

**DENEYSEL DİYABETİK RATLARDA TAURİNİN
BÖBREK DOKUSUNDA PAPR γ , IRS-1,
HSP-27, HSP-72 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Fusun ERTEN

**Yüksek Lisans Tezi
Biyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU**

AĞUSTOS-2013

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL DİYABETİK RATLARDA TAURİNİN
BÖBREK DOKUSUNDA PAPR γ , IRS-1,
HSP-27, HSP-72 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Füsun ERTEN

(102110101)

Anabilim Dalı: Biyoloji

Programı: Genel Biyoloji

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 22 Temmuz 2013

AĞUSTOS-2013

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL DİYABETİK RATLARDA TAURİNİN
BÖBREK DOKUSUNDA PAPRY, IRS-1,
HSP-27, HSP-72 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

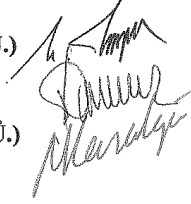
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Füsun ERTEN

(102110101)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 22 Temmuz 2013
Tezin Savunulduğu Tarih : 6 Ağustos 2013

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU (F.Ü.)
Diğer Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ (F. Ü.)
Doç. Dr. Mustafa KARATEPE (F. Ü.)



AĞUSTOS-2013

ÖNSÖZ

Diabetes mellitus, kalımsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile oluşan özellikle insülin eksikliği veya insülin direnci sebebiyle meydana gelen kronik bir metabolizma hastalığıdır. Günümüzde dengesiz beslenmenin artması, artan yaşlı nüfus, hareketsiz yaşam tarzı ve obeziteden dolayı diyabet hastalığının yaygınlığının artacağı düşünülmektedir. Diyabet özellikle beyin, böbrek, kalp ve retina gibi organ ve dokuları etkilemektedir. Diyabetik nefropati, diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olup son dönem böbrek hastalıklarının gelişmesinin en önemli nedenidir.

Taurin birçok memeli dokusunda önemli miktarlarda doğal olarak bulunan bir bileşiktir. Taurin kimyasal yapısı sayesinde insan sağlığı için faydalı olabilecek birçok biyolojik ve fizyolojik olayların içinde yer almaktadır. Taurin vücutta antioksidan aktivitesine sahiptir. Bu özelliği sayesinde Taurinin diabet üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Lisansüstü ve tez çalışmamda bana bilgi ve tecrübeleriyle maddi-manevi yardımını esirgemeyen ve destek olan kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr Mehmet TUZCU'ya teşekkür ederim.

Bu tez çalışması esnasında desteklerini aldığım Bölüm Başkanım Prof. Dr. A. Harun EVREN'e, Prof. Dr. Kazım ŞAHİN ve Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN'e katkılarından dolayı teşekkür ederim. Ayrıca projedeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN'a, Yrd. Doç. Dr. Zeynep TUZCU'ya, Arş. Gör. Dr. Cemal ORHAN'a, Arş. Gör. Dr. Hasan GENÇOĞLU'na, Arş. Gör. Dr. Can Ali AĞCA'ya doktora öğrencisi Oğuzhan ÖZDEMİR'e ve bu çalışmayı FF.12.24 no'lu proje ile destekleyen FÜBAP birimi koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni her konuda destekleyen ve dualarını esirgemeyen annem Müfide ERTEN'e, babam Hükmü ERTEN'e ve kardeşlerim Pınar, Aslı ve Mehmet ERTEN'e sonsuz teşekkürler...

Fusun ERTEN
ELAZIĞ – 2013

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| ÖNSÖZ | I |
| İÇİNDEKİLER | III |
| ÖZET | V |
| SUMMARY | VI |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | VII |
| TABLolar LİSTESİ | VIII |
| SEMBOLLER LİSTESİ | IX |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Diyabetik Nefropati | 4 |
| 1.2. Taurin | 6 |
| 1.2.1. Taurinin Antioksidan Rolü | 9 |
| 1.2.2. Taurin Sentezi..... | 10 |
| 1.2.3. Taurin İle İlgili Yapılan Çalışmalar..... | 11 |
| 1.3. İnsülin Reseptör Substrat-1 (IRS-1) | 12 |
| 1.4. Isı Şok Proteinleri (HSP)..... | 16 |
| 1.4.1. Isı Şok Protein-27 (HSP-27)..... | 18 |
| 1.4.2. Isı Şok Protein-72 (HSP-72)..... | 19 |
| 1.5. PPAR- γ (Peroxisome Proliferators-Activated Receptors- γ)..... | 20 |
| 2. MATERYAL ve METOT | 24 |
| 2.1. Hayvan Materyali | 24 |
| 2.2. Araştırma Grupları..... | 25 |
| 2.3. Laboratuvar Analizleri..... | 26 |
| 2.3.1. SDS-PAGE ve Western Blot Analizi ile Protein Ekspresyonunun Ölçümü | 26 |
| 2.4. Böbrek Histopatolojisi..... | 27 |
| 2.5. İstatistiksel Analizler | 27 |
| 3. BULGULAR | 28 |
| 3.1. Western Blot Analizleri | 28 |
| 3.1.1. PPAR γ Düzeyleri..... | 29 |
| 3.1.2. IRS-1 Düzeyleri..... | 30 |
| 3.1.3. HSP-27 Düzeyleri..... | 31 |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 3.1.4. HSP-72 Düzeyleri..... | 32 |
| 3.2. Histopatolojik Bulgular | 33 |
| 4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA | 35 |
| KAYNAKLAR..... | 43 |
| ÖZGEÇMİŞ | 59 |

ÖZET

Kronik böbrek hastalığının en yaygın sebebi olan diyabet, fonksiyonel ve yapısal olarak ciddi komplikasyonlara yol açar. Diyabetin tedavisinde insülin takviyesinin yanı sıra oksidatif stresin olumsuz etkilerini de gidermek gerekir. Bu çalışmanın amacı da, kuvvetli bir antioksidan olan taurinin streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanların (ratların) böbrek dokusunda PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72 proteinlerinin düzeyleri üzerine etkilerini araştırmaktır. Standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yürütülen çalışma, 8 haftada 4 gruba ayrılmış 40 adet erkek Wistar albino ırkı sıçanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubuna serum fizyolojik, taurin grubuna %2 içme suyuna taurin ekleyerek, STZ grubuna 60 mg/kg i.p. (tek doz) ve STZ+Taurin grubuna ise Taurin ve STZ uygulanarak oluşturulmuştur.

Çalışmanın sonucunda, PPAR γ ($p<0.01$), IRS-1 ($p<0.001$), HSP-27 ($p<0.01$) ve HSP-72 ($p<0.001$) düzeylerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Taurin uygulanmış gruplarda PPAR γ ($p>0.05$), IRS-1 ($p>0.05$), HSP-27 ($p>0.05$) ve HSP-72 ($p>0.05$) düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişim gözlenmezken, STZ uygulanmış gruplarda PPAR γ ($p<0.01$), IRS-1 ($p<0.001$) ve HSP-72 ($p<0.001$) düzeylerinde anlamlı bir düşüş gerçekleştiği görülmektedir. Ancak, HSP-27 ($p<0.01$) düzeyinde STZ uygulanmış grupta belirgin bir artış gözlenmiştir. STZ + Taurin uygulanmış gruplarda ise, PPAR γ ($p<0.05$), IRS-1 ($p<0.001$) ve HSP-72 ($p<0.05$) düzeylerinde STZ uygulanmış gruplara göre artış olduğu tespit edilirken, HSP-27 ($p<0.05$) düzeyinde düşüş olduğu belirlenmiştir. Kontrol ve taurin grubundaki sıçanlardan alınan böbreklerde herhangi bir patoloji gözlenmemiştir. Ancak, STZ verilen grupta histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Taurin + STZ grubunda ise STZ'nin indüklediği histopatolojik değişikliklerin şiddetinin azaldığı görülmüştür. Bu sonuçlara göre, STZ ile diyabetik nefropati oluşturulan sıçanlarda taurin uygulanmasının nefropatiyi yavaşlatıcı ve iyileştirici etkisinin olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, STZ, Taurin, PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72.

SUMMARY

The Effects of Taurine on the Levels of PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72 of Kidney Tissue of Experimental Diabetic Rats

Diabetes, which is the most common reason of chronic renal failure, causes serious functional and structural complications. In diabetes treatment improving oxidative stress negative effects is important as well as insulin administration. In this study we intend to investigate the effects of taurine on PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72 levels in streptozotocin induced diabetic rats. The study conducted according to the ethical rules of standard experimental animal studies includes 40 Wistar albino male rats separated into four groups during 8 weeks. For the control group, serum physiologic; for taurine group, 2% taurine added to the drinking water; for STZ group, 60 mg/kg i.p. (single dose) and for STZ+Taurine group, Taurine and STZ are made use of.

The study results show that there is significant difference among the groups when the PPAR γ ($p < 0.01$), IRS-1 ($p < 0.001$), HSP-27 ($p < 0.01$) and HSP-72 ($p < 0.001$) levels are examined. In PPAR γ ($p > 0.05$), IRS-1 ($p > 0.05$), HSP-27 ($p > 0.05$) and HSP-72 ($p > 0.05$) levels in the Taurine groups, no significant difference is seen in terms of control group but in PPAR γ ($p < 0.01$), IRS-1 ($p < 0.001$) and HSP-72 ($p < 0.001$) levels in the STZ groups a significant decrease is found. On the other hand, a clear increase is found in HSP-27 ($p < 0.01$) level in the STZ group. Moreover, while an increase in PPAR γ ($p < 0.05$), IRS-1 ($p < 0.001$) and HSP-72 ($p < 0.05$) levels are seen in the STZ + Taurine groups; in HSP-27 ($p < 0.05$) level a decrease is seen compared to the STZ groups. No pathology is found in kidneys taken from the rats in taurine and control groups. But in STZ groups it is seen histopathological changes in kidney tissues. Finally, it is understood that in Taurine + STZ group, intensity of histopathology changes which STZ induced has decreased. According to these results, it can be said that the taurine application has slowing and curing effects on the rats whose diabetic neuropathy is done through STZ.

Key Words: Diabetes, STZ, Taurine, PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72.

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| Şekil 1. Glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde dokular arasında iletişim. | 3 |
| Şekil 2. Taurin modeli | 7 |
| Şekil 3. Oksidatif stresle ROS üretimi..... | 9 |
| Şekil 4. Taurinin biyosentetik yolu | 11 |
| Şekil 5. İnsülinin sinyal iletimindeki rolü | 13 |
| Şekil 6. IRS-1 serin rezidüleri üzerinden fosforilasyonu | 15 |
| Şekil 7. Oksidatif stres kaynaklı insülin direnci serin kinaz aktivasyonunun rolü..... | 16 |
| Şekil 8. İnsan peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) γ protein izoformlarının ve etki alanlarının yapısı..... | 21 |
| Şekil 9. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusundaki PPAR γ , IRS-1, HSP-27 ve HSP-72 düzeylerini ifade eden Western blot bantları..... | 28 |
| Şekil 10. Böbrek Dokusu PPAR γ Düzeyleri | 29 |
| Şekil 11. Böbrek Dokusu IRS-1 düzeyleri | 30 |
| Şekil 12. Böbrek Dokusu HSP-27 düzeyleri | 31 |
| Şekil 13. Böbrek Dokusu HSP-72 düzeyleri | 32 |
| Şekil 14. Grupların böbrek histopatolojik görünümleri..... | 34 |

TABLÖLAR LİSTESİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| Tablo 1. Diyabette taurinin biyolojik etkileri. | 8 |
| Tablo 2. Deney hayvanlarına verilen standart ve yüksek yağlı yemlerin bileşimi..... | 24 |
| Tablo 3. Araştırma Grupları | 25 |
| Tablo 4. Taurin uygulamasının rat böbrek dokularındaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi | 33 |

