Süperoksit Dismutaz ve Katalaz Aktivitesinin Bozulması

Süperoksit dizmutaz ve katalaz aynı zamanda büyük antioksidan enzimlerdir. SOD'da 3 farklı izo formda bulunur. CU, ZN-SOD, çoklukla kitozon şeklindedir ve süperoksidi hidrojen perokside dönüştürür. Ekstrasellüler (EC) SOD plazma ve ekstrasellüler boşlukta bulunur. MN-SOD mitokondride yerleşiktir. Katalaz peroksizonlar ve mikro peroksizonlar başlıca yerleşik olan bir hidrojen peroksidi bozucu bir enzimdir. Süperoksit doğrudan toksit etkilere ilaveten peroksit diğer reaktif oksijen türleriyle reaksiyona girebilir⁶⁶.

Peroksinitrit plazma proteinlerde nitrotrosin üretimiyle sonuçlanan proteinlerde çökeler kalır. Bu durumda artmış oksidatif stres peroksi nitrit üretiminin dolaylı bir kanıtını düşündürmektedir⁸⁶. Endotelial hücrelerin yüksek glikoza maruz kalması, nitrooksiti etkileyebilen süper oksit anyon üretiminin artmasına yol açmaktadır. Azalmış nitrik oksit seviyeleri bozulmuş endotelial fonksiyonlarla, vazodilatasyonla ve gecikmiş hücre çoğalmasıyla sonuçlanmaktadır⁸⁷. Alternatif olarak süperoksit çok daha fazla reaktif hidrojen perokside dönüşebilir ki bu durumda fenton reaksiyonu ardından yüksek oranda toksit hidroksit oluşuma yol açabilir⁶². Glikasyon oksidatif hasara yakınlık oluşturabilen hücreyle ilişkili EC-SOD'yi azaltabilir⁸⁸. Non diyabetik kontrol hastaları ve mikrovasküler komplikasyonları olmayan tip 1 diyabetli hastalarla kıyaslandığı zaman retinopatili tip 1 diyabetli hastalarda azalmış kırmızı hücre CU, ZN-SOD aktivitesi buldular. Bununla birlikte bu bulgularla tezat olan bazı çalışmalarda bulunmaktadır. Kırmızı hücre CU, ZN-SOD normal hastalarla kıyaslandığı zaman tip1 tip2 diyabetli hastalarda benzerdi^{83,89}. Artmış kırmızı hücre SOD aktivitesi ve serum MDA düzeyleri sağlıklı hastalarla kıyaslandığı zaman retinopati ve normal mikroalbumini tip1

diyabet hastalarında bildirilmiştir^{90,91}. Eritrositdeki süperoksit ve katalaz aktivitesi erken hiper glisemi ve bozulmuş glikoz toleranslı 105 hastada ve tip 2 diyabet hastalarında azalmıştı⁹². Bununla birlikte diğer çalışmada kırmızı hücre katalaz ve SOD aktiviteleri 2 diyabet hastalarında normaldi⁸⁰. EC-SOD aktivitesinin tip 1 diyabetik hastalarda benzer olduğu bulundu⁹³. Çalışmalar arasındaki bu geniş değişebilirlik, SOD izoform veya katalaz enzim aktivitelerinin diyabetik hastalarda anormal olup olmaması bakımından kesin bir sonuç elde edilmesini de zorlaştırmaktadır.

2.7.6.Polyol Yolu

Hiperglisemi sorbitol üretimi ve aldoz redüktaz başlamasıyla sonuçlanarak polyol gidişatını tetiklemektedir, başlatmaktadır. Polyol seyrinin önemi dokular arasında değişebilmektedir. Oksidatif stresin başlatılması pek çok farklı mekanizmalar yoluyla oluşabilmektedir. Bu durumda nitrik oksit ve glutatyon aktivitesindeki bozulma NADPH' nin eksikliği ile sonuçlanmaktadır. Ortalama kırmızı hücre GSH ve NADPH seviyeleri ve NADPH/ NADP+ ve GSH/GSSG oranları kontrolleriyle kıyaslandığı zaman tip 2 diyabetik hastalarda azalmıştır^{94,95}.

2.8.Diyabet Hastalarında Lipid Peroksidasyon

Lipid peroksidasyon seviyesi çok yaygın bir şekilde tiobarbütürik asit reaktif maddeler_(TBARS) ölçümüyle tespit edilirler. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak TBARS'ların kullanımı ilk olarak Yagi ve ark. 1976 tarafından⁹⁶ araştırıldı. Bu grup aynı zamanda diyabetli hastalarda aşağıdaki diğer araştırmaların sonuçlarıyla tutarlı olan artmış TBARS düzeylerini de rapor ettiler^{97,98,99,100}. Diyabetik hastalarda ölçülen eritrosit TBARS düzeyleri bu hastaların lipid peroksidasyonuna daha yatkın olduğunu göstermektedir^{101,102}. İlaveten plazma TBARS seviyesi diyabetli hastalarda hastalık süresince önemli ölçüde yüksek bulundu¹⁰³.

Çoğu yayınlanmış çalışmalar hem tip 1 hemde tip 2 diyabet hastalarında artmış lipid peroksidasyonunu göstermektedir. Bu güne kadarki artmış oksidatif stress için bir mekanizma olarak insulinin rolü hakkında çalışmalar hayret verici bir şekilde çok azdır. Diyabetin oluşumunda insulin direnci üzerine odaklanmanın ilgisi göz önüne bulundurulduğunda, oksidatif stresle insulin ilişkisini konu alan çalışmalara ihtiyaç bulunduğu açıktır⁸⁵.

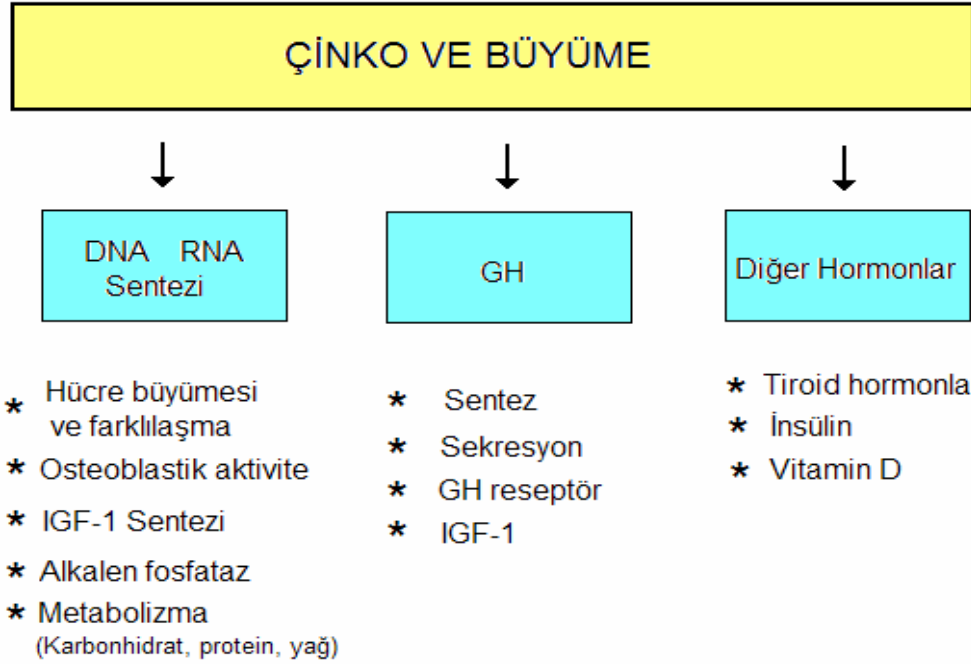
2.9. Egzersiz ve Diyabette Oksidatif Stres

Oksidatif stres diyabette hızlanmış ateroskleroz ve mikrovasküler komplikasyonlarıyla birlikte düşünülmelidir. Ayrıca fiziksel egzersiz akut bir şekilde oksidatif hasarı başlatabilir ama düzenli antrenman antioksidan savunmayı artırır gibi gözükmemektedir ve belirli hayvan çalışmalarında antrenman lipid peroksidasyonu azaltmıştır. Egzersiz diyabetin tedavisinde büyük bir tedavi edici uygulamadır¹⁰⁴. Egzersizin yararlarını artırmak için diyabetteki antioksidan savunmalar ve oksidatif stress üzerinde akut ve uzun süreli fiziksel egzersizin etkisinin anlaşılması önemlidir. Bu amaçla gerçekleştirilen bir çalışmada istirahat anındaki eritrosit GRD aktivitesi diyabetik gruptakinden %15 daha yüksek, istirahat anındaki eritrosit CU, ZN-SOD ve katalaz aktiviteleri ise diyabetik gruptan daha düşük bulunmuştur. Akut egzersiz kontrol grubunda eritrosit Se-GPX aktivitesini uygun şekilde artırırken, diyabetli grupta artırmamış, egzersiz sonrası Se-GPX aktivitesi diyabet grubuyla kıyaslandığı zaman kontrol grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur¹⁰⁵. Konuyla ilgili gerçekleştirilen bir başka çalışmada; diyabetli hastalarda istirahat ve egzersiz sonrasında artmış plazma TBARS değerleri rapor edilmiştir¹⁰⁶. Bahsedilen çalışmanın sonuçları ilk defa egzersizin diyabette oksidatif stresi başlattığını göstermektedir Bu sonuçlar aynı zamanda tip 1 diyabetli hastaların komplikasyonlar olmadığı zaman bile artmış lipid peroksidasyona sahip olduğunu iddia eden geçmiş çalışmaları

desteklemektedir. Plazma TBARS düzeyleri ile max VO₂ arasındaki negatif ilişki gösterir ki fiziksel aktivite oksidatif strese karşı koruyucu bir rol oynayabilir. Burada tartışmalı olan soru diyabet hastalarında düzenli antrenman yoluyla lipid peroksidasyonun azaltılıp azaltılamayacağıdır. Ratlarda streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabette dayanıklılık antrenmanının vastus lateralis kasında TBARS seviyeleri yoluyla lipid peroksidasyonunu azalttığı ve gasroknemius kasında glütatyon peroksidazı artırdığı gösterilmiştir¹⁰⁷. Bu sonuçlar kalpteki ters etkilerine rağmen dayanıklılık antrenmanının deneysel diyabette antioksidan savunmayı aktive edebileceğini düşündürmektedir.

2.10.Çinko

Büyüme, gelişme ve üreme sisteminde anahtar bir rol oynayan çinko hemen her enzim sınıfında bulunan tek metaldir¹⁰⁸. Çinkonun ilk tanımlaması 1509 yılında yapılmış ve çinko eksikliği ilk defa 1934 yılında farelerde gösterilmiştir. Biyolojik fonksiyonu ise karbonik anhidrazın katalitik aktivitesi için çinkoya bağımlı olmasının tespit edilmesi ile 1940 yılında ortaya konulmuştur. İnsanlarda diyete bağlı çinko eksikliği 1963 yılında Dr. Prasad tarafından rapor edilmiştir. Mısır'da büyüme dönemindeki erkek çocuklarda büyüme geriliği ve hipogonadizmle karakterize tablodan çinko eksikliğinin sorumlu olabileceği düşünülerek bu vakalara çinko takviyesine (12-24 ay) başlanmıştır. Çinko takviyesinden sonra bütün hastalarda sekonder seks karakterleri gelişerek hem hipogonadizm, hem de büyümedeki gerilemenin ortadan kalkması sağlanmıştır. Çinko eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bu klinik tablo "Prasad Sendromu" olarak literatüre geçmiştir¹⁰⁹.



Şekil 5: Çinko ve büyüme¹⁴.

Çinko eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan büyüme geriliği ve hipogondizmde çinkonun etkisinin çok yönlü olduğu kabul edilmektedir¹¹⁰.

1.Çinko; karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasına katılarak büyümeyi etkiler.

2.Çinko ön hipofizden büyüme hormonu sentezini artırır.

3.Büyüme hormonu reseptör sayısını artırır (yaklaşık 8000 kat) ve büyüme hormonunun reseptörüne bağlanmasında önemli bir aracıdır.

4.Karaciğerden IGF-1 üretiminde hem direk, hem de büyüme hormonu aracılığıyla dolaylı etkilidir.

Çinkonun hipofizektomiden sonra bile büyüme üzerinde etkili olduğunun bildirilmesi, çinkonun IGF-1 üzerinde direkt etkisinin daha önemli olduğunu gösterir. Hatta IGF-1'in çinko bağımlı bir faktör olduğu da ileri sürülmektedir.

5.Çinko insülin ve tiroit hormonlarının sentezini uyararak da büyüme ve gelişme üzerinde etki gösterir^{108,110}.

2.10.1. Çinkonun Metabolik Fonksiyonları

Çinko, demirden sonra, insan vücudunda en bol bulunan eser metaldir. 70 kg'lık bir insandaki çinko miktarı yaklaşık olarak 2-3 gr kadar olup, bunun da büyük bir bölümü hücre içi alanlarda bulunur¹¹¹. Tüm vücut çinkosunun yaklaşık %50'si striat kasında, %25-30'u kemik ve %20'si diğer dokularda bulunurken, özellikle karaciğerde diğer dokulardan biraz daha fazla bulunur¹¹². Vücut çinkosunun büyük bir bölümü proteinlere bağlı olarak bulunur. Canlı organizmada çinkonun fonksiyonları üç kategoride toplanmıştır, bunlar; katalitik, yapısal ve regulator fonksiyonlardır¹¹³. İlk çinko metalloenzimi, karbonik anhidraz II olup, 1940 da keşfedilmiştir, farklı türlerde 300 den fazla enzim yapısında bulunduğu belirlenmiştir. Çoğu durumlarda, çinko iyonu bu enzimlerin esansiyel bir kofaktörüdür (karbonik anhidraz, karboksipeptidaz A, alkol dehidrogenaz). İlave olarak, çinko vücut fonksiyonları için kaçınılmaz olan çoğu proteinlerin tersiyer yapısını stabilize eder (enzimler, membran reseptörleri ve çinko parmakları). Ayrıca, çinko süperoksit dismutazın yapısına katılarak antioksidan savunmada önemli bir rol oynar, oksidasyona karşı sülfidril gruplarını koruyarak ve metalloproteinleri uyarır böylece redoks aktif metalleri bağlar ve oksidan süpürücü kapasite gösterir^{114,115}. Bunun dışında, çok sayıdaki bulgu göstermiştir ki çinko immün fonksiyonların düzenlenmesi ve nöral transmisyonunda rol oynar^{116,117}.

İnsan vücut fonksiyonunda çinkonun rolü, yetersizliğinin sağlıkta oluşturduğu büyüme bozukluğu, azalmış immunokompetans, anoreksi, deri lezyonları, kanama eğilimi, üreme anormallikleri ve iskelet defektlerine oluşturduğu etkiler yönüyle çalışılmıştır^{118,119}. Sonraki çalışmalar göstermiştir ki çinko yetersizliği hematopoezi, sinaptik sinyalizasyonu bozar ve dokuların birçoğunda apoptozisi uyarır^{120,121}. İlave olarak, çinko yetersizliğinin DNA hasarı ve kanser riskini artırdığı belirlenmiştir¹²². Şurası da oldukça önemlidir ki, vücut çinkosu kaybının obezite, astım, diabetes ve Alzheimer gibi kronik hastalıklarda da bulunduğu belirlenmiştir^{123,124}.

Ancak, çinko yetersizliğinden kaynaklanan bozulmuş vücut fonksiyonları vit A ile yakın etkileşmeden kaynaklanabilir, çünkü çinko durumunun emilim, taşınma ve faydalanma gibi vit A metabolizmasının birkaç yönünü etkilediği gösterilmiştir¹²⁵. İlave olarak, çinko beslemesi doku α -tocopherol durumuyla ilgili görünmektedir¹²⁶.

Böylece, direkt veya indirect olarak çinko sağlık için temel metabolik fonksiyonlarda potansiyel bir role sahip olarak görünmektedir. Sonuç olarak, vücuttaki çinko havuzunu korumak için onun homeostazisini sıkı bir şekilde düzenlemek gerekir.

2.10.2. Çinko Homeostazisinin Mekanizması

Hücre içi çinko seviyelerinin düzenlenmesi; çinko alımı, depolanması ve salınımındaki dengeyle korunur. Bu süreçlerin herbirinde belirli taşıyıcı proteinler rol oynar. Şimdiye kadar, birkaç çinko taşıyıcısı (ZnT) belirlenmiştir. Liuzzi ve Cousins'e göre¹²⁷, 9 çinko (ZnT) taşıyıcısı hücrelerden çinko sızıntısıyla veya hücre aralıklarına geçişi sağlayarak hücre içi çinko yararlanımını azaltır. Zıt olarak, 15 Zip taşıyıcısı hücre içi çinko alımını sağlayarak ve ihtimal ki veziküler çinkonun sitoplazmaya geçişini sağlayarak hücre içi çinko yararlanımını artırır. ZnT taşıyıcıları

hücre içinde lokalize olup, ZIP taşıyıcıları plazma membranında yerleşik olarak bulunurlar¹²⁸.

Taşıyıcıların çoğu çinko yararlanımına duyarlıdır ve onların tanımlanması düşük çinkoda artar ve yükske çinko seviyelerinde azalır. Örneğin, barsakta ZnT 1, 4 ve 5 tanımlanmasının düşük çinko diyetinde arttığı ve yüksek çinko diyetinde azalarak vücudu düşük veya aşırı çinkoya karşı koruduğu belirlenmiştir^{129,130}. Onun homeostazisinde çinko taşıyıcılarının önemi açıkça öldürücü hastalıkta görülür- akrodermatitis anteropatika- kalıtsal çinko yetersizliği muhtemelen Zip 4 taşıyıcısındaki mutasyon nedeniyle¹³¹. Şu da önemlidir ki, çinko dengesiyle ilgili başka taşıyıcılar da belirlenmiştir (DMT1 ve DMT2), ancak çinko taşınmasının farklı mekanizmaları arasındaki etkileşim tamamen anlaşılmamıştır¹²⁷. Üstelik çoğu dokuda çinko ile uyarılan metallothionein I ve II'nin rolü açıklanmaktan uzaktır. Şimdiye kadar metallothionein gen tanımlanması ratların bağırsak, karaciğer, kemik iliği, kas, deri, böbrek ve serumda diyet çinkosuyla uyarılmıştır¹³². Daha ilerisi, metallothionein bulunmayan farelerin hepatositlerinde çinko birikimi yoktur¹³³. Aksine, metallothionein I ve II'nin aşırı tanımlanmasının fareleri çinko yetersizliğine karşı koruduğu belirlenmiştir¹³⁴. Son zamanlardaki çalışmalar bağırsakta taşınan çinko seviyesi ve metallothioneinler arasında ilişki olmadığını belirtip, metallothioneinlerin muhtemelen aşırı çinko Emilimini azalttığını ancak enterositlere çinko taşınmasıyla ilgisi olmadığı belirtilmektedir¹³⁵. Ancak, çinko yetersizliğine karşı bağırsak çinko taşıyıcı cevabı oldukça yavaş olduğundan dolayı, idrardaki azalma ve fekal çinko ekskresyonu düşük çinko alımının başlangıcından sonra hızlı bir şekilde oluşur. Çinko Emilimi ve kaybının düzenlenmesi çinko dengesinde önemli bir rol oynadığından dolayı, demirin aksine, çinko vücutta birikmez ve ekstrasellüler çinko havuzunda azalma durumunda dokudan kana salınır, bu salınım çoğunlukla vücudun en büyük deposu olan striat kasından oluşur¹³⁶.

Her ne kadar çinkonun homeostazisi ile ilgili veriler ortaya konulsa da şu gerçektir ki diyetteki çinko homeostazisinde önemlidir. Yine de diyetteki çinko içeriği emilim için gerekli olmayabilir, çünkü gıdadaki uygunluk diğer diyet faktörleri tarafından etkilenir. İyi bir şekilde bilinmektedir ki aşırı demir ve bakır sindirim kanalında aynı taşıyıcı proteinleri paylaşır ve çinko emilimini baskılar¹³⁷. Benzer şekilde, fitat ve lifler çözünmez çinko kompleksleri oluşturur ve emilemez yağlar emilimi baskılar^{138,139}. Diğer taraftan, hayvansal proteinler, özellikle histidin ve sisteinden zengin olanlar, poliansature araşidonik asit, düşük moleküler ağırlığa sahip organik asitler çinko emiliminde pozitif etkilere sahiptir^{140,141}. Bu nedenle, enterositler tarafından emilen çinko besin ve biyoyararlanım arasında etkileşime neden olur.

