



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİYABETİK SIÇANLARDA MESANE
KASILMA BOZUKLUĞUNA EGZERSİZİN
ETKİLERİ ÜZERİNE *IN VİTRO* BİR
ARAŞTIRMA**

Vildan Keleş GÜLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON-2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİYABETİK SIÇANLARDA MESANE
KASILMA BOZUKLUĞUNA EGZERSİZİN
ETKİLERİ ÜZERİNE *IN VİTRO* BİR
ARAŞTIRMA**

Vildan Keleş GÜLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON-2019

TRABZON-2019

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur

Prof. Dr. Ahmet AYAR

Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

.....

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Vildan Keleş Güler'in hazırladığı **“Diyabetik Sıçanlarda Mesane Kasılma Bozukluğuna Egzersizin Etkileri Üzerine *In Vitro* Bir Araştırma”** başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Ahmet AYAR

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ahmet AYAR

Doc. Dr. Mukadder OKUYAN

Prof. Dr. A. Kasım BALTACI

Dr. Öğr. Ü. Ö. Faruk KALKAN

Dr. Öğr. Ü. A. Faruk ÖZYAŞAR

Tarih:/.../201...

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../.... tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Ersan KALAY
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynak listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici davranışımın olmadığını beyan ederim.

.....

18/01/2019

Vildan Keleş GÜLER

İthaf

Yüksek lisans tezimi tüm hayatım boyunca beni destekleyen, maddi ve manevi hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ailem Fikriye KELEŞ'e, Hızır KELEŞ'e, Reyhan KELEŞ'e ve Muhammet KELEŞ'e, eşim Ogün GÜLER'e ve canım kızım Duru GÜLER'e ithaf ediyorum



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin ve tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle, ilgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim danışmanım Prof. Dr. Ahmet AYAR hocama, geniş bilgi, deneyim ve imkânlarından faydalandığım çok değerli hocalarım Doç. Dr. Mukadder OKUYAN, Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk KALKAN, çalışmamın bütün aşamalarında benden desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Doktora öğrencisi Cansu KAYA'ya, deney aşamasında yardımını esirgemeyen YL. Öğr. Büşra Perihan YÜCEL'e, tüm bölüm arkadaşlarıma, hayatım boyunca desteğini esirgemeyen başta annem olmak üzere babam, abim ve ablama ve maddi manevi desteğini her daim hissettiğim eşime teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Vildan Keleş GÜLER

İÇİNDEKİLER**Sayfa**

ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİL DİZİNİ	ix
RESİM DİZİNİ	xi
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	xii
ÖZET	1
SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Diabetes Mellitus	4
4.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	4
4.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	5
4.2. Mesane	5
4.2.1 Mesane Fizyolojisi	6
4.2.2. Mesane Anatomisi	8
4.3. Diyabetik Mesane Disfonksiyonu	8
4.3.1. Diyabetik Mesane Disfonksiyonu Tedavileri	10
4.4. Egzersiz	11
4.4.1. Aerobik Egzersiz	11
4.4.2. Anaerobik Egzersiz	12
4.4.3.Egzersizizin Yoğunluğu	12
4.5. Düz Kas	13
4.5.1. Düz Kas Kontraksiyonu	14
4.5.2. Düz Kas Gevşemesi	15
4.6. Karbakol	15
4.7. Streptozotosin	16

4.7.1. STZ ile İndüklenmiş Sıçan Modeli	17
5. GEREÇ ve YÖNTEM	18
5.1. Deney Hayvanlarının Temini	18
5.2. Sıçanların Bakımı ve Laboratuvar Koşulları	18
5.3. Treadmill Koşu Bandı Sistemi	18
5.4. İzole Organ Banyo Sistemi	19
5.4.1. İzole Organ Banyosunda Kullanılan Krebs Çözeltisi	20
5.5. Sıçan Mesane Dokusunun İzole Organ Preparatı Olarak Hazırlanması	20
5.6. Deney Prosedürü	21
5.6.1. <i>In vivo</i> Deney Prosedürü	21
5.6.2. <i>In vitro</i> Deney Prosedürü	22
5.7. İstatistiksel Analiz	24
6. BULGULAR	25
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	38
8. KAYNAKLAR	42
9. ETİK KURUL ONAYI	54
10. ÖZGEÇMİŞ	55

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Krebs çözeltisinin içeriği	20
Tablo 2. Deney grupları	22



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Karbakol (Sigma-Aldrich)	16
Şekil 2.	İzole mesane kesitlerinin KCl ile uyarılmaya kasılma cevaplarını gösteren orijinal traseler	25
Şekil 3.	In vitro 10 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün, kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri	26
Şekil 4.	In vitro 30 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri	27
Şekil 5.	In vitro 60 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri	28
Şekil 6.	In vitro 10 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri	29
Şekil 7.	In vitro 30 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri	30
Şekil 8.	In vitro 60 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri	31
Şekil 9.	İzole mesane kesitlerinin CCh ile uyarılmaya kasılma cevaplarını gösteren orijinal traseler	32

- Şekil 10.** In vitro 0.1 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri 32
- Şekil 11.** In vitro 1 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri 33
- Şekil 12.** In vitro 10 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri 34
- Şekil 13.** In vitro 0.1 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri 35
- Şekil 14.** In vitro 1 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri 36
- Şekil 15.** In vitro 10 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri 37

RESİM DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 1. Treadmill koşu bandı	18
Resim 2. İzole organ banyo sistemi	19
Resim 3. Sıçan mesane dokusunun üç eşit şerit görünümü	21
Resim 4. Organ banyosunun haznesine yerleştirilmek için hazırlanmış mesane kesiti	23
Resim 5. Organ banyosunun haznesine yerleştirilmiş mesane kesiti	24



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ACh	Asetilkolin
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
ADP	Adenozin difosfat
AMP	Adenozin monofosfat
ATP	Adenozin trifosfat
CCh	Karbakol
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
DM	Diabetes Mellitus
DMD	Diyabetik mesane disfonksiyonu
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EAU	Elektriksel alan uyarısı
HLA	Human Leucocyte Antigen
GLUT2	Glukoz taşıyıcı 2
GVA	Genel viseral afferent
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
KEAKA	Kasılma eğrisi altında kalan alan
MAZ	Miyozin ağır zincir
MHZ	Miyozin hafif zincir
MHZF	Miyozin hafif zincir fosfat
MHZK	Miyozin hafif zincir kinaz
MNU	N-metil-N-nitrozore
MSS	Merkezi sinir sistemi
PA	Fiziksel aktivite
STZ	Streptozotosin
T1DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
VO₂max	Maksimum oksijen tüketimi

Simgeler

α	Alfa
β	Beta
kDa	Kilo Dalton
M	Molar
μ	Mikro
ml	Mililitre
dk	Dakika
s	Saniye
sa	Saat

Formüller

Ca^{2+}	Kalsiyum
CaCl_2	Kalsiyum klorür
CO_2	Karbondioksit
KCl	Potasyum klorür
KH_2PO_4	Potasyum dihidrojen fosfat
MgSO_4	Magnezyum sülfat
NaCl	Sodyum klorür
NaHCO_3	Sodyum bikarbonat
O_2	Oksijen

ÖZET

Diyabetik Sıçanlarda Mesane Kasılma Bozukluğuna Egzersizin Etkileri Üzerine *In Vitro* Bir Araştırma

Düz kaslarda kasılmanın bozulması diyabetin komplikasyonları arasındadır. Egzersizin diyabete bağlı idrar kesesi kasılmasının bozulması üzerine potansiyel etkisi konusunda bilgi yoktur. Bu araştırmanın amacı diyabet tetiklenmiş sıçanlardan izole edilen idrar kesesi kaslarında diyabete bağlı kasılma bozukluğu üzerine egzersizin olası etkisini incelemektir.

Yetişkin Spraque Dawley cinsi sıçanlar koşu bandı egzersiz sistemine adapte edildikten sonra kontrol (normoglisemik) ve diyabetik gruplara ayrıldı. Intraperitoneal streptozotosin (STZ) enjeksiyonu ile diyabet tetiklendi ve diyabet gelişimi enjeksiyondan 72 saat sonra kuyruk kanından serum glukoz seviyesi ölçümü ile (>300 mg/dL) doğrulandı. Diyabet grubundaki hayvanlar diyabet, diyabet+düşük şiddet egzersiz, diyabet+yüksek şiddet egzersiz grubu olmak üzere ilave gruplara ayrıldı (n=10, her grup). Egzersiz şiddeti düşük şiddet: koşu bandında 30 dk/gün, 0.5 km/sa haftada 5 gün ve yüksek şiddet: 60 dk/gün 1 km/sa haftada 5 gün, şeklinde planlandı ve egzersiz süresi 8 hafta olarak uygulandı. İdrar kesesi kesitleri içinde fizyolojik tuzlu su çözeltisi olan organ banyosunda asıldı. Banyoya karbakol (CCh, 1 μ M), yüksek KCl uygulanarak kasılmalar tetiklendi. İdrar kesesi kesitlerinde karbakol (CCh 0.1, 1 ve 10 mM) ile kolinerjik uyarıya kasılma cevaplarının pik amplitüt ve kasılma eğrisi altında kalan alan değerleri kontrole göre daha zayıf olarak tespit edildi. Diyabet+egzersiz gruplarında, hem düşük hem yüksek şiddetli egzersiz grubu, kasılma cevapları sadece diyabet gruplarından izole edilen kesitlere göre daha güçlü ve kontrol değerlerine yakın bir kasılma cevabı elde edildi.

Bu *in vitro* araştırmanın bulguları, egzersizin diyabete bağlı idrar kesesi disfonksiyonuna karşı faydalı etki sağladığını ortaya koymaktadır ancak bu etkiye aracılık eden mekanizma henüz bilinmemektedir.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, diyabetik mesane disfonksiyonu, düz kas kontraktilesi, egzersiz, mesane

SUMMARY

An In Vitro Investigation of Effects of Exercise on Detrusor Contractile Dysfunction in Diabetic Rats

Disruption of contraction in smooth muscles is among the complications of diabetes. There is not enough information about the potential effect of exercise on impaired diabetic urinary bladder contraction. The aim of this study is to investigate the possible effect of exercise on diabetic contraction disorder in urinary bladder muscles, isolated from diabetes triggered rats.

Adult Sprague Dawley rats were divided into two groups, including control (normoglycaemic) and diabetic, after adaptation to the treadmill exercise system. With the injection of intraperitoneal streptozotocin (STZ), diabetes was triggered and the development of diabetes was confirmed by serum glucose level measurement (>300 mg/dL) from the tail blood at the 72 hours after injection. Diabetic animals were divided into additional groups such as diabetes, diabetes+low-intensity exercise, diabetes+high-intensity exercise group ($n=10$, each group). Exercise intensity is planned in two ways, low intensity (30 minutes/day on the treadmill, 0.5 km/hour 5 days a week) and high intensity (60 minutes/day 1 km/h 5 days a week, the duration of the exercise was 8 weeks). Rat bladder preparations are mounted in the organ bath system with physiological saline solution. Carbachol (CCh, $1\mu\text{M}$), high KCl were applied to the bath and contractions were triggered. The values of the peak amplitude and contraction curve of the contractile responses to the cholinergic stimulation with carbachol (CCh 0.1, 1 and 10 mM) in the bladder preparations were lower than the control. In diabetic+exercise groups, both low and high exercise groups, contractile responses were stronger than those isolated from the diabetic groups and a contraction response close to control values were obtained.

The findings of this in vitro study suggest that exercise has a beneficial effect against diabetic urinary bladder dysfunction, but the mechanism that mediates this effect is not yet known.

Key Words: Bladder, exercise, diabetes bladder dysfunction, diabetes mellitus, smooth muscle cell contractions

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetin yol açtığı komplikasyonlar arasında diyabetik mesane disfonksiyonu (DMD) da yer almaktadır ve bu problemi ortadan kaldırmak için kullanılan yöntemler kısıtlı etkinlikte ve yüksek maliyetlidir. Diyabetik mesane disfonksiyonu diyabetik hastalarda diyabetik nöropati, nefropati gibi komplikasyonlardan daha sık görülmektedir (1).

DMD, azalmış hassasiyet, artmış kapasite ve boşalma güçlüğü triadı olarak tanımlanmaktadır (1, 2). Kaplan ve arkadaşlarının 182 diyabetik hastada yaptığı ürodinamik çalışmada; hastaların 100'ünde (%55) detrusor hiperrefleksi, 42'sinde (%23) detrusor kontraktıl disfonksiyonu, 20'sinde (%11) belirsiz bulgular, 19'da (%10) detrusor arefleksi ve 1'inde (%1) normal bulgu görülmüştür (3). Ayrıca Parsons ve arkadaşları artmış açlık kan glukoz düzeyleri diyabetin mesane disfonksiyonu gelişimine neden olduğunu bildirmiştir (4). DMD hayatı akut dönemde direk tehdit etmese de, yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilemektedir (5). Bu komplikasyonun doğal geçmişi ve mekanizmaları ile ilgili kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Egzersiz, psikolojik durumu, dolaşım sistemi ve metabolizmayı olumlu etkilemesinin yanı sıra kan glukoz düzeyini düşürür ve bu da diyabetin kontrolünde önemlidir (6). Fiziksel aktivitenin rolü ise, 1900'lü yıllardan beri DM hastalarının tedavisinde önemli olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra, T1DM hastalara yaptırılan egzersizin insüline gereksinimi azalttığı 1926'da Lawrance tarafından ileri sürülmüştür (7). Ayrıca, fiziksel egzersizin diyabetik sıçanlarda insülin duyarlılığını arttırdığı böylece DM üzerinde yararlı etkisi olduğu bildirilmiştir (8, 9). Son yıllarda, düzenli egzersizin diyabet üzerindeki etkisi ile ilgili birçok araştırma yapılmış ve bu süreçte egzersizin diyabete bağlı komplikasyonları azalttığı da bilinmektedir.

Bu tez çalışmasında, STZ ile diyabet indüklenmiş sıçanların mesane kontraksiyonunu incelemek, bu kontraksiyonun diyabetik ve normal sıçanlarda farklı olup olmadığını gözlemlemek ve ayrıca farklı egzersiz şiddetlerinin diyabetik sıçanların mesane kontraksiyonuna etkilerini inceleyerek, egzersizin mesane disfonksiyonu üzerine etkisi olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) genellikle diyabet olarak adlandırılan, insülin üretimi veya etkisindeki mutlak veya göreceli eksiklik nedeniyle hiperglisemi ile karakterize bir metabolik bozukluktur (10). Diyabet iki tipe ayrılır. Bunlar, insülin üretiminin azalması ile oluşan Tip 1 diyabet (T1DM) ve insülinin etkisine karşı direnç gelişmesi ile oluşan Tip 2 diyabet (T2DM) olarak adlandırılır. Aşırı su içme, açıklanamayan kilo kayıpları, yorgunluk, görme kaybı ve metabolik değişiklikler diyabetin belirtileridir (11).

DM hastalığının etkisi her geçen yıl artmakta olup 2013 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (10). Ayrıca 18 yaşın üzerindeki yetişkinler arasında diyabetin genel yaygınlığı, 1980'de %4.7'den 2014'te %8.5'e yükselmiştir. Orta ve düşük gelirli ülkelerde diyabet prevelansı daha hızlı artmakta olup 2015 yılında, yaklaşık 1.6 milyon ölüm doğrudan diyabet kaynaklıdır (10). DM insidansı dünya çapında artmıştır ve Kuzey Amerika'da salgın oranlarına ulaşmıştır. 2015 itibariyle 3.4 milyon (%9.3) Kanadalı (11), ve 30.3 milyon Amerikalı (%9.4) diyabet tanısı olduğu tahmin edilmektedir (12). Etkilenenlerden yaklaşık %5-10'u T1DM ve yaklaşık %90-95'i T2DM olduğu bildirilmiştir (12, 13). Bu kronik hastalığın yüksek oranları, Amerika Birleşik Devletleri'nde 245 milyar ABD Doları tutarındaki tahmini yıllık maliyetlerle sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır (13).

İki ana diyabet tipi bilinmektedir. Bunlar; Tip 1 Diyabet ve Tip 2 Diyabetir.

4.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet pankreasta insülin üreten beta hücrelerinin oto-immün mekanizma ile zedelenmesi sonucu oluşan diyabet tipidir ve insülin bağımlı diyabet (İng: Insulin Dependent Diabetes mellitus, IDDM) olarak da isimlendirilmektedir (14). Tip 1 diyabet (önceden insüline bağlı, çocuk veya çocukluk başlangıçlı olarak bilinir) yetersiz insülin üretimi ile karakterize edilir ve günlük insülin uygulaması gerektirir. Tip 1 diyabetin nedeni bilinmemektedir ve mevcut bilgi ile önlenemez değildir. Semptomları ise, aşırı idrar atılımı, susuzluk, sürekli açlık hissi, kilo kaybı, görme değişiklikleri ve yorgunluğu içerir. Bu belirtiler aniden ortaya çıkabilir (15).

Otoimmün kaynaklı Tip1 diyabet pankreasta var olan beta hücrelerinden insülin salınımını azaltması ve beta hücrelerinin haraplanması ile oluşmaktadır (16, 17). Buna bağlı olarak vucutta normal kan şekeri düzeyi azalmaktadır. Bu normal kan şekeri düzeylerini korumak için günlük insülin enjeksiyonu gerekmektedir (17). IDDM hastalarında normal kan şekeri seviyelerinin kalıcı olması için etkin yöntemler bir tedavi geliştirilememiştir (18).