SEMBOLLER LİSTESİ

| | |
|----------------|--|
| AGE | : İleri Glikozilasyon Son Ürünleri |
| APS | : PH ve SH2 alana sahip adaptör protein |
| °C | : Santigrat Derece |
| dk | : Dakika |
| DMBA | : Dimetil Benzantrasen |
| DMSO | : Dimetil Sülfoksit |
| DNA | : Deoxyribonucleic Acid |
| DTT | : Dithiothreitol |
| ECM | : Ekstrasellüler matriks |
| EDTA | : Etilen diamin tetra asetik asit |
| FFA | : Serbest Yağ Asitleri |
| FÜDAM | : Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi |
| FÜHADEK | : Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu |
| GES | : Guanidino ethane sulfonate |
| GFR | : Glomerüler Filtrasyon Hızı |
| G6PDH | : Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase |
| GLUT-4 | : Glukoz Taşıyıcı Protein-4 |
| HEPES | : 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid |
| HPLC | : Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi |
| HSF1 | : Isı Şok Faktörü 1 |
| HSP | : Isı Şok Proteinleri |
| HSP-27 | : Isı Şok Protein-27 |
| HSP-72 | : Isı Şok Protein-72 |
| ICAM-1 | : Hücre Adhesion Molecule-1 |
| IGF | : Insulin-like Growth Factor |
| IL-6 | : İnter Lökin-6 |
| IR | : İnsülin Reseptörü |
| IRS | : İnsülin Reseptör Substrat |
| IRS-1 | : İnsülin Reseptör Substrat-1 |

| | |
|---------------------------------|--|
| kDa | : Kilo Dalton |
| LOX-1 | : Lectinlike oxLDL Receptor-1 |
| μl | : Mikrolitre |
| ml | : Mililitre |
| mRNA | : Messenger Ribonucleic Acid |
| μm | : Mikrometre |
| NaCl | : Sodyum Klorür |
| NF-κB | : Nükleer Faktör Kappa B |
| nm | : Nanometre |
| oxLDL | : Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| PAS | : Periodik Asit Schiff |
| PH | : Pleckstrin Homoloji |
| PI 3-kinase | : Fosfatidilinositol 3-kinaz |
| PMSF | : Fenil Metil Sülfonil Florid |
| PPAR-γ | : Peroxisome Proliferators-Activated Receptors- γ |
| ROS | : Serbest Oksijen Radikalleri |
| SDB | : Standart Diluent Buffer |
| SDS | : Sodyum Dodesil Sülfat |
| SDS-PAGE | : Sodyum Dodesil Sülfat Poli Akrilamid Jel Elektroforezi |
| Shc | : Src homoloji kollajen |
| STZ | : Streptozotosin |
| TNF-α | : Tümör Nekroz Faktör Alfa |
| TZDs | : Tiyazolidindionlar |

1. GİRİŞ

Diyabet, multiorgan bozukluklarının aynı anda görülebildiği kompleks bir hastalıktır. Bu hastalık; değişen yaşam tarzı, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artmasıyla, hasta sayısının giderek arttığı dünya çapında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir (Shaw vd., 2010). Diyabet, uzun vadede özellikle sinir sistemi, böbrek ve retinada komplikasyonlara neden olan ve insülinin göreceli veya mutlak eksikliği ile karakterize heterojen bir metabolik hastalıktır (Sahin vd., 2007).

Diyabet, mortalite ve morbiditelerin önemli bir nedenidir. Dünya çapında, 2011 yılında 366 milyondan fazla kişide diyabet tanımlanmıştır. Dünya çapında yaşlı nüfusun giderek artması, artan dengesiz beslenme, hareketsiz yaşam tarzı ve obeziteden dolayı, diyabetin prevalansının 2030 yılına kadar 552 milyon kişi daha artacağı tahmin edilmektedir. Diyabet, kan glukoz düzeylerini vücudun tek başına düzenleyemediği dirençli bir durumdur. Kardiyovasküler hastalıkları da içeren, nefropati, nöropati, retinopati ve ekstremitte amputasyonları gibi birçok sekonder komplikasyonları bulunmaktadır. Tedavi yöntemleri arasında kan glukoz düzeylerini kontrol etmek için, diyet düzenlemesi dahil, oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin tedavisi gibi yöntemler mevcuttur ancak bu tedavilerin hastanın yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri bulunabilmektedir (So vd., 2012). Diyabetin mevcut ve gelecekteki yükü ile ilgili tahminlerde; sağlık kaynaklarının verimli kullanılması, yaşam tarzının öneminin vurgulanması ve hastalığın yaygınlaşmasını önlemek için gerekli tedbirlerin alınması gerektiği gösterilmektedir (Shaw vd., 2010).

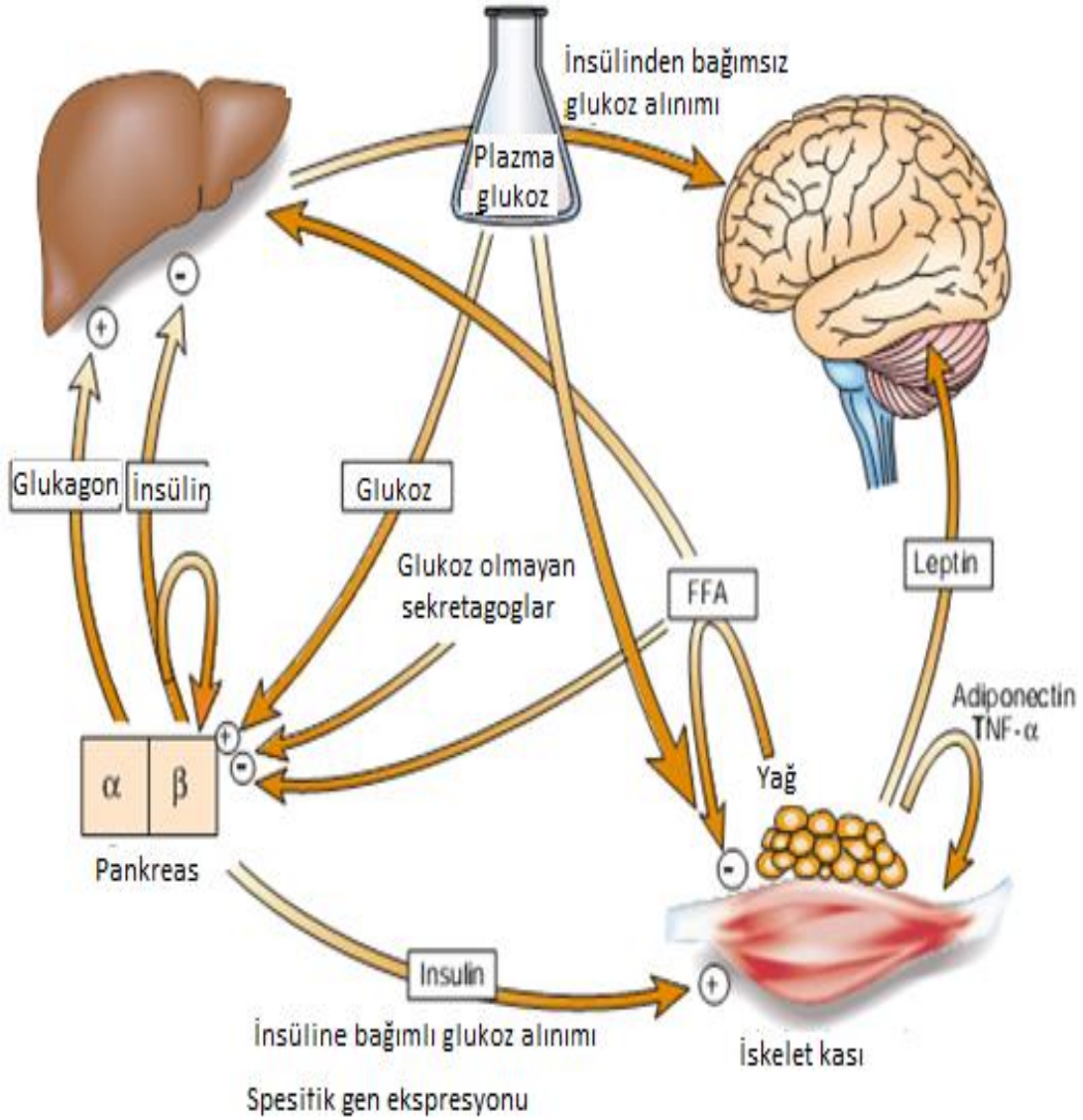
Diyabet, kronik böbrek hastalığının en yaygın nedenidir (Xu vd., 2011). Fonksiyonel ve yapısal olarak komplikasyonlar ile karakterize olan diyabet, ciddi bir metabolik bozukluktur (Baydas vd., 2003). Karbohidrat, yağ ve protein metabolizmalarını etkileyen bu hastalık, kusurlu veya eksik insülin salgısına neden olan ve hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır (Kumar vd., 2000). Bu hastalıkta, insülin sekresyonunun azlığı yanında insülin direnci de bulunabilmektedir. Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemesine rağmen; viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur (Shewade vd., 2001).

Kimmelstiel ve Wilson, 1936 yılında, otopsi serilerinde yaptıkları histolojik incelemelerde diyabete spesifik nodüler lezyonların varlığını bulmuşlardır. Bu bulgular

diyabetin böbrekte belirli bir histopatolojiye sahip olduğunu belirten diğer araştırmalar tarafından daha da genişletilerek doğrulanmıştır. Perkütan böbrek biyopsisi ve 1950'lerde yaygınlaşan elektron mikroskobu kullanımı hastalığın daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır. Araştırmalar diyabetin, böbrekte en erken değişikliklerinin bazal membran kalınlaşması olduğunu kanıtlanmıştır (Jawa vd., 2004).

Konjenital diyabet, kistik fibrozis ile ilişkili diyabet, diyabetin bazı diğer formları olmasına rağmen, Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet olmak üzere diyabetin üç ana tipi vardır. Hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet kolayca tedavi edilemeyen kronik durumlardır. Gestasyonel diyabet, hamilelik sırasında kadınlarda gelişen diyabet için kullanılan bir kavramdır. Genellikle doğumdan sonra düzeler, fakat ileri yaşlarda Tip 2 diyabet gelişimi ortaya çıkabilir (So vd., 2012). Tip 1 diyabet, insülin sekresyonu yokluğunda gelişir ve insüline bağımlı diyabet adını alır. İlk zamanlarda juvenil başlangıçlı diyabet adı da verilmiştir. Tip 2 diyabet ise, hedef dokularda insülinin metabolik etkilerine duyarlılıklarının azalması sebebiyle gelişir ve insülinden bağımsız diyabet adı verilmektedir. Bu azalmış duyarlılığa insülin direnci de denilmektedir. Bu tipe de ilk zamanlarda yetişkin başlangıçlı diyabet denilmiştir (Kumar vd., 2000; Guyton ve Hall, 2007).

Diyabet, periferik insülin direncinin önüne geçmek için pankreatik β -hücrelerinde insülin salgılanmasının arttığı ve bunda başarısız olduğunda ortaya çıkan epidemik bir hastalıktır. Diyabetin altında yatan patofizyoloji farklı olsa da pankreatik β -hücre yetmezliği ortak bir konudur (Halban vd., 2001). Tip 2 diyabet en sık görülen diyabet şeklidir, pankreatik β -hücrelerinin insülin salgılanması periferik insülin direncini telafi etmek için başarısız olduğunda ortaya çıkar (White, 2002). Tip 2 diyabet, β -hücrelerinde bozulmuş insülin sekresyonu ve iskelet kası, karaciğer ve yağ hücreleri gibi önemli metabolik dokularda insülin direnci ile karakterize kompleks bir hastalıktır (Thingholm vd., 2011).



Şekil 1. Glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde dokular arasında iletişim. Plazmada glukoz artışına karşılık olarak pankreasın β -hücrelerinden insülin salgılanmaktadır. Bu hormon karaciğerde glukoz üretimini azaltır, yağ ve kas da glukoz alımını, kullanımını ve depolanmayı artırır. Yağ hücresi metabolik regülasyonda, kasta glukoz alımını azaltan serbest yağ asitlerini (FFA) serbestleştirmede, β -hücrelerinden insülin salgılanmasında ve karaciğerde glukoz üretiminin artımında önemlidir. Yağ hücresi, aynı zamanda gıda alımı, enerji tüketimi ve insülin duyarlılığını düzenleyen leptin, adiponektin ve TNF gibi 'adipokinler' salgılayabilir (Saltiel ve Kahn, 2001'den modifiye edilerek alınmıştır).

Artan oksidatif stres, diyabet ve komplikasyonlarının gelişimi ve ilerlemesinde etkili olduğu kabul edilen bir etkidir. Diyabet genellikle, serbest radikallerin üretiminde artış veya bozulmuş antioksidan savunmasıyla birlikte gelir. Artmış oksidatif stresin, diyabetik komplikasyonların oluşumunda; transkripsiyon faktörleri, ileri glikozilasyon son ürünleri

(AGEs) ve protein kinaz C aktivasyonu üzerine olan etkileri kısmen bilinmektedir (Ceriello, 2000; Maritim vd., 2002).