2.10.3. Diyetle Çinko Yetersizliği

Erken fötal, kalıtsal çinko yetersizliği olarak bilinen akrodermatitis enterpatika nadir olarak görülür (500.000 çocukta 1), ancak yine de çinko yetersizliği gelişmekte olan ülkelerde genel bir problemdir^{142,143}. Endüstriyel ülkelerde yetersiz çinko alımı düşük gelirli bireylerde ve aynı zaman da vejeteryanlarda görülür^{144,145}. İlave olarak, batılı ülkelerde toplumun %12'sinde asemptomatik marjinal çinko yetersizliği olduğunu belirten raporlar vardır¹¹⁹. Öğrenciler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmanın bulguları erkeklerin %12.2, kızların %25.7'sinin çinko yetersizliği riskinde olduğunu göstermiştir¹⁴⁶. Şimdiye kadar, çoğu çalışmalara rağmen, vücut çinko durumunu belirten basit ve güvenilir bir metot yoktur¹⁴⁷. Hambridge tarafından desteklenen çalışmada¹⁴⁸. Kuzey Amerika da çinko uygulamasının sağlıklı bebekler, yeni yürüyenler ve okul öncesi çocuklarda büyüme ve gelişimi artırdığı gösterilmiştir.

2.10.4. Çinko, Diyabet ve Aterosklerozis

Beslenme faktörlerinin kronik hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (tip 2 diyabet, aterosklerozis, obezite vb.)¹⁴⁹. Sağlık üzerine ters etkilere sahip olan diyet alışkanlığı, çinko alımı, çinko durumu ve insulin arasında yakın etkileşime neden olduğundan dolayı dikkate alınmalıdır.

2.10.5. Çinko ve İnsulin İlişkisi

İnsulinin tersiyer yapısının stabilizasyonunda bir role sahip olmasının yanı sıra çinko insulinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar. Diyabetik insanlar ve hayvanlarda vücut çinko durumu idrarla yüksek oranda kayıp nedeniyle tehlike altındadır (hyperzincuria)¹⁵⁰. Çinko-yoksunluğu olan sıçanlarda bozulmuş periferik çinko direncinin bozulmuş hepatik glukoz üretimiyle birlikte olduğu not edilmiştir¹⁵¹. Diyabetik sıçanlarda supranormal çinko düzeylerinin tüm vücut glukoz alımı ve kas glikojen sentezini normalize ettiği belirlenmiştir^{152,153}. Benzer şekilde, genetik olarak obez farelerde çinko uygulaması hiperglisemiği düzeltmiştir^{154,155}. Üstelik, diyabet eğilimli BB Wistar sıçanlarda diyetle çinko uygulaması düşük çinko ile karşılaştırıldığında diyabet insidansını %60 kadar azaltmıştır¹⁵⁶.

İnsanlardaki çalışmalar yüksek çinko dozlarının (220 mg çinko sülfat x 3/gün 7-8 hafta) tip 2 diyabetli hastalarda glukoz intoleransını bozduğunu göstermektedir¹⁵⁷. İnsülin duyarlılığına çinkonun pozitif etkileri sağlıklı gönüllü bireylerde gösterilmiştir¹⁵⁸. İlave olarak, insan çalışmaları diyetle düşük çinko bulunmasının tip 2 diyabet prevalansını artırdığını göstermiştir¹⁵⁹. Lipid metabolizmasında çinkonun insulin-tetikleyici etkisine işaret edilmektedir. İzole rat karaciğer hücrelerinde çinkonun lipogenezisi uyarmak ve adrenalinle-uyarılan lipolizis için karşılıklı etkileşime girdiği belirlenmiştir^{160,161}. Çinkonun lipogenezise etkisi insulin bağımlı olup

karaciğer hücrelerindeki lipid devrine insulin ve çinkonun farklı mekanizmalarla etki ettiği önerilmektedir. İnsülin-benzeri çinko aktivitesinin mekanizması bir seri sinyal oluşumunu aktive etmek için insulin-reseptör substratlarının çinkoyla-uyarılan fosforilasyonu nedeniyle olup insulin duyarlı hücrelerde glikoz alımını artırır^{162,163}.

Ancak, çinkonun insülin benzeri etkileriyle ilgili verilerin in vivo yorumlanması oldukça komplikedir. Çinko yetersizliğinin diğer mikro besleyicilerle birlikte olduğu da vurgulanmalıdır¹⁶⁴. Böylece, metabolik süreçlerde onların etkilerini basitçe ayırmak güçtür. İlave olarak, Beletate ve arkadaşlarına göre¹⁶⁵, çinkonun insulin benzeri etkileriyle ilgili yalnızca bir çalışma çinkonun etkisinin güvenilir sonuçlarını vermiştir. Ancak, bu çelişkilere rağmen şüphe yoktur ki gıda ile yeterli çinko alımı sağlık için önemli olup, diabetik hastalarda faydalı etkilere sahiptir¹².

2.10.6. Çinko ve Lipid Metabolizması

Lipid metabolizması üzerine olan çinkonun etkisinin çinkonun insulin benzeri etkileri nedeniyle olduğu varsayılmaktadır¹⁶⁶. Ancak, çinkonun lipidler üzerindeki etkisi yağ dokusunda lipogenezis üzerine olan uyarıcı etkileriyle sınırlı değildir. Hayvanlardan elde edilen veriler hindistan cevizi veya keten tohumu yağı ile çinko yetersiz diyetle beslenen ratların karaciğerinin yağlandığı, doymuş ve monoansature yağ asitlerin düzeyinin yükseldiği belirlenmiştir¹⁶⁷. Bu ratlarda aynı zamanda lipojenik enzim aktivitesinin belirlenir olarak yükseldiği de gösterilmiştir (acetyl-CoA carboxylase and fatty acid synthase). Üstelik son zamanlarda ratlarda çinko yetersiz diyetin mitokondri ve peroksizomlarda yağ asit faydalanımını down regüle ettiği ve karaciğer lipid homeostazisi ile ilgili enzimleri kodlayan genlerin tanımlanmasını up regüle ettiği belirlenmiştir¹⁶⁸.

İlave olarak, çinko yetersizliğinin karaciğer ve eritrosit membranlarında n-3 poliansatura yağ asitlerin fosfolipidlere katılarak n-6 poliansature yağ asitlerini azalttığı belirlenmiştir¹⁶⁹. Üstelik şu da belirlenmiştir ki, çinko yetersizliğinin doymuş yağ asitlerini artırdığı, doymamış yağ asitlerini azalttığı, eritrosit membranlarında ozmotik frajiliteyi artırdığı rapor edilmiştir¹⁷⁰. Son zamanlardaki çalışmalar çinko yetersizliğinin araşidonik asitin plazma seviyelerini baskıladığını da göstermiştir¹⁷¹. Yukarıdaki veriler çinko yetersizliğinde lipid metabolizmasındaki bozulmanın poliansature faty asit metabolizmasının bozulması kadar karaciğerdeki dönüşümünün bozulmasından kaynakladığını göstermektedir.

Şu bilgiler önemlidir ki poliansature faty asitler membran yapısı ve fonksiyonunda önemli bir rol oynarak hücrel işleyişi etkiler, bu süreç de proton pompası ve Na-K-ATPaz gibi enerji homeostazisine katkıda bulunur¹⁷². Karaciğerde bozulmuş yağ metabolizması lipoprotein dönüşümüyle ilgili bir dizi değişiklikleri uyandırabilir¹⁷³. Sonuçta, çinko yetersizliğinde oluşan bozulmuş lipid metabolizması sağlığa zararlıdır.

Çinko durumu ve plazma lipoproteinleri arasındaki ilişkiyi destekleyen insanlar ve hayvanlardan elde edilen bulgular mevcuttur. Çinko-yetersiz ratlarda, azalmış plazma HDL-kolesterol ve bazı apoproteinler (A1, A2, C ve E), ancak yükselmiş total konsantrasyonu belirlenmiştir^{174,175}. Diğer taraftan, çinko takviyesinin kolesterol yönünden yüksek diyetle beslenen tavşanlarda aterosklerozis gelişimini baskıladığı gösterilmiştir¹⁷⁶. Üstelik LDL-reseptörü bulunmayan farelerde sonra lipoprotein homeostazisi bozulur ve çinko takviyesi plazma triağılglicerol ve serbest kolesterol seviyelerini azaltır¹⁷⁷. İlave olarak, bir çalışmada varsayılmıştır ki çinkonun etkisi lipid metabolizmasının düzenlenmesinde nükleer reseptör PPARγ'nın korunması nedeniyle. Bunlar dikkate alındığında, PPAR deaktivasyonunun lipid utilizasyonunu uyardığı bilinir,

şu da mümkün görünmektedir ki PPAR'nın çinkoyla korunması lipid metabolizmasındaki bozulmayı engeller¹⁷⁸.

İnsanlarda çinko durumu ve lipoprotein profili arasındaki ilişkiyi araştıran in vivo çalışmalar belirsizdir. Hiller ve ark¹⁷⁹ sağlıklı bireylerde yüksek çinko düzeylerinin lipoprotein profili ile uygun olmadığını ortaya koymuştur (yüksek total ve LDL-kolesterol ve triasilgliserol seviyeleri). Diğer taraftan, plazma çinko düzeylerinin aterosklerozisli hastalarda kontrollerden farklı olmadığı belirtilmiştir¹⁸⁰.

Benzer şekilde, lipoprotein profili üzerine çinko takviyesiyle ilgili çalışmalarda tutarsız bulgular elde edilmiştir. Çinko takviyesinden sonra (günlük, 80 mg çinko oksit), plazma çinko seviyeleri önemli oranda yükselmesine rağmen, plazma lipoproteinlerinde değişiklikler bulunmamıştır. Başka bir çalışmada ise günlük 30 mg çinkonun plazma lipoproteinlerine etkisinin olmadığı belirlenmiştir¹⁸¹.

Zıt olarak, tip 2 diyabetli hastalarda 12 haftalık çinko tedavisinin (100 mg çinko sülfat/gün) plazma total kolesterol ve triačilgliserolünü önemli oranda azaltarak plazma HDL-kolesterol düzeylerini artırdığı rapor edilmiştir¹⁸². Ancak, şu da göz ardı edilemez ki bu çalışmada çinko takviyesi insulün duyarlılığını geliştirmiş ve bu yolla plazma lipoproteinlerini etkilemiştir.

Böylece, insanlarda lipoprotein profili ve çinko uygunluğu arasındaki ilişkiyi kurmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak, şu da değerli bir veridir ki çinkonun antiaterojenik etkisini işaret eden çalışmaların çoğunda oksidatif hasara karşı endotelyumunun ve sitokinle ilgili yaralanmaya karşı korunmasıdır¹⁸³.

2.10.7. Çinko ve Striat Kası

Yukarıda belirtilen çalışmalarda iskelet kasında çinkonun önemi belirtilmektedir. Isaacson-Sandow ve Richardson-Drake'ın çalışmaları^{184,185}, inkübasyon ortamında çinko bulunmasının kası gerimini artırdığı ve yorgunluğu azalttığını göstermiştir. Sütten kesilmiş ratlarda 4 haftalık çinko yetersizliğinin soleus kasında hızlı ve yavaş kas liflerinin oranını değiştirdiği ve diyaframın lateral kısmında hızlı kasılan liflerin yüzdesini artırdığı belirlenmiştir¹⁸⁶. In vitro ortamdaki çinko yetersizliğinin miyojenin mRNA tanımlanmasının direkt inhibisyonu ile rat miyeloblast farklılaşması üzerine zararlı etkilere sahip olduğu görülmüştür¹⁸⁷. Diğer taraftan, zayıf dystrophin-yetersiz (mdx) farelerde çinko-karnozin uygulaması soleus kasında kasılma gücünün büyüklüğünü artırmıştır¹⁸⁸.

Ancak, Grider ve ark.¹⁸⁹ son verileri şunu ortaya çıkarmıştır ki çinko yetersizliği (5 ppm for 42 days) ve takviyesinin (200 ppm for 42 days) her ikisi de rat soleus kasında karbonik anhidraz sentezini ve miyozin hafif zincir polipeptidlerini baskılayarak iskelet kası fonksiyonunu negative olarak etkiler. Yukarıdaki veriler çinkonun hem eksikliği hemde fazlasının kaslar için zararlı olduğunu gösterir.

İnsanlarda, çinko takviyesinin (135 mg/gün, 14 gün) yorulma süresi ve kas gerimini artırdığı belirlenmiştir¹⁹⁰. Zıt olarak, düşük çinko alımının (0.3 mg/gün, tavsiye edilen doz ise 12 mg/gün) vücudun alt ve üst kısımlarındaki izometri sırasında performansı baskıladığı gösterilmiştir¹⁹¹. İlave olarak, düşük çinkonun (3.8 mg/gün) eritrosit karbonik anhidraz I ve II aktivitesini, maksimal egzersiz süresini ve submaksimal performans gibi total çalışma süresini azalttığı görülmüştür¹⁹².

Çok sayıdaki çalışma işaret etmektedir ki fiziksel egzersiz plazma çinko seviyelerini etkiler, ancak değişikliklerin yönü egzersizin süresine bağlıdır. Kısa süreli egzersiz sıvının hücreler arası boşluğa geçişi

nedeniyle plazma çinko seviyelerini artırır¹⁹³. Zıt olarak, uzamış egzersiz ve düzenli antrenman, plazma çinko seviyelerini ve vücut depolarını azaltır¹⁹⁴. Sonuçta, atletlerde ve az da olsa antrenman yapanlarda çinko yetersizliği sıklığı sedanter bireylerden daha fazladır^{195, 196}. Bu bulgular spor pratiğinde önemli olabilir, çünkü çinko depolarının azalmasının bozulmuş immune fonksiyonlar ve azalmış performansla ilgili olduğu önerilmektedir¹⁹⁷.

Yukarıda verilen bilgileri hep birlikte değerlendirdiğimizde çinko yetersizliğinin immunité kadar kas yapısı ve fonksiyonunu da ters olarak etkilediğı kabul edilebilir, ancak yüksek dozlardaki çinko uygulaması da sağık ve performans için zararlıdır. Maret ve Sandstead¹⁹⁸'in rapor ettiğine göre; güvenli ve güvensiz çinko alımı arasındaki oran oldukça dardır ve aşırı çinko bakır ve demir yetersizliği ve onlarla ilgili sonuçlara (hematolojik ve lipoprotein bozulmaları, baskılanmış antioksidan korunma venöroljik semptomlar) neden olarak sağığa zararlı olur. Aşırı çinko alımının semptomlarını önlemek için çinko ve bakır alımı dengeli olmalıdır.

Sonuç olarak metabolik süreçlerin düzenlenmesinde çinkonun önemli rolü olmasına rağmen despite (büyüme, nöral transmisyon, insulin duyarlılığı, karaciğer lipid dönüşümü, immunocompetans, antioksidan korunma) şimdiye kadar çinko durumunu değerlendiren güvenilir metot olmamıştır. Suboptimal çinko diyetle alım genel toplumda %12 olarak rapor edilmiştir, fakat fiziksel olarak aktif bireylerde daha yüksektir. İlave olarak, bayanlar, aktivite düzeyine rağmen, erkeklere göre daha fazla risk altındadır. Kas kontraksiyonu ve performansta çinkonun rolü dikkate alındığında alım daha dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir. Ancak, aşırı çinkonun demir ve bakır emilimini olumsuz şekilde etkileyeceğinden çinko takviyesi ihtiyacıda dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. Bu yüzden takviyedeki çinko ve bakır içeriğı dengeli olmalıdır.

2.11. Çinko ve Egzersiz

Egzersiz çinko metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahip bulunmaktadır. Egzersizin çinko metabolizması üzerinde kısa süreli etkilerinin yanı sıra, yüksek seviyeli daimi egzersizin de çinko metabolizmasını uzun süreli etkileyebileceği gösterilmiştir¹⁹⁴. Köpeklerde yoğun kısa egzersiz sonrasında serum çinko konsantrasyonunda anlamlı yükselmeler olduğu gösterilmiştir¹⁹⁹. 5 saat süreli 70 km kır kayak yarışına katılan erkeklerde serum çinko konsantrasyonu, yarış öncesi değerlerle karşılaştırıldığında yarıştan hemen sonra %19 daha fazlayken, yarıştan 1 gün sonra tekrar normal düzeylerine döndüğü bildirilmiştir²⁰⁰. Serum çinko seviyesinin zorlu egzersiz sonrası arttığına dair benzer bulgular birçok araştırmacı tarafından da ortaya konulmuştur^{201,202}. Ancak yoğun egzersizden sonra plazma çinko seviyesindeki artışın büyüklüğünün hemokonsantrasyon mekanizmasının doğal bir sonucu olarak açıklanamayacağına dikkat çekilmektedir¹⁹⁴. Egzersizde gözlenen plazma çinko seviyelerindeki artışın sebebi olarak, egzersizde meydana gelen kas hasarından sonra, kasın çinkoyu ekstrasellüler sıvıya sızdırmasından dolayı olduğu düşünülmektedir²⁰³. Gerçekleştirilen bir çalışmada, egzersizden hemen sonra plazma çinko düzeylerinde önemli bir artma, buna karşın eritrosit çinkosunda önemli azalmalar olduğu ve yarım saatlik bir dinlenmeden sonra her iki parametrenin de egzersiz öncesi değerlere döndüğü gösterilmiştir²⁰⁴. Çinko ve egzersiz konusunda ortaya konulan

bilgilerin paralellik arz etmediği de söylenebilir²⁰⁵. Lukaski'nin²⁰⁶ bildirdiğine göre fiziksel aktivite sonrasında diğer araştırmacıların aksine plazma çinko düzeylerinde anlamlı bir değişiklik meydana gelmemektedir. Benzer şekilde egzersiz yaptırılan ratlarda, plazma çinko düzeylerinde bir farklılık bulunmadığı ileri sürülmüştür²⁰⁷. Singh ve ark²⁰⁸ submaksimal bir egzersizin plazma çinko düzeylerini etkilemediğini göstermişlerdir. Bir başka çalışmada, akut egzersiz sonrası serum çinko düzeylerinin hem eğitimli atletlerde, hem de eğitimsiz deneklerde yükseldiği, ancak bu yüksekliğin gruplar arasında farklılık göstermediği, dolayısıyla da çinko düzeylerindeki artışın antrenman düzeyiyle ilgili olmadığı kanısına varılmıştır²⁰⁹. Çelişkilerde bulunmakla beraber bulgular fiziksel egzersizin çinko metabolizmasını etkilediğini göstermektedir²⁰⁴. 6 mil zorlu bir koşudan sonra sporcuların serum çinko konsantrasyonlarında bir değişiklik olmamasına karşın, yarıştan 2 saat sonra serum çinkosunda önemli azalmalar gözlenmiştir. Bu azalma çinkonun serumdan doku ve eritrositlere yeniden dağılımını yansıtabilir^{210,211}. Maksimal egzersizden sonra serum çinkosundaki artışın, kısmen egzersizin yol açtığı strese dayalı olabileceğini bildirmişlerdir. Egzersiz sonrası serum çinkosundaki hızlı düşüş, bu elementin karaciğere dağılımındaki değişme veya yüksek üriner atılımının bir sonucu da meydana gelebilir²¹⁰. Bahsedilen bilgiler egzersizin çinko metabolizması üzerinde kısa süreli etkilerinin bir delili olarak kabul edilebilir. Uzun süreli dayanıklılık antrenmanının serum çinko seviyelerini hem erkek, hem de bayan atletlerde sedanterlerle