Tip 1 diyabet kısmen kalıtsaldır ve diyabet riskini etkilediği bilinen bazı HLA genotipleri de dahil olmak üzere birden fazla gen ile ilişkilidir (19). Genetik olarak duyarlı insanlarda, şeker hastalığının başlangıcı, viral enfeksiyon, diyet veya daha fazla çevresel faktörle tetiklenebilir, ancak bugüne kadar insanlarda bu hipotezi destekleyen güçlü bir kanıt bulunmamaktadır (20, 21).

4.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet (eskiden insüline bağımlı olmayan veya erişkin başlangıçlı olarak adlandırılan), yüksek kan şekeri, insülin direnci ve insülinin göreceli eksikliği ile karakterize uzun vadeli bir metabolik hastalıktır (22). Tip 2 diyabetli hastalar dünyadaki diyabetli insanların çoğunluğunu içerir ve bu hastalık, büyük ölçüde vücut ağırlığının fazlalığı ve fiziksel hareketsizliğin sonucudur. Ayrıca, kötü beslenme, fiziksel aktivite (PA) eksikliği ve obezite genellikle tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörleri olarak kabul edilir. Bu nedenle, tip 2 diyabet riski taşıyan bireylerin, diyet değiştirmeleri ve PA'yı arttırmaları önerilmektedir (23). Semptomlar tip 1 diyabete benzer olabilir, ancak genellikle daha az belirgindir. Ancak, tip 2 diyabet hastalığı ortaya çıktıktan birkaç yıl sonra komplikasyonlar teşhis edilebilir. Yakın zamana kadar, bu tip diyabet sadece yetişkinlerde görülmüştür fakat günümüzde çocuklarda da giderek daha sık görülmektedir (24).

Tip 2 diyabette kas, yağ ve karaciğer gibi dokular insüline daha az duyarlı veya dirençli hale gelir. Bu durum ayrıca obezite, polikistik over hastalığı, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi diğer yaygın sağlık sorunlarıyla da bağlantılıdır (25).

4.2. Mesane

Mesane, üriner sistemin bir parçası olup iki ana işlevden sorumludur. Bunlar idrarın depolanması (mesane dolumu) ve idrarın boşalması (miksiyon) olarak tanımlanır. Pelvik bölgede yer alan mesane; mesane gövdesi, mesane boynu ve mesane tabanı olarak üç

bölümden oluşmaktadır. Mesane böbrekler tarafından oluşturulan idrarı depolayan ve bu idrarın dış ortama atılmasını sağlayan bir organdır. Böbrekler tarafından oluşturulan idrar iki üreter aracılığıyla mesaneye gelir. Mesanede depolanan idrar miktarı insanlarda mesane içi basınç 150 mmHg su basıncına ulaştığında ürinsasyon hissi meydana gelir.

4.2.1 Mesane Fizyolojisi

Mesanenin asıl rolü, böbrekler tarafından oluşturulan idrarı depolamak ve belirli aralıklarla bu idrarın dışarı atılmasını sağlamaktır. Bu olay, mesane yeterince doluyken işeme mekanizmasının bir parçası olarak detrusor kasının kasılması için parasempatik efferent sinirlerin kontrollü olarak afferent sinir aktivasyonunu içerir (26). Mesane yeterince dolduğunda veya mesanenin iç basıncı yeterince yüksek olduğunda, işeme refleksi normal olarak başlatılır. Mesane dolum hissi, işeme refleksinin başlatılmasındaki birincil adımdır. Bununla birlikte mesanenin afferent innervasyonu, detrusor kontraksiyonuna yol açan ve doluluk hissi veren pelvik ve hipogastrik sinirler tarafından iletilir (26, 27).

Mesaneyi kaplayan epitel tabakadaki (İng: urothelium) non-nöronal hücrelerin bazolateral yüzeyde bulunan adenosin trifosfat (ATP) hidrolik gradyan değiştiğinde serbest bırakılır. Böylece, ATP'nin non-nöronal hücrelerden bazolateral yüzeyinden salındığı ve sonuç olarak afferent uyarımına aracılık ettiği bilinmektedir (27). Mesane içinde artan idrar miktarı mesanedeki basıncın artmasına sebep olur. Artan basınç mesanedeki afferent sinirler tarafından algılanır ve merkezi sinir sistemine (MSS) iletilir. Son yapılan çalışmalara göre ürotelyumun bu süreçte önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (28-30). Mesane düz kas kasılması aktin ve miyozin proteinlerinin önemli rolü vardır. Düz kasdaki aktin konsantrasyonu iskelet kasındaki ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca, sıçan mesanesindeki düz kas hücrelerinde aktin konsantrasyonu 40 mg/g olduğu bilinmektedir (31).

Mevcut çalışmalar, mesane basıncı oluşumunun ve boşalmanın, voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanalları ve kalsiyumun sarkoplazmik retikulumdan salınması yoluyla olduğunu göstermektedir. Tüm düz kaslara benzer şekilde detrusor kasının aktivasyonu için sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} un serbest kalması önemli bir adımdır (32).

Mesane parasempatik, sempatik ve somatik sinir lifleri ile inerve edilir. Parasempatik lifler, pelvik splanknik sinirleri oluşturmak için birleşmiş sakral spinal

sinirlerden (S2-S4) kaynaklanır. Sempatik kontrol, üst ve alt hipogastrik pleksus ve sinirler şeklinde alt torasik ve üst lomber spinal seviyelerden (T10-L2) ortaya çıkar. Sakral pleksusun bir dalı olan pudental sinir (S2-S4), dış üretral sfinkterin çizgili kaslarında istemli olarak somatik kontrol sağlar (33). Ayrıca, mesane duvarındaki mekanoreseptörler, hipogastrik ve pelvik splanknik sinirlerin genel viseral aferent (GVA) lifleri aracılığıyla merkezi sinir sistemine duyuşal bilgiyi gönderirler. Böylece, üst mesane duvarından duyuşal bilgiler, sempatik innervasyon yolunu takip ederken, mesanenin alt kısmından parasempatik sinirleri takip eder (27, 33). Mesane dolumu ve işeme sürecini düzenleyen miksiyon merkezi, beyin sapının pons bölgesinde yer almaktadır. Genel olarak, parasempatik yanıt, mesane boşalmasını uyarırken sempatik yanıt, mesane dolmasını uyarmaktadır (33).

Detrusor kas duvarı, parasempatik kontrol altında düzenlenen muskarinik (M3) reseptörleri ve sempatik regülasyon için ise beta-adrenerjik reseptörleri içerir (34).

İç üretral sfinkter (internal) idrar yoluna giden mesanenin boynunda yer alır ve düz kas hücrelerinden oluşur. Ayrıca, sempatik regülasyon için alfa-adrenerjik reseptörler içerir. Bu reseptörün uyarılması, büzüşmenin mesane dolmasına izin vermesine neden olur (27). Dış üretral sfinkter (ekternal) ise, çizgili iskelet kasından oluşur. Nikotinik reseptörler de bu sfinkter hücrelerde olup pudental sinirin kontrolü altındadır. Pudental sinir, sfinkterin, uygun zamana kadar idrarın tutulmasını sağlayan somatik sinir lifleri içerir. Parasempatik sinirler, detrusor kasını kontraksiyona ve iç üretral sfinkterin gevşemesine neden olur. Sempatik sinirler ise, detrusor kasının gevşemesini ve iç sfinkterin daralmasını sağlar (27, 33).

Boş bir mesane idrarla dolduğunda, mekanoreseptörler detrusor kasının duvarındaki gerginliği tespit eder ve omuriliğe yavaş aferent sinyal gönderir. Bu, hipogastrik sinirler yoluyla detrusor ve internal sfinkter üzerindeki sempatik yanıtı uyarır, bu da sırasıyla gevşemelerine ve büzüşmelerine neden olur. Ekternal sfinkterine karşı pudental sinirden gelen sinyaller de dış idrar yolunun kapalı kalması için uyarılır. Mesane tamamen dolduğunda ise, duyuşal lifler ponsa geçer, parasempatik yanıtı uyarır ve detrusor kasının büzüşmesini ve iç sfinkterin gevşemesini sağlayarak sempatik yanıtı inhibe eder. Bu sırada, dış üretral sfinktere ait somatik innervasyon, sfinkterin büzüşmesini sağlamak için tonik olarak aktif kalır. Sosyal ortam idrar atılımı için uygun

olduğunda, pudental sinirin aktivitesi, eksternal sfinkterin gevşemesi için inhibe edilir (35, 36).

4.2.2. Mesane Anatomisi

Mesane, idrar için bir rezervuar görevi gören subperitoneal, içi boş bir kaslı organdır. Mesane boşken daha küçüktür ve pelvistedir fakat doluyken karın boşluğuna uzanır. Çocuklarda, mesane karın içinde yer alır ve ergen olana kadar pelvise tamamen inmez. Mesane, gerilebilir bir organdır ve genel olarak 500 ml kadar idrar tutabilir (37). Çoğu ürogenital sinüsten gelişir fakat duyarlı olan trigon bölgesi mezonefrik kanalın mezoderminden gelişir. Anatomik olarak, mesane yukarısında üreterler ve aşağısındaki üretra ile bitişiktir. Mesane dört anatomik bölüme ayrılmıştır: apeks, gövde, taban ve boyun. Sırasıyla, apeks mesanenin karın duvarına doğru işaret eden anterosuperior kısmı, taban mesanenin posteroinferior kısmı, gövde apeks ile taban arasında yer alan geniş alan ve mesanenin boynu ise idrar yoluna giden mesanenin daralmış kısmıdır (36).

Mesane, pubik simfizinin hemen arkasında yer alır. Posteriora kadınlarda vajinanın ön duvarı erkeklerde ise rektum mesanenin arkasında yerleşmiştir. Altta, pelvik diyaframın kasları mesaneyi destekler. Ayrıca mesane, mesane boynundaki bazı sabit ligamentöz bağlantılar dışında, nispeten serbest bir organdır (35).

4.3. Diyabetik Mesane Disfonksiyonu

Diyabetin yaygın bir komplikasyonu olan ve diyabetik sistopati olarak da adlandırılan diyabetik mesane disfonksiyonu (DMD), mesane kapasitesinin artması, detrusor kontraktilesinde bozulma ve artmış rezidüel idrar ile karakterizedir (38). Diyabetik sistopati terimi ilk olarak 1976'da Frimodt-Moller tarafından kullanılmıştır (39).

Bazı verilere göre DM'lu hastaların %52'sinde DMD'ye rastlanmaktadır. Diyabetik mesane disfonksiyonunun prevalansı DM ile geçen süreyle ilişkili olmakta ve 10 yıllık süre için %25, 45 yıllık süre için %50 oranındadır (39). DMD, diyabetin nöropati ve nefropati gibi yaygın olarak bilinen komplikasyonlarından daha sık görülmektedir. DM tanısı alan bireylerin %80'inde diyabetik mesane disfonksiyonu %50'sinde nefropati ve %35-75'inde cinsel işlev bozukluğu gelişmektedir (2). Bu yaygın ve zahmetli komplikasyonların doğal seyri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu DMD

komplikasyonu DM hastalarında geç teşhis edildiği için, DM'nin mesane dokuları üzerindeki kronik etkisini anlamak önemlidir (40, 41).

Mesane, DM'den etkilenen birçok organdan biridir. Başlangıçta mesanenin kompensatör, artmış aktivite ile poliüriye adapte olduğu ancak daha sonra kronik sistemik hipergliseminin mesane dokuları üzerindeki doğrudan etkilerine bağlı olarak dekompanse olduğu öne sürülmüştür (41, 42).

DM hastaları sıklıkla ürolojik semptomları tanımlayamazlar ve bu nedenle tedavi stratejilerinin geç bir aşamada uygulandığı görülmektedir (43). Ayrıca diyabetik mesane disfonksiyonu hem depolama hem de boşaltma işlevlerini etkileyen karmaşık bir rahatsızlıktır ve idrara sıkışma, noktüri ve inkontinans dahil olmak üzere geniş bir semptom spektrumuyla karakterizedir (2).

Hayatı tehdit edici sayılmamasına rağmen, DMD, hem sosyal hem ekonomik açıdan yaşam kalitesini derinden etkilemektedir. Son zamanlardaki büyük ölçekli çalışmalar DM'li hastaların% 30-80 oranında üriner inkontinans riskinin arttığını göstermiştir (44).

Dolum ve işeme sırasında mesane işlevi birkaç dış sinir ve hormonal kontrol sistemi tarafından düzenlenir ve detrusor sinirlerden salınan veya lokal olarak üretilen çok sayıda reseptörleri içerir (45, 46). Bu reseptörler Kasılmanın aktivasyonu için önemli olan muskarinik (M3) ve purinerjik (P2X1) reseptörlerdir. Ancak bu reseptörlerin kasılması mesane disfonksiyonunda değişebilmektedir (47).

Diyabete bağlı olarak gelişen detrüsör kasının kasılma zayıflığı ve oksidatif stres değişiklikleri gözlenmiş ve geç dönem diyabeti olan hastalarda görülen detrüsör kası kasılmasında azalma, diyabete maruz kalınan süresi ve hiperglisemi olarak tespit edilmiştir (41).

DMD erken dönem bulgularında, idrar kaçırma gibi depolama bozukluklarına detrusor kontraktilitesinde artış ve nöronal değişiklikler etki ettiği gözlenmiştir. Geç dönem bulgularında ise işeme bozukluğu, işeme sonrası rezidü, mesane boşaltım güclüğü ve taşma tipinde idrar kaçırma gözlenmiştir (48).

Yapılan bir çalışmada, T2DM olan 850 kadın hastada %36.7 oranında orta şiddetli DMD tespit edilmiştir (49). Başka bir araştırmada ise, diyabetik hastalarının %87'sinin

gece işemesi ve %78'inin gündüz sık idrara çıkması, en sık görülen semptomların ise %62'sinde idrara başlamada zorluk, %52'sinde idrar akımında zayıflık ve %45'inde mesanede tam boşalamama hissi olduğu saptanmıştır (50).

Diyabetik mesane disfonksiyonu, Detrusor kas fizyolojisindeki değişiklikler, hücreler arası bağlantılarda ve uyarılabilirlikteki değişiklikler, muskarinik reseptör yoğunluğu ve dağılımı, hücre içi sinyaldeki değişiklikler ve genetik değişiklikler (51, 52) mesane doku kompozisyonunda değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (53).

Hayvan çalışmalarına dayanarak, detrusor düz kasın kontraktilitesi zamanla azalmıştır (54, 55). Bununla birlikte, STZ ile indüklenmiş diyabetik modellerin kullanıldığı çalışmalar, mesane disfonksiyonunun zamana bağlı olarak oluştuğu ortaya koymuştur (56, 57). Ayrıca, hiperglisemi süresi ve seviyesi ile ilişkili olan bir çalışmada, potasyum klorür ve karbakol ile uyarmaya yanıt olarak diyabetik sıçanların mesane detrusor düz kas kasılmasında azalma olduğu belirtilmiştir (41). Bununla birlikte, detrusor düz kas da muskarinik reseptör yoğunluğunun artmasına bağlı olarak muskarinik agonistlere daha fazla yanıt vermiştir (58, 56).

4.3.1. Diyabetik Mesane Disfonksiyonu Tedavileri

DMD, sağlık sistemi için önemli bir ekonomik yükü ve önemli bir hasta morbidite kaynağını temsil etmektedir. Diyabetin en yaygın komplikasyonu olmasına ve ideal düzeyde etkili bir tedavisi olmamasına rağmen, konudaki araştırmalar yetersizdir.

Kim ve arkadaşları, hayvan modellerinde mesane disfonksiyonunun tedavisinde kök hücrelerin kullanımını araştıran çalışmalar yapmışlardır. Bunlardan bir tanesi (59), mesane aşırı aktivite tedavisi için, kemirgen modellerinde mesane içine kök hücrelerin transplantasyonu yapılmış olmasıdır.

DMD'nin varlığı, en sık görülen ve en erken diyabetik komplikasyonlardan biri olduğundan, uzmanlık hizmetlerine yönlendirmeyi tetiklemelidir (38, 62). Bu önerilen erken tanıma ve yönlendirmeye dayanan sonuçlarla ilgili daha fazla araştırma yapılması garantilidir ve kılavuz geliştirme gerekmektedir. ADA ve bu konuya değinen diğer organizasyonlar, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik hastalarda, glisemik kontrol derecesini belgelemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için HbA1c ölçümünü önermektedir (63-65). Son olarak, üriner şikayeti ile başvuran diyabet hastaları, DBD'nin ilerlemesini yavaşlatması sebebiyle, daha sıkı glisemik kontrol için teşvik edilmelidir (60, 61).

4.4. Egzersiz

Egzersiz ve fiziksel aktivite tanımları günümüzde karıştırılıyor olsa da birbirinden farklı tanımlar içerirler. Egzersiz, planlanmış, yapılandırılmış ve tekrarlanan fiziksel aktivitenin bir alt kümesidir ve fiziksel uygunluğun geliştirilmesi veya sürdürülmesi için bir ara hedef olarak kullanılır. Fiziksel aktivite ise, enerji harcamasını önemli ölçüde arttıran iskelet kasının kasılmasıyla üretilen herhangi bir bedensel hareket olarak tanımlanır ve önemli ölçüde iskelet kasının kasılmasıyla enerji harcamasını artırır (66). Yapılan araştırmalarda fiziksel aktivitenin T2DM hastalarında kan şekeri, lipid ve kan basıncı seviyelerinin artmasını önleyerek diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişimini geçiktirdiği belirtilmiştir (63). Bunun yanı sıra, yapılan çalışmalar T2DM'li hastalarda terapötik bir önlem olarak kullanılan fiziksel egzersiz ile sağlanan ek faydaları vurgulamaktadır (67-69).