Taurin (2-aminoethylsulphonic acid), hemen hemen tüm dokularda bulunan nonprotein ve en bol olan serbest intraselüler aminoasittir. İnsanlarda vitamin B₆'da bulunan metiyonin ve sistein gibi sülfonik asitlerden sentez edilene kadar yarı esansiyel olduğu düşünülmüştür; fakat, endojen üretimi yetersiz olup, bu yüzden diyetle alınmalıdır. Hayvansal kaynaklı ürünler taurinin diyetdeki yegane kaynağını oluşturmaktadır. Taurin bu benzersiz kimyasal yapısı sayesinde insan sağlığı için faydalı olabilecek sayısız biyolojik ve fizyolojik olayların içinde bulunmaktadır. Taurin safra asidi oluşumuna katılır, santral sinir sistemi nöromodülatörü görevi vardır; retina gelişiminde ve fonksiyonunda pay sahibidir; antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri yanında antiaritmik / iyonotropik / kronotropik etkileri vardır (Lourenço ve Camilo, 2002; Kim vd., 2007; Szymanski ve Winiarska, 2008). Taurinin nefroprotektif etkileri, artmış taurin varlığında ortaya çıkan renal NADPH oksidaz aktivitesinde azalmaya neden olabilir. Böylece bu aminoasitin hem diyabetin hem de diyabetik nefropatinin tedavisinde yararlı olabileceği ortaya çıkmaktadır (Winiarska vd., 2009).

Isı şok proteinleri (Hsp), moleküler şaperonlar olarak da adlandırılırlar. Ayrıca, hücrel homeostazın önemli düzenleyicisidirler. Bu proteinler basit prokaryotlardan, insanlar gibi kompleks yapılara kadar çok çeşitli türlerde yaygın ve yüksek oranda bulunurlar. "Isı yanıt genleri" olarak 40 yıl öncesinde tanımlanan Hsp'lerin oluşmakta olan ve yeni oluşan proteinlerin katlanmasında ve yanlış katlanmış veya kısmen denatüre olan proteinlere de renatüre olmaları yolunda kılavuzluk edip mevcut proteinlerle hücrel bilânçoya yardımcı olduğu bildirilmiştir. Isı şoku durumlarında, oksidatif stres, genotoksik şok, viral enfeksiyon ve hipoksi durumlarında adaptasyonu ve hücrel homeostaziyi sağlamaktadırlar (Kappe vd., 2003; Wegele vd., 2004; Ciocca ve Calderwood, 2005; Haslbeck vd., 2005).

1.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliği gelişmesinin en yaygın sebebidir (Finne vd., 2005). Diyabetik nefropati, diyabetin sık rastlanan bir komplikasyonudur. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda; hastaların üçte birinden daha fazlasını etkiler ve batı

ülkelerinde son dönem böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Diyabetik nefropati; dünya çapında renal replasman tedavisi gerektiren böbrek yetmezliğinin en sık görülen nedenidir. Geçmişte nefropatinin, tip 2 diyabetin nadir görülen bir komplikasyonu olduğu varsayılmıştır. Bununla birlikte, diyabetik nefropati olan hastaların büyük çoğunluğunda tip 2 diyabet bulunmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette nefropatinin doğal seyrinin benzer olduğunu düşündürmektedir (Phillips, 2011).

Diyabetik nefropati; kalıcı albüminüriye, arteriyel kan basıncı yükselmesine, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) devamlı bir düşüşe neden olan ve ayrıca kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek riskle karakterize klinik bir sendromdur. Yüksek sistolik kan basıncı, mikroalbüminüri gelişiminde ve tip 2 diyabette albüminüri gelişmesinde önemli bir belirleyici faktördür. Hayatı tehdit eden bu komplikasyon tip 1 diyabetik hastaların yaklaşık % 20 ile % 40'ında ve tip 2 diyabetik hastaların ise % 20'den daha azında gelişir. Tip 1 diyabette nefropati gelişimi en yoğun olarak hastalığın başlangıcından sonra 10 ile 15 yıl arasındadır (Jawa vd., 2004). Diyabeti olan hastaların hepsinde bu komplikasyonlar gelişebilir. Nedeni bilinmemekle birlikte sonuçta diyabeti olan hastaların % 20 ile % 40'ında nefropati gelişir (Dronavalli vd., 2008).

Diyabetik nefropati sitopatolojisinde; mezengial hücre genişlemesi, glomerül bazal membran kalınlaşması ve glomeruloskleroz karakterizedir (Jafarnejad vd., 2008). Tip 1 diyabetik hastalarda, böbrekteki morfolojik değişimler; glomerüller içinde, arteriyollerde, interstisyum ve tübüllerde oluşabilir (Fioretto vd., 2007).

Diyabetik nefropati, diyabetin en ciddi komplikasyonlarından biri olup, böbrek hastalıklarının en önemli nedenidir. Diyabetik nefropati patogenezinin multifaktöryel olduğu gösterilmiştir. Bu faktörlerin tam mekanizmaları bilinmemesine rağmen çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin, nefropatinin gelişimi ve ilerlemesine etkisi olduğu muhtemeldir (Freedman vd., 2007; Tomohiro vd., 2007; Dronavalli vd., 2008; Doi vd., 2008).

Oksidatif stres, diyabetik nefropati gelişiminde önemli bir patojenik faktör olarak ortaya çıkmıştır. Reaktif oksijen substratları (ROS), oksidatif streste önemli rol oynamaktadır. Artan ROS, hücre anormalliklerine ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin değişimine neden olabilir. ROS ayrıca inflamatuvar yollara katılır; örneğin, NF-κB gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerinin sentezlerini bozarak hücrelere dolaylı olarak zarar verir. Diyabette artan ROS üretimi, protein kinaz C-bağımlı NADPH oksidaz aktivasyonu,

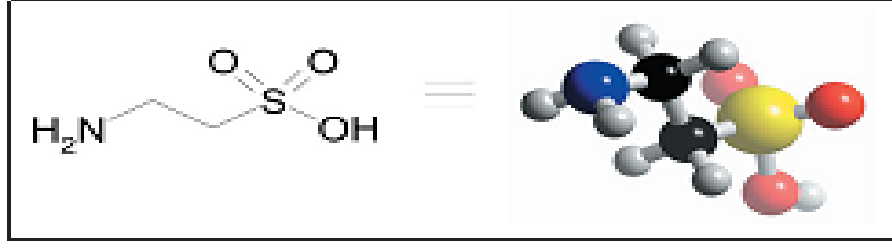
gelişmiş glukoz oksidasyonu, hipertansiyon ve ileri glikolizasyon son ürünlerini (AGEs) bozmaktadır (Lee vd., 2005; Kanwar vd., 2008; Luo vd., 2010).

Oksidanlar ve antioksidanların aşırı tüketilmesine bağlı kaynaklanan oksidatif stres; ateroskleroz, iskemi/reperfüzyon hasarı ve romatoid artrit dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogenezinin sorumlusu tutulmaktadır. Oksidatif stresin bir sonucu olarak, DNA, proteinler ve lipidlerde ağır hasar meydana gelir (Calabrese vd., 2007).

Diyabetik nefropati diyabetin önemli “mikrovasküler” komplikasyonlarından biridir. Renal lezyonlar, tip 1 ya da 2 diyabette benzerdir. Çeşitli hücelere katılan glomerüler podositler, mezangiyal ve endotel hücreleri, tübüler epitel ve interstisyel fibroblastlar ve vasküler endoteli içerir. Diyabetik nefropatideki patofizyolojik değişiklikler; hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüriyi takiben, böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi, glomerüler ve tübulo interstisyel bölümlerde hem hüresel hem de hücre dışı bozukluklar olan bağlantıları içerir. Bunlar glomerüler ve tübüler bazal membran kalınlaşması ve tübulo interstisyel ve mezangiyal bölmelerin genişlemesiyle ilişkili olarak glomerulus ve tübüllerin, çeşitli hücre tiplerinde hiperplazini/hipertrofini içermektedir (Kanwar vd., 2008). Diyabetik nefropatide böbreğin patolojik değişikliklerine glomerular bazal membran kalınlığının dışında özellikle podositlerin ultra yapı ve fonksiyonunun değişimi, hücre dışı matriks bileşenlerinin ilerleyen birikimi de dahildir (Fang vd., 2013).

1.2. Taurin

Taurin (2-amino metan sülfonik asit) birçok memeli dokusunda önemli miktarda doğal olarak bulunan bir bileşiktir (Şekil 2). Sitosölde ve plazmada büyük ölçüde serbest halde bulunur ve buralarda sırasıyla 50-200 μ M ve 5-30 mM konsantrasyonlarındadır. Ayrıca taurin, protein yapıların içine dahil edilmez. Taurin insanlarda endojen olarak da sentez edilebildiği için yarı esansiyel olarak düşünülmektedir (Wójcik vd., 2010; Abebe ve Mozaffari, 2011).



Şekil 2. Taurin modeli: siyah - karbon atomu, beyaz - hidrojen, mavi - nitrojen, sarı - kükürt, kırmızı - oksijen'dir (Szymanski ve Winiarska, 2008).

Taurin ilk olarak 1827 yılında Alman bilim adamları Friedrich Tiedemann ve Leopold Gmelin tarafından *Bos taurus* cinsi sığırlardan izole edilmiştir (Kim vd., 2007). İnsanlar ve hayvanlar taurini, metiyonin ve sisteinden ya da bunların öncüllerinden primer olarak karaciğerden sentez edebilirler. Sonra hedef dokulara kan dolaşımı yoluyla dağıtılır. Bununla birlikte taurinin biyosentez kapasitesi ve oranı türler arasında önemli ölçüde değişim gösterebilir (Örneğin kediler endojen taurin biyosentezi yapamamaktadırlar). İnsanlar taurini sentez edebilmesine rağmen major taurin depolarını hayvan orjinli gıdalardan özellikle yumurta, et ve deniz ürünlerinden elde eder. Taurin gastrointestinal kanaldan kolayca absorbe edilir. Emilen ve endojen olarak sentez edilen taurin, plazma membranından hücre içine taurin transportu (TAUT) için dizayn edilmiş, yüksek affiniteli aktif transport sistemiyle transfer edilir. Ek olarak göreceli yüksek konsantrasyonlarda difüzyon yoluyla da transport olur (Tappaz, 2004; Gupta vd., 2006).

Aktif taurine transport sistemi stereospesifiktir ve β -amino asitler (örn. β -alanine), guanidino eton sülfonat (GES) ve γ -amino bütirik asit (GABA) tarafından inhibe edilir. Bu transport sistemi, taurinin intraselüler konsantrasyonlarının sürdürülmesine yardım edilmesini öngörür. Taurinin dağılımı, hücre ve doku tiplerine bağlı olarak belirgin şekilde değişebildiği halde; safra, bağırsak, kalp, iskelet kası, beyin, sinir, karaciğer, kalp, retina ve lökositte yüksek oranda bulunmaktadır. Memelilerde ana olarak böbreklerde salgılanır ve salgılanma oranı diyetdeki miktarına sıkı sıkıya bağlıdır (Lubec vd., 1997; Hansen, 2001; Abebe ve Mozaffari, 2011).

Taurinin biyolojik etkileri çoklu organ sistemlerine etki etmesine fırsat veren çeşitlilik göstermektedir. Kardiyovasküler sistem regülasyonu, antioksidan etkiler, iyon transportu düzenlenmesi, membran stabilizasyonu, ozmoregülasyon, nörotransmitter düzenlenmesi,

safra asidi konjugasyonu, hipolipidemik etkiler, antiplatelet aktivite ve fetal gelişime de katkıda bulunma gibi önemli etkileri rapor edilmiştir. Taurinin bu etkileri membranın yapı ve fonksiyonu üzerinde düzenleyici rolü olduğu fikrini vermektedir. İntraselüler taurin kimyasal yapısından dolayı elektrostatik olarak fosfolipidlerin polar gruplarıyla etkileşmektedir ve bu da membran permeabilitesi ve akışkanlığı üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. Bu özellik membrana bağlı proteinlerin fonksiyon ve yapıların (örn. reseptörler, transport proteinleri, iyon kanalları, G-proteinleri ve efektör enzimler) kovalent modifikasyon ve modülasyonunu kolaylaştırır (McCarty, 1996; Hansen, 2001; Abebe ve Mozaffari, 2011).