karşılaştırıldığında önemli derecede azalttığı gösterilmiştir²¹². Oldukça eğitilmiş atletlerde bulunan düşük çinko seviyeleri²¹³. bu eser elementin klinik göstergelerle ilişkili olmayan kusurlu bir duruma delil teşkil edebilir. Dayanıklılık sporcularında gözlenen azalmış çinko düzeyleri çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir. Ama en önemli sebep çinkodan yetersiz beslenmeyle ilgili olabilir²¹⁴. Bu noktadan hareketle gerçekleştirilen bir çalışmada, oral çinko takviyesinin koşucuların serum çinkosunu anlamlı şekilde yükselttiği ortaya konulmuştur. Atletlerde ter ve deri ile çinko kaybının, atlet olmayan popülasyondan daha fazla olduğu bilinmektedir²¹⁵. Orta dereceli egzersizin atletlerde terle çinko kaybını artırdığı, ancak bu kayıpların terleme oranı dikkate alındığında erkeklerde bayanlardan daha fazla olabileceği ifade edilmektedir²¹⁶. Bu olay sürekli antrenman yapan atletlerde gözlenen iskelet kası protein parçalanması sonucu çinkonun üriner kaybının artmasıyla ilgili olabilir. ¹⁹⁴,in bildirdiğine göre sporcularda gözlenen düşük serum konsantrasyonunun bir sonucu olarak, kas çinko konsantrasyonu da azalmaktadır. Çinkonun metabolizmada yer alan bir çok enzim için gerekli olması sebebiyle de, ciddi çinko eksikliği kas fonksiyonlarını olumsuz etkileyecektir. Düşük kas çinko düzeyi sonuç olarak dayanıklılık kapasitesini de azaltacaktır. Buna karşın ²¹⁷egzersize bağlı olarak görülen kas hasarının plazma çinko düzeylerini değiştirmediğini ileri sürmüşlerdir. Benzer bir bulgu²¹⁸ tarafından da gösterilmiştir. Günlük ve sürekli olarak yapılan egzersizlerin çinko metabolizmasındaki bozukluktan sorumlu olabileceği, çinko

metabolizmasındaki bozukluklar ve çinko kaybının da kas yorgunluğu ve güçsüzlüğüne yol açabileceği belirtilmektedir²¹⁹. Tahıl ürünleriyle beslenen toplumlarda çinko eksikliğinin de yaygın olarak görülmesinden yola çıkılarak gerçekleştirilen bir çalışmada, tahıl ürünleriyle 8 hafta boyunca beslenen atletlerde plazma çinko miktarında anlamlı azalmalar tespit edilmiştir²²⁰. Gerçekleştirilen bir başka çalışmada, yaşları 23-57 arasında değişen 5 sağlıklı erkek 30 gün boyunca yeterli çinko içeren bir diyetle, bunu takip eden 120 gün çinko fakir bir diyetle, takip eden 30 gün boyunca da çinko takviyeli diyetle beslenmişler. Her diyet uygulamasında aerobik kapasite periyodik olarak tespit edilmiştir. Çinko eksikliği sırasında relatif çinko balansı azalmış, pre ve post egzersiz çinko düzeyleri düşük bulunmuştur. Buna karşın takviye sırasında çinko balansı artmış, egzersiz sonrasında hem plazma çinko düzeyleri, hem de hematokrit oranları takviye alan grupta yüksek bulunmuştur. Bahsedilen bulgular çinko eksikliği sırasında, dokulardan çinko mobilizasyonunun azaldığını göstermektedir²²¹. Buna paralel olarak egzersizin doku çinko düzeyini diabetik olan ve olmayan ratlarda bozduğu tespit edilmiştir²²². Sporcularda diyetle çinko alımının önemine dikkat çekilerek, diyetteki çinko yetersizliğinin sadece performansı değil, hücrel immün sistemi de olumsuz etkileyerek sporcularda enfeksiyonlara olan eğilimi artırabileceği ileri sürülmektedir^{196,223}. Çinko eksikliğinin fiziksel aktivite esnasında gözlenen serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonunu artırarak, antioksidan aktiviteyi olumsuz etkilediği ortaya konulmuştur²²⁴. Buna

karşın egzersizde çinko takviyesinin reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu engellediğinin bildirilmesi, çinkonun antioksidan sistemle ilişkisi bakımından oldukça önemlidir²²⁵. Egzersizin vücuttan çinko atılımını artırdığı ve özellikle bayan sporcularda diyetle çinko alımında da yetersizlik olduğu, bu nedenle eksikliği olan sporculara çinko desteğinin gerekli olduğuna dikkat çekilmektedir^{226,227,228,229}. Fiziksel egzersizin, çinkonun vücut depoları, kan ve dokular arasında yeniden dağılımına ve artmış metabolizmanın çinko eksikliğine yol açtığını göstererek, bu göstergelerin çinko takviyesini gerektirdiği sonucuna varmışlardır. Çinko takviyesinin fiziksel aktivitede kas gücünü ve metabolizmasını güçlendirdiği, ancak tavsiye edilenin dışında fazla çinko takviyesinin de vücut sağlığını olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir^{229,230}. Sporculara çinko takviyesi uygulanırken, çinkonun bakır ve diğer metallerle olan ilişkisinin de göz ardı edilmemesinin önemine işaret edilmektedir²³¹. Özellikle sporculara öngörülen düzeyin üzerindeki bir çinko takviyesinin bakır absorpsiyonunu bozduğu, bunun da performansı olumsuz etkileyebileceği kabul edilmektedir²³². Sirozlu hastalarda oral çinko takviyesinin kas kramplarını giderdiğinin ortaya konulması, çinko ile kas fonksiyonları arasındaki ilişkiye çarpıcı bir örnek olarak verilebilir²³³. Yaşları 12-15 arasında değişen 20 jimnastikcide serum çinko düzeyleri kontrollerinden düşük bulunmuş, kız jimnastikcilerdeki serum çinko düzeyleri erkek jimnastikciler oranla düşük olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada düşük çinko düzeyleriyle izometrik aktivite gücü arasında pozitif

bir korelasyon gözlenmiştir. Sonuç olarak düşük çinko düzeylerinin pubertal büyüme ve kas performansında bozukluğa yol açabileceği kanaatine varılmıştır¹⁵⁸. Egzersiz yapan ratlarda çinko eksikliğinin hayvanların boy ve kilolarında azalma; femur ve vertebrada kemik mineral içeriği ile kemik mineral dansitesinde düşme gözlemlenmiştir. Aksine çinko takviyesi egzersizde bahsedilen kemik hasarlarını düzeltici yönde fonksiyon görmüştür²³⁴. İki saatlik yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda plazma çinko düzeylerinde gözlenen anlamlı artışların, hemokonsantrasyon mekanizmasından ziyade zamana ve strese bağlı olduğu öngörülmüştür²¹⁰. Yine²³⁵'inin gerçekleştirdiği çalışmada, değişik ısı ortamında yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda, rektal ısının artışıyla paralel olarak çinko düzeylerinin arttığı da gösterilmiştir. Benzer şekilde karbonhidrat yüklemesinin su altında egzersiz yaptırılan kişilerde idrarla çinko kaybını azalttığı tespit edilmiştir²³⁶. Deney hayvanlarında akut yüzme egzersizinin eritrosit içi çinkoda %27 oranında bir azalmaya yol açarken, plazma çinkosunda ise %49 oranında yükselmeye yol açtığı gösterilmiştir²³⁷. 12 profesyonel futbolcu ergometrede maksimum bir egzersize tabi tutulmuşlar, egzersiz sonrası genel olarak deneklerin serum çinko düzeylerinin düşük bulunduğu, serum çinkosu düşük bulunanların plazma laktat düzeylerinin de yüksek bulunduğu ve bahsedilen deneklerde aynı zamanda hipoglisemi geliştiği ortaya konulmuştur¹⁹³. Bu çarpıcı bilgi, önemli bir eser element olan çinkonun, fizyolojik performans üzerindeki etkilerinin araştırılmasında tetikleyici bir unsur olabilir.

2.12. Çinkonun Antioksidan Özellikleri

Bir serbest radikal bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektronları içeren türlerin herhangi birisidir ²³⁸. Hücre içindeki metabolik olaylar sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin dokuyu hasara uğratmasını önleyen ve antioksidan sistem olarak adlandırılan koruyucu bir mekanizma mevcuttur. Çinkonun esansiyel biyokimyasal fonksiyonlarından biri de antioksidan görevidir. Herhangi bir substans için antioksidan tarifini şu şekilde yapmak mümkündür: a)Elektronların moleküler oksijene ve organik moleküllere veya moleküllerden transferini önlerler. b)Organik serbest radikalleri stabilize ederler. c)Organik serbest oksijen radikal reaksiyonlarını sonlandırırlar. Koruyucu enzimler: katalaz, glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz'dır. Seruloplazmin ve metallothionein ise serbest radikallerin zararlı etkilerinden dokuyu koruyan proteinlerdir.

Çinko oksijen ve organik moleküllerden elektron transferini önler, organik serbest radikalleri stabilize eder, ayrıca organik serbest radikal reaksiyonlarını sonlandırır.

Çinko iki mekanizma ile antioksidan görevini yapar: Oksidasyona karşı sülfidril gruplarını korur, transisyon metaller tarafından reaktif oksijen oluşumunu inhibe eder^{239,240,241,242}.

Oksidatif stresin etkilerinin azaltılmasında çinkonun rolü son yıllarda ortaya konulmuştur. Oksidatif stres ateroskleroz ve ilgili vasküler hastalıklar, mutagenез ve kanser, nöro dejenerasyon, immünolojik bozukluklar ve yaşlanma sürecindeki pek çok kronik hastalığa önemli ölçüde katkıda bulunur. Bununla beraber O_2^- , H_2O_2 ve OH reaktif oksijen türleri olarak (ROS) bilinmektedirler ve bunlar aerobik şartlar altında in vivo olarak devamlı üretilirler^{241,242}.

Ökaryotik hücrelerde, mitokondrial solunum zinciri, mikrozomal sitokrom P450 enzimleri, flavoprotein oksidazlar ve peroksizomal yağ asidi metabolizması en önemli intrasellüler (ROS) kaynaklarıdır. NADPH'ı elektron vericisi olarak kullanmak suretiyle oksijenden O_2^- üretimini katalizleyen NADPH oksidazlar plazma membranı ile birleşen bir enzim grubudur. Çinko bu enzimin inhibitörüdür. O_2^- 'nin H_2O_2 'ye dönüşümü de hem bakır hem de çinko içeren bir enzim olan süperoksit dismutaz tarafından katalizlenmektedir. Çinkonun mükemmel bir OH kovucu olan ve sistenle çok zengin olan metallothioneinlerin üretimine neden olduğu da bilinmektedir. Demir ve bakır iyonları H_2O_2 'den OH üretimini katalizlerler. Çinkonun hücre membranına bağlanmak için hem bakır, hem de demir ile yarıştığı böylece OH üretimini azalttığı bilinmektedir^{243,244}.

Çinkonun bir antioksidan olarak çok yönlü biyokimyasal fonksiyonları bilinmesine rağmen pek çok çalışma hücre kültürü ve

hayvanlar kullanılarak yapılmış ve çok az sayıdaki çalışmada insanlarda oksidatif stres düzenleyicisi olarak çinko kullanımı araştırılmıştır. Daha önemlisi ise normal sağlıklı insanlarda çinkonun oksidatif strese karşı koruyucu etkisini gösteren herhangi bir çalışmanın bulunmamasıdır.

3. MATERİYAL ve METOT

3.1. Hayvan Materyali ve Gruplar

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 80 adet Sprague – Dawley cinsi erkek ratlar üzerinde, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları ünitesinde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmada kullanılan deney hayvanları eşit sayıda 8 gruba ayrıldı:

Grup 1, (n:10) Genel Kontrol Grubu: Hiç bir uygulamanın yapılmadığı normal diyetle beslenen grup.

Grup 2, (n:10) Çinko Uygulanan Kontrol Grubu: Normal diyetle beslenen ve buna ilave olarak 4 hafta boyunca, 6 mg/kg/gün intra peritoneal çinko sülfat uygulanan grup.

Grup 3, (n:10) Çinko Uygulanan Diyabetli Kontrol Grubu: Deri altı Streptozotosin (STZ) “40 mg/kg” uygulanarak diyabet oluşturulduktan sonra 4 hafta boyunca, 6 mg/kg/gün intra peritoneal çinko sülfat uygulanan grup.

Grup 4, (n:10) Yüzme Kontrol Grubu: Normal diyetle beslenen ve 30 dakika akut yüzme egzersizi yaptırılan grup.

Grup 5, (n:10) Çinko Uygulanan Yüzme Grubu: : Normal diyetle beslenen ve buna ilave olarak 4 hafta boyunca, 6 mg/kg/gün intra peritoneal çinko sülfat uygulanan ve 30 dakika akut yüzme egzersizi yaptırılan grup.

Grup 6, (n:10) Çinko Uygulanan Diyabetli Yüzme Grubu: Deri altı Streptozotocin (STZ) “40 mg/kg” uygulanarak diyabet oluşturulduktan sonra 4 hafta boyunca, 6 mg/kg/gün intra peritoneal çinko sülfat uygulanan ve 30 dakika akut yüzme egzersizi yaptırılan grup.

Grup 7, (n:10) Diyabetli Yüzme Grubu: Deri altı Streptozotocin (STZ) “40 mg/kg” uygulanarak diyabet oluşturulan ve 30 dakika akut yüzme egzersizi yaptırılan grup.

Grup 8, (n:10) Diyabet Grub: Deri altı Streptozotocin (STZ) “40 mg/kg” uygulanarak diyabet oluşturulan grup.

3.1.1. Deney Hayvanları

Deney hayvanları çinko kontaminasyonunu minimuma indirmek amacıyla, yıkamak suretiyle her gün temizlenen özel çelik kafeslerde beslendi. Yemler özel çelik kaplarda, su cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Hayvan yemleri, normal rat yemi (pelletler halinde) olarak S.Ü. Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edildi (Tablo).

Tablo 1: Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi

Yem maddeleri	Yüzdesi (%)
Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya Küspesi	25
Balık Unu	8
E-Kemik unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**Mineral Karması	1

*Vitamin karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karmasında A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

**Mineral karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

Deney hayvanları her gün vücut ağırlıklarının 100 gramı başına yaklaşık 10 g yemle beslendiler. Deney hayvanları 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ve standart oda sıcaklığı (21 ± 1 °C) sağlanan ortamda tutuldu. Bütün enjeksiyonlar sabah 09:⁰⁰-10:⁰⁰ saatleri arasında yapıldı. Dört hafta süren çalışmaların bitiminde hayvanların tamamından sabah 09:⁰⁰-10:⁰⁰ saatleri arasında dekapitasyonla gerekli analizlerde kullanılmak üzere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri analiz zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

3.2. Deneysel Uygulamalar

3.2.1. Deney Hayvanlarında Diyabet Oluşturulması:

Deney hayvanlarında diyabet oluşturmak amacıyla 40 adet sıçan diyabet grupları olarak ayrıldı. Sıçanlara 40 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal streptozotosin (STZ) “Sigma, S-0130” enjekte edildi. Enjeksiyonlar 24 saat sonra aynı dozda tekrar uygulandı. Son enjeksiyonlardan 6 gün sonra hayvanların kuyruk yerinden kan glukoz seviyeleri tanısıl bir glukoz kiti kullanılarak ölçüldü. Kan glukozu 300 mg/dlt ve üzerinde olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edildi²⁴⁵.

3.2.2.Çinko Sülfat Uygulaması:

Çinko sülfat uygulaması (1 gramı 210 ml’de) distile suda çözüldükten sonra 6 mg/kg/gün olarak intraperitoneal enjeksiyonla gerçekleştirildi. Çinko sülfat uygulaması dört hafta boyunca aynı saatler (09.00)’de yapıldı.

3.2.3.Yüzme Egzersizi

Egzersiz yüksekliği ve genişliği 50 cm olan, ısıya dayanıklı, 37 °C sabit ısıda kalmasını sağlayan termostatlı cam yüzme havuzunda gerçekleştirildi. Egzersizler uygulamaların bitiminden 24 saat sonra, bir defaya mahsus olmak üzere 30 dakika süre ile yapıldı. Deney hayvanları 2’şerli gruplar halinde yüzdürüldükten sonra dekapitasyonla analizleri yapılmak üzere kan örnekleri alındı.

3.3.Biyokimyasal Analizler

3.3.1.Plazma MDA (malondialdehit) Tayinleri:

EDTA' lı tüplere alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Plazmalar ayrıştırılarak MDA analizleri tayin edildi. MDA analizlerinde; bir deney tüpüne 2,5 ml %10'luk TCA, üzerine 0,5 ml plazma numunesi alındı. Vortekslenerek tüpün ağzı kapatılıp 90 °C'deki su banyosunda 15 dakika bekletildi. Daha sonra bu örnek su banyosundan alınarak soğuk suda soğutuldu. 3000 rpm'de 10 dk. santrifüj edildi. 2 ml süpernatant alınarak başka bir tüpe aktarılıp, üzerine %0,675'lik TBA'dan 1 ml ilave edilerek, tekrar 90 °C'deki su banyosunda 15 dakika bekletildi. Sonra tekrar soğuk su altında soğutuldu. Spektrofotometrede 532 nm' de köre karşı absorbanları okutuldu. Kör tüpünde deney başlangıcındaki plazma numunesi yerine 0,5 ml distile su alınıp diğer işlemlerin aynısı uygulandı. Sonuçlar nmol/ml olarak tayin edildi²⁴⁶.

3.3.2. Eritrositte GSH (redükte glutatyon) Tayinleri

EDTA' lı tüplere alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen eritrositler serum fizyolojik ile üç kez yıkandı. Yıkanan eritrositden 50µl alınarak üzerine 450µl distile su kondu. Üzerine %10'luk sülfosalisilik asitten 500µl eklendi. 1 saat buz içerisinde bekletildi. Buzdan alınarak 4000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi. 200 µl süpernatant alınarak üzerine pH=6,8 olan fosfat tamponundan 8 ml, 1N NaOH'dan 78µl, Elman ayırıcından 100µl ilave edildi. 5 dakika bekletilip 412 nm' de distile suya karşı absorbanları okutuldu. Sonuçlar mg/dl olarak tayin edildi²⁴⁷.

3.3.3. Serum Glutasyon Peroksidaz (GPx) Analizi:

GPx analizleri, Cayman marka (katalog no: 703102) ticari kit kullanılarak ELİSA Kolorimetrik yöntemle tayin edildi.

GPx, glutasyon cumen hidroperoksit tarafından oksidasyonunu katalizler. Glutasyon reduktazın yardımıyla indirgenmiş GSH, NADPH'ı, nikotinamid dinükleotid fosfat'a (NADP) indirger. Bu reaksiyonun absorbanı 340 nm de ölçüldü. Sonuçlar nmol/ml olarak tespit edildi.

3.3.4. Serum Superoksit Dismutaz (SOD) Analizi

Tetrazolium tuzunun süperoksit radikallerinin ölçümü için kullanılması esasına dayanmaktadır. Süperoksit radikallerinin %50'lik dismutasyonu göstermesi için gerekli olan enzim miktarı 1 Unit SOD olarak tanımlanmıştır. SOD analizi, Cayman marka (katalog no: 706002) ticari kit kullanılarak ELİSA Kolorimetrik yöntemle tayin edildi.

Tüplere toplanan tüm kanın 0,5 ml'si ependorf tüplere alınarak 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan serum alındı.. Sonuçlar U/ ml olarak tespit edildi.

3.3.5. Plazma Laktat Tayinleri

Çalışmada kullanılan ratlardan florid-okzalatl antikoagülan içeren tüplere alınan 2 ml lik kan örnekleri buz kalıpları içerisinde 15 dakikalık kısa bir zaman diliminde +4 °C' de 5 dakika süre ile 3000 devirde santrifüj edilerek, plazmaları ayrıldı. Ayrıştırılan plazma örnekleri, Tekno-Med (Konya) Laboratuvarında TECHNICON RA-XT marka oto-

analizör cihazında (Spinreact marka 5X10 ml ambalajlı kitle) çalışıldı. Plazma laktat düzeyleri (550 nm dalga boyunda okunarak) mg/ dl olarak tayin edildi.

3.3.6.Serum Çinko Analizleri:

Çalışmada kullanılan deney hayvanlarının serum çinko seviyelerinin belirlenebilmesi için dekapitasyonla alınan kan örnekleri (2 ml) santrifüj edilip serumları ayrıştırıldıktan sonra, plastik kapaklı tüpler içerisinde analiz zamanına kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

Serum örnekleri, %1'lik Triton X-100 (Sigma Chemical Co: T-9284) çözeltisi ile 1/50 oranında dilue edilmek suretiyle çinko düzeylerinin tayini Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Toprak bölümünde bulunan inductively coupled plasma emission spectrophotometry (ICP-AES; Varian Australia Pty LTD, Australia) atomik emisyon cihazında gerçekleştirildi. Çinko seviyeleri µg/dl olarak tayin edildi.

3.4.İstatistiksel Değerlendirmeler

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi bilgisayar paket programı ile yapıldı. Diğer bütün parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılıkların tespiti için varyans analizi uygulandı. İstatistiksel açıdan önemli bulunan varyans analizi sonuçlarında, grup ortalamalarını karşılaştırmak için Asgari Önemli Fark (Least Significant Difference “LSD”) Testi kullanıldı. $P<0.05$ düzeyindeki farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi²⁴⁸.