Kas kasılmaları hem mekanik hem de metabolik etkiye sahip olduğundan, bunlarla yapılan egzersizin türünü sınıflandırmak için egzersiz tipleri tanımlanmıştır. Mekanik sınıflandırma, kas kasılmasının uzuv hareketini oluşturup oluşturmayacağını veya olup olmadığını değerlendirir: izometrik (aynı uzunluk) veya uzuv hareketinin olmaması durumunda statik egzersiz veya uzuv hareketleri varsa dinamik (izokinetik) egzersiz olarak tanımlanır. Bir kas kasılması eş merkezli (kas liflerinin kısalması) veya eksantrik (kas liflerinin uzaması) olabilir. Metabolik sınıflandırma, enerjiyi dönüştürmek için kullanılan metabolik yollar alt bölümlere ayrılır. Bu açıdan, egzersiz genellikle aerobik ve anaerobik eğitimi olarak sınıflandırılır. Bir aktivitenin aerobik veya anaerobik olup olmadığı, esas olarak bu tip egzersizler için kasın kapasitesine göre yoğunluğuna bağlıdır. Çoğu ise, aktivite hem aerobik hem de anaerobik metabolizmanın yanı sıra statik ve dinamik kasılmaları içerir. Bu nedenle, aktiviteler baskın metabolik ve mekanik özelliklerine göre sınıflandırılma eğilimindedir (70).

4.4.1. Aerobik Egzersiz

Aerobik egzersiz eğitimi (oksidatif metabolik yolun yaygınlığı), dinamik aktivitelerde büyük kas gruplarını içerir ve bu da kalp hızında ve enerji harcamasında önemli artışlara neden olur. Aerobik egzersizin düzenli yapılması, kardiyovasküler sistem ve iskelet kaslarının işlevlerinde olumlu etkilere yol açarak, dayanıklılık performansında artışa neden olan merkezi ve periferik adaptasyonlara sebep olur (70).

Kasdaki glikojen seviyeleri düşmeye başladığında, glukoz karaciğer tarafından kan dolaşımına salınır ve yağ metabolizması aerobik yollara yakıt sağlayacak şekilde arttırılır. Aerobik egzersiz yoğunluğa bağlı olarak glikojen rezervleri, yağ rezervleri veya ikisinin bir kombinasyonu ile sağlanabilir. %65 maksimum oksijen (VO_2 max) (30 yaşında bir insan için dakikada 150 kalp atış hızı) ile uzun süreli orta düzey aerobik egzersiz, yağın toplam enerji harcamasına azami katkı sağlar. Bu seviyede, egzersizin süresine bağlı olarak yağ, toplamın %40 ila %60'ına katkı sağlayabilir. Şiddeti %75'in üzerinde olan egzersiz VO_2 max (160 atım/dk) esas olarak glikojeni yakar (71-73).

Düzenli aerobik egzersiz, adenosin monofosfat (AMP) seviyesini etkileyerek hiperglisemiye azaltır ve kalp hızını düşürerek ani ölüm riskini azaltır. Aerobik egzersiz ile birlikte yapılan dirençli egzersizler toplam çalışma kapasitesini ve maksimum oksijen alımını, kas kuvvetini ve yağsız kas kütlesini artırır (74). Diyabetik hastalarda ise egzersiz, glisemik kontrolü geliştirir, kas kütlesini artırır ve kilo vermeye yardımcı olur (74, 75).

Aerobik egzersiz programı T2DM'li hastalarda yaşam şekli modifikasyonu ile birlikte ve kontrollü bir şekilde uygulanmaktadır. Bunun yanı sıra, hipoglisemik etkileri ve insülin direncini azaltıcı etkileri ve kardiyovasküler kapasiteyi arttırması nedeniyle de tercih edilmektedir (76).

4.4.2. Anaerobik Egzersiz

Anaerobik egzersiz eğitimi (glikolitik ve fosfogenler yolları), sağlanan enerjinin çoğunluğu glikojen ve fosfokreatin depoları için çok yüksek yoğunlukta egzersiz içerir. Direnç egzersizi (antrenman) ise, direnci değiştirerek kas gücünü ve dayanıklılığını arttırmak için özel olarak tasarlanmış bir anaerobik antrenmandır; direncin tek seferde hareket ettirilme sayısı, gerçekleştirilen setlerin sayısı ve setler arasındaki dinlenme aralığını içerir (70).

4.4.3. Egzersizin Yoğunluğu

Yoğunluk, sağlık sonuçlarının elde edilmesine yönelik egzersiz yanıtında önemli bir faktördür. Yoğunluğun, egzersiz için uygun adaptasyonların üretilmesinde önemli bir rol oynamasının yanı sıra, aynı zamanda egzersizdeki artışlarla ortaya çıkan çeşitli sağlık risklerinde de önemli bir rolü vardır. Artan egzersizin çeşitli biyobelirteçler üzerindeki etkilerini değerlendiren çoğu deneysel çalışmada, her bireyin kapasitesine göre yoğunluk

ifade edilir (77) ve çeşitli yoğunluk kategorileri (hafif, orta ve ağır) oluşturulur (78). Ayrıca, aktivitelerin sınıflandırılması için büyük girişimler yapılmasına rağmen, sınıflandırmada hala anlamlı farklılıklar vardır. Örneğin; 5.6 km/s hızda yürüyüş gibi aktiviteler ya da yürüyüş hızının ne kadar hızlı yürütmesi ile gerçekleştiği kastedilmektedir. Bu sınıflamaların standardizasyonu, yoğunluk ve sağlık sonuçları arasındaki ilişkiyi kurmak için gereklidir. Bazı sonuçlar için, gerçekleştirilen toplam egzersiz miktarının, egzersizin gerçekleştirildiği (spesifik olmayan bir seviyenin üzerinde) yoğunluğundan daha önemli olduğu görülmektedir (79).

Yapılan bir çalışmada, T2DM olan hastalarda uygulanan düşük şiddette ve yüksek şiddetli antrenman programları arasında bir karşılaştırmada kas oksidatif kapasitesi benzer bulunmuştur (80). Benzer şekilde, İtalyan Diyabet ve Egzersiz Çalışması'nın verileri, hareketsiz bireyler gibi düşük şiddetli egzersiz yapan T2DM bireylerde, orta ila yüksek yoğunluklu egzersiz ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen HbA1c, trigliseritler ve total kolesterolde iyileşmeler olmakla birlikte risk faktörleri ve koroner kalp yetmezliği skorları daha yüksek bulunmuştur (81). Bu nedenle egzersiz yoğunluğu, bu bireylerde egzersiz bir tedavi şekli olarak uygulandığında, hacim ve eğitim türünden daha az önemli bir konu olarak görülebilir.

T2DM hastalar için, düşük hacimli, yüksek yoğunluklu interval antrenmanının kullanımı ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Ancak, yüksek yoğunluklu interval antrenmanın glikoliz, aerobik metabolizma ile ilişkili spesifik metabolik yollarda daha büyük değişiklikler sağlayabileceği düşünülebilir (82-84).

Bu sebeple, egzersiz etkisinin özelliğine bağlı olarak, ne kadar egzersizin yeterli olduğuna karar verirken özellikle istenen sonuç dikkate alınmalıdır. Örneğin, yağ ve karbonhidrat metabolizmasındaki değişikliklerin uyarısının, büyük olasılıkla, bazı yoğunluk eşliğinin üzerindeki toplam enerji harcamasındaki artışlara cevap vermesi muhtemeldir. Ek olarak, yaş, cinsiyet, vücut kompozisyonu veya boyutu, diyet, sigara içme alışkanlıkları, ilaç kullanımı, gibi bireysel özellikler, egzersiz ve sağlıkla ilgili sonuçlar için doz-cevap ilişkisini önemli ölçüde etkileyebilir.

4.5. Düz Kas

Düz kaslar iskelet kasına nazaran daha küçük liflerden oluşmakta olup genellikle 1 ila 5 mikrometre çapında ve sadece 20 ila 500 mikrometre uzunluğundadır. Buna karşılık,

iskelet kas lifleri çap olarak 30 kat ve yüzlerce kat daha uzundur. Aynı kasılma prensiplerinin çoğu, iskelet kasına göre düz kaslara uygulanır. En önemlisi, miyozin ve aktin filamentleri arasındaki aynı çekici kuvvetler, iskelet kasındaki gibi düz kaslarda da kasılmaya neden olur, fakat düz kas liflerinin i fiziksel düzenlemesi farklıdır. Her organın düz kasları birçok yönden diğer organlarınkinden farklıdır. Bundan dolayı, düz kas genellikle iki ana tipe ayrılabilir: Çok niteli düz kaslar ve üniter (veya tek ünite) düz kaslar. Üniter düz kaslara visseral düz kaslar da denilmektedir (85). Düz kaslarda aktin ve miyozin adında birbiriyle etkileşime giren filamentler vardır. Kas lifindeki aktin filamentler arasına miyozin filamentleri serpiştirilmiştir. Bunlar, aktin filamentlerin iki katından daha fazla bir çapa sahiptir fakat miyozin filamentlerinden 5 ila 10 kat daha fazla aktin filamenti bulur (85, 86).

Miyozin molekülü iki hafif zincir (MHZ) ve iki ağır zincir (MAZ) yapısında olup altı polipeptit zincirden meydana gelmektedir. Ağır zincirler sarmal yapı oluşturmak için birbirinin etrafında sarılı haldedir ve zincirlerin her bir ucu miyozin başı denilen globüler polipeptit bulundurmaktadır (86, 87). Aktin filamentleri tropomiyozin ve f-aktinden oluşmaktadır. İskelet kasındaki aktin filamentlerinde var olan troponin düz kasın aktin filamentlerinde yoktur. Bunun yerine kalmodulin adı verilen düzenleyici bir protein bulunmaktadır. Kalmodulin kasılma olacağı zaman dört tane Ca^{+2} 'yi kendisine bağlayarak kasılmada önemli görev üstlenmektedir (88, 89).

4.5.1. Düz Kas Kontraksiyonu

Düz kas kasılmasında önemli bir adım, 20 kDa olan düzenleyici miyozin hafif zincirinin (MHZ) bir Ca^{+2} /kalmodulin-bağımlı veya bağımsız miyozin hafif zincir kinaz (MHZK) ile fosforilasyonudur. Bu fosforilasyon, kas kasılmasını dzleyen aktin-miyozin etkileşimini aktive eder. Hücre içi serbest Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış ile Ca^{+2} iyonu kalmodulinle bağlantı oluşturur ve miyozin filamentinin hafif zincir fosforilasyonunda görev alan MHZK'yi aktive eder ve adenosin trifosfat (ATP), kasılma için enerji sağlamak üzere adenosin difosfata (ADP) indirgenir ve böylece miyozin ATPaz aktivitesi artar ve aktif miyozin çapraz köprülerinin aktin üzerinde kayarak kasılmayı gerçekleştirir (90, 91).

MHZ'nin fosforilasyon seviyesi, MHZK ve MHZF'nin karřıt aktiviteleri ile belirlenir ve bu enzimlerin her ikisi de dŰz kasta dŰzenlenir (85). MHZ fosfatazının Űç alt birimi vardır: 37 kDa katalitik altbirim, 20 kDa deęiřken altbirim ve 110 ila 130 kDa miyozin baęlayıcı altbirim. Miyozin baęlayıcı altbirim, fosforile olduęunda, MHZ fosfataz enzim aktivitesini inhibe eder ve miyozin hafif zincirinin fosforile kalmasını saęlar, bŰylece kasılmayı arttırır (92).

4.5.2. DŰz Kas Gevřemesi

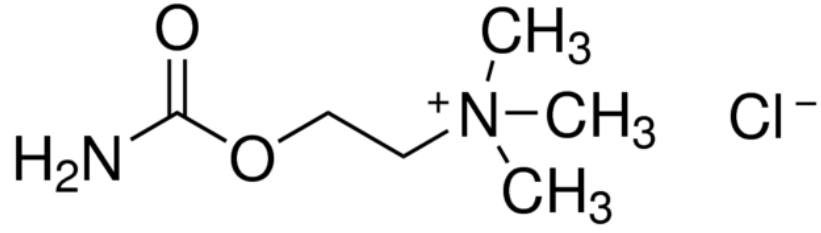
DŰz kas gevřemesi, MHZ defosforilasyonunu hedefleyerek bařlatılır. Bu, MHZK inaktivasyonunu içerir. DŰz kaslarda gevřemenin gerçekleřebilmesi için hŰcre içi serbest Ca^{+2} konsantrasyonunun azalması gerekir. Bu olayın gerçekleřmesi MHZK'yı inaktive eder bŰylece MHZ defosforilasyonu gerçekleřir ve gevřeme meydana gelir (93).

DŰz kasın gevřemesindeki bir bařka etken ise, dŰz kasın kasılmasına neden olan uyarıların etkilerinin ortadan kaldırılması veya kasılmayı saęlayan kısımlara doęru inhibe edici maddelerin verilmesidir. DŰz kaslarda gevřemeyi saęlayan bu inhibe edici ajanlara nitrik oksit ve nitrigliserin örnek olarak verilebilir (94, 95).

Aktin ve miyozin dinamiklerinde bařka sinyal yolları da rol oynar. Bunlar, dŰz kası gevřeten, miyozin fosfataz aktivitesini arttıran, hŰcre içi kalsiyum seviyelerini dŰřŰren, dŰz kasın ařırı polarize edildięi aktin ve miyozin kasının dŰzenlenmesiyle oluřan endotel kaynaklı gevřetici faktrŰn aracılık ettięi hŰcre sinyalleme yolaklarıdır (96).

4.6. Karbakol

Stabil sentetik kolinomimetik bir ajan olan karbakol (97) hem nikotinik hem de muskarinik reseptörlerle asetilkolin (ACh) gibi davranır (98). Ayrıca, ACh'ye benzer şekilde karbakol pronosiseptif bir etki gösterir. Yapılan bir çalışmada, karbakolun sıçan derisinde nosiseptif lifleri aktive etme yeteneği gösterilmiştir (99). Daha yeni çift-kör geçit çalışması, karbakolun sağlıklı kişilerde baş ağrısına neden olabileceğini göstermiştir (97). Karbakolun genel yapısı şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Karbakol

4.7. Streptozotosin

Streptozotosin (STZ), N-metil-N-nitrozore (MNU) parçasının bir heksozun karbon-2'sine bağlandığı bir nitrozoüre analogudur. Streptozotosin kimyasal olarak ilişkili alkilleyici bileşiklerin toksik etkisi hücrelerin içine alınmasını gerektirir. Nitrozorlar genellikle lipofiliktir ve plazma membranından doku alımı hızlıdır. Bununla birlikte, heksoz ikamesinin bir sonucu olarak, streptozotosin daha az lipofiliktir ve pankreatik beta hücrelerinde, plazma membranındaki düşük afiniteli GLUT2 glikoz taşıyıcısı aracılığıyla seçici olarak birikmektedir (100, 101). Böylece, bu glikoz taşıyıcısının bulunmadığı insülin üreten hücreler streptozotosine dirençlidir (102-104). GLUT2 glikoz taşıyıcısının bu süreçteki önemi, streptozotosinin özellikle de böbrek ve karaciğer olmak üzere bu taşıyıcıyı eksprese eden diğer organlara zarar verdiği gösterilmektedir (103-105).

STZ'nin glukoz ve insülin homeostazı üzerindeki etkileri, beta hücre fonksiyonundaki toksin kaynaklı anormallikleri gösterir ve insülin biyosentezi, glukozla uyarılan insülin sekresyonunu ve glukoz metabolizmasını (hem glukoz oksidasyonu hem de oksijen tüketimi) etkiler (106-108). Öte yandan, streptozotosinin glukoz transportu (103) veya glukozinaz ile glukoz fosforilasyonu üzerine doğrudan inhibitör etkisi yoktur (109). Bununla birlikte, fonksiyonel beta hücre bozukluğunun daha sonraki aşamalarında, gen ekspresyonu ve protein üretimi açısından eksiklikler, hem glukoz transportunun hem de metabolizmanın bozulmasına neden olmaktadır (107-110).

STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlar, insan hastalarda klinik olarak gözlemlenenlere benzer DMD semptomları sergilediğinden, STZ ile indüklenmiş diyabetik hayvan modeli diyabet komplikasyonlarının ve uzamış hipergliseminin etkisinin araştırılmasında önemli bir değere sahiptir. STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçan, normal bir genetik zemin üzerinde, pankreasın β -hücrelerinin yıkımına bağlı

hiperglisemiyle birlikte ortaya çıkar. Streptozotosin insülin sekresyonunu inhibe eder ve insüline bağımlı bir diyabetes mellitus durumuna neden olur. Streptozotosin, Streptomyces achromogenes tarafından sentezlenir ve hem insüline bağımlı hem de insüline bağımlı olmayan diyabetin indüklenmesi için kullanılır (111). Ayrıca, antimikrobiyal bir ajan olup aynı zamanda kemoterapötik alkilleyici ajan olarak da kullanılmıştır (111, 112).

4.7.1. STZ ile İndüklenmiş Sıçan Modeli

Kimyasal diyabet metodu kullanarak hayvanlarda diyabetik kan değerlerine ulaşmak için yapılan çalışmalarda, özellikle STZ kullanılmaktadır. Erişkin sıçanlarda diyabeti indüklemek için sıklıkla kullanılan intravenöz doz, 40 ila 60 mg/kg vücut ağırlığı arasındadır ancak daha yüksek dozlar da kullanılmaktadır (113). STZ, aynı veya daha yüksek bir dozun intraperitoneal uygulamasından sonra da etkilidir, ancak 40 mg/kg altında tek doz etkisiz olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, 50 mg/kg STZ, beslenen sıçanlara intravenöz olarak enjekte edilip, kan glukozu (tedaviden 2 hafta sonra belirlenir) yaklaşık 15 mM'ye ulaştığı belirtilmiştir (111, 114).