Taurinin diyabetteki yararı oksidatif stresteki toksisiteyi bloklamasıyla ilişkilidir. Diyabet, sayısız dokuda endojen antioksidan düzeylerinde önemli miktarda azalmayla bağlantılı olduğundan, bu da diyabetik koşullarda oluşan oksidan stresle alakalı hasarı negatif yönde etkileyebilmektedir (Lourenço ve Camilo, 2002; Schaffer vd., 2009).

Çok sayıda çalışma taurinin glukoz homeostazisi ile alakalı olduğunu göstermiş olsa da bu etkinliğin spesifik moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Taurin, glukoz homeostazisindeki etkilerini iki şekilde ortaya koymaktadır: İlkinde beta hücreleri üzerinden insülin sekresyonuna etki ederek ve ikincisinde, insülin sinyal yolu ile reseptör etkileşimi sonrası olaylara müdahale ederek gerçekleşmektedir (De la Puerta vd., 2010).

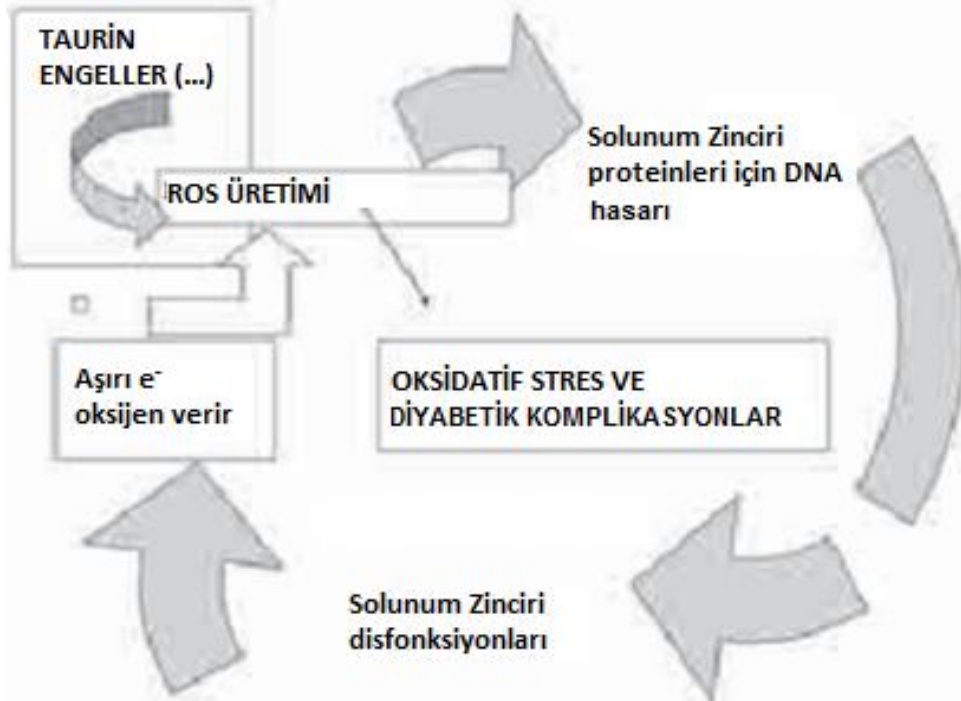
Tablo 1. Diyabette taurinin biyolojik etkileri (De la Puerta vd., 2010).

| Taurinin biyolojik etkileri | Mekanizma |
|------------------------------------|--|
| Antioksidan etkisi | Mitokondride ROS üretimini engelleyerek |
| Ozmoregülasyon | Hiperglisemi yüzünden hücresel membranda oluşan ozmotik basınçla mücadele ederek |
| Anti-inflamatuvar etkileri | İnflamatuvar mediatörlerin oluşumunu önleyerek |
| Glukoz homeostazisi | UCP2 proteini üzerine hareket eden insülin sinyal yoluna katılarak |

1.2.1. Taurinin Antioksidan Rolü

Diyabetten kaynaklandığı düşünülen hastalıklar araştırıldığında, birçok çalışma hipergliseminin yan etkileriyle ilgilenmesine rağmen, son zamanlardaki önemli miktarda çalışma, oksidatif hasarın diyabet ve ilişkili komplikasyonlarla alakalı olabileceğini göstermiştir (Schaffer vd., 2009). Taurinin, mitokondriyal düzeyde hücresel ve doku düzeyinde kanıtlanmış olan ve antioksidan etkilerine bağlı olarak, diyabetteki oksidan stresi önleyici ve terapötik rolü gösterilmiştir. Ayrıca reaktif oksijen radikallerinin (ROS) diyabetle ilişkili patolojik komplikasyonlar oluşturabileceğini ilk tanımlayanlardan biri Brownlee'dir (Suzuki vd., 2001; Szymanski ve Winiarska, 2008; Schaffer vd., 2009).

Diğer taraftan, diyabetin endojen antioksidanlardan, özellikle taurinin seviyelerinin azalttığı kanıtlanmıştır. Bu yüzden oksidatif hasar taurin eksikliğine bağlı olarak gelişebilir. Çünkü diyabet çoğunlukla taurin seviyelerini azaltır. Taurin, süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikallerini kendi başına temizleyememesine rağmen, bu aminoasitin reaktif oksijen radikallerinin oluşmasını önleyebileceği tespit edilmiştir (Schaffer vd., 2009).



Şekil 3. Oksidatif stresle ROS üretimi, solunum zinciri proteinleri için DNA kodlamasını hipergliseminden dolayı değiştirilmesine neden olur, oksijeni salıveren aşırı e^- 'ye yer veren provoke bozukluklar daha fazla ROS üretir. Taurinin antioksidan aktivitesi bu ROS oluşumunu engeller (De la Puerta vd., 2010'dan modifiye edilerek alınmıştır).

Taurin, doğal yoldan oluşan antioksidanları onararak hücreleri dolaylı yolla da koruyabilir. Farklı toksisiteler denenerek yapılan çeşitli çalışmalarda taurin tedavisinin antioksidan enzim düzeylerini kısmen eski haline döndürdüğü gösterilmiştir. Bu çalışmaların birinde, yaşlı farelerin tiyoredoksin redüktaz aktivitesi üzerine taurin koruyucu etki gösterdiği ve başka bir çalışmada ise homosistein ile tedavi edilen sıçanlarda vasküler düz kas hücrelerinde glutatyon peroksidaz aktivitesi üzerine taurinin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (De la Puerta vd., 2010).

1.2.2. Taurin Sentezi

Taurin, hem amin hem de sülfonik gruplar iyonizasyonuna tabii olabilen nötr bir β -aminoasittir. Endojen taurin sentezi çoğunlukla karaciğer ve beyinde oluşur. Sistatyonin sentez, sistatyoiaz ve sisteinsülfirik asit dekarboksilaz enzimlerinin tamamı kofaktör olarak vitamin B₆'ya ihtiyaç duyarlar, vitamin B₆'nın eksikliğinde, taurin sentezi azalır (Lourenço ve Camilo, 2002).

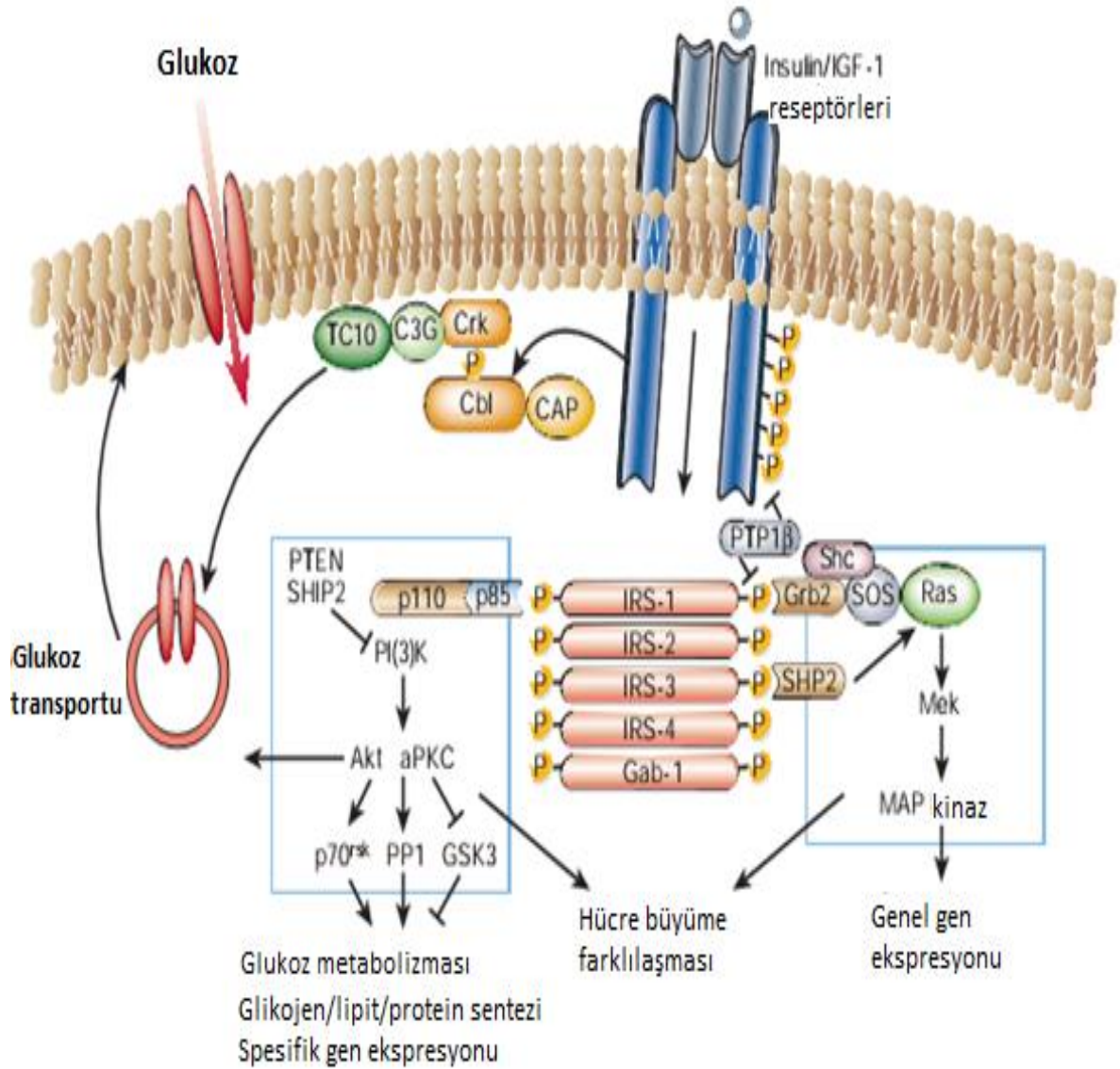
Bazı dokularda sistein, N-asetil sistein ve glutatyon içeren maddelerden taurin sentezlendiğinden, bu bileşiklerdeki konstrasyon değişiklikleri taurin konsantrasyonunda değişimlere yol açabilir (Hansen, 2001). Taurin biyosentezi, insanlarda düşük ve kemirgenlerde yüksek olmasından dolayı türe bağımlıdır. Vücuttaki taurin miktarı diyetle doğrudan taurinin alımı, karaciğer ve alternatif dokular tarafından taurinin *de novo* senteziyle ve böbrek geri emilimi şeklinde elde edilir. Taurin; osmoregulator, diyabetik modulator, antioksidan, karaciğer koruyucu, nörotransmitter, antiaterosklerotik etkileri gibi birçok fizyolojik role sahiptir (Bouckenoghe vd., 2006).

Buna ek olarak; kronik oral taurin uygulamasının (50 veya 100 mg/kg 10 hafta süreyle) streptozotosinle indüklenmiş diyabeti olan ve hiperkolesterolemik farelerde asetilkolin ve A23187 aortun endotel bağımlı relaksasyonundaki bozulmayı kan glukozunu etkilemeden önlediği gösterilmiştir (Katama vd., 1996). Başka bir çalışmada; %1 taurinle 6 hafta tedavi edilen STZ uygulanmış diyabetik farelerin olduğu oksidatif stresin ve okside LDL'nin azalması ve hücre adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve Lektin benzeri oksideLDL reseptör-1 (LOX-1) ekspresyonunun azalması endotel bağımlı aortik relaksasyonun korunmasıyla ilişkilendirilmiştir (Wang vd., 2008). Doku izolasyon çalışmalarının sonuçlarına göre taurinin oral alımında; diyabet ve çeşitli damar hastalıklarıyla alakalı vasküler relaksasyonu, intimal kalınlaşmayı, endotelyal apoptozisi, oksidatif stresi ve inflamasyonu düzelttiğine dair kanıtlar elde edilmiştir (Abebe ve Mozaffari, 2011).