4. BULGULAR

Çalışmada en yüksek plazma MDA değerleri grup 7 (diyabetli yüzme grubu)'de elde edildi ($p<0.001$). Grup 8 (diyabet grubu)'in MDA düzeyleri grup 7'den düşük, diğer grupların tamamından yüksekti ($p<0.001$). Grup 3 (çinko uygulanan diyabetli kontrol), grup 4 (yüzme kontrol) ve grup 6 (çinko uygulanan diyabetli yüzme)'nin MDA değerleri arasında önemli bir farklılık tespit edilmedi. Bahsedilen grupların (grup 3, 4 ve 6) MDA değerleri grup 7 (diyabetli yüzme grubu) ve grup 8 (diyabet grubu)'den düşük ($p<0.001$), grup 1 (genel kontrol), grup 2 (çinko uygulanan kontrol) ve grup 5 (çinko uygulanan yüzme grubu)'den yüksek bulundu ($p<0.001$, Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma Gruplarının Plazma MDA Düzeyleri

Gruplar	MDA (nmol/ml)
1 Genel Kontrol	1,48 ± 0,37 D
2 Çinko Uygulanan Kontrol	0,97 ± 0,19 D
3 Çinko Uygulanan Diyabetli Kontrol	2,52 ± 0,68 C
4 Yüzme Kontrol	2,46 ± 0,56 C
5 Çinko Uygulanan Yüzme	0,66 ± 0,09 D
6 Çinko Uygulanan Diyabetli Yüzme	2,46 ± 0,27 C
7 Diyabetli Yüzme	5,39 ± 0,91 A
8 Diyabet Grubu	3,87 ± 0,73 B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

Tablo 3’de bulguları sunulan GSH değerleri gruplar arasında mukayese edildiğinde; grup 5 (inko uygulanan yüzme grubu)’in en yüksek GSH değerlerine sahip bulunduğu tespit edildi ($p<0.001$). Grup 6 (inko uygulanan diyabetli yüzme)’nin GSH düzeyleri grup 5 (inko uygulanan yüzme grubu)’den düşük, diğer grupların tamamından yüksekti ($p<0.001$). Grup 2 (inko uygulanan kontrol), grup 3 (inko uygulanan diyabetli kontrol) ve grup 4 (yüzme kontrol)’n GSH değerleri birbirinden farklı değildi. Bu grupların aynı parametreleri ise, grup 5 (inko uygulanan yüzme grubu) ve grup 6 (inko uygulanan diyabetli yüzme)’dan düşük, grup 1 (genel kontrol), grup 7 (diyabetli yüzme) ve grup 8 (diyabet)’den ise daha yüksekti ($p<0.001$). Grup 1, 7 ve 8’in GSH değerleri arasında ise önemli bir farklılık yoktu.

Tablo 3. Çalışma Gruplarının Eritrositte GSH Düzeyleri

Gruplar	GSH (mg/dl)
1 Genel Kontrol	28,72 $\pm$ 6,41D
2 Çinko Uygulanan Kontrol	40,17 $\pm$ 4,19C
3 Çinko Uygulanan Diyabetli Kontrol	44,86 $\pm$ 4,26C
4 Yüzme Kontrol	39,74 $\pm$ 3,64C
5 Çinko Uygulanan Yüzme	63,58 $\pm$ 2,18A
6 Çinko Uygulanan Diyabetli Yüzme	52,43 $\pm$ 1,35B
7 Diyabetli Yüzme	30,05 $\pm$ 3,63D
8 Diyabet Grubu	27,25 $\pm$ 2,49D

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

En yüksek GPx değerleri grup 5 (inko uygulanan yüzme)'de elde edildi ($p<0.001$). Grup 2 (inko uygulanan kontrol)'nin GPx parametresi grup 6'dan farklı değilken, grup 1, 3, 4, 7 ve 8'den önemli derecede yüksekti ($p<0.001$). Grup 6'nın aynı parametresi grup 3'den farklı değilken, grup 1, 4, 7 ve 8'den önemli derecede yüksekti ($p<0.001$). En düşük GPx düzeyleri grup 1 (genel kontrol) ve grup 4 (yüzme kontrol), grup 7 (diyabetli yüzme) ve grup 8 (diyabetli kontrol)'de elde edildi ($p<0.001$, Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma Gruplarının Serum GPx Düzeyleri

Gruplar	GPx (nmol/ml)
1 Genel Kontrol	118,45 $\pm$ 17,92 D
2 Çinko Uygulanan Kontrol	194,22 $\pm$ 51,53 AB
3 Çinko Uygulanan Diyabetli Kontrol	142,45 $\pm$ 15,92 CD
4 Yüzme Kontrol	123,69 $\pm$ 20,29 D
5 Çinko Uygulanan Yüzme	232,72 $\pm$ 37,45 A
6 Çinko Uygulanan Diyabetli Yüzme	177,19 $\pm$ 19,09 BC
7 Diyabetli Yüzme	117,60 $\pm$ 19,40 D
8 Diyabet Grubu	131,20 $\pm$ 20,07 D

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

Çalışma gruplarının SOD değerleri tablo 5’de sunulmaktadır. Buna göre en yüksek SOD değeri grup 5 (çinko uygulanan yüzme)’de elde edildi ($p<0.001$). Grup 6 (çinko uygulanan diyabetli yüzme)’nin SOD seviyeleri grup 5’den düşük ($p<0.001$), diğer grupların tamamından daha yüksekti ($p<0.001$). Grup 2 (çinko uygulanan kontrol)’nin SOD düzeyleri grup 6’dan farklı değilken, grup 5 (çinko uygulanan yüzme)’den düşük ($p<0.001$), diğerlerinden önemli şekilde yüksekti ($p<0.001$). Grup 3 (çinko uygulanan diyabeti kontrol) ve grup 4 (yüzme kontrol)’ün SOD parametresi birbirinden farklı değilken, grup 1, 7 ve 8’den yüksek ($p<0.001$), grup 2, 5 ve 6’dan düşüktü ($p<0.001$). En düşük SOD değerleri grup 1, 7 ve 8’de elde edildi ($p<0.001$, Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma Gruplarının Serum SOD Düzeyleri

Gruplar	SOD (U/ml)
1 Genel Kontrol	0,45 ± 0,03 E
2 Çinko Uygulanan Kontrol	0,66 ± 0,05 BC
3 Çinko Uygulanan Diyabetli Kontrol	0,57 ± 0,08 D
4 Yüzme Kontrol	0,56 ± 0,02 D
5 Çinko Uygulanan Yüzme	0,93 ± 0,05 A
6 Çinko Uygulanan Diyabetli Yüzme	0,70 ± 0,07 B
7 Diyabetli Yüzme	0,47 ± 0,04 E
8 Diyabet Grubu	0,50 ± 0,01 E

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

Çalışma gruplarının plazma laktat değerleri mukayese edildiğinde, grup 7 (diyabetli yüzme)'nin laktat değerlerinin diğer grupların tamamından önemli şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Grup 4 (yüzme kontrol)'ün laktat parametresi, grup 7'den düşük ($p<0.001$), diğer grupların tamamından daha yüksekti ($p<0.001$). Grup 1 (genel kontrol) ve grup 6 (çinko uygulanan diyabetli yüzme)'nin laktat seviyeleri grup 4 ve 7'den düşük ($p<0.001$), grup 2, grup 3, grup 5 ve grup 8'den anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$). Grup 5 (çinko uygulanan yüzme)'in laktat değerleri grup 3 ve 8'den yüksek ($p<0.001$), diğer grupların tamamından düşüktü ($p<0.001$, Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma Gruplarının Plazma Laktat Düzeyleri

Gruplar	Laktat (mg/dl)
1 Genel Kontrol	74,64 ± 9,43 C
2 Çinko Uygulanan Kontrol	33,52 ± 12,02 E
3 Çinko Uygulanan Diyabetli Kontrol	37,33 ± 8,38 E
4 Yüzme Kontrol	105,85 ± 2,71 B
5 Çinko Uygulanan Yüzme	56,16 ± 5,70 D
6 Çinko Uygulanan Diyabetli Yüzme	77,58 ± 3,88 C
7 Diyabetli Yüzme	121, 03 ± 8,24 A
8 Diyabet Grubu	34,94 ± 12,30 E

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

Çalışma gruplarının serum çinko değerleri tablo 7’de sunulmaktadır. Buna göre en yüksek serum çinko değerlerinin grup 2 (çinko uygulanan kontrol)’de bulunduğu tespit edildi ($p<0.001$). Grup 5 (çinko uygulanan yüzme)’in serum çinko parametresi ise grup 2’den düşük ($p<0.001$), diğer grupların tamamından daha yüksekti ($p<0.001$). Grup 1 (genel kontrol)’in çinko seviyelerinin grup 2 ve 5’den düşük ($p<0.001$), diğer grupların tamamından daha yüksek olarak tespit edildi ($p<0.001$). Grup 3 (çinko uygulanan diyabet) ve grup 6 (çinko uygulanan diyabetli yüzme)’nın çinko düzeyleri grup 4, 7 ve 8’den yüksek ($p<0.001$), grup 1, 2 ve 5’den daha düşüktü ($p<0.001$). Grup 4 (yüzme kontrol)’ün çinko değerleri grup 7 ve 8’den yüksek ($p<0.001$), diğer grupların tamamından düşüktü ($p<0.001$).

Tablo 7. Çalışma Gruplarının Serum Çinko Düzeyleri

Gruplar	Çinko ($\mu\text{g/dl}$)
1 Genel Kontrol	135,40 $\pm$ 22,95 C
2 Çinko Uygulanan Kontrol	180,80 $\pm$ 08,61 A
3 Çinko Uygulanan Diyabetli Kontrol	112,00 $\pm$ 03,08 D
4 Yüzme Kontrol	79,40 $\pm$ 03,05 E
5 Çinko Uygulanan Yüzme	152,17 $\pm$ 10,63 B
6 Çinko Uygulanan Diyabetli Yüzme	117,60 $\pm$ 02,97 D
7 Diyabetli Yüzme	21,60 $\pm$ 02,51 F
8 Diyabet Grubu	23,80 $\pm$ 02,39 F

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

5. TARTIŞMA

5.1. Plazma MDA Değerlerinin Tartışılması

Diyabet, görülme sıklığı her geçen gün artan kronik bir metabolizma bozukluğudur. Diyabetin ve komplikasyonlarının patogenezinde pek çok mekanizma ileri sürülmesine karşın, bunlar içinde en fazla kabul göreni artan serbest radikallerin komplikasyona neden olmasıdır^{61,249}. Diyabette lipid peroksidasyonunun pek çok mekanizmaya bağlı olarak artmasına karşın bu mekanizmaların kesin katkısı da tam olarak ispatlanabilmiş değildir⁸⁵. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada en yüksek plazma MDA değerleri grup 7 (diyabetli yüzme grubu)'de elde edildi. Lipid peroksidasyonunun diyabet durumlarında önemli ölçüde arttığı bilinmektedir^{7,8}. Bu yönüyle grup 7'de elde ettiğimiz yüksek plazma MDA değerleri beklenen bir sonuç olarak görülebilir ve yukarıda raporları sunulan araştırmacıların sonuçlarıyla da uyum arzeder. Ancak bu grup (grup 7) oluşturulan diyabetle beraber aynı zamanda akut yüzme uygulamasının yapıldığı gruptur. Çelişen bilgiler olmasına karşın, fiziksel egzersizin serbest radikal oluşumunu artırdığı kabul edilmektedir²⁵⁰. Ağır bir egzersiz esnasında tüm vücut oksijen alınımlı dinlenme düzeyine göre yaklaşık 20 kat kadar artabilmektedir. Bununla birlikte aktif kas liflerinde oksijen tüketimi 200 kat kadar artabilmektedir²⁵¹. Bu gelişen olayların sonucunda da, mitokondriyal metabolik sızıntıların varlığı egzersiz sırasında serbest radikal üretiminde artışa yol açmaktadır²⁵². Diyabet oluşturulan ve aynı

zamanda da akut yüzme egzersizi yaptırılan grup 7'de elde ettiğimiz yüksek MDA değerleri bu konuda raporları sunulmuş çalışmalarla uyumludur.

Grup 8 (diyabet grubu)'in MDA düzeyleri grup 7 (diyabetli yüzme grubu)'den düşük, diğer grupların tamamından yüksekti. Diyabet kronik bir metabolik bozukluk olduğu gibi aynı zamanda artmış bir oksidatif stres durumudur²⁵³. Diyabette artmış serbest radikaller; lipidler, proteinler ve nukleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara yol açmaktadır²⁵³. Grup 8'de elde ettiğimiz yüksek MDA düzeyleri, diyabette beklenen bir sonuç olarak kabul edilebilir ve elde ettiğimiz bu sonuç diyabette lipid peroksidasyonunun arttığını bildiren araştırmacıların^{7,8,61,85,249}, raporlarını destekler.

Grup 3 (çinko uygulanan diyabetli kontrol), grup 4 (yüzme kontrol) ve grup 6 (çinko uygulanan diyabetli yüzme)'nin MDA değerleri birbirlerinden farklı değilken, grup 7 (diyabetli yüzme grubu) ve grup 8 (diyabet grubu)'den önemli şekilde düşük bulundu. Özellikle grup 3 (çinko uygulanan diyabetli kontrol) ve grup 6 (çinko uygulanan diyabetli yüzme)'nin plazma MDA değerlerinin grup 7 ve 8'den düşük bulunması oldukça dikkat çekicidir. Grup 7 ve 8'e oranla grup 3 ve 4'de elde ettiğimiz düşük MDA değerleri hem diyabette hem de egzersizde artan lipid peroksidasyonunun çinko uygulamasıyla azaldığını göstermektedir.

Giderek artan bilgiler çinkonun antioksidan özelliğini vurgulamaktadır⁴³. Gerçekleştirilen çalışmalar diyetteki çinko eksikliğinin ratlarda lipid peroksidasyonunu artırdığını ortaya koymaktadır^{254,255,256}. Buna karşın çinko eksikliğinde rat dokularında artan MDA düzeylerinin, çinko uygulamasıyla baskılandığı gösterilmiştir²⁵⁷. Bildirildiğine göre; yaşlılarda çinko desteğinin lipid peroksidasyonunu azalttığı ve bu sebeple yaşlılıkta bazı hastalıkların önlenmesinde çinko uygulamasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır²⁵⁸. Rat dokularında hipotiriodizmin oluşturduğu hücre hasarının çinko uygulamasıyla önlendiğinin bildirilmesi, çinkonun antioksidan özelliğine çarpıcı bir örnektir²⁵⁹. Yukarıda sonuçları verilen araştırmacıların bulguları çinkonun antioksidan sistemle önemli ilişkisinin olduğunu gösterir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada grup 3 ve 4’de elde ettiğimiz düşük MDA değerlerini mukayese edebileceğimiz benzer çalışma²⁶⁰’ın diyabetli tavşanlarda artan lipid peroksidasyonunun çinko uygulamasıyla azaldığının bildirildiği çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçları grup 3 ve 4’de elde ettiğimiz düşük MDA değerlerini desteklemesi açısından önemlidir²⁶⁰.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada en düşük plazma MDA değerleri grup 1 (genel kontrol), grup 2 (çinko uygulanan kontrol) ve grup 5 (çinko uygulanan yüzme grubu)’de elde edildi. Burada çinko uygulanan gruplarda (grup 2 ve 5) elde edilen düşük MDA değerleri çinko uygulamasının antioksidan kapasiteyi artırarak lipid peroksidasyonunu önlediğini bildiren çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur^{43,261}.

5.2. Eritrosite GSH Değerlerinin Tartışılması

Çinko çok sayıda hücresel düzeydeki oksidan savunma sisteminin bir komponentidir²⁶². Örneğin çinko redoks aktif metallerin (Fe^{+2} , Cu^{+2}) yerini membran bağlayıcı bölgeden değiştirerek etki gösterebilir ve Fe^{+2} bağımlı lipid peroksidasyonunu azaltabilir²⁶³. Çinko antioksidan savunma sisteminde ayrıca indirekt fonksiyonada sahiptir²⁵⁶. Çinko pro-oksidan aktivitesiyle metallerle bağlanarak (Cu^{+2} , Cd^{+2} , Hg^{+2}) hidroksil radikalleri ve oksijen radikalini yok edebilen tiol gruplarını sağlayan tiolden zengin protein olan metallothionein sentezini uyaran bir antioksidan gibi de görev alır²⁶⁴. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada en yüksek GSH değeri çinko uygulanan yüzme grubunda (grup 5) tespit edildi. Çinkonun antioksidan mekanizmadaki rolleri düşünüldüğünde grup 5’de elde ettiğimiz artmış GSH düzeyleri sürpriz değildir. Bir çok çalışma egzersizde antioksidan aktivite ve çinko arasındaki ilişkiye odaklanmış görünmektedir^{194,265}. Yüzme egzersizi yaptırılan eğitimli farelerde çinkodan eksik diyetin antioksidan sistemde baskılanmaya yol açtığının bildirilmesi²²⁵ veya akut yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda çinko eksik diyetle baskılanmış olan GSH düzeylerinin çinko uygulamasıyla arttığının gösterilmesi²⁶⁵, grup 5’de elde ettiğimiz yükselmiş GSH seviyelerini destekleyen sonuçlardır.

Çinko uygulanan diyabetli yüzme grubunun (grup 6) GSH değerleri grup 5’den düşük, diğer grupların tamamından yüksekti. Grup 6’da elde ettiğimiz bu bulgunun çinko uygulamasının bir sonucu olarak

ortaya çıktığı söylenebilir. Çünkü çalışmamızda en düşük GSH değerlerini çinko uygulamasının yapılmadığı diyabetli yüzme grubu (grup 7) ile yüzme egzersizi yaptırılmayan diyabet grubunda (grup 8) elde ettik. Birçok araştırmacı diyabette antioksidan aktivitenin baskılandığını rapor etmişlerdir^{6,38,150}. Grup 7 ve 8'de elde ettiğimiz baskılanmış GSH değerleri diyabetin beklenen bir komplikasyonudur. Burada vurgulanması gereken çinko uygulamasının diyabetli yüzme grubunda (grup 6) diyabette baskılanan GSH değerlerini yükseltmesidir. Biz çalışmamızda benzer bir bulguyu çinko uygulanan diyabetli kontrol grubunda da (grup 3) elde ettik. Grup 3'ün GSH seviyeleri çinko uygulamasının yapılmadığı diyabet gruplarından (grup 7 ve 8) daha yüksekti. Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş tavşanlarda baskılanan antioksidan aktivitenin çinko uygulamasıyla düzeldiğinin bildirilmesi²⁶⁰, çalışmamızda elde ettiğimiz; diyabetli gruplarda azalmış GSH değerlerinin çinko desteğiyle artması şeklindeki bulgularımızı destekleyen önemli bir rapordur.

5.3. Serum GPx Değerlerinin Tartışılması

Çalışma grupları GPx parametresi yönünden mukayese edildiğinde; grup 1 (genel kontrol), grup 4 (yüzme kontrol), grup 7 (diyabetli yüzme) ve grup 8 (diyabet grubu)'in en düşük GPx değerlerine sahip olduğu tespit edildi. Egzersiz, lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistem arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğunluğu egzersizde artan lipid peroksidasyonu ve azalmış ve/veya yetersiz antioksidan

aktivasyonunu rapor etmektedirler^{74,224.251.266}. Özellikle grup 4’de yüzme egzersizi sonucunda elde ettiğimiz azalmış GPx değerleri, akut bir egzersizde antioksidan aktivitenin baskılandığını rapor eden araştırmacılarının sonuçlarını desteklemektedir. Grup 7 (diyabetli yüzme) ve grup 8 (diyabet grubu)’de de baskılanmış GPx değerlerinin elde edilmesi hem akut bir egzersizin, hem de diyabetin tek başına antioksidan aktivite de baskılanmaya yol açtığını göstermektedir. Diyabetli hastalarda antioksidan aktivitenin ne şekilde etkilendiği konusunda artan bir ilginin olduğu söylenebilir⁸⁵. Diyabetli hastalarda GPx aktivitesinin baskılandığı ve bu baskılanmanın diyabette yürütülecek tedavi yönünden ayrıntılı bir şekilde araştırılmasını öneren raporlar yoğun bir şekilde yayınlanmıştır^{82,83,84,267}. Grup 7 ve 8’de elde ettiğimiz azalmış GPx değerleri, diyabette GPx parametresinin baskılandığını bildiren araştırmacıların raporlarıyla uyumludur.