Pankreatik beta hücrelerinde streptozotosin etkisi, kan insülin ve glukoz konsantrasyonlarında karakteristik değişiklikler ile gözlemlenmektedir. Enjeksiyondan iki saat sonra, hiperglisemi, kan insülininde eşzamanlı bir düşüşle gözlenir. Yaklaşık altı saat sonra yüksek seviyelerde kan insülini ile hipoglisemi oluşur. Son olarak, hiperglisemi gelişir ve kan insülin seviyeleri azalır (115). Kan şekeri ve insülin konsantrasyonlarındaki bu değişiklikler beta hücre fonksiyonundaki anormallikleri yansıtır. Böylece, STZ glikoz oksidasyonunu bozar (108) ve insülin biyosentezini ve sekresyonunu azaltır (106, 116).

STZ'nin ilk olarak glikoza karşı beta hücresi yanıtını ortadan kaldırdığı görülmüştür. Karşılıklı olarak geçici cevap vermesi ortaya çıkar ve bunun ardından kalıcı kaybı olur ve hücreler zarar görür (115, 116).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma protokolünün etik onayı (Onay kodu: 2017/39) Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan alınan bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

5.1. Deney Hayvanlarının Temini

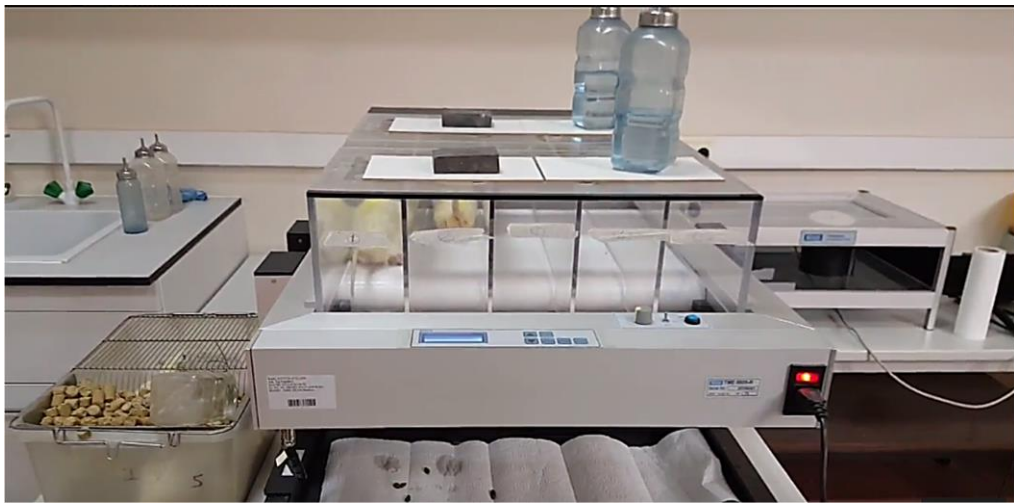
Çalışmada kullanılan sıçanlar KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Bu çalışmada, 250-300 g ağırlığında *Sprague Dawley* türü 40 adet erişkin erkek sıçan kullanıldı. Sıçanların temini, bakımı, beslenmesi, barınması ve deney süresince takibi KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Bu sayede, çevresel değişikliklerden kaynaklanan stres ve uyum probleminin önüne geçildi.

5.2. Sıçanların Bakımı ve Laboratuvar Koşulları

Deney süresi boyunca laboratuvar sıcaklığı ortalama $22\pm2^{\circ}\text{C}$ ve nem oranı ortalama $\%50\pm5$ olacak şekilde ayarlandı. Ayrıca ortam aydınlatma koşulları 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlandı. Sıçanların beslenmesinde içme suyu ve yem olarak merkezde normal şartlarda kullanılan çeşme suyu ve standart pelet yemi verildi. Deneyler süresince Etik Kurul koşullarına riayet edildi.

5.3. Treadmill Koşu Bandı Sistemi

Diyabet+egzersiz grupları için kullanılan Treadmill koşu bandı Resim 1'de gösterilmiştir.



Resim 1. Treadmill Koşu Bandı (KTÜ Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı)

5.4. İzole Organ Banyo Sistemi

Bu doku organ banyo sistemi, hazırlanan mesane şeritlerinin içerisine yerleştirildiği 4 tane silindirik hazne içerir. Hazneler biri 10 ml'lik diğerleri 20 ml'lik havuzlara sahiptir. Hazırlanan Krebs çözeltisini barındıran hazneler ve bu hazneler ile Krebs çözeltisi bulunan depo, depo ve hazneler arasında Krebs çözeltisinin boşaltılmasını sağlayan iletim hortumlarıyla, izometrik güç dönüştürücüden oluşmaktadır. Doku organ banyo sistemi hazneleri sisteme bağlı olan termostatlı dolaşım pompasından sağlanan 37°C'deki distile suyla ısıtılmaktadır. İzole organ banyo sisteminde %95 O₂ ve %5 CO₂ oranlı gaz karışımıyla haznelerdeki Krebs solüsyonu gazlandırılmaktadır.

Sistemde yer alan izometrik güç dönüştürücüsü (MAY, Commat Ltd. Ankara), daha önceden hazırlanan mesane şeritlerinde meydana gelen kasılmanın oluşturmuş olduğu gücü biyoelektriksel potansiyeller olarak bilgisayarda program sistemine aktarmaktadır. Bu dönüştürücü ara birimler sayesinde elektronik ortamda veriler kayıt edilerek bu verilerin analizleri Biopac AcqKnowledge 4.0 yazılımı sayesinde gerçekleştirildi. Bahsedilen ve deneylerin gerçekleştirildiği kayıt düzeneği Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 2. İzole organ banyo sistemi (KTÜ Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı)

5.4.1. İzole Organ Banyosunda Kullanılan Krebs Çözeltisi

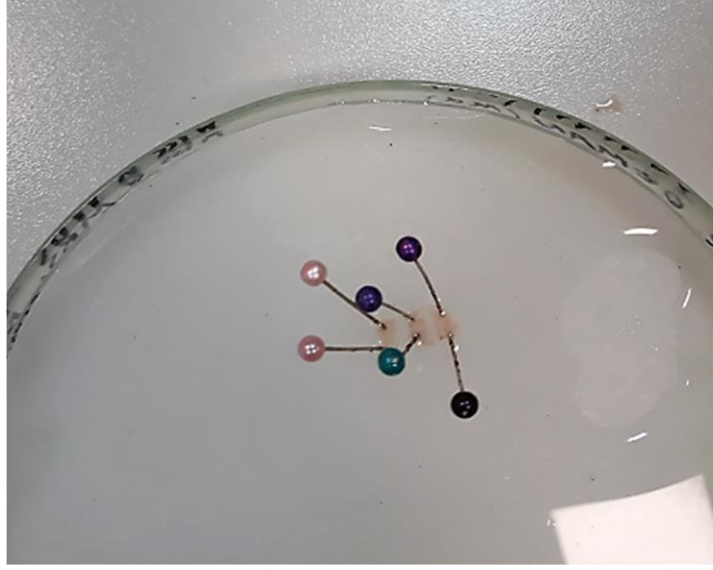
Krebs çözeltisi hazırlanırken distile, de-iyonize su kullanıldı. Hazırlanan krebs solüsyonunun pH'sı ölçülerek gerektiğinde HCl ilave edilerek 7.2'e ayarlandı. Çözelti hazırlarken kalsiyum klorür (CaCl_2) ve magnezyum sülfat (MgSO_4) ayrı ayrı çözülmesi sağlandıktan sonra hazırlanan toplam çözeltiye eklendi. Çözelti, deney boyunca sürekli olarak %95 O_2 ve %5 CO_2 karışımı (sistemde yer alan gaz tüpü aracılığı ile) ile gazlandı ve termostatik kontrollü bir su sirkülatörü aracılığıyla 37°C cam banyonun iki çeperi arasında sıcak su dolandırılarak sabit sıcaklıkta (37°C) tutuldu. Kullanılan Krebs çözeltisinin içeriği ise Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Krebs çözeltisinin içeriği

Krebs çözeltisi	mM/ml
NaCl	118.2
KCl	4.7
MgSO_4	1.2
CaCl_2	2.5
KH_2PO_4	1.2
NaHCO_3	25
Glikoz	11

5.5. Sıçan Mesane Dokusunun İzole Organ Preparatı Olarak Hazırlanması

Bu tez çalışmasında kullanılan mesane şeritlerinin hazırlanabilmesi için *Sprague Dawley* cinsi yetişkin 6-8 aylık, 250-300 g arası erkek sıçan kullanıldı. Laboratuvarda dekapitasyondan sonra erkek sıçanların abdomen bölgeleri hızlı bir operasyonla açıldı. Hayvanın mesanesi mesane boynundan kesilip alınarak Krebs çözeltisi bulunan petri kabına aktarıldı. Mesane gövdesinden ikiye ayrılarak detrusorden yaklaşık olarak 1x0.5x0.5 santimetre boyutlarında toplamda üç eşit şerit hazırlandı. Sıçan mesane dokusunun üç eşit şerit görünümü Resim 3'de gösterilmiştir.



Resim 3. Sıçan mesane dokusunun üç eşit şerit görünümü (KTÜ Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı)

5.6. Deney Prosedürü

5.6.1. *In vivo* Deney Prosedürü

Ağırlığı 250-300 gram arasında değişen yetişkin sıçanlara (6-8 aylık) 60 mg/kg dozunda STZ intraperitoneal olarak uygulandı. Uygulanan STZ üç gün içerisinde beta hücrelerini harabiyete uğratarak hayvanlarda diyabet gelişimine neden olundu. Üç gün sonunda hayvanlar 12 saat öncesinden aç bırakılarak açlık kan şekerlerine bakıldı. Daha sonra açlık kan şekeri 300 mg/dL üzerinde olan hayvanlar diyabetli olarak kabul edildi. Diyabetli sıçanlar kontrol, diyabet, düşük şiddet egzersiz ve yüksek şiddet egzersiz olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Deney grupları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Deney grupları

Gruplar		Denek sayısı (n)	Uygulama
Kontrol		10	-
Diyabet		10	STZ 60 mg/kg i.p
D+Düşük Egzersiz	Şiddet	10	koşu bandında 0.5 km/sa 30 dk/5 gün
D+Yüksek Egzersiz	Şiddet	10	koşu bandında 1 km/sa 60 dk/5 gün

5.6.2. *In vitro* Deney Prosedürü

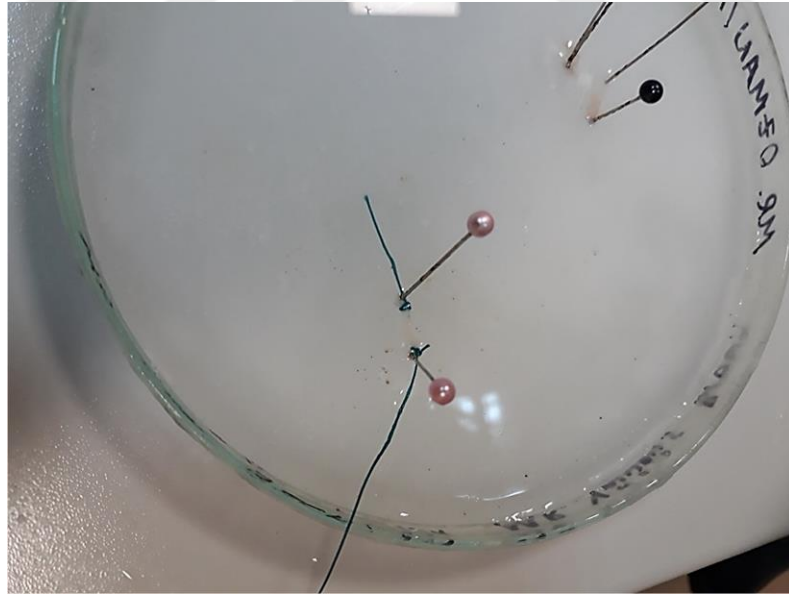
Egzersize tabi tutulacak hayvanlar bir hafta boyunca treadmill koşu bandı sisteminde adaptasyonuna alındı. Treadmill adaptasyonu 1.Gün: Hız= 0.3 km/sa Süre= 10 dk, 2. Gün: Hız= 0.5 km/sa Süre= 20 dk, 3. Gün: Hız= 0.8 km/sa Süre= 30 dk, 4. Gün: Hız= 0.9 km/sa Süre= 40 dk 5. Gün: Hız= 1 km/sa Süre= 60 dk olacak şekilde teste geçilmeden son iki gün hayvanlar dinlenmeye bırakıldı. Egzersiz protokolü düşük ve yüksek şiddetli olmak üzere iki farklı kısımdan oluşturuldu. Egzersiz grubundaki hayvanlara 8 hafta boyunca haftada 5 gün süre ile düşük (0.5 km/sa 30 dk) ve yüksek şiddetli (1 km/sa 60 dk) egzersiz yaptırıldı.

Çalışmada, erkek sıçanlardan izole edilen mesaneden daha önceden belirtilen ölçülerde kesitler çıkarıldı. Sıçandan alınan kesitlerin alt ucu ipek bir iplikle organ banyosunun haznesinin içerisine giren kancaya üst ucu ise aynı tip ip sayesinde izometrik güç çevirgecine bağlanarak organ banyosunda aşırı gerim uygulamadan asıldı. İzole organ banyo sisteminde kullandığımız krebs çözeltisi taze olarak hazırlandı.

Deneye başlamadan önce izometrik güç çevirgecine bir gramlık bir ağırlık asılarak bilgisayarda kayıtlı yazılımda gözlenen değerler belirlenerek, sistem bir gramlık gerimi göstermek üzere kalibre edildi. Daha sonrasında referans olarak kullanılmak için asılan bir gramlık ağırlıklar çıkarılarak izometrik güç çevirgeci ile bağlantılı mikro oynatıcı hareket ettirilerek sisteme bağlanan mesane kesitine bir gramlık bir istirahat gerimi uygulandı. Daha önceden hazırlanan mesane kesitlerini sisteme asarak bu istirahat

gerimine adapte olabilmesi için kesitlere sistemde 30 dakikalık bir istirahat gerimi uygulandı. Gerime adapte olabilmesi için asılan kesitler 30 dakikalık denge döneminin sonunda kesitin asılı olduğu organ banyosuna bu adaptasyon işlemlerinden sonra yazılım programında izlenmekte olan kasılmalar kayıt edilmeye başlandı. Takip eden 10 dakikalık kayıt dönemi kontrol dönemi olarak kabul edildi.

İstirahat gerimine 30 dakikalık bir uyum periyodundan sonra spontan kasılma gösteren mesane kesitlerinden ilave 10 dakikalık kontrol kayıtları alınarak bu periyodun sonunda banyo ortamındaki kesitlerden 1 tanesine potasyum klorür (KCl, 10, 30, 60 mM), diğer bir şerite asetilkolin (karbakol 0.1,1,10 mM) uygulanarak organdaki izometrik kontraksiyonların frekansı, amplitüt ve kasılma gücü (eğri altında kalan alan) üzerine olan etkileri değerlendirildi. Kasılmanın amplitüt değerleri miligram (mg) cinsinden hesaplanarak, frekansları ise kasılma sayısı/5 dakika olarak kayıt alındı. Resim 4’de organ banyosunun haznesine yerleştirilmek için hazırlanmış mesane kesiti Resim 5’de ise organ banyosunun haznesine yerleştirilmiş mesane kesiti görülmektedir. Her bir protokol için 10 mesane şeridi kullanıldı.



Resim 4. Organ banyosunun haznesine yerleştirilmek için hazırlanmış mesane kesiti (KTÜ Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı)

Bu çalışmada uygulanan deney protokolleri aşağıda yer almaktadır:

1. Protokol, (n=10): Adaptasyon (30 dk) + Spontan kasılmalar (10 dk) + KCI (10 mM, 5 dk) + KCI (30 mM, 5 dk) + KCI (60 mM, 5 dk) + (yıkama) uygulaması
2. Protokol, (n=10): Adaptasyon (30 dk) + Spontan kasılmalar (10 dk) + Asetilkolin (0.1 mM, 5 dk) + Asetilkolin (1 mM, 5 dk) + Asetilkolin (10 mM, 5 dk) + (yıkama) uygulaması



Resim 5. Organ banyosunun haznesine yerleştirilmiş mesane kesiti (KTÜ Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı)

5.7. İstatistiksel Analiz

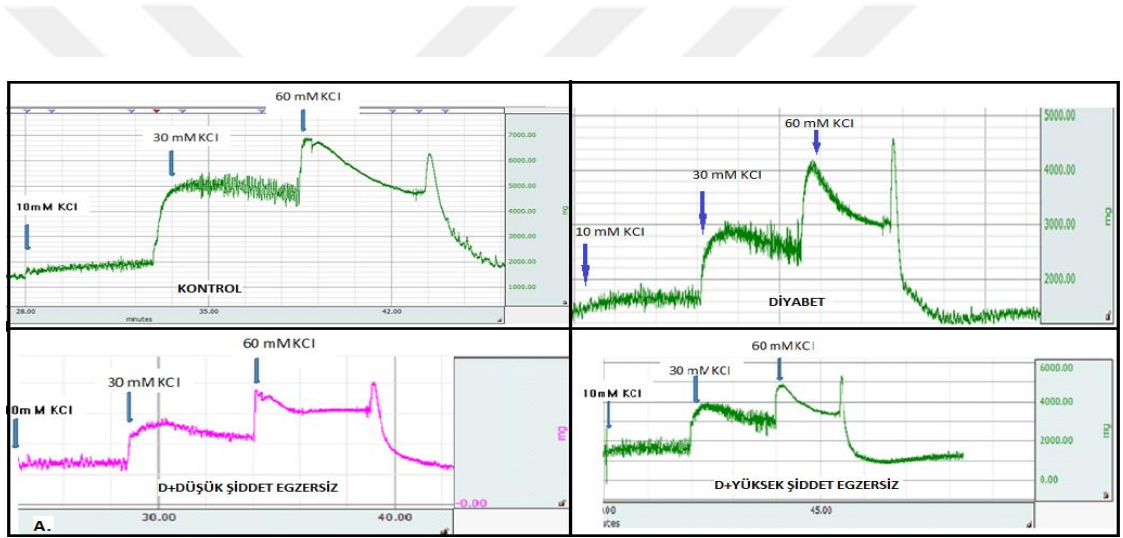
Bütün veriler ortalama±standart hata olarak verildi. İstatiksel değerlendirme ve grafik çizimlerinde Microcal Origin İstatistik programı kullanıldı. Amplitüt ve frekans değerlerinin istatistiksel değerlendirmelerinde ANOVA testi kullanıldı.