Li ve diğerleri (2006), STZ uygulanarak diyabet yapılmış ratlarda içme suyuna 2-6 hafta süreyle %1 taurin eklenmesinin siyatik sinir vasküler endotelinde fonksiyonel bozulmayı önlediğini de rapor etmişlerdir. Diyabetik hayvan çalışmalarından elde edilen bu bulgular taurinin vazoprotektif etkilerine kanıt oluşturmaktadır (Li vd., 2006).

1.3. İnsülin Reseptör Substrat-1 (IRS-1)

İnsülin, glukoz homeostazisinde ve glukoz transport sisteminde birincil öneme sahip hormondur. Dolaşımdaki insülin, spesifik reseptörünün bulunduğu karaciğer, kas ve yağ dokusuna hızlıca ulaşır. İnsülin reseptörü (IR), intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip hücre yüzey reseptör ailesinin bir üyesidir. IR, birbirine disülfid köprüleriyle bağlanmış iki ekstraselülüler α -arabirim ve iki transmembraner β -arabirimden oluşmaktadır. İnsülin α -arabirimine bağlanarak β -arabirimindeki tirozin fosforilasyonunu indükler. Aktive olmuş IR daha sonra insülin reseptör substrat (IRS) proteinleri, Shc (Src homoloji kollajen) ve APS (PH ve SH2 alana sahip adaptör protein)'yi de içine alan kendi substratlarını fosforile eder. Fosforile olmuş proteinler daha sonradan farklı sinyal yollarını aktive edecek olan efektör proteinlerle kenetlenir. Ekstraselüler sinyal ile düzenlenen kinaz (ERK) yolağı esas olarak büyümeyle ilişkilidir. Buna karşın, IRS-1 vasıtasıyla fosfatidilinositol 3-kinaz (PI 3-kinase)'in aktivasyonu tercihen insüline bağlı metabolik olaylarla ilişkilidir. Yakın geçmişte, özellikle adipositlerdeki insülin aracılı glukoz alımının, TC10 yolağının aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Saltiel ve Kahn, 2001).



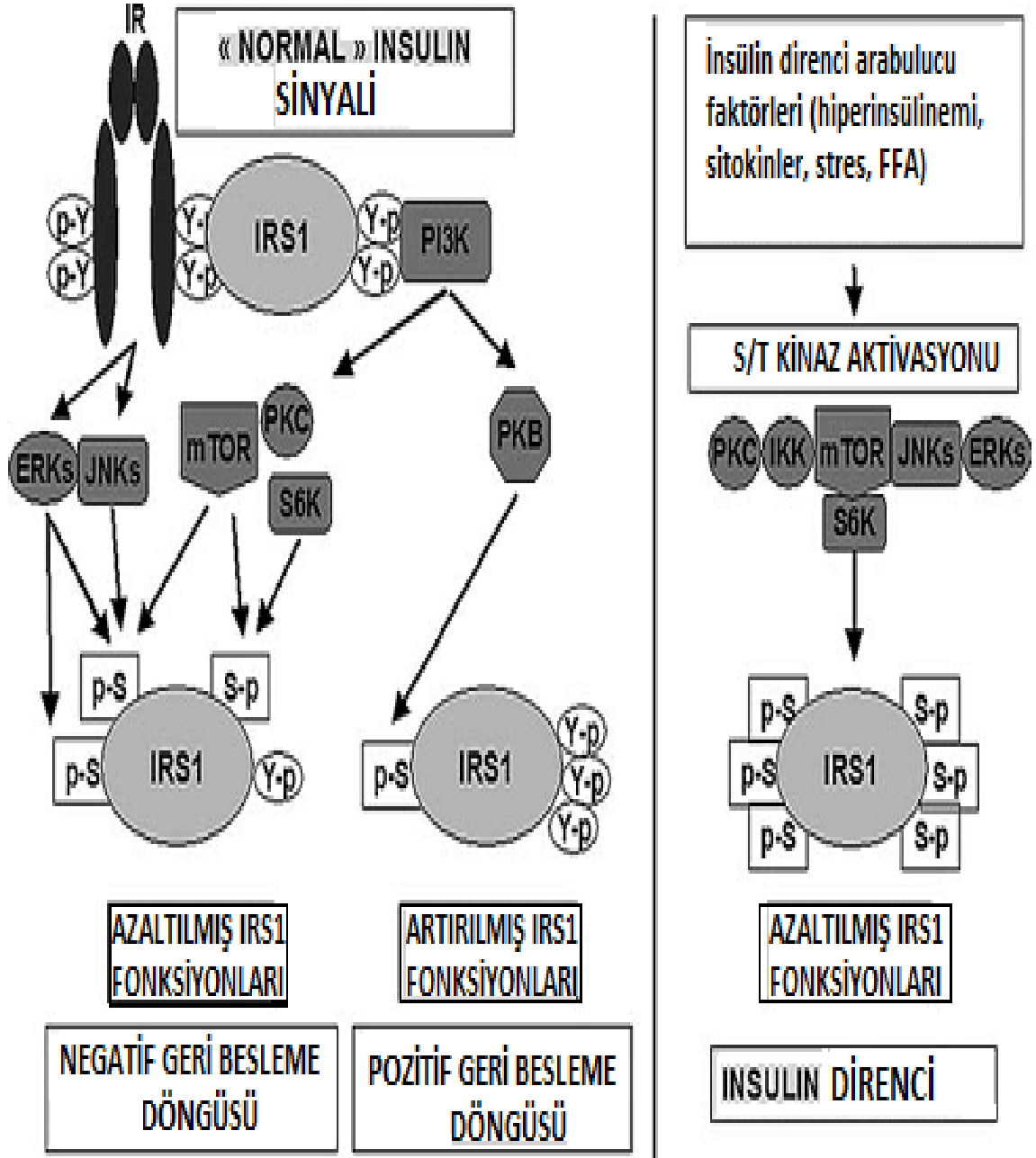
Şekil 5. İnsülinin sinyal iletimindeki rolü. İnsülin reseptörü bir tirozin kinazın otofosforilasyonuna uğrar ve böylece IRS ailesi, Shc ve Cbl üyeleri olarak hücrel proteinlerin fosforilasyonunu katalizler. Tirozin fosforilasyonu üzerine, bu proteinler, protein kinazlara, Ras ve MAP kinaz kademesi ve Cbl/CAP ve TC10 aktivasyonuna bağımlı, PtdIns (3,4,5) P3 sinyal yönü ve PI(3)K'in aktivasyonu dahil, sinyal yollarının çeşitli dizilerinde sonuçlanan, SH2 domainleri aracılığıyla sinyal molekülleriyle birbirini etkilerler. Bu yollar, glukoz, lipid ve protein metabolizmasının düzenlenmesini sonuçlandıran vezikül transportu, protein sentezi, enzim aktivasyonu ve inaktivasyonu ve gen ekspresyonunun düzenlenmesini koordine etmek için uyumlu bir şekilde hareket ederler (Saltiel ve Kahn, 2001'den modifiye edilerek alınmıştır).

IRS-1 adaptör molekülleri, IRS ailesine mensuptur ve insülin, IGF ve sitokinlere cevaben tirozin fosforilasyonuna uğrar. IRS-1 insülin sinyalizasyonunda kritik rol oynar. IRS-1 Pleckstrin homoloji (PH)'sini ve IRS-1 ve fosforile IR'nin birleşmesine aracılık

eden N terminal ucunda fosfotirozin bağlanma (PTB) domainlerini içerir. IRS-1, ilk tanımlanan substrattır ve IRS ailesinin proteinlerinin prototipini temsil eder. İnsan IRS-1 geni 2q36 -37 kromozomu üzerinde lokalize edilmektedir (Sesti vd., 2001; White, 2002).

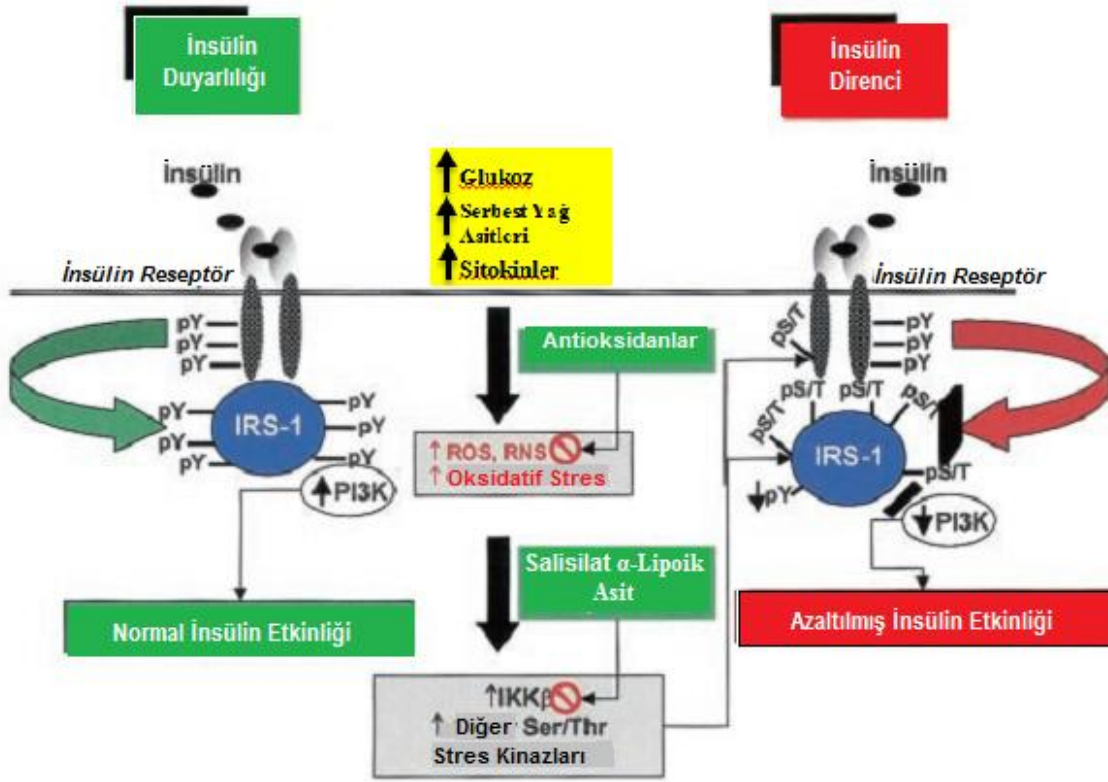
İnsülin direnci, hedef dokuların dolaşımdaki insüline normal seviyelerde olmasına rağmen düzgün yanıt vermede başarısız olduğu yaygın bir patolojik durumdur. İnsülin direncinde gözlemlenen en erken anormallik, iskelet kasları ve adipoz dokudaki insülin nedenli glukoz alımında bir azalma ve karaciğer tarafından glukoz üretimini engellemek için bir hormon azalmasıdır (Gual vd., 2005).

Oksidatif stres hücre içinde ve dışında insülin rezistansının kabul edilen bir nedenidir. Ayrıca IRS-1 azalmasına da öncülük etmektedir. Son bildirimlerde ozmotik stresin bu azalmayı proteozomdan bağımsız bir süreçle stimüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca oksidatif stresin neden olduğu IRS-1 protein ekspresyonundaki azalma da proteozom inhibitörlerine karşı duyarsızdır. Bu da bize her iki stres faktörünün bu etkilerini lizozomal prosedür vasıtasıyla ortaya çıkardığını gösterebilir. Buna karşın uzun süreli insülin tedavisi proteozom bağımlı bir süreç vasıtasıyla IRS-1 seviyelerini düşürür. Bundan başka serin rezidülerindeki mTOR-bağımlı IRS-1 fosforilasyonunun bozulmaya izin verdiği öne sürülmüştür. Sonuç olarak, insülin ve stres faktörleri (oksidatif ve ozmotik) IRS-1'in serin fosforilasyonunu birlikte azaltmasına rağmen diğer olaylar aktive eder. Sadece insülin tedavisi, IRS-1'in bozulmasını proteozom üzerinden tetiklemektedir. Kronik sitokin tedavisi (TNF α ve IL6) GLUT4 peroksizom PPAR γ ve ayrıca IRS-1 ve IRS-2 gen transkripsiyonunda IRS-1 fonksiyonlarının inhibisyonuyla sonuçlanan değişime aracılık eder (Pederson vd., 2001; Gual vd., 2003; Potashnik vd., 2003; Gual vd., 2005).