Çalışmamızda en yüksek GPx değerlerini çinko uygulanan yüzme grubunda (grup 5) elde ettik. Temiz ve ark²⁶⁶ tarafından bildirildiğine göre ratlarda yorucu ve akut bir egzersiz lipid peroksidasyonunda artışa yol açmaktadır. Benzer şekilde Semin ve ark²²⁴ tarafından gerçekleştirilen çalışmada, eğitimli farelerde 60 dakikalık koşu egzersizinin iskelet kasında ve böbrekte lipid peroksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Fiziksel egzersizde artan lipid peroksidasyonunun²⁵⁰, çinko takviyesiyle engellendiğinin bildirilmesi²²⁵ çinkonun antioksidan sistemle ilişkisi bakımından oldukça önemlidir. Son bilgiler çinkonun antioksidan

mekanizmada önemli roller oynayabileceğini göstermektedir²⁶¹. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada en yüksek GPx değerlerinin çinko uygulanan yüzme grubunda (grup 5) elde edilmesi, egzersizde artan lipid peroksidasyonunun çinko uygulamasıyla önlenebileceğini ortaya koymaktadır. Grup 5'den sonra en yüksek GPx değerlerini çinko uygulanan kontrol (grup 2) ve çinko uygulanan diyabetli yüzme (grup 6) gruplarında elde ettik. Grup 2 (çinko uygulanan kontrol)'de elde ettiğimiz yüksek GPx değerleri sadece çinkodan zengin bir diyetin bile antioksidan sistemde aktivasyonla sonuçlandığının bir delilidir. Çinko uygulanan diyabetli yüzme grubunda (grup 6) elde ettiğimiz yüksek GPx değerleri oldukça çarpıcı bir bulgudur. Zira diyabetli hastalarda GPx aktivitesinin baskılandığı bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir^{82,83,84,267}. Tip 2 diyabetes mellitusu olan 56 yetişkin hastada günlük 30 mg çinko glukonat 6 ay boyunca uygulanarak, çinkonun antioksidan sistem üzerindeki etkisi araştırılmıştır²⁶⁸. Çalışmanın sonucunda diyabetli hastalarda 6 aylık çinko uygulamasıyla plazma çinko düzeylerinde artma, lipid peroksidasyonunda azalma ve antioksidan aktivitede artış tespit edilmiştir²⁶⁸. Bahsedilen çalışmanın sonuçları diyabette artan serbest radikallerin çinko uygulamasıyla önlenildiğini göstermesinin yanı sıra, bizim grup 6'da elde ettiğimiz yüksek GPx değerleri içinde önemli bir dayanak teşkil eder.

5.4. Serum SOD Değerlerinin Tartışılması

Çalışma gruplarının SOD değerleri mukayese edildiğinde en yüksek serum SOD seviyelerinin çinko uygulaması yapılan yüzme grubunda (grup 5) bulunduğu tespit edildi. Önemli bir antioksidan olan çinko²⁶¹, proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanarak ya da lipidlerdeki, proteinlerdeki ve DNA'daki Fe²⁺ ve Cu²⁺ bağlanma bölgelerini işgal ederek, serbest radikallerin oluşmasını ve sonuç olarak lipid peroksidasyonunu önlemektedir²⁶⁹. Çinko oksidasyon ve indirgenme tepkimelerine doğrudan katalizör olarak katılmamasına rağmen enzimin yapısal bütünlüğünün korunmasında temel bir fonksiyona sahiptir^{43,261}. Çinko özellikle antioksidan enzimlerden SOD'un yapısına katılarak serbest radikal zincir reaksiyonunu inhibe eder^{43, 261}. Bahsedilen bu fonksiyonları sonucu da, membranların oksidatif hasara karşı daha dayanıklı olmalarını sağlar¹⁸³. Çinko uygulanan yüzme grubunda (grup 5) elde edilen yüksek SOD düzeyleri çinkonun SOD'un yapısına katılması sebebiyle doğal bir sonuç gibi değerlendirilebilir. Shaheen ve el-Fettah²⁵⁷'ın bildirdiğine göre sadece çinkodan eksik diyet rat dokularındaki SOD düzeylerinde önemli bir baskılanmaya yol açarken, serbest radikal üretiminde de artışa yol açmaktadır. Cao (1991) ²²⁵,nün fareler üzerinde gerçekleştirdiği çalışmasında, çinko eksikliğinin SOD seviyelerinde baskılanmaya yol açıp, lipid peroksidasyonuna neden olduğu, çinko uygulamasının ise SOD parametresini artırıp lipid peroksidasyonunu önlediğinin ortaya konulması, çinko ve SOD ilişkisine çarpıcı bir örnek olmasının yanı sıra çalışmamızda

grup 5’de elde ettiğimiz artmış SOD düzeylerini de destekleyen önemli bir sonuçtur.

Çalışmamızda grup 5 dışında en yüksek SOD değerlerini çinko uygulanan kontrol (grup 2) ve çinko uygulanan diyabetli yüzme (grup 6) gruplarında elde ettik. Sadece çinkodan eksik diyetin SOD düzeylerinde bir baskılanmaya²⁵⁷, çinko uygulamasının ise SOD parametrelerinde bir artışa yol açtığını bildiren²²⁵ raporların sonuçları bir arada düşünüldüğünde çinko uygulanan kontrol (grup 2) grubunda elde ettiğimiz yüksek SOD düzeyleri literatür bilgilerle uyumludur. Çinko uygulanan diyabetli yüzme (grup 6) grubunda elde ettiğimiz artmış SOD düzeyleri oldukça önemli bir sonuçtur. Diyabetik hastalar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda ortaya çıkan önemli bulgulardan bir tanesi de SOD aktivitesinin önemli şekilde bozulmuş olmasıdır^{70,249,270}. Grup 6’de elde ettiğimiz sonuç, diyabette bozulan SOD aktivitesinin çinko uygulamasıyla düzeldiğini göstermektedir. Zira biz çalışmamızda en düşük SOD değerlerini çinko uygulanmayan diyabetli gruplarda elde ettik (grup 7 ve 8). Diyabette azalan SOD değerlerinin çinko uygulamasıyla yükselmesi, diyabette yürütülen tedavi yanında çinko uygulamasının da önemli olabileceğini ortaya koymaktadır. Nitekim bu noktadan yola çıkılarak gerçekleştirilen bir çalışmada, çinko uygulaması yapılan diyabetli hastalarda SOD aktivitesinde önemli bir artış elde edilmesi²⁶⁸, hem diyabette çinko uygulamasının önemini gösterir, hem de bizim çinko uygulaması yapılan diyabetli yüzme (grup 6) grubunda elde ettiğimiz yüksek SOD düzeylerini destekler.

5.5. Plazma Laktat Değerlerinin Tartışılması

Düzenli egzersizlerin, diyabetin tedavisinde önemli olduğu kabul edilmektedir¹⁰⁴. Ancak diyabet-egzersiz ilişkisinde en önemli sorun fiziksel aktivitenin aynı zamanda diyabetlilerde lipid peroksidasyonuna yol açtığına gösterilmesidir⁸⁵. Diyabetik erkeklerde hem egzersiz sonrası hem de istirahat dönemlerinde artmış oksidan stres bu düşüncüyü desteklemektedir¹⁰⁶. Çalışmamızda en yüksek laktat düzeyleri diyabetli yüzme (grup 7) grubunda tespit edildi. Diyabetlilerde kas kontraktilesinde önemli fonksiyon bozukluklarının ortaya çıktığı bildirilmiştir²⁷¹. Diyabette kalsiyum salınımının bozulması kas kontraksiyonlarında fonksiyon bozukluğuna yol açmakta²⁷² sonuç olarak da kas yorgunluğunun erken ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Nitekim diyabette egzersiz sonrası artmış laktat değerlerinin elde edilmesi²⁷³ veya diyabetlilerde yüksek yoğunlukta yaptırılan şiddetli egzersizlerin laktat değerlerini oldukça önemli oranda artırması²⁷⁴ diyabet-egzersiz ilişkisinde kas yorgunluğunun erken ortaya çıktığının bir delilidir. Çalışmamızda diyabetli yüzme grubunda elde ettiğimiz yüksek laktat düzeyleri yukarıda sonuçları verilen raporlarla uyumludur.

Yüzme kontrol grubunun (grup 4) laktat seviyeleri diyabetli yüzme grubundan (grup 7) düşük, diğer grupların tamamından yüksekti. Grup 4'de elde edilen artmış laktat değerleri akut ve yoğun bir egzersiz sonrası ortaya çıkan beklenen bir sonuç olarak kabul edilebilir. Burada

vurgulanması gereken bulgu grup 4'ün laktat değerlerinin diyabetli yüzme grubuyla (grup 7) mukayese edildiğinde daha düşük bulunmasıdır. Elde edilen bu sonuç aynı şartlarda ve yoğunlukta yaptırılan fiziksel aktivitenin diyabetlilerde laktat değerlerini daha fazla artırdığını ve daha erken kas yorgunluğuna yol açtığını göstermektedir. Çinko uygulanan diyabetli yüzme grubunun (grup 6) laktat değerleri hem grup 4 (yüzme kontrol) hem de grup 7 (diyabetli yüzme)'den önemli şekilde düşüktü. Bu olay bize çinko uygulamasının diyabet oluşturulmuş ratlarda laktat üretimini azaltarak yorgunluğu geciktirebileceğini göstermektedir. Nitekim çalışmamızda çinko uygulanan yüzme grubunun (grup 5) laktat parametresinin grup 4 (yüzme kontrol) grup 6 (çinko uygulanan diyabetli yüzme) ve grup 7 (diyabetli yüzme)'den daha düşük olduğu tespit edildi. Elde ettiğimiz bu bulgu da çinko uygulamasının fiziksel aktivite de kas yorgunluğunu geciktirebileceğini düşündürmektedir. Atletlerde günlük ve sürekli olarak yapılan egzersizlerin çinko metabolizmasındaki bozukluktan sorumlu olabileceği, çinko metabolizmasındaki bozukluklar ve çinko kaybının da kas yorgunluğu ve güçsüzlüğüne yol açabileceği belirtilmektedir²¹⁹. Bildirildiğine göre; sporcularda gözlenen düşük serum çinko konsantrasyonunun bir sonucu olarak, kas çinko konsantrasyonu da azalmaktadır^{219, 226}. Çinkonun metabolizmada yer alan bir çok enzim için gerekli olması sebebiyle de, ciddi çinko eksikliği kas fonksiyonlarını olumsuz etkileyecektir^{194,219,226}. Düşük kas çinko düzeyi sonuç olarak dayanıklılık kapasitesini de azaltacaktır¹⁹⁴. Gerçekleştirilen bir çalışmada,

yaşları 23-57 arasında değişen 5 sağlıklı erkek 30 gün boyunca yeterli çinko içeren bir diyetle, bunu takip eden 120 gün çinko fakir bir diyetle, takip eden 30 gün boyunca da çinko takviyeli diyetle beslenmişlerdir. Her diyet uygulamasında aerobik kapasite periyodik olarak tespit edilmiştir. Çinko eksikliği sırasında relatif çinko balansı azalmış, pre ve post egzersiz çinko düzeyleri düşük bulunmuştur. Buna karşın takviye sırasında çinko balansı artmış, egzersiz sonrasında hem plazma çinko düzeyleri, hem de hematokrit oranları takviye alan grupta yüksek bulunmuştur²²¹. Seco ve ak²³⁴'nın bildirdiğine göre koşu bandında ağır egzersiz yaptırılan çinko eksik ratlarda, kemik mineral içeriği ile kemik mineral dansitesi femur ve lumbar vertebrada düşük bulunmuştur. Çinko eksikliğin egzersizde oluşturduğu bu kemik harabiyetinin çinko uygulamasıyla düzeltildiği de aynı çalışmada gösterilmiştir²³⁴. Çinko takviyeli diyetle beslenen ratlardan alınan gastrocnemius kasının kontrolleriyle karşılaştırıldığında daha uzun sürede yorulduğu rapor edilmiştir¹⁸⁵. Buna ilave olarak şiddetli çinko eksik diyetle beslenen ratlarda kas gelişmesinin ve kas DNA konsantrasyonunun azaldığı ileri sürülmüştür²⁷⁵. Çinkonun kas fonksiyonları üzerindeki etkisi dikkate alınarak gerçekleştirilen çalışmada, sirozlu hastalarda gözlenen kas kramplarının oral çinko uygulamasıyla giderildiğinin bildirilmesi²³³ çinko ve kas fonksiyonları arasındaki ilişkiye çarpıcı bir örnektir. 12 profesyonel futbolcu ergometrede maksimum bir egzersize tabi tutulmuşlar, egzersiz sonrası genel olarak deneklerin serum çinko düzeylerinin düşük bulunduğu, serum çinkosu düşük bulunanların

plazma laktat düzeylerinin de yüksek bulunduğu ve bahsedilen deneklerde aynı zamanda hipoglisemi geliştiği ortaya konulmuştur¹⁹³. Bu ilginç bilgi, önemli bir eser element olan çinkonun, fizyolojik performans üzerindeki etkilerinin araştırılmasında tetikleyici bir unsur olabilir. Yukarıdaki literatür bilgileri bir arada değerlendirildiğinde çinkonun kas fonksiyonları üzerinde oldukça önemli etkilere sahip olduğu ve dolayısıyla kas yorgunluğunu geciktirebileceği söylenebilir. Baltacı ve ark²⁶⁵ tarafından gerçekleştirilen çalışmada, akut yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda çinko eksikliğinde artan plazma laktat düzeylerinin çinko uygulamasıyla azaldığının bildirilmesi, hem çinko ve yorgunluk ilişkisinin araştırılmasında önemli bir bulgu, hem de çalışmamızda çinko uygulaması yapılan egzersiz gruplarında elde ettiğimiz azalmış laktat düzeyleriyle uyumludur. Akut yüzme egzersizi yaptırılan pinealektomize ratlarda elde edilen yüksek laktat değerlerinin çinko eksikliğinden kaynaklandığının rapor edilmesi²⁷⁶, çalışmamızda çinko uygulamasında elde ettiğimiz azalmış laktat düzeylerini dolaylı olarak desteklemesinin yanı sıra çinko ve yorgunluk ilişkisinde de önemli bir rapordur.

5.6. Serum Çinko Değerlerinin Tartışılması

Çalışma gruplarının serum çinko düzeyleri mukayese edildiğinde, diyabetli yüzme (grup 7) ile diyabet (grup 8) gruplarının en düşük serum çinko değerlerine sahip bulunduğu tespit edildi. Çinko ve insülin arasında biyokimyasal bir bağ olduğu bilinmektedir²⁶⁰. İnsülinin

moleküler yapısının stabilizasyonunda bir role sahip olmasının yanı sıra, çinko insülinin etkisinin düzenlenmesinde de önemlidir¹⁵⁰. Diyabetik insanlar ve hayvanlarda vücut çinko durumu idrarda yüksek oranda kayıp nedeniyle tehlike altındadır¹⁵¹. Çinkonun geri dönüşümsüz kaybı bir süre sonra insülin aktivitesinin azalmasına ve bunun sonucunda diyabet gelişimine ve komplikasyonlarına neden olur^{10,277}. Diyabetli yüzme (grup 7) ile diyabet (grup 8) gruplarında tespit ettiğimiz azalmış çinko düzeyleri diyabetin bir sonucu gibi ortaya çıkmakta ve diyabette azalmış çinko düzeylerini bildiren yukarıdaki raporları da desteklemektedir.

Yüzme kontrol (grup 4) grubunun serum çinko düzeyleri grup 7 (diyabetli yüzme) ve 8 (diyabet grubu)'den yüksek, diğer grupların tamamından düşüktü. Grup 4'de elde ettiğimiz bu bulgu akut yüzme egzersizinin serum çinko düzeylerinde önemli bir baskılanmaya yol açtığını göstermektedir. Günlük ve sürekli olarak yapılan egzersizlerin çinko metabolizmasındaki bozukluktan sorumlu olabileceği, çinko metabolizmasındaki bozukluklar ve çinko kaybının da kas yorgunluğu ve güçsüzlüğüne yol açabileceği belirtilmektedir²¹⁹. Bordin ve ark²¹⁹'i fiziksel egzersizin, çinkonun vücut depoları, kan ve dokular arasında yeniden dağılımına ve artmış metabolizmanın da çinko eksikliğine yol açtığını göstermişlerdir. Gerçekleştirilen bir başka çalışmada; yaşları 12-15 arasında değişen 20 jimnastikcide serum çinko düzeyleri kontrollerinden düşük bulunmuş, kız jimnastikcilerdeki serum çinko düzeyleri erkek jimnastikcilere oranla daha da düşük olarak tespit edilmiştir¹⁵⁸. Anderson

ve ark²⁰⁹ tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada orta dereceli eğitimli 8 atlet ile eğitimsiz beş erkek denekte egzersiz sonrası serum çinko düzeylerinin egzersiz öncesine göre önemli oranda baskılandığı rapor edilmiştir. 160 atlet üzerinde (57'si bayan) gerçekleştirilen bir çalışmada erkeklerin %23'ünde kadınlarında %43'ünde çinko düzeylerinin normal değerlerin altında olduğu gösterilmiştir²¹². Gerçekleştirdiğimiz çalışmada akut yüzme egzersizi yaptırılan grup 4'de meydana gelen azalmış serum çinko düzeyleri yukarıdaki literatür bilgileriyle uyumludur. Egzersiz sonrası serum çinko düzeylerinde meydana gelen azalma iki temel olaydan kaynaklanabilir. Bu olaylardan birincisi, çinkonun ekstrasellüler sıvıdan karaciğere dağılımındaki değişme, ikincisi ise yüksek üriner atılımla ilgili olabilir²¹⁵.

Çinko uygulanan diyabetli kontrol (grup 3) ile çinko uygulanan diyabetli yüzme grubunun (grup 6) serum çinko değerleri grup 4 (yüzme kontrol), grup 7 (diyabetli yüzme) ve grup 8 (diyabet grubu)'den yüksek, diğer grupların tamamından düşüktü. Grup 3 ve 6'da elde ettiğimiz bu bulgu oldukça önemlidir. Zira; diyabette çinkonun üriner atılımındaki artış nedeniyle ciddi çinko eksikliği ortaya çıkmakta¹⁵¹ çinkonun geri dönüşümsüz kaybı diyabette komplikasyonların gelişimine yol açmaktadır^{10,277}. Bu nedenle hem akut bir egzersizde^{219,226}, hem de diyabette azaldığı bilinen serum çinko düzeylerinin^{10,89,277} çinko uygulanan diyabet gruplarında (grup 3 ve 6) grup 4, 7 ve 8'e oranla belirgin şekilde artması egzersizde ve diyabette çinko uygulamasının önemini gösterir.

Genetik obez farelerde çinko uygulamasının hiperglisemiye düzelttiğinin bildirilmesi¹⁵⁴, diyabet eğilimli sıçanlarda diyetle çinko ilavesinin diyabet insidansını %60 oranında azalttığı rapor edilmesi¹⁵⁶ bu düşüncemizi destekleyen önemli bulgulardır.

Çinko uygulanan yüzme (grup 5) grubunun serum çinko değerleri, çinko uygulanan kontrol (grup 2) grubundan düşük, diğer grupların tamamından yüksekti. Fiziksel egzersizde serum çinko değerlerinin azaldığı bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir^{158,212,215,219,226}. Çinko uygulanan yüzme (grup 5) grubunda elde ettiğimiz artmış serum çinko düzeyleri, egzersizde çinko uygulamasının önemini göstermektedir. Egzersizin vücuttan çinko atılımını artırdığı ve özellikle bayan sporcularda diyetle çinko alımında da yetersizlik olduğu, bu nedenle eksikliği olan sporculara çinko desteğinin gerekli olduğuna dikkat çekilmektedir^{227,228,229}. Bordin ve ark²²⁶ fiziksel egzersizin, çinkonun vücut depoları, kan ve dokular arasında yeniden dağılımına ve artmış metabolizmanın çinko eksikliğine yol açtığını göstererek, bu göstergelerin çinko takviyesini gerektirdiği sonucuna varmışlardır. Bahsedilen araştırmacıların raporları da, egzersizde çinko uygulamasının önemini göstermektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları genel olarak incelendiğinde;

1.Akut yüzme egzersizi, diyabetik olan ve olmayan ratlarda plazma MDA değerlerini artırarak lipid peroksidasyonuna yol açar. Egzersiz yaptırılmayan diyabetik ratlarda da benzer şekilde lipid peroksidasyonu ortaya çıkar. Hem diyabette, hem de akut egzersizde ortaya çıkan lipid peroksidasyonu çinko uygulamasıyla önlenir.