6. BULGULAR

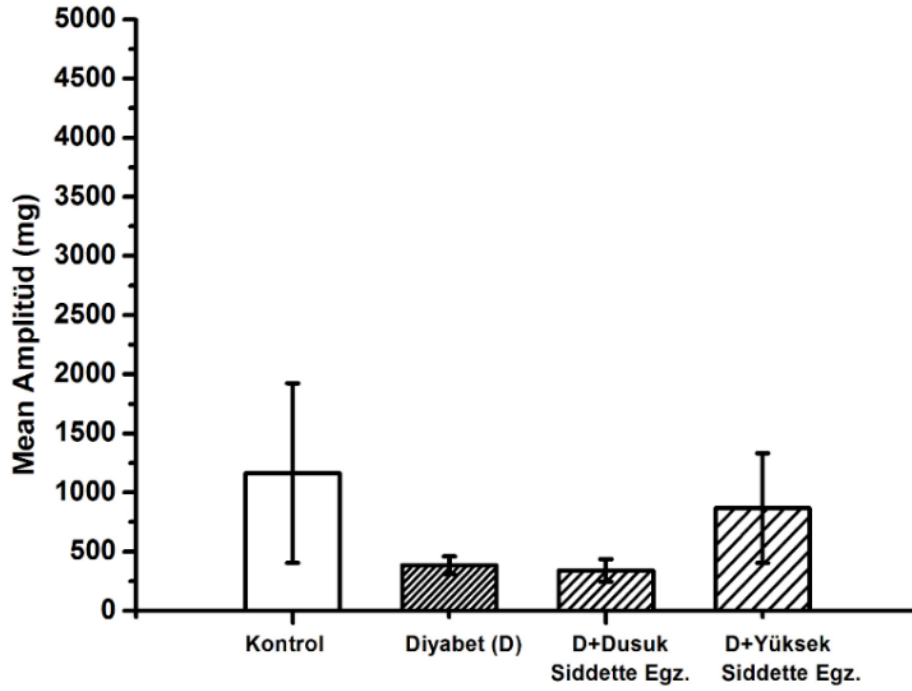
Çalışmamızda kontrol, diyabet, diyabet+düşük şiddet ve diyabet+yüksek şiddet olmak üzere dört grup bulunmaktadır. Her bir gruptan elde edilen bulgular aşağıda ifade edilmektedir.

Tam mesane ağırlıkları tartıldığında mesane ağırlığı kontrol grubunda 159 ± 20 mg, diyabet grubunda 254 ± 45 mg, diyabet+düşük şiddet egzersiz grubunda 180 ± 69 mg, diyabet+yüksek şiddet egzersiz grubunda ise 185 ± 33 mg olarak tespit edildi.

İzole mesane kesitlerinin KCl ile uyarılmaya kasılma cevaplarını gösteren orijinal traseler Şekil 2’de gösterilmiştir.

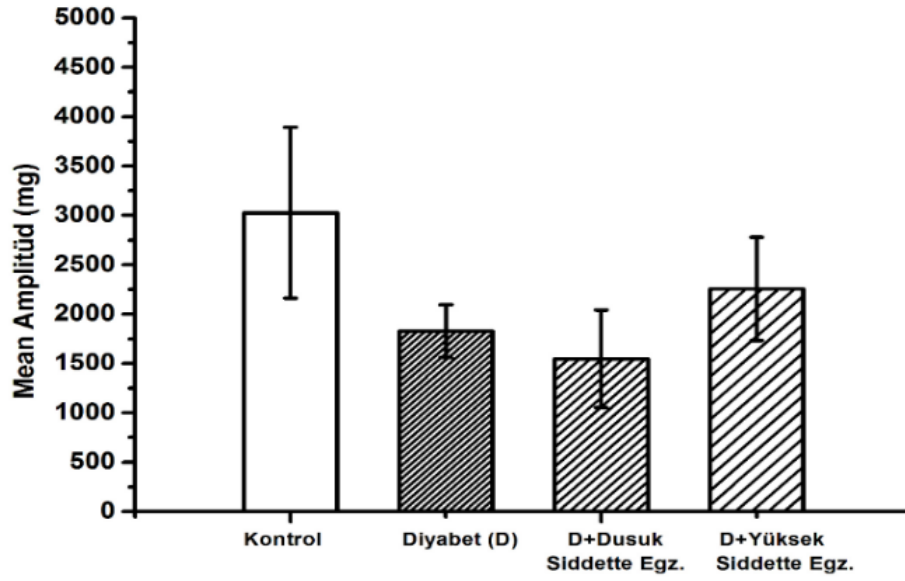


Şekil 2. İzole mesane kesitlerinin KCl ile uyarılmaya kasılma cevaplarını gösteren orijinal traseler



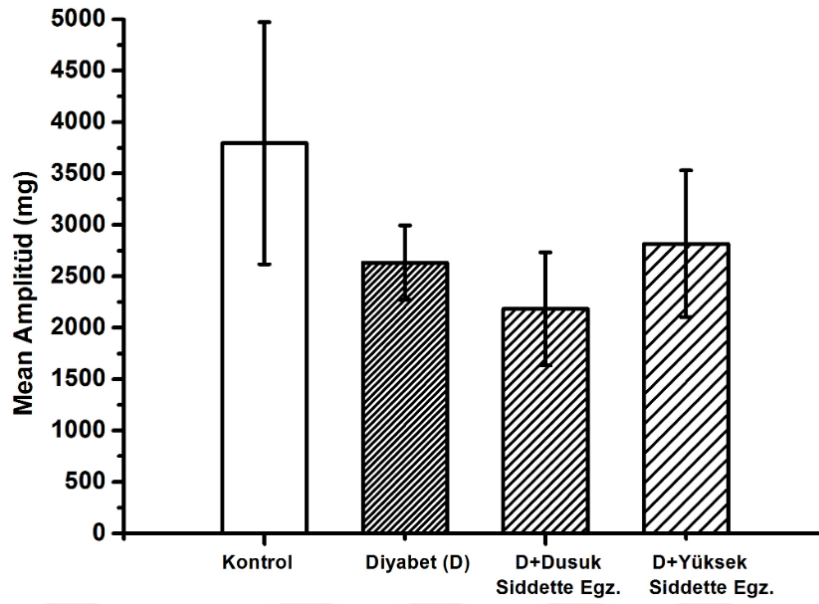
Şekil 3. *In vitro* 10 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün, kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

Mesane kas kesitleri istirahat gerimine adapte edildikten sonra kayıt alınmaya geçildi. İzole mesane kesitlerinin biri, 10 mM KCl ile indüklendi. Kasılma amplitüd değerleri kontrol grubunda 1164 ± 185 mg, diyabet grubunda 384 ± 34 mg, diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 340 ± 23 mg, diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 868 ± 131 mg olarak tespit edildi (Şekil 3). Kontrol grubu amplitüd değeri diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; diyabet+yüksek şiddet egzersiz grubunda bu değer diyabet ve diyabet+düşük şiddet egzersiz gruplarından yüksek seyretmiştir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



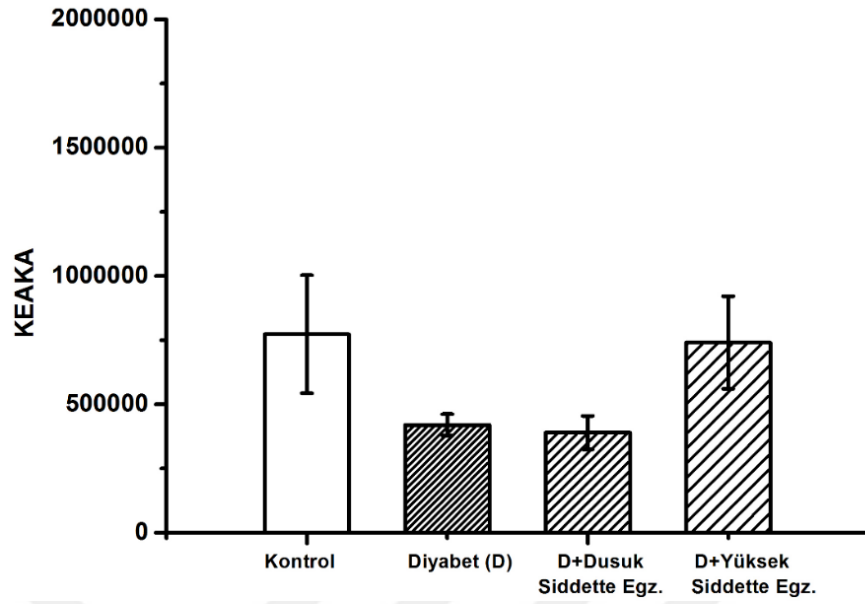
Şekil 4. *In vitro* 30 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

İzole mesane kesitlerinin biri, 30 mM KCl ile indüklendi. Kasılma amplitüd değerleri kontrol grubunda 3027 ± 2121 mg, diyabet grubunda 1827 ± 1224 mg, diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 1548 ± 1209 mg, diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 2255 ± 1481 mg olarak tespit edildi (Şekil 4). Kontrol grubu amplitüd değeri diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; diyabet+yüksek şiddet egzersiz grubunda bu değer diyabet ve diyabet+düşük şiddet egzersiz gruplarından yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



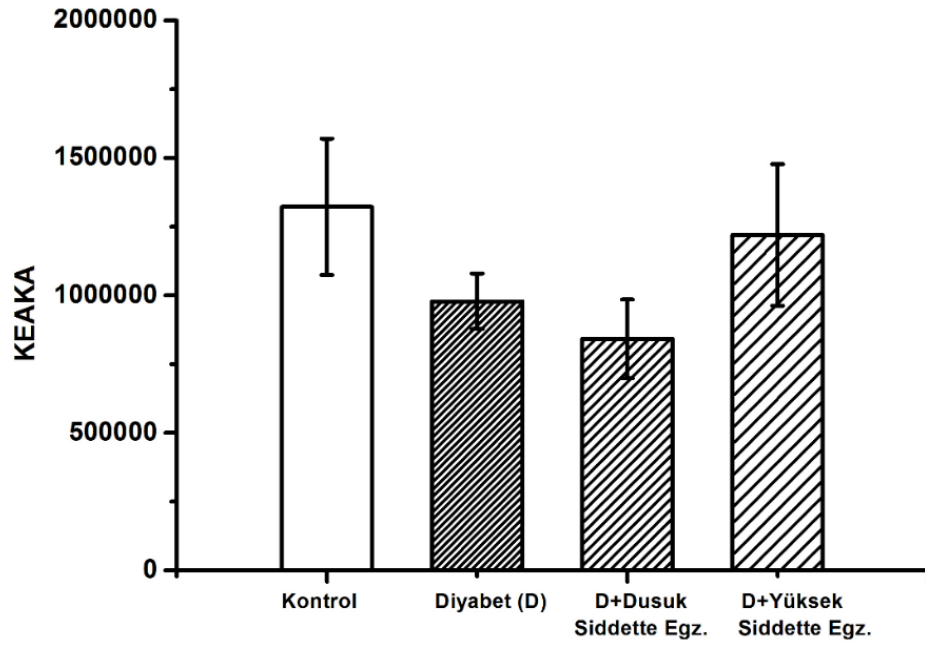
Şekil 5. *In vitro* 60 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

İzole mesane kesitlerinin biri, 60 mM KCl ile indüklendi. Kasılma amplitüd değerleri kontrol grubunda 3795±2882 mg, diyabet grubunda 2614±1700 mg, diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 1866±1347 mg, diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 2816±2019 mg olarak tespit edildi (Şekil 5). Kontrol grubu amplitüd değeri diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; diyabet+yüksek şiddet egzersiz grubunda bu değer diyabet grubuna yakın olduğu tespit edilmiştir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



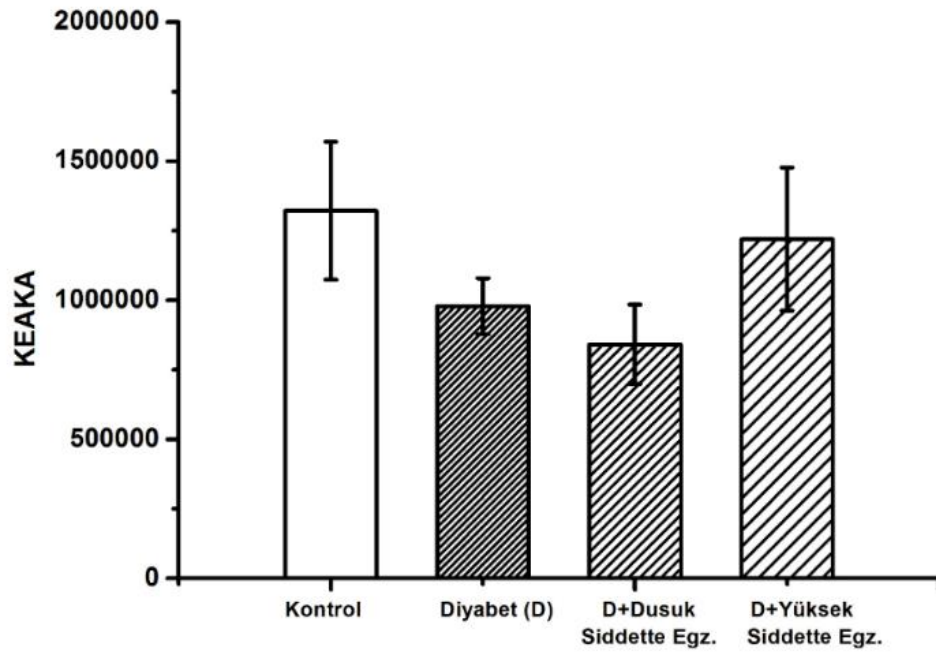
Şekil 6. *In vitro* 10 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

Mesane kas kesitleri istirahat gerimine adapte edildikten sonra kayıt alınmaya geçildi. İzole mesane kesitlerinin biri, 10 mM KCl ile indüklendi. Kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol grubunda 773161 ± 562787 , diyabet grubunda 420177 ± 191762 , diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 389909 ± 160282 , diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 740712 ± 509985 olarak tespit edildi (Şekil 6). Kontrol grubu kasılma eğrisi altında kalan alan değeri diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; diyabet+yüksek şiddet egzersiz grubunda bu değer kontrol grubuna yakın olduğu tespit edilmiştir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



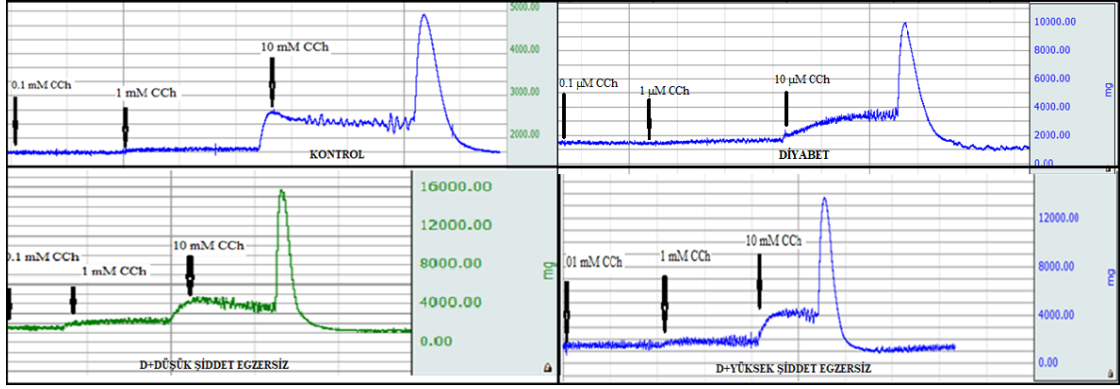
Şekil 7. *In vitro* 30 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

İzole mesane kesitlerinin biri, 30 mM KCl ile indüklendi. Kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol grubunda 1302761 ± 730996 , diyabet grubunda 823019 ± 401784 , diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 768539 ± 476273 , diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 1118899 ± 691753 olarak tespit edildi (Şekil 7). Kontrol grubu kasılma eğrisi altında kalan alan değeri diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; diyabet+yüksek şiddet egzersiz grubunda bu değer kontrol grubuna yakın olduğu tespit edilmiştir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