Şekil 6. IRS-1 serin rezidüleri üzerinden fosforilasyonu, IRS-1 in fonksiyonlarını düzenler. IRS-1'in serin rezidüleri üzerinden fosforilasyonu insülin etkileri üzerine hem artırıcı hem azaltıcı etkiye sahiptir. İnsüline cevaben oluşan PKB aktivasyonu insülin sinyalizasyonunu yayar ve insülin aktivasyonu için pozitif feedback döngüsü oluşturan IRS-1 serin rezidüleri üzerinden fosforilasyonunu düzenler. Ayrıca insülin IRS-1'in fosforilasyonunu özel bölgelerden indükleyerek fonksiyonlarını inhibe eden JNK, ERK, PKC ve mTOR'u aktive eder. Bu onun aktivitesini sonlandıran insülin tarafından indüklenen negatif feedback mekanizmasının bir parçasıdır. IRS-1 fonksiyonunu regüle edebilen pozitif ve negatif IRS-1 tirozin/serin fosforilasyonunun da bu yolla hassas bir denge oluşmaktadır. Serbest yağ asitleri (FFA), sitokinler, anjiyotensin II, endotelin-1, aminoasitler, selüler stres ve hiperinsülinemi gibi ajanlar insülin rezistansına neden olan negatif IRS-1 serin fosforilasyonunu artırır. Bu ajanlar IRS-1'i fosforile eden serin treonin kinazların (JNK, PKC, mTOR, S6K, IKK, ERK) aktivasyonunu düzenlerler ve böylece IRS-1 in fonksiyonlarını inhibe ederler (Gual vd., 2005'den modifiye edilerek alınmıştır).

IRS-1, insüline duyarlı dokularda insülin alıcısının önemli bir hücre içi substratı ve Tip 2 diyabet için makul bir aday gen olarak kabul edilmiştir. IRS-1 geni, normal bireylerin yaklaşık %5'inde ve Tip 2 diyabetli hastaların %10-20'sinde sıralı varyasyon kodlaması ile yüksek bir şekilde polimorfiktir (Porzio vd., 1999).



Şekil 7. Oksidatif stres kaynaklı insülin direnci serin kinaz aktivasyonunun rolü. Hiperglisemi, yükseltilmiş FFA seviyeleri, sitokinler ve diğerleri dahil uyarıların çeşitliliği ROS (ve RNS) üretimi ve oksidatif stresi artırır. Bu, IKK- β ve diğerleri gibi çoklu strese duyarlı serin/treonin (Ser/Thr) kinaz sinyalizasyon kaskadlarının aktivasyonuna neden olur. Aktif olur olmaz kinazlar, IR ve IRS proteinleri (IRS-1 ve IRS-2 dahil) gibi birden çok hedefi fosforilleme yapabilme yeteneğine sahiptirler. Ayrıık serin veya treonin sitelerinde (pS/T) IR veya IRS proteinlerinin artan fosforilasyonu, insülinle uyarılan tirozin fosforilasyonu (pY) ölçüsünde azalır. Sonuç olarak, akıntı yönündeki sinyal moleküllerinin aktiviteyi ve/veya ortaklığı (örneğin, fosfatidilinositol 3-kinaz [PI3K]), düşük insülin hareketi (insülin direnci) oluşurken, azalmıştır. Oksidatif strese bağlı insülin direnci üzerinde antioksidanların koruyucu etkileri (örneğin LA) hücre içi redoks dengesini (ROS nötralize) koruma veya farmakolojik ajanlara benzeme (örneğin salisilatlar, p38 MAPK inhibitörleri), strese duyarlı kinazların aktivasyonunu engelleme yetenekleri ile ilgili olabilir (Evans vd., 2003'den modifiye edilerek alınmıştır).

1.4. Isı Şok Proteinleri (HSP)

Hücreler patofizyolojik ve çevresel streslere karşı 'heat shock' (HSPs) veya 'stres proteinleri' olarak bilinen hızlıca sentez edilebilen koruyucu proteinleri cevap olarak

oluştururlar (Smolka vd., 2000; Fauconneau vd., 2002; Najemnikova vd., 2007). Isı şok proteinleri (HSP) veya stres proteinleri, protein katlanması, hücre içi protein transportunda ve ısı ile diğer stresörler tarafından denatüre proteinler ile başa çıkmada önemli bir rol oynayan moleküler şaperonlardır. Isı şok proteinleri, moleküler ağırlıklarına göre adlandırılırlar (HSP70: kütlesi 70 kDa), yüksek derecede korunmuş ve bütün organizmaların tüm hücrelerinde bulunurlar. HSP, proteinlerin katlama ve açılımında, multiprotein komplekslerinin birleştirilmesinde, proteinleri uygun subselüler bölmelere ayırmada, hücre döngüsünün kontrolü sinyalizasyonu ve hücreyi gerilme/apoptoza karşı korunması gibi önemli rol oynar. Isı şok proteinlerinin yüksek düzeylerde üretilmesi inflamasyon ve oksidatif stres gibi çevresel stresörlere maruz kalmasıyla tetiklenebilir. Sonuç olarak, ısı şoku proteinleri ve onların sentezinin artması, strese cevabın bir parçası ve aynı zamanda stres proteinleri olarak ifade edilir (Nakhjavania vd., 2012).

HSP'ler hastalığın oluşturduğu protein hasarını minimize edilmesinde önemli roller oynayabilirler. Diyabetin oluşturduğu oksidatif stres selüler antioksidan defans sistemleri tarafından azaltılabildiğinden fazladır. Bu da reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin artmış düzeylerine sebep olur (Najemnikova vd., 2007). Ayrıca hastalık süresince proteotoksiteyi sınırlandırma sırasında normal HSP cevabı oluşturulamaması dokuları herhangi bir strese karşı duyarlı hale getirebilir. Böylece HSP'lerin indüklenme yeteneğini sürdürebilmek herhangi bir hastalığın üstesinden gelmek için önemli bir tavır olabilir. Diyabet sırasında yapısal ve indüklenbilir HSP ekspresyonunu inceleyen araştırmalar sınırlı ve belirsizdir (Swiecki vd., 2003; Atalay vd., 2004). Isı şok proteinleri primer olarak moleküler şaperonlar gibi fonksiyon gören stresle uyarılabilir proteinlerdir. Travmalara ve diyabetik komplikasyonlara serebral iskemiye de kapsayan patolojik koşullara karşı korumada major bir role sahiptir (Welsh vd., 1995; Kelly vd., 2002). Diyabete içine alan kesin hastalık koşulları hatalı protein katlanmasıyla ilişkilendirilmiştir (Hayden vd., 2005; Lappalainen vd., 2010).

Aslında ısı indüklenbilir gen ürünleri olarak tanımlanan ısı şok proteinleri (HSP), strese bağlı çok çeşitli cevap veren, proteinlerin yüksek oranda korunmuş ailesidir. HSP, sentez ve proteinlerin düzgün yapısının idamesi, hasarlı proteinlerin tamiri ve yaralı doku iyileşmesini destekleyerek doku hasarına karşı korur. HSP sentezi sayesinde daha sonraki potansiyel olarak geri dönüşü olmayan hasara karşı koruyucu olduğu ve bu etkinliğin

fiziksel veya farmakolojik indükleyicileri ile indüklenebilir olduğu bildirilmektedir (Benjamin ve McMillan, 1998).

Hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin artışı ile karakterize edilir. Diyabet, çeşitli tiplerde strese neden olarak endojen savunma sistemlerini etkilemektedir. Diyabetin karakteristik bir özelliği olarak kontrol edilemeyen oksidatif stres görülür (Atalay ve Laaksonen, 2002; Atalay vd., 2004). Diyabet ile ilgili diğer önemli koşullar arasında; dislipidemi, protein ve lipid modifikasyonu ve doku antioksidan savunma ağı düzensizlikleri vardır (Kennedy ve Lyons, 1997; Gul vd., 2002). Bu bozukluklar gibi nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile diyabet şiddetlenir. HSP sentezi ve antioksidan fonksiyonları diyabetik komplikasyonların nedeniyle oluşan mücadelede yardımcı olur. Nitekim, diyabette HSP'lerin önemli rolü, doku proteinlerinin denatürasyonu ile mücadele ve hücre onarım ve savunma mekanizmalarını kolaylaştırmak için onların yeteneği ile vurgulanır. Bu bağlamda ya bir transkripsiyonel ya posttranslasyon mekanizmaları kullanılarak HSP senteziyle araya girebilen diyabetik durum, dikkat çekilecek bir gözlemdir. Buna karşılık, uyumlu HSP ifadesi, bir kısır döngü sonucunda diyabetik komplikasyonlara katkıda bulunabilir (Kurucz vd., 2002; Hooper, 2003; Hooper ve Hooper 2005; Li vd., 2005).

1.4.1. Isı Şok Protein-27 (HSP-27)

Küçük ısı şok proteinleri ailesinin bir üyesi olan ısı şok protein-27 (HSP-27), yaklaşık 27 kDa molekül ağırlığına sahiptir ve çeşitli tümörler ve kalp dahil normal dokularda yüksek seviyelerde ifade edilir. Şaperon molekülleri olarak üstlendiği role ek olarak, HSP-27, anti-apoptotik olma ve damar düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonuna katılımı, embriyogenez, kardiyoprotektif etkiler, oksidatif stres ve inflamasyon modülasyonuna karşı direnç gibi diğer önemli biyolojik özelliklere sahiptir (Shams vd., 2008).

HSP27 protein katlanması ve apoptotik veya programlı hücre ölümünde bulunmaktadır. HSP27'nin kalp için koruyucu olduğunu ileri sürmektedirler (VanderHeide, 2002). HSP27 küçük HSP'ler içinde en yaygın dağılım gösterenlerden biridir (Ghayour-Mobarhan vd., 2012). Hayvan ve insan kültür modelleri HSP27'nin şaperon fonksiyonu olduğunu glutasyon düzeylerinin ve apoptozisin düzenlenmesinde rolü olduğunu göstermiştir (Arrigo

vd., 2007; Brown vd., 2007). İntraselüler HSP27 ısı şoku mekanikal ve oksidatif stres gibi eksternal streslere karşı hücreleri korur (Walker vd., 2012). HSP27 otoimmün cevapla ilişkili olduğu da düşünülür (Ghayour-Mobarhan vd., 2012). Hatalı proteinlerin neden olduğu nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde intraselular hsp'leri artırmak için ilaçlar kullanılmaktadır (Nakamura vd., 2000). HSP27 hücreler oksidatif strese maruz kaldığında sentezlenen HSP ailesinin bir üyesidir (Mehlen vd., 1995). HSP27'nin hücreleri oksidatif strese maruz kalındığında nasıl adapte ettiğini göstermek için birçok mekanizma öngörülmüştür. Bunlar arasında G6PDH (glukoz-6-fosfat dehidrogenaz) ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin artışı ve intraselüler demir seviyelerinin düşmesi söylenebilir (Arrigo vd., 2005; Mahgoub vd., 2012). HSP27 antioksidan görevlerinin yanında kaspazları bloke ederek apoptozisi inhibe eder (Arrigo vd., 2005). Bununla birlikte hücre hasarı ya da nekroz intraselüler HSP'nin salınımına neden olabilir ve sonuç olarak hsp serum konsantrasyonları yükselir (Srivastava, 2002).

Isı şok ya da stres proteinlerinin üretiminde en önemli olay stresli hücrelerde belirlenen proteinlerin çok iyi korunmuş olmasıdır. Birkaç kanser tipinde HSP-27 yüksek seviyelerde gözlenmiştir (Khalil vd., 2011). Yapısal olarak HSP-27, özellikle inhibe kaspaz aktivasyonu ile farklı hücresele seviyelerdeki anahtar bileşenlerle etkileşim kurarak apoptotik yolun önemli bir inhibitörü olarak gösterilmiştir. Ayrıca HSP-27 çeşitli yollarla redoks dengesini koruyan antioksidan özelliklere de sahiptir (Lebherz-Eichinger vd., 2012).