2. Akut yüzme egzersizi, diyabetik olan ve olmayan ratlarda GSH, GPx ve SOD değerlerini azaltarak, antioksidan aktivitede baskılanmayla sonuçlanır. Egzersiz yaptırılmayan diyabetik ratlarda da antioksidan aktivite baskılanır. Çinko uygulaması hem diyabette, hem de akut egzersizde ortaya çıkan baskılanmış antioksidan sistemi aktive eder.

3. Akut yüzme egzersizi, diyabetik olan ve olmayan ratlarda laktat seviyelerini artırarak kas yorgunluğuna neden olur. Çinko uygulaması akut egzersizde ortaya çıkan laktat üretimini baskılayarak kas yorgunluğunu geciktirir.

4.Akut yüzme egzersizi ve diyabetin yol açtığı çinko düzeylerindeki baskılanma çinko uygulamasıyla önlenir.

5.Fizyolojik dozda çinko uygulaması, hem diyabette, hem de akut egzersizde ortaya çıkan bu olumsuzlukları düzeltir.

7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı, streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş akut yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda çinko uygulamasının lipid peroksidasyonu, antioksidan kapasite ve laktat düzeyleri üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

Araştırma 80 adet Spraque – Dawley cinsi erkek ratlar üzerinde, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları ünitesinde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmada kullanılan deney hayvanları eşit sayıda 8 gruba ayrıldı:

Grup 1 Genel Kontrol Grubu: Hiç bir uygulamanın yapılmadığı normal diyetle beslenen grup.

Grup 2 Çinko Uygulanan Kontrol Grubu: Normal diyetle beslenen ve buna ilave olarak 4 hafta boyunca, 6 mg/kg/gün intra peritoneal çinko sülfat uygulanan grup.

Grup 3 Çinko Uygulanan Diyabetli Kontrol Grubu: Deri altı Streptozotocin (STZ) “40 mg/kg” uygulanarak diyabet oluşturulduktan sonra 4 hafta boyunca, 6 mg/kg/gün intra peritoneal çinko sülfat uygulanan grup.

Grup 4 Yüzme Kontrol Grubu: Normal diyetle beslenen ve 30 dakika akut yüzme egzersizi yaptırılan grup.

Grup 5 Çinko Uygulanan Yüzme Grubu: : Normal diyetle beslenen ve buna ilave olarak 4 hafta boyunca, 6 mg/kg/gün intra peritoneal çinko sülfat uygulanan ve 30 dakika akut yüzme egzersizi yaptırılan grup.

Grup 6 Çinko Uygulanan Diyabetli Yüzme Grubu: Deri altı Streptozotocin (STZ) “40 mg/kg” uygulanarak diyabet oluşturulduktan sonra 4 hafta boyunca, 6 mg/kg/gün intra peritoneal çinko sülfat uygulanan ve 30 dakika akut yüzme egzersizi yaptırılan grup.

Grup 7 Diyabetli Yüzme Grubu: Deri altı Streptozotocin (STZ) “40 mg/kg” uygulanarak diyabet oluşturulan ve 30 dakika akut yüzme egzersizi yaptırılan grup.

Grup 8 Diyabet Grubu: Deri altı Streptozotocin (STZ) “40 mg/kg” uygulanarak diyabet oluşturulan grup.

Dört hafta süren çalışmanın bitiminde deney hayvanlarından dekapitasyonla alınan kan örneklerinde eritrositte GSH, serumda GPx, SOD ile plazma MDA ve laktat parametreleri kolorimetrik yöntemle, serum çinko değerleri ise atomik emisyon cihazıyla tayin edildi.

Çalışmada en yüksek MDA değerleri grup 7'de elde edildi ($p<0.001$). Grup 8'in MDA düzeyleri grup 7'den düşük, diğer grupların tamamından yüksekti ($p<0.001$). Grup 3, 4 ve 6'nın MDA değerleri grup 7 ve 8'den düşük, grup 1, 2 ve 5'den yüksek bulundu ($p<0.001$).

Grup 5'in en yüksek GSH değerlerine sahip bulunduğu tespit edildi ($p<0.001$). Grup 6'nın GSH düzeyleri grup 5'den düşük, diğer grupların tamamından yüksekti ($p<0.001$). Grup 2, 3 ve 4'ün GSH değerleri grup 5 ve 6'dan düşük, grup 1, 7 ve 8'den ise daha yüksekti ($p<0.001$).

En yüksek GPx değerleri grup 5'de elde edildi ($p<0.001$). Grup 2'nin GPx parametresi grup 6'dan farklı değilken, grup 1, 3, 4, 7 ve 8'den önemli derecede yüksekti ($p<0.001$). Grup 6'nın aynı parametresi grup 3'den farklı değilken, grup 1, 4, 7 ve 8'den önemli derecede yüksekti ($p<0.001$).

En yüksek SOD değeri grup 5'de elde edildi ($p<0.001$). Grup 6'nın SOD seviyeleri grup 5'den düşük, diğer grupların tamamından daha yüksekti ($p<0.001$). Grup 2'nin SOD düzeyleri grup 6'dan farklı değilken, grup 5'den düşük, diğerlerinden önemli şekilde yüksekti ($p<0.001$). Grup 3 ve 4'ün SOD parametresi grup 1, 7 ve 8'den yüksek, grup 2, 5 ve 6'dan düşüktü ($p<0.001$).

Plazma laktat değerleri, grup 7'de diğer grupların tamamından yüksekti ($p<0.001$). Grup 4'ün laktat parametresi, grup 7'den düşük, diğer grupların tamamından daha yüksekti ($p<0.001$). Grup 1 ve 6'nın laktat

seviyeleri grup 4 ve 7'den düşük, grup 2, 3, 5 ve 8'den yüksekti ($p<0.001$). Grup 5'in laktat değerleri grup 3 ve 8'den yüksek, diğer grupların tamamından düşüktü ($p<0.001$).

En yüksek serum çinko değerleri grup 2'de tespit edildi ($p<0.001$). Grup 5'in serum çinko parametresi ise grup 2'den düşük, diğer grupların tamamından daha yüksekti ($p<0.001$). Grup 1'in çinko seviyeleri grup 2 ve 5'den düşük, diğer grupların tamamından daha yüksek olarak tespit edildi ($p<0.001$). Grup 3 ve 6'nın çinko düzeyleri grup 4, 7 ve 8'den yüksek, grup 1, 2 ve 5'den daha düşüktü ($p<0.001$). Grup 4'ün çinko değerleri grup 7 ve 8'den yüksek, diğer grupların tamamından düşüktü ($p<0.001$).

Çalışmanın sonucunda elde edilen bulgular, diyabette ve akut egzersizde ortaya çıkan serbest radikal üretiminde artış, antioksidan aktivitedeki baskılanma ve kas yorgunluğunun, çinko uygulamasıyla önlendiğini göstermektedir. Diyabette ve akut egzersizde fizyolojik dozda çinko uygulaması sağlık ve performans yönünden faydalı olabilir.

8. SUMMARY

The aim of the this study was to investigate the effects of zinc supplementation on lipid peroksidation, antioxidant capacity and lactate levels in rats with streptozotocine-induced diabetic and acute swimming exercise.

Research was performed on 80 male Spraque-Dawley strain rats in Selcuk University, Veterinary Faculty, Experiment Animals Unit. Study protocol was approved by ethics committee of Selcuk University School of Physical Education and Sport.

Animals were divided into 8 groups including same number in all groups.

Group 1 General Control Group: Animals were feeded by normal diet and no any application on animals.

Group 2 Zinc Supplemented Control Group: Zinc sulphate were supplemented as 6 mg/kg/day by intraperitoneal in addition to normal diet.

Group 3 Zinc Supplemented Diabetic Control Group: Animals were formed by subcutaneous Streptozotocin (STZ) “40 mg/kg” and Zinc sulphate were supplemented as 6 mg/kg/day by intraperitoneal in addition to normal diet.

Group 4 Swimming Control Group: Animals were feeded by normal diet and acute swimming exercise performed 30 minutes.

Group 5 Zinc Supplemented Swimming Group: Animals were feeded by normal diet and zinc supplemented as 6 mg/kg/day by intra peritoneal for 4 weeks and swimming exercise for 30 minutes.

Group 6 Zinc Supplemented Diabetic and Swimming Group: Firstly animals were performed diabetic by Streptozotocin (STZ) as 40 mg/kg, then zinc sulphate was supplemented as 6 mg/kg/day for 4 weeks and acute swimming exercise performed for 30 minutes.

Group 7 Diabetic Swimming Group: Streptozotocin (STZ) “40 mg/kg” applied by subcutaneous to induce diabetes and acute swimming exercise performed for 30 minutes.

Group 8 Diabetic Group: Diabetic group which performed by subcutaneous Streptozotocin (STZ) as 40 mg/kg.

Animals were decapited to obtain blood samples after the 4 weeks experimental period and by calorimetric method GSH in erythrocyte, GPX and SOD in serum, MDA and lactate in plasma were determined and serum zinc levels were determined by atomic emission.

The highest MDA levels were obtain in group (p<0.001). MDA levels in group 8 were lower than group 7 and higher than all other groups

($p < 0.001$). MDA levels of groups 3, 4 and 6 were lower than groups 7 and 8, but higher than groups 1, 2 and 5 ($p < 0.001$).

It has been determined that group 5 has the highest GSH levels compared the other groups ($p < 0.001$). GSH levels of group 6 was lower than group 5, however, higher the other groups ($p < 0.001$). Group 2, 3 and 4 GSH values were lower groups 5 and 6, but higher than groups 1, 7 and 8 ($p < 0.001$).

The highest GPx levels were determined in group 5 ($p < 0.001$). Group 2 GPx value did not different from group 6, however, it was significantly higher than groups 1, 3, 4, 7 and 8 ($p < 0.001$). This parameter in group 6 compared to group 3, but higher than groups 1, 4, 7 and 8 ($p < 0.001$).

Group 5 has the highest SOD levels ($p < 0.001$). SOD levels in group 7 were lower tha group 5, higher than other groups ($p < 0.001$). Group 2 SOD values were not different from group 6, lower than group 5 and singificantly higher than the other groups ($p < 0.001$). Groups 3 and 4 SOD parameter were higher than grup 1, 7 and 8, however, it was lower than groups 2, 5 and 6 ($p < 0.001$).

Plasma lactate levels in group 7 were higher than the other groups ($p < 0.001$). This parameter in group 4 lower than group 7 and higher than other groups ($p < 0.001$). Group 1 and 6 lactate levels were lower than groups 4 and 7, but higher than groups 2, 3, 5 and 8 ($p < 0.001$). Group 5

lactate values were higher than groups 3 and 8, lower than the other groups ($p<0.001$).

The highest serum zinc levels were determined in group 2 ($p<0.001$). Group 5 serum zinc parameter was lower than group 2 and higher than other groups ($p<0.001$). It was determined that Group 1 zinc levels were lower than groups 2 and 5, higher than other groups ($p<0.001$). Group 3 and 6 zinc levels were higher than groups 4, 7 and 8, but much lower than group 1, 2 and 5 ($p<0.001$). Zinc levels in group 4 were higher than groups 7 and 8, however, lower than other groups ($p<0.001$).

The results of present study showed that zinc supplementation prevents increased free radical production, inhibition in antioxidant activity and muscle fatigue in diabetes and acute exercise. In diabetes and acute exercise, zinc supplementation in physiological doses may be useful in terms of health and performance

9. KAYNAKLAR

1. Beyer CE, Steketee JD, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin- An emerging mystery. *Biochemical Pharmacology* 1998; 56: 1265–1272.
2. Touitou Y. Human aging and melatonin. *Clinical Relevance Experimental Gerontology* 2001; 36: 1083–1100.
3. Turgut M, Baka M, Yurtseven M. Pineal gland'dan salgılanan bir nörohormon olan melatoninin etkileri 2002; 11: 453–470.
4. Powers SK, Hamilton K. Antioxidants and exercise. *Clin Sports Med* 1999; 18: 525–536.
5. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001; 249: 225–235.
6. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17: 24–38.
7. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 365–373.
8. Kuroki T, Isshiki K, King GL. Oxidative stress: the lead or supporting actor in the pathogenesis of diabetic complications, *J Am Soc Nephrol* 2003, 4: 216–220.
9. Gold G, Grodsky GM. Kinetic aspects of compartmental storage and secretion of insulin and zinc. *Experientia* 1984; 40: 1105 – 1114.
10. Brandao-Neto J, Silva CAB, Rezende AA, Almeida MG, Sales VSP, Marchini JS. Zinc Pharmacokinetics in İnsülin-Dependent Diabetes Mellitus patients After Oral Zinc Tolerance Test. *Nutrition Research* 2003; 23: 141–150.

11. Stehbens WE. Oxidative stress, toxic hepatitis, and antioxidants with particular emphasis on zinc. *Experimental and molecular pathology* 2003; 75: 265–276.
12. Tapiero H, Tew KD. Trace Elements in Human Physiology and Pathology: Zinc and Metallothionein. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2003; 57: 399–411.
13. Baltacı AK, Ergene N, Özkal ZE, Divanlı Y, Şengil AZ, Gedikoğlu G. Yaşlılarda hücrel bağışıklığın çinko sülfatla artırılması. *SÜ Tıp Fak Derg* 1990; 6: 331 – 336.
14. Baltacı AK. Melatonin immün sistem ve çinko. *SÜ Tıp Fak Derg* 2001; 17: 267–272.
15. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Fizyoloji*. 5 Baskı. Ankara: Öncü Basımevi; 2008. s.766–793.
16. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Melisa Matbaacılık, Barış Kitabevi; 1996. s.411–436.
17. Noyan A. *Fizyoloji Ders Kitabı*. 6. Baskı. Ankara: Meteksa AŞ; 1989. s.1048–1066.
18. Gökhan N, Çavuşoğlu H, Kayserilioğlu A. *İnsan Fizyolojisi*. İstanbul: Filiz Kitabevi; 1986. 2. s.1237-1257.
19. Guyton AC, Hall TE. *Tıbbi Fizyoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti; 1996. s.971-982.
20. Yılmaz B. *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1999. s.257–297.
21. Baltacı AK. *Fizyoloji Ders Notları*. Konya: SÜ Meram Tıp Fak Dek; 2008. s.91-98.

22. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. İnsan Fizyolojisi. İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, 1997: s. 271-299.
23. Koloğlu S. Endokrinoloji ve Temel Klinik. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 1996. s. 367-499.
24. Woods JR, Plessinger MA, Miller RK. Vitamins C and E: Missing Links in Preventing Premature Rupture of Membranes. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2001; 185: 5-10.
25. Basu TK. Potential Role of Antioxidant Vitamins. İçinde: Basu TK, Temple NJ, Garg ML. Antioxidants in Human Health and Disease. New York: CABI Publishing;1999: s.15-17.
26. Seshiah PN, Weber DS, Rocic P, Valppu L, Taniyama Y, Griending KK. Angiotension II Stimulation of NADPH Oxidase Activity: Upstream Mediators. Circulation Research 2002; 91: 406–413.
27. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive Oxygen Species in Cell Signaling. American Journal of Physiology 2000; 279: 1005–1028.
28. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial Function in Hypertension: The Role of Superoxide Anion. Hypertension 1999; 34: 539-545.
29. Reddy R, Yao JK. Schizophrenia-Role of Oxidative Stress and Essential Fatty acids. İçinde: Basu TK, Temple NJ, Garg ML. Antioxidants in Human Health and Disease. UK: CABI Publishing; 1999.
30. Parke DV. Nutritional Antioxidants and Disease Prevention; Mechanism of Action. İçinde: Basu TK, Temple NJ, Garg ML, Antioxidants in Human Health and Disease. UK: CABI Publishing; 1999.
31. Giardino FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. The Journal of Clinical Investigation 2005; 115(3): 500-508.

- 32.** Maytin M, Leopold J, Loscalzo J. Oxidant Stress in Vasculature. *Current Atherosclerosis Reproduction* 1999; 1: 156-164.
- 33.** Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose Toxicity in β -Cell: Type II Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and The Glutathione Connection. *Diabetes* 2003; 52: 581-587.
- 34.** Patockova J, Marhol P, Tüмова E, Krsiak M, Rokyta R, Stipek S et al. Oxidative Stress in the Brain Tissue of Laboratory Mice with Acute Post Insulin Hypoglycemia. *Physiological Research* 2003; 52: 131-135.
- 35.** Opara EC, Abdel-Rahman E, Soliman S, Kamel WA, Souka S, Lowe JE. Depletion of Total Antioksidan Status Capacity in Type II Diabetes. *Metabolism* 1999; 48(11): 414-417.
- 36.** Prasad K, Karla J, Chan P, Chaudhary AK. Effect of Oxygen Free Radicals on Cardiovascular Function at Organ and Cellular Levels. *American Heart Journal* 1989; 117: 1196–1202.
- 37.** Giles NM, Giles GI, Holley JE, Gutowski NJ, Jacob C. Targeting Oxidative Stress- Related Diseases: Organochalcogen Catalysts as Redox Sensitizers. *Biochemical Pharmacology* 2003; 66: 2021-2028.
- 38.** Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are Oxidative Stress- Activated Signaling Pathways Mediators of insülin Resistance and-Cell Dysfunction. *Diabetes* 2003; 52: 1-8.
- 39.** Gutteridge JMC, Halliwell B. *Oxidative Stress, Antioxidants in Nutrition, Health and Disease*. NewYork: NY Pres;1994.
- 40.** Jain SK. *Oxidative Stress Vitamin E and Diabetes*. İçinde: Basu TK, Temple NJ, Garg ML, *Antioxidants in Human Health and Disease*. UK: CABI Publishing; 1999.

41. Kaneko JJ, Harwey JW, Brust ML. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. London: Academic Press Inc Ltd; 1980.
42. Zima T, Crkovska J, Merta M, Stipek S, Nemecek K, Tesar V. Activity of the Antioxidant Enzymes, Glutathione Peroxidase, on Autosomal Dominant 54 polycystic kidney disease patient. Biochemical Molecular Biology International 1995; 35(4): 699-704.
43. Powell SR. The Antioxidant Properties of Zinc. Journal of Nutrition 2000;130:1447-1454.
44. Brezezinska-Slebodzinska E. Erythrocyte Osmotic fragility Test as the Measure of Defence Against Free Radicals in Rabbits of Different age. Acta Veterinaria Hungarica 2001; 49(4): 413-419.
45. Kleczkowski M, Klucinski W, Sikora J, Zdanowicz M, Dziekan P. Role of the antioxidants in the protection against oxidative stress in cattle—nonenzymatic mechanisms (Part 2). Polish Journal of Veterinary Science 2003; 6(4): 301-308.
46. Koçyigit A, Erel Ö, Gür S. Effects of Tobacco Smoking on Plasma Selenium, Zinc, Copper and Iron concentrations and related Antioxidative Enzyme Activities. Clinical Biochemistry 2002; 34: 629-633.
47. Woods JR, Cavanaugh JL, Narkus EP, Plessinger MA, Miller RK. The Effect of Labor on Maternal and Fetal Vitamins C and E. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2002; 187(5): 1179-1185.
48. Armstrong DA. Methods in Molecular Biology. Toronto: Humana Press; 1998.
49. Chan AC, Chow CK, Chiu D. Interaction of Antioxidants and Their Implication in Genetic Anemia. Proceedings Society of Experimental Biology and Med 1999; 222(3): 274-282.

50. Draper HH. Nutritional Modulation of Oxygen Radical Pathology. İçinde: Draper HH, Advances in Nutritional Research, Newyork: Plenum Press; 1990.
51. Kalaycıoglu L, Serpek B, Nizamlıoglu M, Baspınar N, Tiftik AM. Biyokimya 1.Baskı, Konya, Konya Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınevi Ünitesi; 1998.
52. Brigelius–Flohe R. Tissue – Spesific Functions of Individual Glutathione Peroxidases. Free Radical Biology and Medicine 1999, 27(9-10): 951-965.
53. Karagül H, Fidancı UR, Altıntaş A, Sel T. Klinik Biyokimya. 1. Baskı, Ankara: Meteksan; 2000.
54. Boehme DS, Hatchkiss JA, Handerson RF. GSH and GSH dependent enzymes in bronchoalveolar lavage fluid cells in response to ozone. Experimental and Molecular Pathology 1992; 56:37-48.
55. Yarsan E. Lipid Peroksidasyon Olayı ve Önlenmesine Yönelik Uygulamalar. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 1998; 9(1-2): 89-95.
56. Guyton AC, Hall JE. Medical Physiology. 10th Ed. Philedelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
57. Neuzil J, Stocker R. Free and Albümin-Bound Bilirubin are Efficient Coantioxidants for-Tocopherol Inhibiting Plasma and LDL Lipid Peroxidation. Journal of Biological Chemistry 1994; 269: 16712–16719.
58. Zimmet P, Lefebvre P. The global NIDDM epidemic. Treating the disease and ignoring the symptom. Diabetologia 1996; 39: 1247-1248.