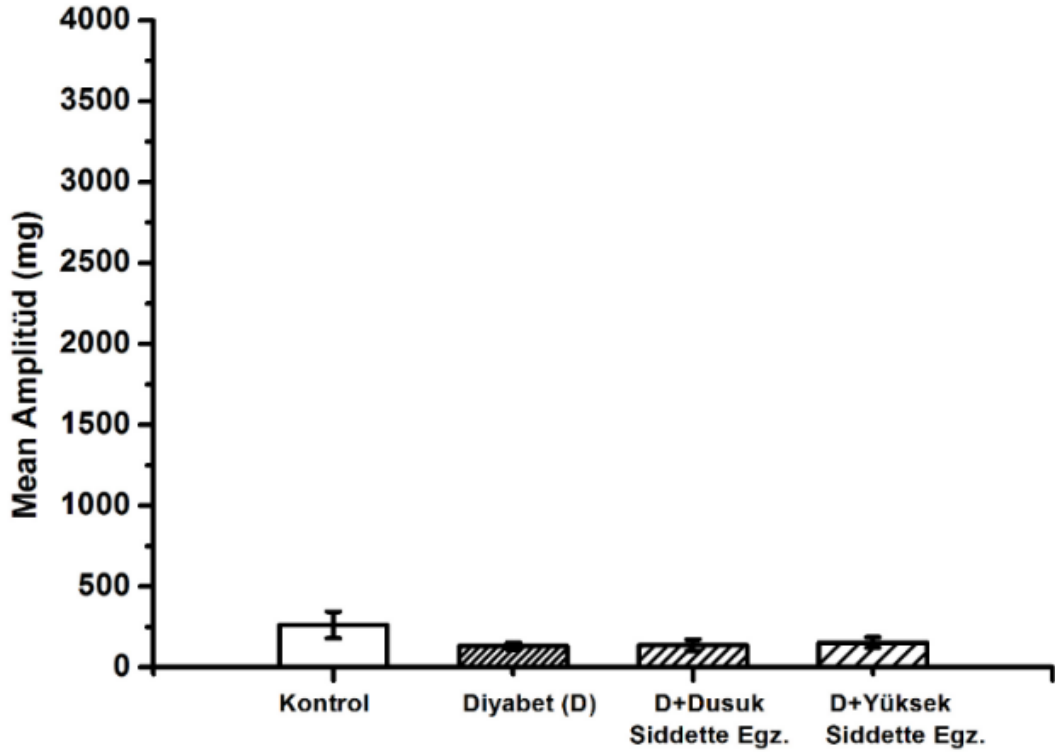


Şekil 8. *In vitro* 60 mM KCl uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

İzole mesane kesitlerinin biri, 60 mM KCl ile indüklendi. Kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol grubunda 1321971 ± 607816 , diyabet grubunda 978250 ± 441980 , diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 841630 ± 349899 , diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 1219637 ± 727766 olarak tespit edildi (Şekil 8). Kontrol grubu kasılma eğrisi altında kalan alan değeri diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; diyabet+yüksek şiddet egzersiz grubunda bu değer kontrol grubuna yakın olduğu tespit edilmiştir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca izole mesane kesitlerinin CCh ile uyarılmaya kasılma cevaplarını gösteren orijinal traseler Şekil 9’da verilmiştir.



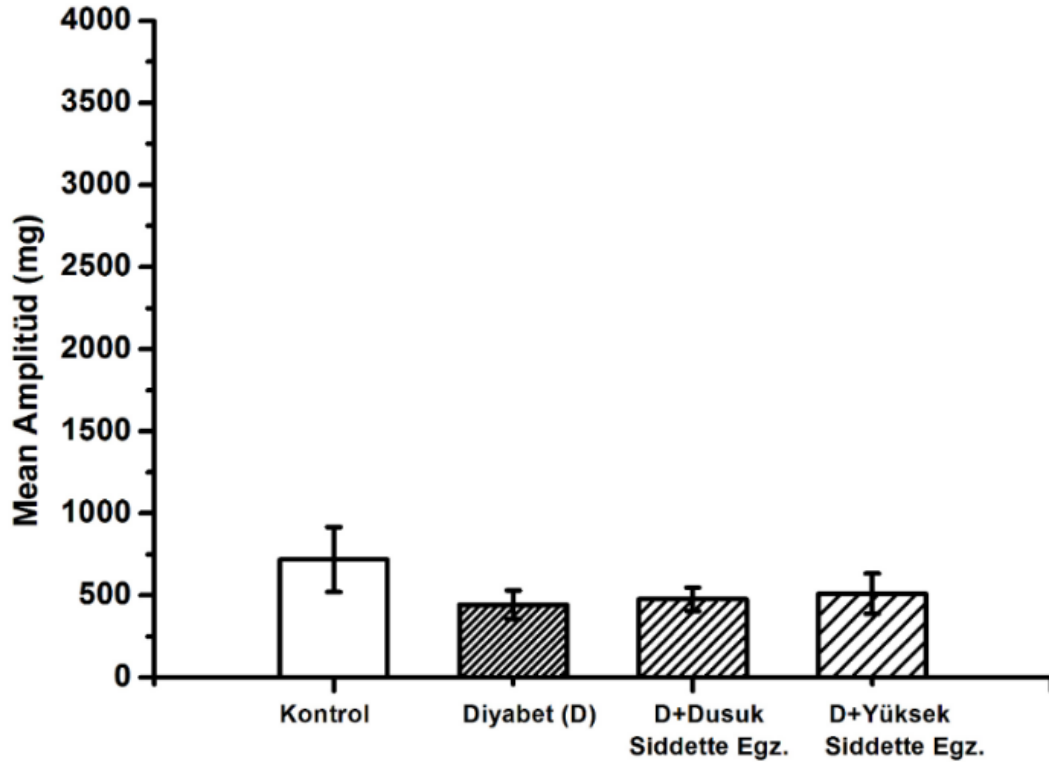
Şekil 9. İzole mesane kesitlerinin CCh ile uyarılmaya kasılma cevaplarını gösteren orijinal traseler



Şekil 10. *In vitro* 0.1 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

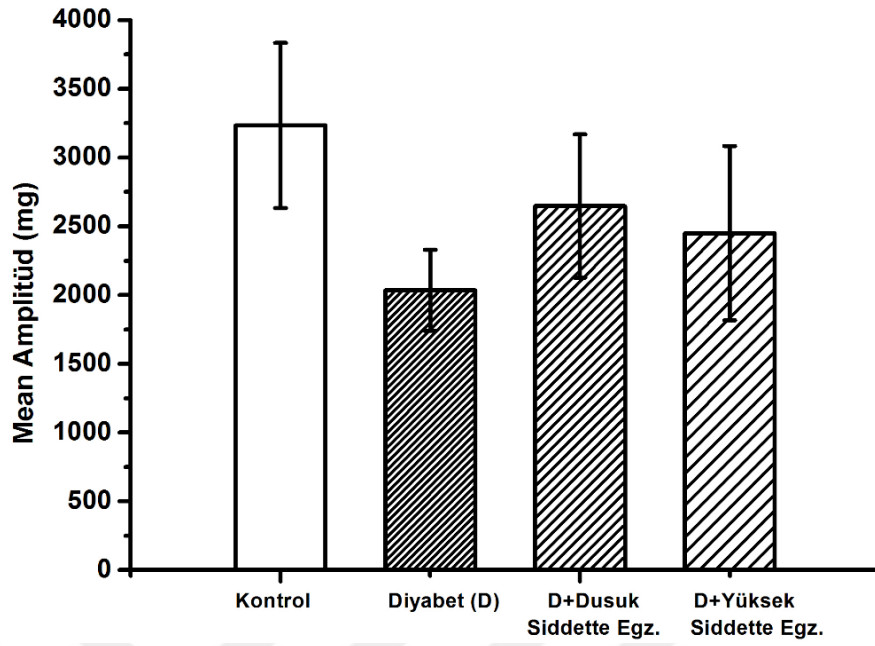
Mesane kas kesitleri istirahat gerimine adapte edildikten sonra kayıt alınmaya geçildi. İzole mesane kesitlerinin diğeri ise, 0.1 mM CCh ile indüklendi. Kasılma amplitüd değerleri kontrol grubunda 261 ± 201 mg, diyabet grubunda 130 ± 100 mg, diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 135 ± 86 mg, diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 153 ± 92 mg olarak tespit edildi (Şekil 10). Kontrol grubu amplitüd değeri

diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; diyabet ve egzersiz grupları değerleri birbirine yakın tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



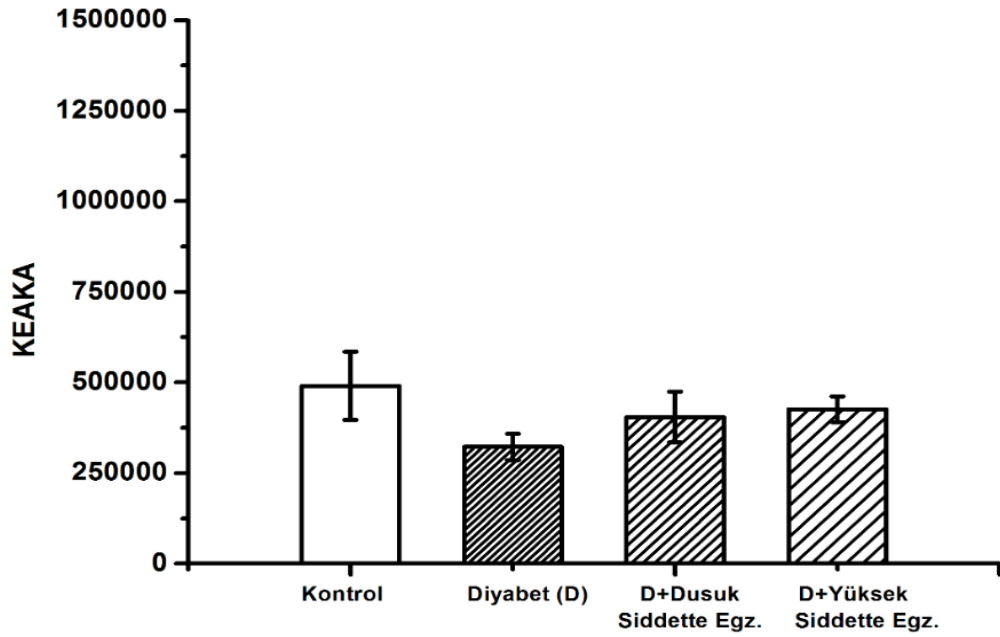
Şekil 11. *In vitro* 1 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

İzole mesane kesitlerinin diğeri ise, 1 mM CCh ile indüklendi. Kasılma amplitüd değerleri kontrol grubunda 717±485 mg, diyabet grubunda 440±404 mg, diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 475±173 mg, diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 509±348 mg olarak tespit edildi (Şekil 11). Kontrol grubu amplitüd değeri diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; diyabet ve egzersiz grupları değerleri birbirine yakın tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



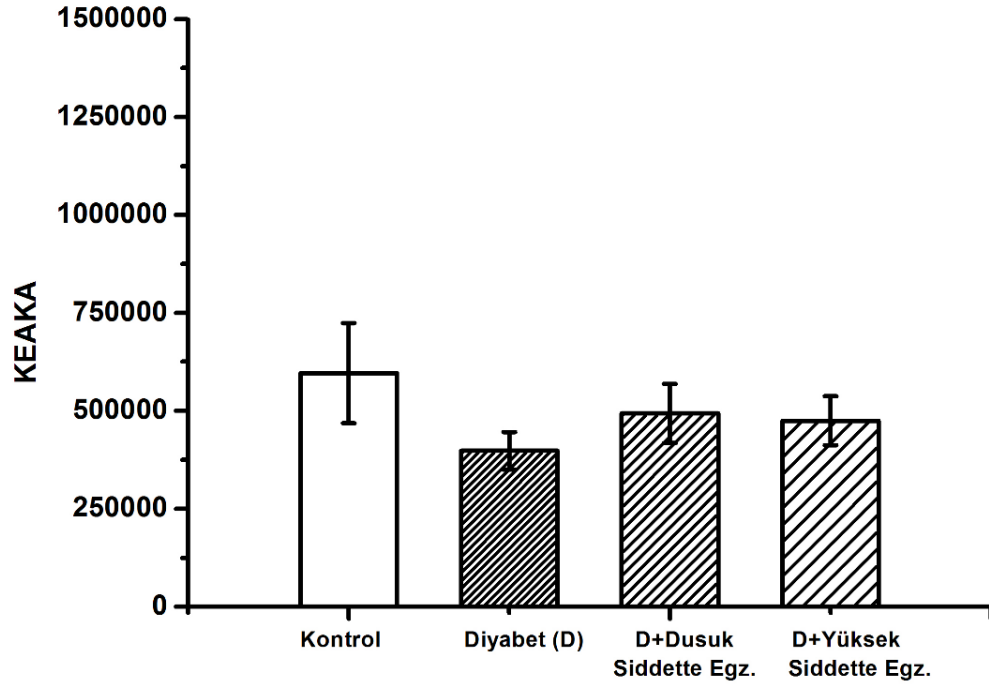
Şekil 12. *In vitro* 10 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılma amplitüdünün kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

İzole mesane kesitlerinin diğeri ise, 10 mM CCh ile indüklendi. Kasılma amplitüd değerleri kontrol grubunda 3234 ± 1471 mg, diyabet grubunda 2096 ± 1357 mg, diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 2663 ± 1275 mg, diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 2449 ± 1792 mg olarak tespit edildi (Şekil 12). Kontrol grubu amplitüd değeri diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; diyabet+düşük şiddet egzersiz, diyabet ve diyabet+yüksel şiddet egzersize göre değeri yüksek tespit edildi. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



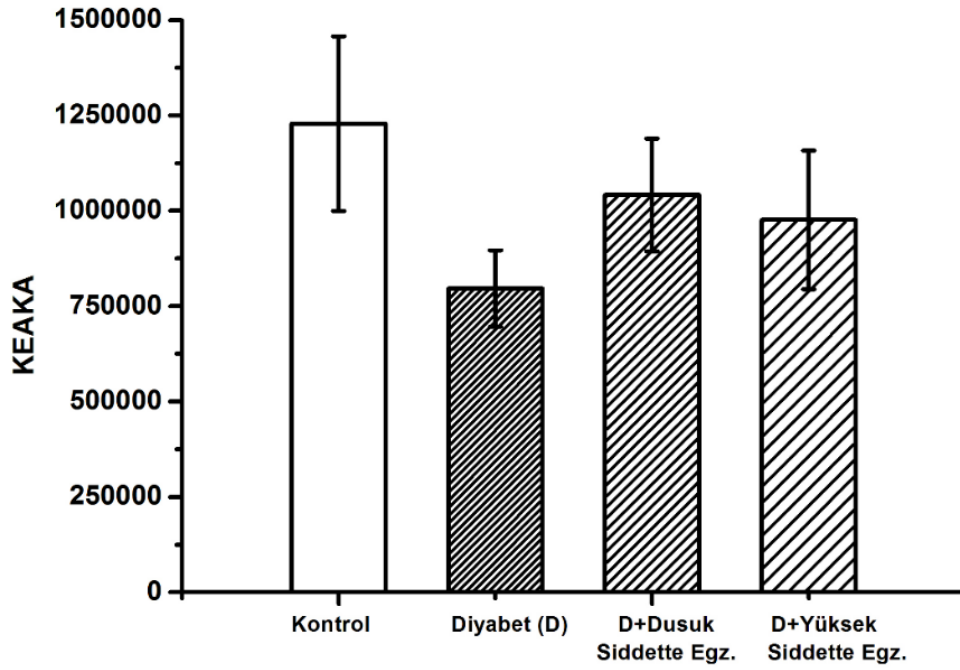
Şekil 13. *In vitro* 0.1 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

Mesane kas kesitleri istirahat gerimine adapte edildikten sonra kayıt alınmaya geçildi. İzole mesane kesitlerinin biri, 0.1 mM CCh ile indüklendi. Kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol grubunda 491074 ± 230110 , diyabet grubunda 322427 ± 166055 , diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 404647 ± 171510 , diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 426433 ± 100311 olarak tespit edildi (Şekil 13). Kontrol grubunun kasılma eğrisi altında kalan alan değeri diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; egzersiz gruplarının değerleri birbirine yakın ve sadece diyabet olan gruptan yüksek tespit edildi. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 14. *In vitro* 1 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

İzole mesane kesitlerinin biri, 1 mM CCh ile indüklendi. Kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol grubunda 596449 ± 312933 , diyabet grubunda 398102 ± 220330 , diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 493733 ± 184599 , diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 476891 ± 176076 olarak tespit edildi (Şekil 14). Kontrol grubunun kasılma eğrisi altında kalan alan değeri diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; egzersiz gruplarının değerleri birbirine yakın ve sadece diyabet olan gruptan yüksek tespit edildi. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 15. *In vitro* 10 mM carbachol (CCh) uygulamasının indüklediği mesane kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol, diyabet ve diyabet+düşük şiddetli ve diyabet+yüksek şiddetli egzersiz uygulanmış sıçanlardaki etkileri

İzole mesane kesitlerinin biri, 10 mM CCh ile indüklendi. Kasılmasının, kasılma eğrisi altında kalan alan (KEAKA) kontrol grubunda 1228698 ± 560985 , diyabet grubunda 796308 ± 448027 , diyabet+düşük şiddetli egzersiz grubunda 1041957 ± 361539 , diyabet+yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 976336 ± 513765 olarak tespit edildi (Şekil 15). Kontrol grubunun kasılma eğrisi altında kalan alan değeri diyabet ve egzersiz gruplarına göre yüksek iken; diyabet+düşük şiddet egzersiz grubu değeri, diyabet ve diyabet+yüksek şiddet egzersiz gruplarından yüksek tespit edildi. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diyabetin etkisi her geçen yıl artmakta olup 2013 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (10). Ayrıca, DM insidansı dünya çapında artmıştır ve Kuzey Amerika'da salgın oranlarına ulaşmıştır. 2015 itibariyle 3.4 milyon (% 9.3) Kanadalı (11), ve 30.3 milyon Amerikalı (%9.4) diyabet tanısı olduğu tahmin edilmektedir (12). Orta ve düşük gelirli ülkelerde diyabet prevalansı daha hızlı artmakta olup 2015 yılında, yaklaşık 1,6 milyon ölüm doğrudan diyabet kaynaklıdır (10). Bu kronik hastalığın yüksek oranları, Amerika Birleşik Devletleri'nde 245 milyar ABD Doları tutarındaki tahmini yıllık maliyetlerle sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır (13). Diyabetin dünyadaki etkisinin bu denli büyük rakamlara ulaşması bizleri bu alanda daha fazla çalışma yapmaya itmektedir.