1.4.2. Isı Şok Protein-72 (HSP-72)

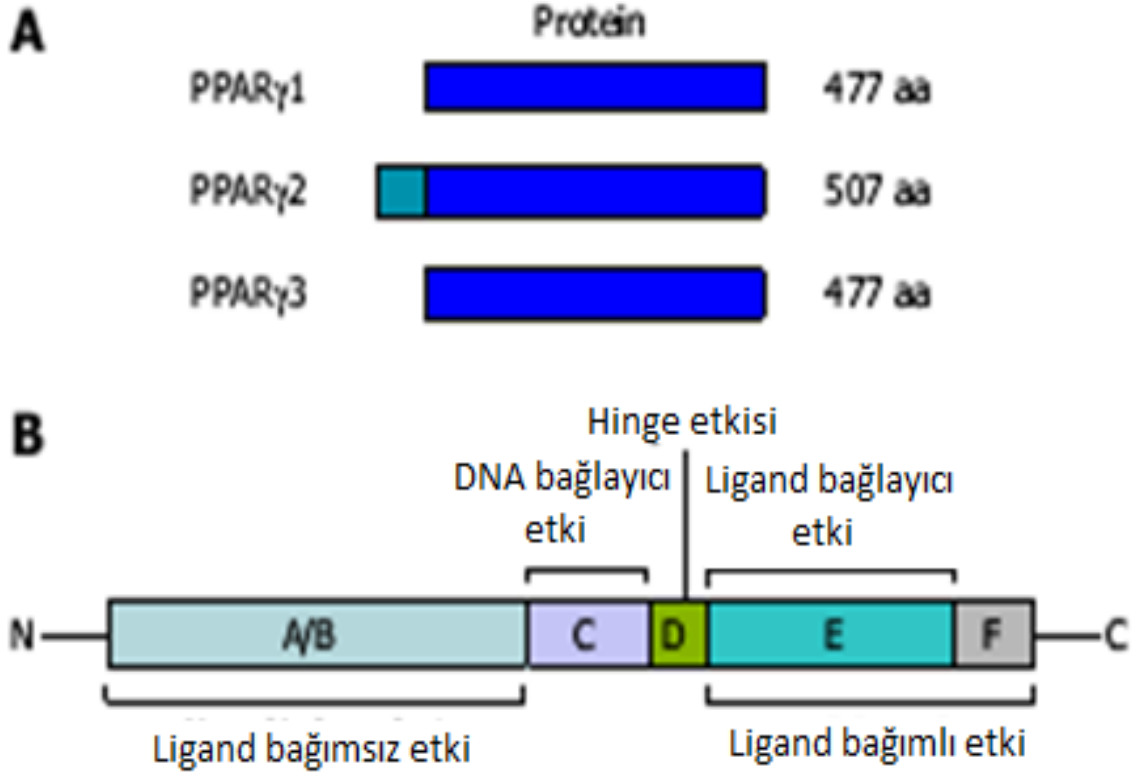
Isı şok proteinleri (HSP) hücresele fonksiyonda bir dizi önemli rol oynayan son derece iyi korunmuş çeşitli protein ailelerinden oluşmaktadır. Ritossa, sıcaklık şokuna maruz kalan *Drosophila*'da alışılmadık bir gen ekspresyonu sergilediğini kaydettiği zaman, çevresel streslere yanıt olarak HSP'nin hücresele indüksiyonu gösterdiği, ilk olarak 1962 yılında rapor edilmiştir. 1974 yılında, HSP olarak isimlendirilerek ilk kez ortaya konmuştur. HSP-72, 70-kDa HSP (HSP-70) olan protein ailesinin bir üyesidir. HSP-70 ailesi proteinlerinde HSP'yi oluşturan 73-kDa proteini ve yüksek stresle indüklenebilen 72-kDa proteini (HSP-72) içerir. HSP-72 vücudun neredeyse her hücresinde bulunan ve hücresele ve bütün olarak organizmanın çeşitli streslere maruz kalmalarından itibaren up-

regüle edilebilir. HSP-72'nin bazal konsantrasyonları birçok dokuda düşük olup; hücre içinde HSP-72 yüksek konsantrasyonlarda, frontal korteks, hipofiz, böbrek üstü bezleri ve kahverengi yağ gibi bazı dokularda belirgin çevresel stres yokluğunda bulunabilir (Johnson ve Fleshner, 2006). Bundan başka, insanlarda hipertermiye maruz kalmanın iskelet kasında HSP72 protein düzeylerini yükselttiği ve tip 2 diyabetik hastalarda glukoz toleransını ve insülin rezistansını düzelttiği gösterilmiştir (Chung vd., 2008).

Isı şok proteinleri denatürasyona uğramış veya uygunsuz bir şekilde katlanmış olduğunda onlara bağlanarak bu hasardan diğer hücrel proteinleri koruyan evrimsel polipeptidlerin olduğu aileyi temsil eder. Ayrıca makromoleküler kompleksleri birleştirme ve ayırmaya katılabilirler. HSP-70, insan vücudu içinde en çok bulunan stres proteinlerinin birini temsil eder (Kurucz vd., 2002).

1.5. PPAR- γ (Peroxisome Proliferators-Activated Receptors- γ)

PPAR'lar; içlerinde steroidler, tiroid hormonları, vitamin D ve retinoik asidin reseptörlerinin bulunduğu nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. PPAR'lar gen ekspresyonunu ve represyonunu regüle eden hedef ligandın üzerinde bulunan transkripsiyon faktörleridir. Günümüze kadar 3 tane PPAR izotipi tanımlanmıştır. Bunlar PPAR- α , PPAR- γ ve PPAR- δ 'dir. Bu 3 subtipin her biri farklı doku dağılımı gösterir ve hücre farklılaşması, apoptozis ve metabolik homeostazis gibi özel fonksiyonlara aracılık eder. PPAR- γ yağ dokusunda yüksek miktarda sentez edilir ve yağ dokusu değişimin başlıca düzenleyecisidir (Misra vd., 2002; Kuwabara vd., 2004; Balakumar vd., 2009b; Reka vd., 2011). PPAR γ , beyaz ve kahverengi bir yağ dokusu, kolon mukozası, çekum, mesanjial hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde başlıca ifade edilir (Balakumar vd., 2009b). PPAR- γ ayrıca; meme, kolon, akciğer, over, prostat ve tiroid gibi başka birçok dokuda da sentezlenir. Bir PPAR- γ geni 3 izoformu, PPAR- γ 1, PPAR- γ 2, PPAR- γ 3 ve PPAR- γ 4 olarak adlandırılan 4 farklı promotordan yararlanarak kopyalar. Ancak PPAR- γ 1 ve PPAR- γ 3 transkriptleri aynı PPAR- γ 1 proteinine tranlasyona uğrar. PPAR- γ 2 proteini N terminal ucunda PPAR- γ 1 ile kıyaslandığında PPAR- γ 1'inkinden 5-6 kat daha büyük olan ve PPAR- γ 2'nin yapısal transkripsiyonu aktivasyonuna da katkıda bulunan 30 aminoasitten oluşan ek bir diziye sahiptir (Misra vd., 2002; Reka vd., 2011).



Şekil 8. İnsan peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) γ protein izoformlarının ve etki alanlarının yapısı. A: AR proteinler. mRNAların üç alt tipi, iki farklı PPAR γ protein neden olmaktadır. Transkripsiyonu sonucu PPAR γ 1 ve 3 promoters 477 amino asitten oluşan aynı proteindir. (aa). 507 amino asit proteinli PPAR γ 2, γ 2 promotör bölgesinden transkripsiyon tarafından üretilir; B: ana yapısı PPAR γ . PPARs şu fonksiyonel bölgeleri içerir: bir N-terminal A/B domain (ligand-bağımsız domain), bir C-domain (DNA-bağlayıcı domain), bir D-domain (eklem domain), ve bir C-terminal domain (E-F ligand-bağımlı domain) (Han ve Roman, 2010'den modifiye edilerek alınmıştır).

PPAR- γ reseptörleri içlerinde uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri ve bazı eikozanoidlerinde bulunduğu birçok lipofilik ligand tarafından aktive edilir. Siklopenton prostaglandin J2, endojen PPAR- γ reseptörünün en kuvvetli ligandı olarak öne sürülmüştür ve daha çok doğal oluşmuş PPAR- γ agonisti olarak kullanılmıştır. Birçok sentetik PPAR- γ ligandı geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan sentetik ajanlar tizolidindiyon grubu antidiyabetik ilaçlar sınıfına ait ajanlardır. Bunların içinde TZDs (tiyazolidindionlar) ya da glitazonlar diye de adlandırılan ciglitazone, troglitazone, pioglitazone ve rosiglitazone gibi ilaçlar vardır. Glitazonlardan bazıları insülin duyarlaştırıcı olarak zaten tip 2 diyabetli hastalarda klinik olarak kullanılmaktaydı. Bazı bitkisel kaynaklı bileşiğin yanı sıra

isoxazolidinedione JTT-501 ve tirozin esaslı GW7845 gibi non-tiozolidinedione bileşikler de PPAR- γ ligandı olarak tanımlanmıştır (Shibata vd., 1999; Reka vd., 2011).

PPAR γ önemli adipojenik düzenleyici ve hücre içi insülin sinyal olaylarının bir modülatörüdür. PPAPR γ için sentetik ligandlar tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci ve hiperglisemiye azaltan antidiyabetik tiazolidindionlar (glitazonlar) içerir (Meirhaeghe ve Amouyel, 2004). Tiazolidindion türevi olan Pioglitazon, yüksek oranda seçici peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörler agonistidir ve insülin direnci ile ilişkili tip2 diabetes mellitus'un tedavisinde onaylanmıştır (Yin vd., 2013). PPAR- γ agonistleri insülin hassasiyetini, modüle glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirebildiği bilinmektedir (Sood vd., 2000); ayrıca, Alzheimer, Huntington ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde ilaç adayı olarak kabul edilmiştir (Wahner vd., 2007; Nicolakakis ve Hamel, 2010). TZD'ler tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır (Yotsumoto vd., 2003; Yang vd., 2005). Diyabetik nefropatili hastalarda albüminüriniyi azalttığı bilinmektedir (Yotsumoto vd., 2003). PPAR- γ bağımlı ya da bağımsız mekanizmalar aracılığıyla olumlu renal etkilerinin olduğu TZD tedavileri mevcuttur: Diyabetik nefropatinin TZD ile tedavisinde albüminürinin azalması, proteinürinin azaltılmasında bir miktar etkisinin olması, glomerulo-skleroz şiddetini azaltması gibi etkileri vardır (Dobrian, 2006).

PPAR- γ vasküler hücrelerinde bulunur, vasküler endotelial yetmezliğinde koruyucu rolü vardır. Bu reseptörlerin bozulması veya sinyal mekanizmasının aşağı doğru regülasyonunda vasküler endotelial yetmezliğe yol açtığı bildirilmiştir (Sharma ve Singh, 2011). PPAR- γ aktivasyonu farklılaşmayı indükleyici kabiliyeti nedeniyle hücre proliferasyonu ve büyümeyi inhibe edici bir rol oynar. Bu özellik PPAR- γ aktivasyonunun doğal ve sentetik ligandlarının kanser tedavisinde ve önlenmesinde bir çekici aracı tarafından yapar (Reka vd., 2011).

Diyabetli hastalarda meydana gelen komplikasyonlar, insan sağlığı açısından önemli bir yer tuttuğundan, diyabet tedavisinde insülin takviyesi yanında oksidatif stresin olumsuz etkilerini gidermek için ek uygulamaların yapılması gerekmektedir. Bu anlamda diyetel manüplasyonların ve özellikle antioksidanların uygulandığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Antioksidan özelliği bulunan ve sülfür içeren bir aminoasit olan taurinin diyabet üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir. Taurinin böbrek dokusunda PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72 proteinlerinin düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili herhangi

bir literatüre rastlanılmadığından bu yönde yapılacak çalışmalar daha da önem kazanmaktadır. Bu yüzden, bu çalışmanın amacı, kuvvetli bir antioksidan olan taurinin streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusunda PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72 proteinlerinin düzeyleri üzerine muhtemel etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla taurinin diyabetik rat böbrek dokusunda;

- PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72 proteinlerinin düzeyleri üzerine etkileri,
- Histolojik değişiklikler üzerine etkileri araştırılmıştır.

2. MATERYAL ve METOT

2.1. Hayvan Materyali

Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu'ndan (FÜHADEK) onay alındıktan sonra (Tarih: 05.04.2012, Toplantı: 2012/04, Karar No: 55), standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak çalışma yürütülmüştür.