- 59.** Cederberg J, Basu S, Eriksson UJ. Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2001; 44: 766-774.
- 60.** Collier A, Rumley A, Rumley AG, Paterson JR, Leach JP, Lowe GD et al. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes* 1992; 41: 909-913.
- 61.** Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347: 444-445.
- 62.** Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radical Biology and Medicine* 1991; 10: 339-352
- 63.** Asayama K, Uchida N, Nakane T, Hayashibe H, Dobashi K, Amemiya S et al. Antioxidants in the serum of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Free Radical Biology and Medicine* 1991; 15: 597-602.
- 64.** Ceriello A, Bortolotti N, Falletti E, Taboga C, Tonutti L, Crescentini A et al. Total radical-trapping antioxidant parameter in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 194-197.
- 65.** Cameron NE, Cotter MA, Hohman, TC. Interactions between essential fatty acid, prostanoid, polyol pathway and nitric oxide mechanisms in the neurovascular deficit of diabetic rats. *Diabetologia* 1996; 39: 172-182.
- 66.** Tesfamariam B. Free Radicals in Diabetic Endothelial Cell Dysfunction. *Free Radical Biology and Medicine* 1994; 16: 383-391.
- 67.** Sinclair AJ, Girling AJ, Gray L, Lunec J, Barnett AH. An investigation of the relationship between free radical activity and vitamin C metabolism in elderly diabetic subjects with retinopathy. *Gerontology* 1992; 38: 268-274.

- 68.** Kashiwagi A, Asahina T, Nishio Y, Ikebuchi M, Tanaka Y, Kikkawa R et al. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. *Diabetes* 1996; 45: 84-86.
- 69.** Sinclair AJ, Girling AJ, Gray L, Le-Guen C, Lunec J, Barnett AH. Disturbed handling of ascorbic acid in diabetic patients with and without microangiopathy during high dose ascorbate supplementation. *Diabetologia* 1991; 34: 171-175.
- 70.** Kawamura N, Ookawara T, Suzuki K, Konishi K, Mino M, Taniguchi N. Increased glycated Cu, Zn-superoxide dismutase levels in erythrocytes of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 74: 1352-1354.
- 71.** Maejima K, Nakano S, Himeno M, Tsuda S, Makiishi H, Ito T et al. Increased basal levels of plasma nitric oxide in Type 2 diabetic subjects. Relationship to microvascular complications. *Journal of Diabetes and its Complications* 2001; 15: 135-143.
- 72.** Paffenbarger RS, Kampert JB, Lee IM, Hyde RT, Leung RW, Wing AL. Changes in physical activity and other lifeway patterns influencing longevity. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1994; 26: 857-865.
- 73.** Kim JD, Yu BP, McCarter RJM, Lee SY, Herlihy, JT. Exercise and diet modulate cardiac lipid peroxidation and antioxidant defenses. *Free Radical Biology and Med* 1996; 20: 83-88.
- 74.** Laaksonen DE, Atalay M, Niskane L, Uusitupa M, Hanninen O, Sen CK. Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men. *Diabetes Care* 1996; 19: 569-574.

- 75.** Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Bailie KE, Lyons TJ, McCance DR et al. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *The Journal of Clinical Investigation* 1993; 91: 2463-2469.
- 76.** Jones AF, Winkles JW, Thornalley PJ, Lunec J, Jennings PE, Barnett AH. Inhibitory effect of superoxide dismutase on fructosamine assay. *Clinical Chemistry* 1987; 33: 147-149.
- 77.** Elgawish A, Glomb M, Friedlander M, Monnier VM. Involvement of hydrogen peroxide in collagen cross-linking by high glucose in vitro and in vivo. *J. Biol. Chem* 1996; 271: 12964-12971.
- 78.** Meister A. Glutathione metabolism. *Methods in Enzymology* 1995; 251: 3-7.
- 79.** Mannervik B, Danielson UH. Glutathione transferases--structure and catalytic activity. *CRC. Critical Reviews in Biochemistry* 1988; 23: 283-337.
- 80.** Peuchant E, Delmas Beauvieux MC, Couchouron A, Dubourg L, Thomas MJ, Perromat A et al. Short-term insulin therapy and normoglycemia. Effects on erythrocyte lipid peroxidation in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 202-207.
- 81.** Yoshida K, Hirokawa J, Tagami S, Kawakami Y, Urata Y, Kondo T. Weakened cellular scavenging activity against oxidative stress in diabetes mellitus: regulation of glutathione synthesis and efflux. *Diabetologia* 1995; 38: 201-210.
- 82.** Thornalley PJ, McLellan AC, Lo TW, Benn J, Sonksen PH. Negative association between erythrocyte reduced glutathione concentration and diabetic complications. *Clinical Science* 1996; 91: 575-582.

- 83.** Tho LL, Candlish JK. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in erythrocytes as indices of oxygen loading in disease: a survey of one hundred cases. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology* 1987; 38: 74-80.
- 84.** Osterode W, Holler C, Ulberth F. Nutritional antioxidants, red cell membrane fluidity and blood viscosity in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1996; 13: 1044-1050.
- 85.** Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes Oxidative Stress and Physical Exercise. *Journal of Sports Science and Medicine* 2002; 1: 1-14.
- 86.** Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L et al. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia* 2001; 44: 834-838.
- 87.** Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-267.
- 88.** Jennings PE, McLaren M, Scott NA, Saniabadi AR, Belch JJ. The relationship of oxidative stress to thrombotic tendency in type 1 diabetic patients with retinopathy. *Diabetic Medicine* 1991; 8: 860-865.
- 89.** Faure P, Benhamou PY, Perard A, Halimi S, Roussel AM. Lipid peroxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retina degenerative lesions: effects of an oral zinc supplementation. *Eur. J. Clin. Nutr* 1995; 49: 282-288.
- 90.** Skrha J, Hodina A, Kvasnicka J, Stibor V, Sperl M, Stolba P et al. Early changes of serum N-acetyl-beta-glucosaminidase, tissue plasminogen activator and erythrocyte superoxide dismutase in relation to retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta* 1994; 229: 5-14.

91. Yaqoob M, McClelland P, Patrick AW, Stevenson A, Mason H., White MC et al. Evidence of oxidant injury and tubular damage in early diabetic nephropathy. *Q. J. Medicine* 1994; 87: 601-607.
92. Vijayalingam S, Parthiban A, Shanmugasundaram KR, Mohan V. Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1996; 13: 715-719.
93. Adachi T, Yamada H, Yamada Y, Morihara N, Yamazaki N, Murakami T et al. Substitution of glycine for arginine-213 in extracellular-superoxide dismutase impairs affinity for heparin and endothelial cell surface. *Biochemical Journal* 1996; 313: 235-239.
94. Bravi MC, Pietrangeli P, Laurenti O, Basili S, Cassone Faldetta M, Ferri C et al. Polyol pathway activation and glutathione redox status in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1997; 46: 1194-1198.
95. De Mattia G, Laurenti O, Bravi C, Ghiselli A, Iuliano L, Balsano F. Effect of aldose reductase inhibition on glutathione redox status in erythrocytes of diabetic patients. *Metabolism* 1994; 4: 965-968.
96. Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochemical Medicine* 1996; 15: 212-216.
97. Altomare E, Vendemiale G, Chicco D, Procacci V, Cirelli, F. Increased lipid peroxidation in type 2 poorly controlled diabetic patients. *Diabetes & Metabolism* 1992; 18: 264-271.
98. Freitas JP, Filipe PM, Rodrigo, FG. Lipid peroxidation in type 2 normolipidemic diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1997; 36: 71-75.

99. Gallou G, Ruelland A, Legras B, Maugendre D, Allannic H, Cloarec, L. Plasma malondialdehyde in type 1 and type 2 diabetic patients. *Clinica Chimica Acta* 1993; 214: 227-234.
100. Nacitarhan S, Ozben, T, Tuncer N. Serum and urine malondialdehyde levels in NIDDM patients with and without hyperlipidemia. *Free Radical Biology and Medicine* 1995; 19: 893-896.
101. Fujiwara Y, Kondo T, Murakami K, Kawakami Y. Decrease of the inhibition of lipid peroxidation by glutathione-dependent system in erythrocytes of non-insulin dependent diabetics. *Klin. Wochenschr* 1989;. 67: 336-341.
102. Godin DV, Wohaieb SA, Garnett ME, Goumeniouk AD. Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes. *Mol. Cell. Biochem* 1988; 84: 223-231.
103. Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, Viswanathan M, Mohan R, Shanmugasundaram KR. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clinical Science* 1996; 90: 255-260.
104. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32: 1541-1548.
105. Atalay M, Laaksonen DE, Niskanen L, Uusitupa M, Hanninen O, Sen CK. Altered antioxidant enzyme defences in insulin-dependent diabetic men with increased resting and exercise-induced oxidative stress. *Acta Physiologica Scandinavica* 1997; 161: 195-201.
106. Laaksonen DE, Sen CK. Exercise and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. In: *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. İçinde:

Sen CK, Packer L, Hanninen O, Amsterdam: Elsevier; 2000. s.1105-1136.

- 107.** Gul M, Laaksonen DE, Atalay M, Vider L, Hanninen, O. Endurance training decreases oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rat. *Scandinavian Journal of Sports Medicine and Sports*, In press. 2002.
- 108.** Valle BL, Kenneth HF. The biochemical basis of zinc physiology 1993; 73: 341 – 363.
- 109.** Arcasoy A. Çinko ve Çinko Eksikliği. Öncü Basımevi; 2001.
- 110.** Prasad AS. Clinical manifestations of zinc deficiency, *Ann Rev Nutr* 1985; 5: 341 – 363.
- 111.** McCall KA, Huang CH, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr* 2000; 130: 1437-46.
- 112.** Przysławski J. Składniki mineralne. W: *Bromatologia*, İçinde: Gertig H, Przysławski J. PZWL, Warszawa 2007; 177-237.
- 113.** Mavrakakis E, Fung MA, Lynch PJ. et al. Acrodermatitis enteropatica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 116-24.
- 114.** Krężel A, Hao Q, Maret W. The zinc/thiolate redox biochemistry of metallothionein and the control of zinc fluctuations in cell signaling. *Arch Biochem Biophys* 2007; 463: 188-200.
- 115.** Oteiza PI, Mackenzie GG. Zinc, oxidant-triggered signaling and human health. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 245-55.
- 116.** Hershfinkel M, Silverman W, Sekler I. The zinc sensing receptor, a link between zinc and cell signaling. *Mol Med* 2007; 13: 331-6.

- 117.** Rundles-Cunningham S. Zinc modulation of immune function: Specificity and mechanism of action. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 9-11.
- 118.** Bettger WJ, O'Dell BL. A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. *Life Sci* 1981; 28: 1425-38.
- 119.** Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS. Et al. Zinc: Health effects and research priorities for the 1990s. *Health Perspectives* 1994; 102: 5-46.
- 120.** King LE, Fraker PJ. Zinc deficiency in mice alters myelopoiesis and hematopoiesis. *J Nutr* 2002; 132: 3301-7.
- 121.** Nodera M, Yanagisawa H, Wada O. Increased apoptosis in a variety of tissues of zinc-deficient rats. *Life Sci* 2001; 69: 1639-49.
- 122.** Ho E. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 572-8.
- 123.** Kennedy ML, Failla ML. Zinc metabolism in genetically obese mice. *J Nutr* 1987; 117: 886-93.
- 124.** Zatta P, Luchini R, van Resenburger SJ. et al. The role of metals in neurodegenerative processes: aluminium, manganese, and zinc. *Brain Res Bull* 2003; 62: 15-28.
- 125.** Christian P, West KP. Interaction between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 435-41.
- 126.** Noh SK, Koo SI. Feeding of a low-zinc diet lowers the tissue concentrations of α -tocopherol in adult rats. *Biol Trace Elem Res* 2001; 81: 153-67.
- 127.** Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 151-72.

- 128.** Sekler I, Sensi SL, Hershfinkel M. Et al. Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Mol Med* 2007; 13: 337-43.
- 129.** Dufner-Beattie J, Kuo YM, Gitschier J. Et al. The adaptive response to dietary zinc in mice involves the differential cellular localization and zinc regulation of the zinc transporters ZIP5 and ZIP5. *J Biol Chem* 2004; 279: 49082-90.
- 130.** McMahon RJ, Cousins RJ. Regulation of the zinc transporter ZnT-1 by dietary zinc. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 4841-6.
- 131.** Ford D. Intestinal and placental zinc transport pathways. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 21-9.
- 132.** Cousins RS, Lee-Ambrose LM. Nuclear zinc uptake and interactions and metallothionein gene expression are influenced by dietary zinc in rats. *J Nutr* 1992; 122: 56-64.
- 133.** Coyle P, Philcox JC, Roife AM. Hepatic zinc in metallothionein-null mice following zinc challenge: in vivo and in vitro studies. *Biochem J* 1995; 309: 25-31.
- 134.** Dalton T, Fu K, Palmiter RD. Et al. Transgenic mice that overexpress metallothionein-I resist dietary zinc deficiency. *J Nutr* 1996; 126: 825-33.
- 135.** Davis SR, McMahon RJ, Cousins RJ. Metallothionein knockout and transgenic mice exhibit altered intestinal processing of zinc with uniform zinc-dependent zinc transporter-1 expression. *J Nutr* 1998; 128: 825-31.
- 136.** King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000; 130: 1360-6.

- 137.** Pérès J-M, Bureau F, Neuville D. et al. Inhibition of zinc absorption by iron depends on their ratio. *J Trace Elem Med Biol* 2001; 15: 237-41.
- 138.** Gharib AG, Mohseni SG, Mohajer M. et al. Bioavailability of essential trace elements in the presence of phytate, fiber and calcium. *J Radioanal Nuclear Chem* 2006; 270: 209-15.
- 139.** Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000; 130: 1374-7.
- 140.** Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption *J Nutr* 2000; 130: 1378–83.
- 141.** Rosenthal MJ, Hwang IK, Song MK. Effects of arachidonic acid and cyclo (his-pro) on zinc transport across small intestine and muscle tissue. *Life Sci* 2001; 70: 337-48.
- 142.** Hotz Ch, Owe NM, Araya M. Et al. Assessment of the trace element status of individuals and populations: the example of zinc and copper. *J Nutr* 2003; 133: 1563-8.
- 143.** Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: impact on human health. *Nutrition* 2001; 17: 685-6.
- 144.** Ball MJ, Ackland ML. Zinc intake and status in Australian vegetarians. *Br J Nutr* 2000; 83: 27-33.
- 145.** Ma J, Betts NM. Zinc and copper intake and their major food sources for older adults in the 1994-96 continuing survey of food intakes by individuals (CSFII). *J Nutr* 2000; 130: 2838-43.
- 146.** Lutosławska G, Malara M, Mazurek K. et al. Daily intake of macronutrients and selected minerals in physically active female students in comparison with males of matched age and physical activity. *Medicina Sportiva* 2007; 11: 119-123.

- 147.** Hotz CH. Identifying populations at risk of zinc deficiency: the use of supplementation trials. *Nutr Rev* 2001; 59: 80-8.
- 148.** Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 130: 1344-9.
- 149.** Field M. Nutritional factors adversely influencing the glucose/insulin system. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 317-21.
- 150.** Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 109-15.
- 151.** Faure P, Roussel AM, Martinie M. et al. Insulin sensitivity in zinc-depleted rat: assessment with the euglycaemic hyperinsulinemic clamp technique. *Diabetes Metab* 1991; 17: 325-31.
- 152.** Rossetti L, Giaccari A, Klein-Robbenhaar E. et al. Insulinomimetic properties of trace elements and characterization of their in vivo model of action. *Diabetes* 1990; 39: 1243-50.
- 153.** Shisheva A, Gefel D, Shechter Y. Insulinlike effects of zinc ion in vitro and in vivo. *Diabetes* 1992; 41: 982-8.
- 154.** Chen MD, Liou SJ, Lin PY. et al. Effects of zinc supplementation on the plasma glucose level and insulin activity in genetically obese mice. *Biol Trace Elem Res* 1998; 61: 303-11.
- 155.** Simon S, Taylor CG. Dietary zinc supplementation attenuates hyperglycemia in mice. *Exp Biol Med* 2001; 226: 43-51.
- 156.** Tobia MH, Zdanowicz MM, Wingertzhan MA. et al. The role of dietary zinc in modifying the onset and severity of spontaneous diabetes in the BB Wistar rat. *Mol Gen Metab* 1998; 63: 205-13.
- 157.** Raz I, Karsal D, Katz M. The influence of zinc supplementation on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Res* 1989; 22: 7309.

- 158.** Brun JF, Giuntrand-Hugret R, Fons C. et al. Effects of oral glucose effectiveness and insulin sensitivity in humans. *Biol Trace Elem Res* 1995; 47: 385-91.
- 159.** Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS. et al. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban population of North India. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 564-70.
- 160.** Coulston L, Dandona P. Insulin-like effect of zinc on adipocytes. *Diabetes* 1980; 29: 665-7.
- 161.** Saggerson D, Sooranna SR, Evans CJ. Insulin-like actions of nickel and other transition-metal ions in rat fat-cells. *Biochem J* 1976; 154: 349-57.
- 162.** Lynch ChJ, Patson BJ, Goodman SA. et al. Zinc stimulates the activity of the insulin-and nutrient-regulated protein kinase mTOR. *Am J Physiol* 2001; 281: E25-34.
- 163.** Tang X, Shay NF. Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3 kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes. *J Nutr* 2001; 131: 1414-20.
- 164.** Shrimpton R. Zinc deficiency: what are the most appropriate interventions. *Br Med J* 2005; 330: 347-9.
- 165.** Beletate V, Dib RP, Atallah AN. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Library* 2008; F3: 1-13.
- 166.** Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 471-82.

- 167.** Eder K, Kirchgessner M. Zinc deficiency and activities of lipogenic and glycolytic enzymes in liver of rats fed coconut oil or linseed oil. *Lipids* 1998; 30: 63-9.
- 168.** Tom Dieck H, Döring F, Fuchs D. et al. Transcriptome and proteome analysis identifies the pathways that increase hepatic lipid accumulation in zinc-deficient rats. *J Nutr* 2005; 135: 199-205.
- 169.** Eder K, Kirchgessner M. Levels of polyunsaturated fatty acids in tissues from zinc-deficient rats fed a linseed oil diet. *Lipids* 1994; 29: 839-44.
- 170.** Eder K, Kirchgessner M. Dietary zinc deficiency and fatty acid metabolism in rats. *Nutr Res* 1996; 16: 1179-89.
- 171.** Bruno RS, Song Y, Leonard SW. et al. Dietary zinc restriction in rats alters antioxidant status and increases plasma F₂ isoprostanes. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 509-18.
- 172.** Hulbert AJ, Turner N, Storlien LH. et al. Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2005; 80: 155-69.
- 173.** Katsanos CS. Lipid-induced insulin resistance in the liver. *Sports Med* 2004; 34: 955-65.
- 174.** Khoja SM, Marzouki ZM, Ashry KM. et al. Effect of dietary zinc deficiency on rat lipid concentrations. *Saudi Med J* 2002; 23: 82-6.
- 175.** Koo SI, Lee CC. Cholesterol and apolipoprotein distribution in plasma high-density lipoprotein subclasses from zinc-deficient rats. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 73-9.