Diyabetin yol açtığı komplikasyonlar arasında diyabetik mesane disfonksiyonu da yer almaktadır ve bu problemi ortadan kaldırmak için kullanılan yöntemler kısıtlı etkinlikte ve yüksek maliyetlidir. Diyabetik mesane disfonksiyonu (DMD) diyabetik hastalarda diyabetik nöropati, nefropati gibi komplikasyonlardan daha sık görülmektedir (1).

DMD, azalmış hassasiyet, artmış kapasite ve boşalma güçlüğü triadı olarak tanımlanmaktadır (1, 2). Kaplan ve arkadaşlarının 182 diyabetik hastada yaptığı ürodinamik çalışmada; hastaların 100'ünde (%55) detrusor hiperrefleksi, 42'sinde (%23) detrusor kontraktıl disfonksiyonu, 20'sinde (%11) belirsiz bulgular, 19'da (%10) detrusor arefleksi ve 1'inde (%1) normal bulgu görülmüştür (3). Ayrıca Parsons ve arkadaşları artmış açlık kan glukoz düzeyleri diyabetin mesane disfonksiyonu gelişimine neden olduğunu bildirmiştir (4). Egzersizin, kan damarlarının yapısını onarmada katkıda bulunarak bu artmış kan glukoz seviyesini düşürdüğü bilinmektedir. Chatzigeorgiou ve arkadaşları da yapmış olduğu çalışmalarla bunu destekleyen tespitlerde bulunmuşlardır (120).

Mesane disfonksiyonu diabetes mellitusun iyi bilinen komplikasyonlarından biridir. Diyabetik sistopati, uzun süredir diyabet olan ve kan glukozu kontrol altında olmayan orta ve ileri yaşlı hastalarda daha sık gelişir (122).

Diyabetik mesane disfonksiyonu klinik olarak ya artmış mesane kası kasılması ya da bozulmuş mesane kasılması şeklinde olabilen farklı şekillerde ortaya çıkar. Diyabetlilerde gelişme oranı %25-87 arasında yani hastaların %50'sinden fazlasında ortaya çıkar (123, 124). Patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Nörolojik faktörler (nöropati), idrar kesesi afferent sinirlerinde hasara bağlı kasılma ve yaşlılığa bağlı değişikliklere bunların eklenmesi sorumlu tutulan mekanizmalar arasındadır (125).

Mesanenin işeme esnasında kasılması, kolinerjik, adrenerjik, nitreerjik ve peptiderjik sistemler arasında karmaşık bir etkileşim sonucu gerçekleşir ve bu mekanizma tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu süreçte rol alan kolinerjik mekanizma, parasempatik sinirlerden asetilkolin (ACh) salıverilmesi ve mesaneyi kaplayan epitel tabakadaki (İng: urothelium) non-nöronal hücrelerden ACh salıverilmesini kapsar (126, 127).

Bu tez çalışmasında egzersizin diyabete bağlı mesane kasılma aksamasına etkisi genel bağlamda, etki var/yok, düzeyinde incelenmiştir, ancak mekanizma irdelemesi yapılmamıştır. Ancak elde edilen bulguların literatür ışığında yorumlanması mümkündür. Diyabetik sıçanlardan izole edilen kasların baskılanmış kasılma gösterdiğini bildiren araştırmalar vardır. Bu araştırmalar idrar kesesinde ilgili hücrelerden ACh salıverilmesinin azaldığı ve bu yüzden zayıflamış kasılma gösterdiği bildirilmiştir (128). Bu bilgiler bu çalışmada elde edilen zayıflamış kasılmanın altında yatan mekanizmayı açıklayabilir ancak bu tez çalışmasında bu mekanizma irdelenmemiştir. Bu tez çalışmasının bulguları diyabetik sıçanlardan izole edilen mesane kasının zayıflamış kasılma cevaplarını rapor eden araştırmalarla uyumludur (129, 130).

ACh'in mesane düz kas kasılması üzerine etkisi bu kaslarda bulunan M₃ reseptörleri üzerinden direk ve indirek olarak M₂ reseptörü üzerinden kasılmaya yol açmaktır. Ayrıca, pre-sinaptik kavşakta M₁ üzerinden artırma ve M₄ üzerinden azaltma şeklinde hem ACh hem de noradrenalin salıverilmesini etkiler. Özetle, kolinerjik sistemin mesane üzerindeki etkisi kompleks bir meknizmayı kapsamaktadır. Kolinerjik agonistlerin kasılmaya yol açıcı etkisinden yararlanmak üzere bu agoistler hipo-aktif mesane; mesane kasılmasını baskılayan kolinerjik antagonsitler ise hiperaktif mesane tedavisinde en temel ilaçlar olarak klinikte kullanılmaktadır.

Bu tez çalışmasında izole edilen mesane düz kasları kolinerjik agonist olarak karbakole kasılma ile cevap verdi. Mesane kesitlerinin kolinerjik agoniste cevapları literatürle bu düz kas kasılmasının farmakolojisi ile uyumludur (126, 131, 132).

Bu tez çalışmasında kolinerjik agonsit olarak karbakol kullanılmıştır. Endojen doğal bir bileşik değildir ancak; etkisi aynı reseptörler üzerinden gerçekleşir ve asetilkoline benzer. Dahası asetilkolinesterazlar tarafından yıkımlanmaz yani dayanıklıdır ve bu yüzden bu tez çalışmasında bu agosit tercih edilmiştir (133).

Bu çalışmada STZ ile indükleyerek diyabet tetiklenen sıçanlardan, yüksek şiddetli egzersiz ve düşük şiddetli egzersiz olmak üzere iki grup daha oluşturuldu. Yüksek şiddetli egzersiz grubu 60 dakika 1km/saat ve düşük şiddetli egzersiz grubu 30 dakika boyunca 0.5 km/saat olacak şekilde 2 ay süreyle egzersize tabi tutulmuştur. Bizim uyguladığımız bu prosedür literatürle paralellik göstermektedir (118, 119). STZ ile indüklenen sıçanların mesane düz kas kasılmasında anlamlı azalma görülmüştür. Changolkar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da diyabetin detrusor düz kas kasılmasında bir azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (41).

Bu deneysel çalışmanın bulguları, izole sıçan mesane şeritlerinde CCh (0.1, 1, 10 mM) ile kolinerjik uyarıya kasılmanın kontrol grubuna nazaran diyabet grubunda azalma göstermesi literatüre uyumlu olarak ortaya koyulmuştur (41).

Çalışmamızda, diyabet+egzersiz gruplarındaki kasılma cevapları sadece diyabet olan gruba nazaran daha güçlü olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, İtalyan Diyabet ve Egzersiz Çalışması'nın verileri, hareketsiz bireyler gibi düşük şiddetli egzersiz yapan T2DM bireylerde, orta ila yüksek yoğunluklu egzersiz ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (81). Diyabet+egzersiz gruplarından izole edilen kesitlere göre kontrol değerlerine yakın bir kasılma cevabı elde edilmiştir. Bu da Hansen ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik taşımaktadır (80).

Egzersizın sağlığa faydaları iyi bilinmekte ve egzersiz artık ilaç olarak kabul edilmektedir (134).

Bu deneysel araştırmada mesane kasılmaları ilave olarak KCl ile hücre depolarizasyonu mekanizması ile de incelendi. KCl hücrede nonspesifik depolarizasyon yaparak hücre içi serbest kalsiyum artışı yoluyla kasılma yapmaktadır (135). Kolinerjik

uyarılara cevapta olduğu gibi KCI ile membran depolarizasyon cevapları diyabetiklerde baskılanmış olarak gerçekleşti.

Bu deneysel çalışmanın bulgularını direk olarak kliniğe yonelik yorumda kullanmak zordur. Ancak aralarında diyabete bağlı mesane kontraktıl disfonksiyonunu da yer aldığı kasılma zayıflığı ile seyreden mesane bozukluklarında henüz ideal bir tedavi yoktur (136).

Diyabetiklerde egzersizin ispat edilmiş kan glukozunu regüle etmekten (70, 137, 138), kardiyovasküler riski düşürmeye (139, 140) kadar çok çeşitli etkilerine direk veya indirek mekanizmalarla kasılmanın baskılanmasını onleyici etkisini de eklemek mümkündür. Bu yaşam stili değişikliği modalitesinin diyabet dışındaki mesane kasılma zayıflıklarının tedavisinde anılan kk hücre tedavisi, farmakolojik tedavi ve rejeneratif yaklaşıma (136) ek olma potansiyeli vardır. Egzersizin idrar kesesi boşalması üzerine etkisini direk inceleyen araştırma yoktur ancak pelvik kas egzersizinin bu amaçla faydalı olduğu konusunda klinik kanıtlar da mevcuttur (141).

Tam mesane ağrılıkları tartıldığında mesanenin hipertrofiye olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Diyabet grubunda anlamlı düzeyde artan mesane ağrılığı düşük şiddet egzersiz ile kısmen düşürüldü ancak kontrol değerlerine gerilemedi. Yüksek şiddet egzersizin ise düşük şiddet egzersize göre daha yüksek mesane ağrılığı verileri olduğu tespit edildi. Bu veriler kasılma verileri ile de uyumludur. Zira güncel derlemede de özetlendiği gibi deney hayvanlarında diyabet tetiklenmesi mesane hipertrofisine yol açmaktadır. Her 2 cinsiyet için de geçerli olan bu etki mesane ağrılığında diyabetli grupta kontrole oranla yaklaşık %188±59'lık ağrılık artışı şeklinde rapor edilmiştir (142, 143).

Bu araştırmada mesane ağrılığında %161 civarında bir yükselme tespit edilmiştir. Bu değer diyabet+düşük şiddet egzersiz grubunda yaklaşık %113; diyabet+yüksek şiddet egzersiz grubunda ise %116 civarında tespit edildi. Yani egzersiz diyabete bağlı mesane hipertrofisine karşı da anlamlı onleyici etki sağladı. Ancak, bu tez çalışmasında mesane hipertrofisi sadece ağrılık olarak tespit edilmiş olup; histo(pato)lojik bir değerlendirme yapılmamıştır. Bu durum da tez çalışmasının kısıtlılıklarındandır.

Bu araştırma bulguları diyabetlilerde mesane kası zayıflaması üzerine egzersizin olumlu etkilerini ortaya koyan özgün bir çalışmadır. Bu etkinin mekanizmasına yonelik ve farklı şiddetteki egzersizin etkilerini irdeleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Daneshgari F, Liu G, Birdier L, Hanna-Mitchell AT, Chacko S (2009). Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol* 182: 18-26.
2. Daneshgari F and Moore C (2006). Diabetic uropathy. *Semin Nephrol* 26: 182-85.
3. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG (1995). Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol* 153: 342-4.
4. Parsons JK, Carter HB, Partin AW (2006). Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 25-62.
5. Esteghamati A, Rashidi A, Nikfallah A, Yousefizadeh A (2007). The association between urodynamic findings and microvascular complications in patients with long-term type 2 diabetes but without voiding symptoms. *Diabetes Res Clin Pract* 78: 42-50.
6. Qiu X, Sun C, Yu W, Lin H, Sun Z, Chen Y, Wang R, Dai Y (2012). Combined strategy of mesenchymal stem cell injection with vascular endothelial growth factor gene therapy for the treatment of diabetes-associated erectile dysfunction. *J Androl* 33: 37-44.
7. Lawrence RD (1926). The effects of exercise on insulin action in diabetes. *Br Med J* 7: 648-52.
8. Tancrede G, Rousseau S, Nadeau A (1982). Beneficial effects of physical training in rats with a mild streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Diabetes* 31: 406-9.
9. Goodyear LJ, Kahn BB (1998). Exercise, glucose transport and insulin sensitivity. *Annu Rev Med* 49: 235-61.
10. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA (2014). General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol* 126: 211-22.
11. American Diabetes Association (2009). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 32: 62-7.
12. Canadian Diabetes Association (2015). Report on diabetes: Driving change. *Lancet* 386: 2232-34.
13. American Diabetes Association (2017). Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 40(1): 11-24.
14. Zimmet PZ, Alberti KG (2016). Epidemiology of diabetes-status of a pandemic and issues around metabolic surgery. *Diabetes Care* 39: 878-83.

15. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375: 2215-22.
16. Sperling MA, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (2000). Diabetes mellitus in children. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1767-87.
17. Alemzadeh R, Wyatt DT, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (2004). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Elsevier Saunders, Pennsylvania, 1947-72.
18. Mbongue J, Nicholas D, Firek A, Langridge W (2014). The role of dendritic cells in tissue-specific autoimmunity. *J Immunol Res* 85: 43.
19. Phillips JE, Couper JJ, Penno MA, Harrison LC, ENDIA Study Group (2016). Type 1 diabetes: a disease of developmental origins. *Pediatr Diabetes* 18(6): 417-21.
20. Petzold A, Solimena M, Knoch KP (2015). Mechanisms of Beta Cell Dysfunction Associated With Viral Infection. *Curr Diab Rep* 15: 73.
21. Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B, Rabi DM (2016). Environmental risk factors and type 1 diabetes: past, present, and future. *Can J Diabetes* 40: 586-93.
22. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJJ (2017). Type 2 diabetes. *Lancet* 389(100085): 2239-51.
23. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD (2008). Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 31: 61-78.
24. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, Pesudovs K (2013). Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 1(6): 339-49.
25. Saltiel AR, Kahn CR (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414: 799-806.
26. Fry CH, Ikeda, Y, Harvey R, Wu C, Sui GP (2004). Control of bladder function by peripheral nerves: avenues for novel drug targets. *Urology* 63: 24-31.

27. De Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N (2015). Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol* 5: 327-96.
28. Ferguson DR, Kennedy I, Burton TJ (1997). ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes: a possible sensory mechanism? *J Physiol* 505: 503-11.
29. Michel MC, Barendrecht MM (2008). Physiological and pathological regulation of the autonomic control of urinary bladder contractility. *Pharmacol Ther* 117: 297-312.
30. Birder LA, de Groat WC (2007). Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 4: 46-54.
31. Sjuve R, Arner A, Li Z, Mies B, Paulin D, Schmittner M, Small J (1998). Mechanical alterations in smooth muscle from mice lacking desmin. *J Muscle Res Cell Motil* 19: 415-29.
32. Damaser MS, Kim KB, Longhurst PA, Wein AJ, Levin RM (1997). Calcium regulation of urinary bladder function. *J Urol* 157: 732-8.
33. DeSouza KR, Saha M, Carpenter AR, Scott M, McHugh KM (2013). Analysis of the Sonic Hedgehog signaling pathway in normal and abnormal bladder development. *PLoS One* 8(1): 53675.
34. Aoki Y, Brown HW, Brubaker L, Cornu JN, Daly JO, Cartwright R (2017). Urinary incontinence in women. *Nat Rev Dis Primers* 3: 17042.
35. Dursun N (2002). *Veteriner Anatomi II*. 8. Baskı. Medisan Yayınevi, Konya; 327-66.
36. Peterson CM, Goss RJ, Atryzek V (1974). Hypertrophy of the rat urinary bladder following reduction of its functional volume. *J Exp Zool* 187: 121-6.
37. Simmering JE, Tang F, Cavanaugh JE, Polgreen LA, Polgreen PM. The Increase in Hospitalizations for Urinary Tract Infections and the Associated Costs in the United States, 1998-2011. *Open Forum Infect Dis* 4(1): 281.
38. Yuan Z, Tang Z, He C, Tang W (2015). Diabetic cystopathy: A review. *J Diabetes* 7(4): 442-7.
39. Frimodt-Moller C (1980). Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 92: 318-21.