- 176.** Jenner A, Ren M, Rajendran R. et al. Zinc supplementation inhibits lipid peroxidation and the development of atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. *Free Rad Biol Med* 2007; 42: 559-66.
- 177.** Reiterer G, MacDonald R, Browning JD. et al. Zinc deficiency increases plasma lipids and atherosclerosis markers in LDL-receptor-deficient mice. *J Nutr* 2005; 135: 2114-8.
- 178.** Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on peroxisome proliferators activated receptors (PPAR). *Cardio Diabetol* 2003: 2.
- 179.** Hiller R, Siegel D, Sperduto RD. et al. Serum zinc and serum lipid profiles in 778 adults. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 490-6.
- 180.** Alissa EM, Bahjri SM, Ahmed WH. et al. Trace elements in Saudi patients with established atherosclerosis. *J Trace Elem Med Biol* 2006; 20: 105-14.
- 181.** Hininger-Favier I, Andriollo-Sanchez M, Arnaud J. et al. Age-and sex-dependent effects of long-term zinc supplementation on essential trace element status and lipid metabolism in European subjects: the Zenith Study. *Br J Nutr* 2007; 97: 569-578.
- 182.** Hernández-Partida G, Arreola F, Fenton B. et al. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic subjects. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 161-8.
- 183.** Hennig B, Toborek M, McClain CJ. Antiatherogenic properties of zinc: implications in endothelial cell metabolism. *Nutrition* 1996; 12: 711-7.
- 184.** Isaacson A, Sadow A. Effects of zinc responses of skeletal muscle. *J Gen Physiol* 1963;46: 655-76.

- 185.** Richardson JH, Drake PD. The effects of zinc on fatigue of striated muscle. *J Sports Med* 1979; 19: 133-4.
- 186.** Maltin CA, Duncan L, Wilson AB. et al. Effect of zinc deficiency on muscle fibre type frequencies in the post-weanling rat. *Br J Nutr* 1983; 50: 597-604.
- 187.** Petrie L, Buskin JN, Chester JK. Zinc and the initiation of myoblast differentiation. *J Nutr Biochem* 1996; 7: 670-6.
- 188.** Tameyasu T, Ohta M, Tanaka M. et al. Effect of zinc-carnosine complex on muscular function in frail dystrophin-deficient mice. *Jpn J Physiol* 2002; 52: 449-56.
- 189.** Grider A, Mouat MF, Scrimgeour AG. Consumption of a moderately Zn-deficient and Zn-supplemented diet affect soluble protein expression in rat soleus muscle. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 753-9.
- 190.** Krotkiewski M, Gundmundsson M, Backström P. Zinc and muscle strength and endurance. *Acta Physiol Scand* 1982; 116: 309-11.
- 191.** Van Loan MD, Sutherland B, Lowe NM. et al. The effects of zinc depletion on peak force and total work of knee and shoulder extensor and flexor muscle. *Int J Sport Nutr* 1999; 9: 125-35.
- 192.** Lukaski HC. Low dietary zinc decreases erythrocyte carbonic anhydrase activities and impairs cardiorespiratory function in men during exercise. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1045-51.
- 193.** Khaled S, Brun JF, Bardet L. et al. Importance physiologique du zinc dans l'activité physique. *Sci Sports* 1997; 12: 179-91.
- 194.** Cordova A, Alvarez-Moni M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19: 439-45.

- 195.** Lukaski HC. Micronutrients (magnesium, zinc, copper): are mineral supplementation needed for athletes: *Int J Sports Nutr* 1995; 5: 74-83.
- 196.** Singh A, Failla ML, Deuster PA. Exercise-induced changes in immune function: effects of zinc supplementation. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2298-2303.
- 197.** Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *J Sports Sci (London)* 2004; 22: 115-25.
- 198.** Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol* 2006; 20: 3-18.
- 199.** Lichti E, Turner M, Deweese M, Henzel J, Zinc concentration in venous plasma before and after exercise in dogs, *Missouri Med* 1970, 2, 303 – 304.
- 200.** Hetland O, Brubak EA, Refsum HE, Stromme SB. Serum and erythrocyte zinc concentrations after prolonged heavy exercise
İçinde: Howard H, Poortmans P, Metabolic adaptation to prolonged physical exercise , Basel-Brikhausen 1975: 367–370.
- 201.** Dressenderfor RH, Wade CE, Keen CL and Scaff JH. Plasma mineral levels in marathon runners during a 20-day road race, *Phys Sportsmed* 1982; 10: 113 – 118.
- 202.** Lukaski HC, Bolonchuk WW, Klevay LM, Milne DB and Sandstead HH. Maximal oxygen consumption as related to magnesium, copper and zinc nutriture, *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 407 – 415.
- 203.** Mundie TG, Hare B Effects of resistance exercise on plasma, erithrocyte and urine Zn, *Biol Trace Elem Res* 2001; 79: 23 – 28.

- 204.** Marrella M, Guerrini F, Solero PL, Tregnaghi PL, Schena F, Velo GP. Blood copper and zinc changes in runners after a marathon, *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1993; 7; 248 – 250.
- 205.** Clarkson PM. Micronutrients and exercise: anti-oxidant and minerals, *J Sport Sci* 1995; 13: 11 – 14.
- 206.** Lukaski HC. Effects of exercise training on human copper and zinc nutriture, *Adv Exp Med Biol* 1989; 258: 163 – 170.
- 207.** Cordova A, Escanero JF. Influence of lithium and exercise on serum levels of copper and zinc in rats, *Rev Esp Fisiol* 1991; 47: 87 – 90.
- 208.** Singh A, Moses FM, Smoak BL, Deuster PA. Plasma zinc uptake from a supplement during submaximal running, *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24: 442 – 446.
- 209.** Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM and Deuster PA. Acute exercise effects on urinary losses and serum concentrations of copper and zinc of moderately trained and untrained men consuming a controlled diet, *Analyst*, 1995;120: 867 – 870.
- 210.** Cordova A, Gimenez M and Escanero JF. Changes of plasma zinc and copper at various times of swimming until exhaustion in the rat, *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* (1990 a); 4:189 – 192.
- 211.** Dressenderfor RH and Sockolov R. Hypozincemia in runners, *Phys Sportsmed* 1980; 8: 97 – 100.
- 212.** Haralambie G. Serum zinc athletes in training, *Int J Sports Med* 1981; 2: 135 – 138.
- 213.** Couzy F, Lafargue P and Guezennec CY. Zinc metabolism in the athlete: influence of training nutrition and other factors, *Int J Sports Med* 1990; 11: 263 – 266.

- 214.** Khaled S, Brun JF, Cassanas G, Bardet L and Orsetti A. Effects of zinc supplementation on blood rheology during exercise, *Clin Hemorheol Microcirc* 1999;20: 1 –10.
- 215.** Campbell WW and Anderson RA. Effects of aerobic exercise and training on the trace minerals chromium, zinc and copper, *Sports Med* 1987; 4: 9 – 18.
- 216.** Tipton K, Green NR, Haymes EM and Waller M. Zinc loss in sweat of athletes exercising in hot and neutral temperatures, *Int J Sport Nutr* 1993; 3: 261 – 267.
- 217.** Gleeson M, Walsh NP, Blannin AK, Robson PJ, Cook L, Donnelly AE and Day SH . The effect of severe eccentric exercise-induced muscle damage on plasma elastase, glutamine and zinc, *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998; 77: 543 – 546.
- 218.** Nosaka K and Clarkson PM. Changes in plasma zinc following high force eccentric exercise, *Int J Sport Nutr* 1992; 2: 175 – 184.
- 219.** Cordova A and Navas FJ. Effect of training on zinc metabolism: changes in serum and sweat zinc concentrations in sportsmen, *Ann Nutr Metab* 1998; 42: 274 – 282.
- 220.** Schardt F. Effects of doses of cereal foods and zinc on different blood parameters in performing athletes, *Z Ernahrungswiss* 1994; 33: 207 – 216.
- 221.** Lukaski HC, Bolonchuk WW, Klevay LM, Milne DB and Sandstead HH. Changes in plasma zinc content after exercise in men fed a low-zinc diet, *Am J Physiol* 1984; 247: 88 – 93.

- 222.** Cordova A. Zinc content in selected tissues in streptozotocin-diabetic rats after maximal exercise, *Biol Trace elem Res* 1994; 42: 209 – 216.
- 223.** Konig D, Weinstock C, Keul J, Northoff H and Berg A. Zinc, iron and magnesium status in athletes – influence on the regulation of exercise-induced stress and immune function, *Exerc Immunol Rev* 1998; 4: 2 – 21.
- 224.** Semın I, Kayatekin BM, Gonenc S, Acikgoz E, Uysal N, Delen Y and Gure A. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels of intestinal and muscle tissues after a 60 minutes exercise in trained mice, *Indian J Physiol Pharmacol* 2000; 44: 419 – 427.
- 225.** Cao GH and Chen JD. Effects of dietary zinc on free radical generation, lipid peroxidation, and superoxide dismutase in trained mice, *Arch Biochem Biophys* 1991; 291: 147 – 153.
- 226.** Bordin D, Sartorelli L, Bonanni G, Mastrogiacomo I and Scalco E. High intensity physical exercise induced effects on plasma levels of copper and zinc, *Biol Trace Elem Res* 1993; 36: 129 – 134.
- 227.** Clarkson PM. Minerals: exercise performance and supplementation in athletes, *J Sports Sci* 1991; 9: 91 – 116.
- 228.** Clarkson PM and Haymes EM. Trace mineral requirements for athletes, *Int J Sport Med* 1994; 4: 104 – 119.
- 229.** Gleeson M and Bishop NC. Elite athlete immunology: importance of nutrition, *Int J Sports Med* 2000; 1: 44 – 50.
- 230.** Lukaski HC. Magnesium, zinc, and chromium nutrition and physical activity, *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 585 – 593.

- 231.** McDonald R and Keen CL. Iron zinc and magnesium nutrition and athletic performance, *Sports Med* 1988; 5: 171 – 184.
- 232.** Haymes EM. Vitamin and mineral supplementation to athletes, *Int J Sport Nutr* 1991; 1: 146 – 169.
- 233.** Kugelmas M. Preliminary observation: oral zinc sulfate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients, *J Am Coll Nutr* 2000;19: 13 – 15.
- 234.** Seco C, Revilla M, Hernandez ER, Gervas J, Gonzales-Riola J, Villa LF and Rico H. Effects of zinc supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill training exercise, *J Bone Miner Res* 1998; 13: 508 – 512.
- 235.** Cordova A, Gimenez M and Escanero JF. Effect of swimming to exhaustion, at low temperatures on serum Zn, Cu, Mg and Ca in rats, *Physiol Behav* (1990 b); 48: 595 – 598.
- 236.** Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM and Thorp JW. Effects of carbohydrate loading and underwater exercise on circulating cortisol, insulin and urinary losses of chromium and zinc, *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991; 63: 146 – 153.
- 237.** Dursun N, Aydoğan S ve Saraymen R. Akut yüzme egzersizinin vücuttaki çinko-bakır dağılımına etkisi, *Spor Hek Derg* 1991; 26: 59 – 64.
- 238.** Proyor WA. Free radicals. New York: McGraw – Hill; 1966.
- 239.** Fu HW, Moomaw JF, Moomaw CR, Casey PJ. Identification of Cysteine Residue Essential for Activity of Protein Farnesyltransferase. Cys 299 is Exposed Only Upon Removal of Zinc From the Enzyme. *J Biol Chem* 1996; 271: 28541 – 28548.

- 240.** Gibbs PNB, Gore MG, Jordan PM. Investigation of The Effect of Metal Ions on the Reactivity of Thiol Groups in Humans: Aminolevulinate Dehydratase. *Biochem J* 1985; 225: 573 – 580.
- 241.** Kelly RE, Mally, MI, Evans DR. The Dihydroorotase Domain of the Multifonctional Protein CAD. *J Biol Chem* 1986; 261:6073 – 6081.
- 242.** Klug A, Rhodes D. Zinc Fingers: A Novel Protein Motif for Nucleic Acid Recognition. *TIBS* 1998; 7: 464 – 473.
- 243.** Bhat R, Hadi SM. DNA Breakage by Tannic Acid and Cu (II): Sequence Specificity of the Reaction and Involment of Active Oxygen Species. *Mutat Res Environ Mutagen Rel Subj* 1994; 313: 39 – 48.
- 244.** Chevion M. A Site Specific Mechanism for Free Radical Induced Biological Damage: The Essential Role of Redox – Active Transition Metals. *Free Radic Biol Med* 1988; 5: 27 – 37.
- 245.** Havel PJ, Uriu-Hare JY, Liu T, Stanhope KL, Stern JS, Keen CL, Ahrén B. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin. *Am J Physiol* 1998; 274: 1482–91.
- 246.** Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzmol* 1990; 186: 421–431.
- 247.** Atroshi F, Sankari S, Osterberg S, Sandholm M. Variation of erythrocyte glutathione peroxidase activity in Finn sheep. *Res Vet Sci* 1981; 31: 267–71.
- 248.** Düzgüneş O, Kesici T ve Gürbüz F. İstatistik Metotları – 1, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları, Ankara; 1984.
- 249.** Nath N, Chari SN, Rathi AB. Superoxide dismutase in diabetic polymorphonuclear leukocytes. *Diabetes* 1984; 33: 586-589.

- 250.** Kanter M. Free radicals, exercise and antioxidant supplementation, *proc. nutr. soc.* 1998; 57: 9–13.
- 251.** Child RB, Wilkinson DM, Fallowfield JL, Donnelly AE. Elevated serum antioxidant capacity and plasma malondialdehyde concentration in response to a simulated half-marathon run. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 1603–7.
- 252.** Jenkins RR. Exercise, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Int J Sport Nutr.* 1993; 3: 356–75.
- 253.** Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev.* 2004; 25: 612–28.
- 254.** Oteiza PI, Olin KL, Fraga CG, Keen CL. Zinc deficiency causes oxidative damage to proteins, lipids and DNA in rat testes. *J Nutr* 1995;125:823–9.
- 255.** Oteiza PI, Olin KL, Fraga CG, Keen CL. Oxidant defense systems in testes from zinc-deficient rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;213: 85–91.
- 256.** Oteiza PI, Adonaylo VN, Keen CL. Cadmium-induced testes oxidative damage in rats can be influenced by dietary zinc intake. *Toxicology* 1999;10:137:13–22.
- 257.** Shaheen AA, el-Fattah AA. Effect of dietary zinc on lipid peroxidation, glutathione, protein thiols levels and superoxide dismutase activity in rat tissues. *Int J Biochem Cell Biol.* 1995;27: 89–95.
- 258.** Fortes C, Agabiti N, Fano V, Pacifici R, Forastiere F, Virgili F, Zuccaro P, Perruci CA, Ebrahim S. Zinc supplementation and plasma lipid peroxides in an elderly population. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51:97–101.

- 259.** Tahmaz L, Gökalp A, Kibar Y, Koçak I, Yalçın O, Ozercan Y. Effect of hypothyroidism on the testes in mature rats and treatment with levothyroxine and zinc. *Andrologia*. 2000; 32:85–9.
- 260.** Duzguner V, Kaya S. Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan-induced diabetic rabbits. *Free Radic Biol Med*. 2007;42: 1481–6.
- 261.** Prasad AS, Bao B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med*. 2004;37: 1182–90.
- 262.** Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med*. 1990;8: 281-291
- 263.** Girotti AW, Thomas JP, Jordan JE. Prooxidant and antioxidant effects of ascorbate on photosensitized peroxidation of lipids in erythrocyte membranes. *Photochem Photobiol*. 1985; 41: 267–76.
- 264.** Sato M, Bremner I. Oxygen free radicals and metallothionein. *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 325–37.
- 265.** Baltacı AK, Ozyurek, K, Mogulkoc, R, Kurtoglu E. Oztekin, E. Effects of zinc deficiency and supplementation on some hematologic parameters of rats performing acute swimming exercise, *Acta Physiol Hung* 2003; 90: 125–32.
- 266.** Temiz A, Başkurt OK, Pekçetin C, Kandemir F, Güre A. Leukocyte activation, oxidant stress and red blood cell properties after acute, exhausting exercise in rats. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000;22:253–9.
- 267.** Muruganandam A, Drouillard C, Thibert RJ, Cheung RM, Draisey, T.F, Mutus, B. Glutathione metabolic enzyme activities in diabetic platelets as a function of glycemic control. *Thrombosis Research* 1992; 67: 385-397.

268. Roussel AM, Kerkeni A, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Anderson RA. Antioxidant Effects of Zinc Supplementation in Tunisians with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of American Collage of Nutrition* 2003; 22: 316–321.
269. Zago MP ve Oteiza PJ. The Antioxidant Properties of Zinc: Interactions with Iron and Antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine* 2001; 31: 266–274.
270. Arai K, Iizuka, S, Tada, Y, Oikawa, K, Taniguchi N. Increase in the glycosylated form of erythrocyte Cu-Zn-superoxide dismutase in diabetes and close association of the nonenzymatic glycosylation with the enzyme activity. *Biochimica et Biophysica Acta* 1987; 924: 292-296.
271. Katta A, Preston DL, Karkala SK, Asano S, Meduru S, Mupparaju SP, Yokochi E, Rice KM, Desai DH, Blough ER. Diabetes alters contraction-induced mitogen activated protein kinase activation in the rat soleus and plantaris. *Exp Diabetes Res* 2008; 2008:738101.
272. Reuter H, Grönke S, Adam C, Ribati M, Brabender J, Zobel C, Frank KF, Wippermann J, Schwinger RH, Brixius K, Müller-Ehmsen J. Sarcoplasmic Ca²⁺ release is prolonged in nonfailing myocardium of diabetic patients. *Mol Cell Biochem* 2008;308: 141–9.
273. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1289–94.

- 274.** Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. A 10-s sprint performed prior to moderate-intensity exercise prevents early post-exercise fall in glycaemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50: 1815–8.
- 275.** Park JH, Grandjean CJ, Antonson DL, Vanderhoof JA. Effects of isolated zinc deficiency on the composition of skeletal muscle, liver and bone during growth in rats. *J Nutr*. 1986;116:610–7
- 276.** Baltaci AK, Cumraligil B, Kilic M, Kaya O. Effect of acute swimming exercise on lactate levels and its relation with zinc in pinealectomized rats. *Cell Biochem Funct*. 2007; 25: 597–601.
- 277.** DiSilvestro RA. Zinc in relation to diabetes and oxidative disease. *J Nutr*. 2000; 130:1509-11.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mürsel

Soyadı: BİÇER

Doğum Yeri ve Tarihi: Erzurum 20.09.1975

Doktora: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı (2004-2008)

Yüksek Lisans: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalı (2001-2003)

Lisans: Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu (1997-2001)

Lise: Erzurum Atatürk Endüstri Meslek Lisesi (1989-1992)

Ortaokul: Erzurum Cumhuriyet Lisesi Ortaokulu (1986-1989)

İlkokul: Erzurum Abdurrahman Şerif Beygu İlkokulu (1982-1986)

Yabancı Dili: İngilizce

11. EKLER

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR YÜKSEKOKULU
Etik Kurul Kararları

Toplantı Sayısı : 2007-004	Toplantı Tarihi : 12.03.2007	
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora öğrencisi Arş.Gör. Mürsel BİÇER' in "Streptozotocin ile Diyabet Oluşturulmuş Akut Yüzme Egzersizi Yaptırılan Ratlarda Çinko Uygulamasının Lipid Peroksidasyonu ve Laktat Düzeylerine Etkisi" isimli çalışmasının Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Etik Kurul Yönergesi çerçevesinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada; oksidatif stres serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma arasında hücre hasarıyla sonuçlanan bir dengesizlik olarak tanımlanır. Hem insuline bağımlı (Tip 1) hem de insulinden bağımsız (Tip 2) diyabette oksidatif stres artar. Artan oksidatif stresin, diyabet ve komplikasyonlarının gelişmesinde ve ilerlemesinde rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Vücuttaki bir çok enzimlerle ilişkisi olan çinkonun antioksidan sistemi aktive ederek hücre hasarını önleyebileceğine dikkat çekilmektedir. Diyetle çinko eksikliğinin rat testislerinde hücre hasarına zemin hazırladığı, buna paralel olarak yine çinko eksikliğinin çeşitli rat dokularında lipid peroksidasyonunu artırdığı, çinko takviyesinin ise bu bozuklukları düzelttiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı da streptozocin ile diyabet oluşturulmuş akut yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda çinko uygulamasının lipid peroksidasyonu ile laktat düzeylerini nasıl etkilediğini araştırmaktır. Yönergede belirtilen araştırmacının sorumlulukları saklı kalmak kaydıyla Etik Kurul Yönergesi ilkelerine (İnsanlar üzerine yapılacak olan araştırmalar ile ilgili ilkelere) uyulduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		
Prof. Dr. Behiç SERPEK BAŞKAN	Yrd. Doç. Dr. Hasan AKKUŞ Başkan Yardımcısı	Doç. Dr. A.Kasım BALTACI Üye
Yrd. Doç. Dr. Turgut KAPLAN Üye	Yrd. Doç. Dr. Mehibe AKANDERE Raportör	