40. Hanna-Mitchell AT, Ruiz GW, Daneshgari F, Liu G, Apodaca G, Birder LA (2013). Impact of diabetes mellitus on bladder uroepithelial cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304(2): 84-93.
41. Changolkar AK, Hypolite JA, Disanto M, Oates PJ, Wein AJ, Chacko S (2005). Diabetes induced decrease in detrusor smooth muscle force is associated with oxidative stress and overactivity of aldose reductase. *J Urol* 173: 309-13.
42. Daneshgari F, Liu G, Imrey PB (2006). Time dependent changes in diabetic cystopathy in rats include compensated and decompensated bladder function. *J Urol* 176: 380-6.
43. Sasaki K, Chancellor MB, Phelan MW, Yokoyama T, Fraser MO, Seki S, Kubo K, Kumon H, Groat WC, Yoshimura N (2002). Diabetic cystopathy correlates with a long-term decrease in nerve growth factor levels in the bladder and lumbosacral dorsal root Ganglia. *J Urol* 168: 1259-64.
44. Brown JS, Seeley DG, Fong J, Black DM, Ensrud KE, Grady D (1996). Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Obstet Gynecol* 87: 715-21.
45. Andersson KE (1993). Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 45: 253-308.
46. De Groat WC, Yoshimura N (2001). Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41: 691-721.
47. Andersson KE, Arner A (2004). Detrusor smooth muscle physiology and pathophysiology of con contraction and relaxation. *Physiol Rev* 84: 935-86.
48. Yavuz U, Özkürkçügil C (2012). Diabetes mellitus ve alt üriner sistem semptomları arasındaki ilişki. *Kadın ve İşlevsel Üroloji Bülteni* 2(3): 13-6.
49. Tai H, Chung S, Ho C (2010). Metabolic syndrome components worsen lower urinary tract symptoms in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1143-50.
50. American Diabetes Association (1998). Screening for type II Diabetes. *Diabetes Care* 21: 520-2.
51. Yoshimura N, Chancellor MB, Andersson KE, Christ GJ (2005). Recent advances in understanding the biology of diabetes-associated bladder complications and novel therapy. *BJU Int* 95: 733-8.

52. Malmgren A, Andersson PO, Uvelius B (1989). Bladder function in rats with short- and long-term diabetes; effects of age and muscarinic blockade. *J Urol* 142: 1608-14.
53. Wang CC, Nagatomi J, Toosi KK (2009). Diabetes-induced alternations in biomechanical properties of urinary bladder wall in rats. *Urology* 73: 911-5.
54. Longhurst PA, Belis JA (1986). Abnormalities of rat bladder contractility in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Pharmacol Exp Ther* 238: 773-7.
55. Luheshi GN, Zar MA (1991). The effect of streptozotocin-induced diabetes on cholinergic motor transmission in the rat urinary bladder. *Br J Pharmacol* 103: 1657-62.
56. Waring JV, Wendt IR (2000). Effects of streptozotocin-induced diabetes mellitus on intracellular calcium and contraction of longitudinal smooth muscle from rat urinary bladder. *J Urol* 163: 323-30.
57. Hanna-Mitchell AT, Ruiz GW, Daneshgari F, Liu G, Apodaca G, Birder LA (2013). Impact of diabetes mellitus on bladder uroepithelial cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304(2): 84-93.
58. Tong YC1, Cheng JT, Wan WC (2002). Effects of Ba-Wei-Die-Huang-Wan on the cholinergic function and protein expression of M2 muscarinic receptor of the urinary bladder in diabetic rats. *Neurosci Lett* 330: 21-4.
59. Kim JH, Lee HJ, Song YS (2014). Treatment of bladder dysfunction using stem cell or tissue engineering technique. *J Urol* 55: 228-38.
60. Wang R, Lefevre R, Hacker MR, Golen TH (2015). Diabetes, glycemic control, and urinary incontinence in women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 21: 293-7.
61. Bansal R, Agarwal M, Modi M, Mandal A Singh S (2011). Urodynamic profile of diabetic patients with lower urinary tract symptoms: Association of diabetic cystopathy with autonomic and peripheral neuropathy. *Urology* 77: 699-705.
62. Arrellano-Valdez F, Urrutia-Orsorio M, Arroyo C, Soto-Vega E (2014). A comprehensive review of urologic complications in patients with diabetes. *Springerplus* 3: 549.
63. Jenkins DW, Jenks A (2017). Exercise and Diabetes: a narrative review. *J Foot Ankle Surg* 56(5): 968-74.
64. American Diabetes Association (2011). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 1: 11-61.

65. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B (2006). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 49: 1711-21.
66. Laskowski ER (2012). The role of exercise in the treatment of obesity. *PMR* 4: 840-4.
67. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S (2010). Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol* 47: 15-22.
68. Zanuso S, Balducci S, Jimenez A (2009). Physical activity, a key factor to quality of life in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 25: 24-8.
69. Del Prato S, Penno G, Miccoli R (2009). Changing the treatment paradigm for type2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 217-22.
70. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D'errico V, Fallucca S, Pugliese G (2014). Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 30: 13-23.
71. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Zhang XJ, Wolfe RR (1995). Relationship between fatty acid delivery and fatty acid oxidation during strenuous exercise. *J Appl Physiol* 79: 1939-45.
72. Sidossis LS, Gastadelli A, Klein S, Wolfe RR (1997). Regulation of plasma fatty acid oxidation during low- and high-intensity exercise. *Am J Physiol* 272: 1065-70.
73. Matthew JW (2002). Intramuscular triacylglycerol, glycogen and acetyl group metabolism during 4 h of moderate exercise in man. *J Physiol* 541: 969-78.
74. Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS (2009). Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology* 60: 614-32.
75. Kwon HR, Min KW, Ahn HJ, Seok HG, Lee JH, Park G S (2011). Effects of aerobic exercise vs. resistance training on endothelial function in women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 35: 364-73.
76. Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ, Kenny GP, Fortier M, McDonnell L (2010). Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a randomised trial. *Diabetologia* 53: 632-40.

77. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC (2000). Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 32: 498-516.
78. American College Of Sports Medicine (1998). The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 30: 975-91.
79. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW (1999). A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 341: 650-8.
80. Hansen D, Dendale P, Jonkers RA (2009). Continuous low- to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate to high-intensity exercise training at lowering blood HbA(1c) in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 52: 1789-97.
81. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salvi L, Bazuro A, Pugliese L, Maccora C, Iacobini C, Conti FG, Nicolucci A, Pugliese G, Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigator (2012). Effect of high versus low intensity supervised aerobic and resistance training on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetes; the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *PLoS One* 7(11): 492-7.
82. Gillen JB, Little JP, Punthakee Z (2012). Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 14: 575-7.
83. Little JP, Gillen JB, Percival ME (2011). Low-volume high intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 111: 1554-60.
84. Earnest CP (2008). Exercise interval training: an improved stimulus for improving the physiology of prediabetes. *Med Hypotheses* 71: 752-61.
85. Guyton AC, Hall JE (2016). Guyton and Hall textbook of medical physiology. Tıbbi Fizyoloji. 16th ed. Çeviren Yeğen BÇ, Güneş tıp Kitapevleri Ltd Sti, İstanbul, 97-105.
86. Somlyo AV, Khromov AS, Webb MR, Ferenczi MA, Trentham DR, He ZH, Sheng S, Shao Z, Somlyo AP (2016). Smooth muscle myosin: regulation and properties. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 359: 1921-30.

87. Khromov AS, Webb MR, Ferenczi MA, Trentham DR, Somlyo AV (2004). Myosin regulatory light chain phosphorylation and strain modulate adenosine diphosphate release from smooth muscle myosin. *Biophys J* 86: 2318-28.
88. Wray S (1993). Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol* 264: 1-18.
89. Taggart MJ, Menice CB, Morgan KG, Wray S (1997). Effect of metabolic inhibition on intracellular Ca^{2+} , phosphorylation of myosin regulatory light chain and force in rat smooth muscle. *J Physiol* 499: 485-96.
90. Somlyo AP, Somlyo AV (1994). Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature* 372: 231-6.
91. Murthy KS (2006). Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. *Annu Rev Physiol* 68: 345-74.
92. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, Tamakawa H, Yamagami K, Inui J, Maekawa M, Narumiya S (1997). Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature* 389: 990-4.
93. Tansey MG, Luby-Phelps K, Kamm KE, Stull JT (1994). Ca^{2+} -dependent phosphorylation of myosin light chain kinase decreases the Ca^{2+} sensitivity of light chain phosphorylation within smooth muscle cells. *J Biol Chem* 269: 9912-20.
94. Dufour P, Vinatier D, Puech F (1997). The use of intravenous nitroglycerin for cervico-uterine relaxation: a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 261: 1-7.
95. Axemo P, Fu X, Lindberg B, Ulmsten U, Wessén A (1998). Intravenous nitroglycerin for rapid uterine relaxation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77: 50-3.
96. Aguilar HN, Mitchell BF (2010). Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update* 16(6): 725-44.
97. Schytz HW, Wienecke T, Oturai PS, Olesen J, Ashina M (2009). The cholinomimetic agent carbachol induces headache in healthy subjects. *Cephalalgia* 29: 258-68.
98. Ebersberger A, Takac H, Richter F, Schaible HG (2006). Effect of sympathetic and parasympathetic mediators on the release of calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater, in vitro. *Cephalalgia* 26: 282-9.
99. Steen KH, Reeh PW (1993). Actions of cholinergic agonists and antagonists on sensory nerve endings in rat skin, in vitro. *J Neurophysiol* 70: 397-405.

100. Tjälve H, Wilander E, Johansson EB (1976). Distribution of labelled streptozotocin in mice: uptake and retention in pancreatic islets. *J Endocrinol* 69: 455-6.
101. Karunanayake EH, Baker JRJ, Christian RA, Hearse DJ, Mellows G (1976). Autoradiographic study of the distribution and cellular uptake of (14C)-streptozotocin in the rat. *Diabetologia* 12: 123-8.
102. Ledoux SP, Wilson GL (1984). Effects of streptozotocin on a clonal isolate of rat insulinoma cells. *Biochim Biophys Acta* 804: 387-92.
103. Elsner M, Guldbakke B, Tiedge M, Munday R, Lenzen S (2008). The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51: 216-26.
104. Elsner M, Guldbakke B, Tiedge M, Munday R, Lenzen S. (2000). Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. *Diabetologia* 43: 1528-33.
105. Schnedl WJ, Ferber S, Johnson JH, Newgard CB (1994). STZ transport and cytotoxicity: specific enhancement in GLUT2-expressing cells. *Diabetes* 43: 1326-33.
106. Rerup CC (1970). Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol Rev* 22: 485-518.
107. Nukatsuka M, Yoshimura Y, Nishida M, Kawada J (1990). Allopurinol protects pancreatic β cells from the cytotoxic effect of streptozotocin: in vitro study. *J Pharmacolbiodyn* 13: 259-62.
108. Strandell E, Eizirik DL, Korsgren O, Sandler S (1988). Functional characteristics of cultured mouse pancreatic islets following exposure to different streptozotocin concentrations. *Mol Cell Endocrinol* 59: 83-91.
109. Bedoya FJ, Solano F, Lucas M (1996). N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. *Experientia* 52: 344-7.
110. Lenzen S, Tiedge M, Panten U (1987). Glucokinase in pancreatic B-cells and its inhibition by alloxan. *Acta endocrinol* 115: 21-9.

111. Wang Z, Gleichmann H (1998). GLUT2 in pancreatic islets: crucial target molecule in diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin in mice. *Diabetes* 47: 50-6.
112. Szkudelski T (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 50: 537-46.
113. Lenzen S (2008). The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51: 216-26.
114. Ganda OP, Rossini AA, Like AA (1976). Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes* 25: 595-603.
115. Katsumata K, Katsumata KJ, Katsumata Y (1992). Protective effect of diltiazem hydrochloride on the occurrence of alloxan- or streptozotocin-induced diabetes in rats. *Horm Metab Res* 24: 508-10.
116. West E, Simon OR, Morrison EY (1996). Streptozotocin alters pancreatic beta-cell responsiveness to glucose within six hours of injection into rats. *West Indian Med J* 45: 60-2.
117. Bedoya FJ, Solano F, Lucas M (1996). N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. *Experientia* 52: 344-7.
118. King AJ (2012). The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol* 3: 877-94.
119. Al-Awar A, Kupai K, Veszeka M, Szűcs G, Attieh Z, Murlasits Z, Török S, Pósa A, Varga C (2016). Experimental diabetes mellitus in different animal models. *J Diabetes Res* 90: 514-26.
120. Chatzigeorgiou AL, Halapas A, Kalafatakis K, Kamper E (2009). The use of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo* 23: 245-58.
121. Ren LM, Zhuo YJ, Hao ZS, He HM, Lu HG, Zhao D (2013). Berberine improves neurogenic contractile response of bladder detrusor muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 150: 1128-36.
122. Golbidi S, Laher I (2010). Bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Pharmacol* 1: 136.

123. Karoli R, Bhat S, Fatima J (2014). A study of bladder dysfunction in women with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 18(4): 552-7.
124. Frimodt-Møller C (1980). Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 92: 318-21.
125. Kebapci N, Yenilmez A, Efe B, Entok E, Demirustu C (2007). Bladder dysfunction in type 2 diabetic patients. *Neurourol Urodyn* 26(6): 814-9.
126. Sellers DJ, Chess-Williams R (2012). Muscarinic agonists and antagonists: effects on the urinary bladder. *Handb Exp Pharmacol* 208: 375-400.
127. Chess-Williams R (2002). Muscarinic receptors of the urinary bladder: detrusor, urothelial and prejunctional. *Auton Autacoid Pharmacol* 22(3): 133-45.
128. Miyamae K, Yoshida M, Inadome A, Murakami S, Otani M, Iwashita H, Masunaga K, Ueda S (2004). Acetylcholine release from urinary bladder smooth muscles of non-insulin-dependent diabetic rats. *Urol Int* 73(1): 74-80.
129. Liu G, Daneshgari F (2005). Alterations in neurogenically mediated contractile responses of urinary bladder in rats with diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 288(6): 1220-7.
130. Han JS, Kim SJ, Nam Y, Lee HY, Kim GM, Kim DM, Sohn UD (2018). The inhibitory mechanism on acetylcholine-induced contraction of bladder smooth muscle in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Biomol Ther* 27(1): 101-6.
131. Santoso AG, Sonarno IA, Arsad NA, Liang W (2010). The role of the urothelium and ATP in mediating detrusor smooth muscle contractility. *Urology* 76(5): 1267.
132. Andersson KE, Hedlund P (2002). Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology* 60(5): 13-20.
133. Streichert LC, Sargent PB (1992). The role of acetylcholinesterase in denervation supersensitivity in the frog cardiac ganglion. *J Physiol* 445: 249-260.
134. Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC (2012). Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. *Br J Pharmacol* 167(1): 1-12.
135. Biçer H, Korgali E, Gökçe G, Ayan S, Yıldırım S, Gültekin EY (2012). Contractile responses of urinary bladder in an experimental model of chronic renal failure. *Bosn J Basic Med Sci* 12(4): 219-23.

136. Chai TC, Kudze T (2017). New therapeutic directions to treat underactive bladder. *Investig Clin Urol* 58(2): 99-106.
137. Riddell M, Perkins BA (2009). Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: perspectives on the role for continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 3(4): 914-23.
138. Eckstein ML, Williams DM, O'Neil LK, Hayes J, Stephens JW, Bracken RM (2018). Physical exercise and non-insulin glucose-lowering therapies in the management of Type 2 diabetes mellitus: a clinical review. *Diabet Med* [Epub ahead of print]
139. Chudyk A1, Petrella RJ (2011). Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis *Diabetes Care* 34(5): 1228-37.
140. Green DJ, O'Driscoll G, Joyner MJ, Cable NT (2008). Exercise and cardiovascular risk reduction: time to update the rationale for exercise? *J Appl Physiol* 105(2): 766-8.
141. Sung MS, Choi YH, Back SH, Hong JY, Yoon H (2000). The effect of pelvic floor muscle exercises on genuine stress incontinence among Korean women--focusing on its effects on the quality of life. *Yonsei Med J* 41(2): 237-51.
142. Arioglu Inan E, Ellenbroek JH, Michel MC (2018). A systematic review of urinary bladder hypertrophy in experimental diabetes: Part I. Streptozotocin-induced rat models. *Neurourol Urodyn* 37(8): 2346-60.
143. Oztürk B, Cetinkaya M, Gür S, Ugurlu O, Oztekin V, Aki FT (2002). The early effects of partial outflow obstruction on contractile properties of diabetic and non-diabetic rat bladder. *Urol Res* 30(3): 178-84.

9.ETİK KURUL ONAYI



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KTÜ HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

Sayı : 53488718 - 257
Konu: Onay Belgesi

03/01/2018

Sayın, Prof. Dr. Ahmet AYAR
Fizyoloji ABD. Öğretim Üyesi

“Diyabet ve Egzersiz: Eksojen Uygulanan ve Egzersizle Salınan Endojen İrisin Maddesi Diyabetik Sıçan Modelinde Gelişen Düz Kas Kontraktil Disfonksiyonunu Etkiler Mi? başlık ve 2017/39 protokol numaralı tez çalışma önerisi Kurulumuzca incelenmiş olup; yürürlükteki etik ilke ve kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Serdar TÜRKYILMAZ
Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkan V.

Ek: 1 adet onay belgesi

61080 – Trabzon / TÜRKİYE

Tel: +90 (462) 377 5403

Faks: +90 (462) 325 2270

Elektronik Ağ: www.ktu.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin İletbat
Şerafettin YILMAZ
e posta
serafettinyilmaz@ktu.edu.tr

10.ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : Keleş Güler, Vildan
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 05/03/1992
Medeni hali : Evli
E-Posta : vildankeless@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	KTÜ Sağlık Bil. Enst. Fizyoloji Anabilim Dalı	2019
Lisans	KTÜ Fen Fak. Biyoloji Bölümü	2014
Lise	19 Mayıs Lisesi	2010

YAYINLAR/BİLDİRİLER

1. Ayar A, **Keleş Güler V**, Yücel BP, Kalkan ÖF. Sekiz haftalık koşu bandı egzersizi diyabetik sıçanlarda gelişen idrar kesesinin kasılma disfonksiyonunu iyileştirir. PS-112, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 44. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 01-04 Kasım 2018, Antalya
2. Surmeneli YE, Kurt A, Kalkan ÖF, Yucel BP, **Keles V**, Ayar A (2017). Exercise restores diabetes-mediated contractile dysfunction of isolated rat seminal vesicle. Acta Physiol 221: 62-62.