Deneyletlerde, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) temin edilen Wistar albino ırkı ratlar kullanılmıştır. Hayvanların canlı ağırlıkları çalışmanın başlangıcında ve sonunda kaydedilmiştir. Ratlar, $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, $\%55 \pm 5$ nisbi nem bulunan havalandırma sistemine sahip bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslenmiştir. Hayvanlara taze su ve yem *ad libitum* olarak verilmiştir. Ratlar standart diyet (enerjinin $\%12$ 'si yağlardan oluşan) ile beslenilmiştir. Ratlara verilen standart yemlerin bileşiminde bulunan katkı maddeleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Deneysel hayvanlarına verilen standart ve yüksek yağlı yemlerin bileşimi

| Diyet Bileşimi (gr/kg) | |
|------------------------|-----------|
| İçerikler | Diyet (%) |
| Buğday | 10 |
| Mısır | 21 |
| Arpa | 14 |
| Kepek | 8 |
| SoyaKüspesi | 25 |
| Balık Unu | 8 |
| Et Kemik Unu | 4 |
| Melas | 4 |
| Tuz | 4 |
| *Vitamin Karması | 1 |
| **Mineral Karması | 1 |

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

**Mineral Karması: Mangane, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

2.2. Araştırma Grupları

Deneysel çalışma esnasında çıkabilecek aksaklıkların en aza indirgenmesi için çalışmaya başlamadan önce bir ön çalışma gerçekleştirilmiştir. Deneysel hayvanları, uygulamadan önce 10 gün süre ile standart şartlara adapte edilmiştir. Deneysel hayvanlarının bulunduğu ortamın sıcaklığı 22-25°C arasında sabit tutulmuş ve hayvanlar 12 saat aydınlık ortamda ve 12 saat karanlık ortamda takip edilmiştir. Deneysel çalışmalarda ortalama ağırlıkları 200 gr (180±20 gr) olan, 6-8 haftalık yaşta toplam 40 adet erkek Wistar albino rat kullanılmıştır. Bu amaçla, hayvanlar her grupta 10'ar adet bulunacak şekilde rastgele 4 gruba ayrılmış ve 8 haftada sonuçlandırılmıştır.

Tablo 3. Araştırma Grupları

| Gruplar | Uygulama | Deneme Süresi |
|-----------------------|---|---------------|
| Kontrol | Serum Fizyolojik | 8 hafta |
| Taurin | % 2 içme suyu | 8 hafta |
| Streptozotosin | 60 mg/kg i.p (Tek doz) | 8 hafta |
| Streptozotosin+Taurin | Streptozotosin 60 mg/kg i.p + Taurin% 2 içme suyu | 8 hafta |

Streptozotosin (STZ) (Sigma, St. Louis, MO), 60 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı (Yao vd., 2009). Bu uygulama öncesi ratların kan glukoz düzeyleri ölçülmüştür. 1 hafta sonra kuyruk veninden alınan kanın glukometre cihazındaki ölçüm sonucu açlık kan glukozu 140 mg/dl'yi geçen ratlar diyabetik olarak kabul edildiler (Yao vd., 2009). Deneklerin açlık kan glukoz düzeylerini saptamak için kan örnekleri, 12 saatlik açlık sonrasında sabah 9.00 ile 10.00 arasında alındı.

Mevcut laboratuvar şartlarında, deneysel diyabet oluşumunun kaçınıcı günlerde meydana geldiği gözlemlenerek deneysel uygulama başlatıldı. Çalışmanın başlangıcından ve her hafta düzenli bir şekilde hayvanların kuyruk veninden kan şekeri düzeyleri kaydedildi. Kandaki glukoz konsantrasyonu (ACCU-check Active), glukometre cihazı kullanılarak ölçüldü. 8 haftalık çalışma sonrasında hayvanlar etik yönergelere uygun biçimde dekapite edilerek hedef dokular elde edildi. Hayvanların böbrek örnekleri alındıktan hemen sonra analiz yapılana kadar derin dondurucuda -80°C'de muhafaza edilmiştir. Ayrıca histopatolojik analizler için doku örnekleri de alınmıştır.

2.3. Laboratuvar Analizleri

2.3.1. SDS-PAGE ve Western Blot Analizi ile Protein Ekspresyonunun Ölçümü

SDS-PAGE (Sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi) tekniği ile böbrek dokusuna ait protein örnekleri %12'lik jelde yürütülerek, devamında PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72 proteinleri Western blotlama tekniği ile nitroselüloz membrana aktarılarak sentez oranlarına bakılmış (Laemmli vd., 1970) ve sonrasında bu bantların yoğunlukları, komputere software program (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) ile incelenip dansitometrik olarak analiz edilmiştir.

Böbrek dokusu 1:10 (w/v)'luk soğuk hipotonik tampon [10 mM HEPES (pH 7.8), 10 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.1 mM EDTA, and 0.1 mM phenylmethylsulfonyl-fluoride (PMSF)] içinde homojenize edildi. Doku homojenatlarına %10'luk Nonidet P-40 (NP-40) çözeltisinden 80 μ l ilave edildi ve karışım 14.000 g'de 2 dakika süre ile santrifüj edildi. Süpernatantlar yeni tüplere alındı. Pellet, 40 μ l %10'luk NP-40 ilaveli soğuk hipotonik tamponun [10 mM HEPES (pH 7.8), 10 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.1 mM EDTA ve 0.1 mM fenilmetilsülfonil-fülörin (PMSF)] 500 μ l'si ile bir kez yıkandı. Daha sonra 200 μ l tampon [50 mM HEPES (pH 7.8), 50 mM KCl, 300 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.1 mM PMSF, % 20 gliserol] içerisinde yeniden süspansiyon edildi ve 14.800 g'da 5 dakika boyunca santrifüj işlemi yapıldı. Elde edilen süpernatant yeni tüplere alındı (Farombi vd., 2008). Protein konsantrasyonu Lowry prosedürüne uygun şekilde protein ölçüm kiti kullanılarak (Sigma, St. Luis, MO, USA) ölçüldü. Süpernatantlara, % 2'lik β -merkaptotanol içeren sodyum dodecyl sülfat-poliakrilamid jel (SDS-PAGE) elektroforezi tamponu eklendi. SDS-PAGE jel içinde eşit miktarlarda (50 μ g) protein, elektroforez için kullanıldı (Laemmli, 1970). Arkasından nitroselüloz membranlara (Schleicher and Schuell Inc, Keene, NH, USA) aktarıldı. Nitroselüloz membranlar PBS içinde 5 dakika süreyle 2 kez yıkandı ve % 1'lik sığır serum albümini içerisinde primer antikor uygulamasından önce 1 saat bekletildi. Primer antikor [anti PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP72; Santa Cruz Biotechnology Inc, CA, USA] % 0.05 Tween-20 içeren aynı tampon içinde 1:1000 oranında dilüe edildi. Nitroselüloz membran gece boyunca 4°C'de primer antikorları ile inkübe edildi. Blotlar yıkandı ve sekonder antikor [horseradish peroksidaz-conjugated goat anti mouse IgG (Abcam, Cambridge, UK)] ile inkübe edildi. Spesifik bağlanma, diaminobenzidin ve H₂O₂ substratları kullanılarak tespit edildi. Protein yükleme β -aktin antikoruna (A5316; Sigma) karşı monoklonal bir mouse

antikoru kullanılarak kontrol edildi. Protein düzeyleri bir görüntü analiz sistemi (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) ile dansitometrik olarak analiz edildi.

2.4. Böbrek Histopatolojisi

Her bir deney hayvanından alınan sol böbrekler histopatolojik inceleme için %20'lik nötral tamponlu formalin solüsyonu ile fikse edilmiş ve dokular daha sonra parafin bloklara gömülerek 5µm'lik kesitler halinde kesilerek hematoksilin-eosin ve PAS (Periodik Asit Schiff) boyası ile boyanmıştır. Böbrek dokusu tübüler rejenerasyon, tübüler dilatasyon, tübüler vakuolizasyon, interstisyel inflamasyon ve tübüler nekroz açısından incelenmiştir. Skorlama - = normal, += hafif (<%25), += orta (%25-50 arası), +++= şiddetli (>%50) olarak değerlendirilmiştir.

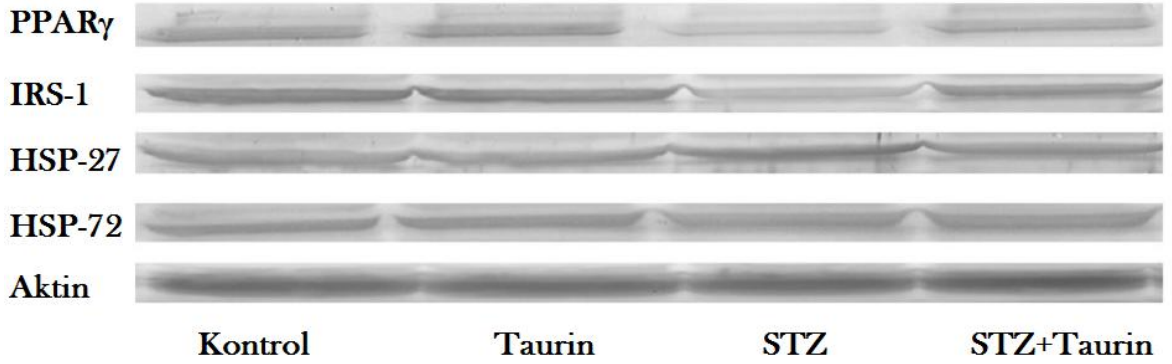
2.5. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizinde GraphPad Prism yazılımı kullanıldı (PRISM 4, GraphPad Software Inc., LaJolla, CA). Veriler, ortalama standart hata (\pm SEM) belirlenerek verildi. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. Post hoc analizinde Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Western Blot Analizleri

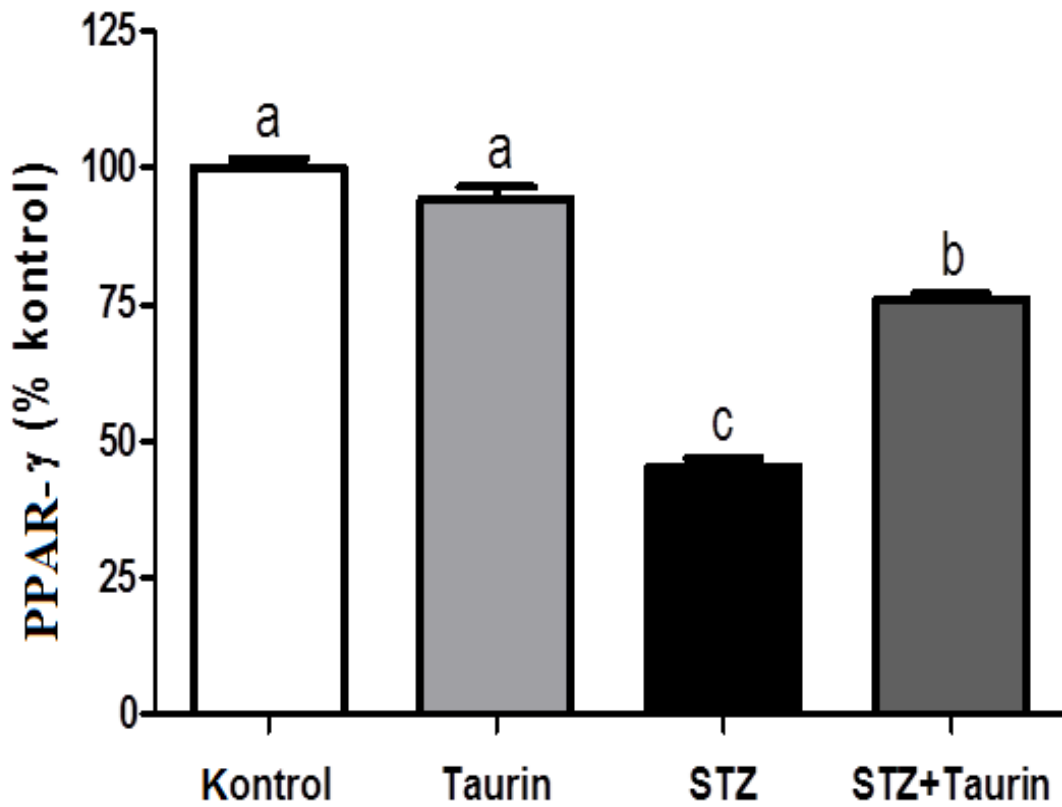
Mevcut çalışmada, taurinin streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusunda PPAR γ , IRS-1, HSP-27 ve HSP-72 proteinlerinin düzeyleri üzerine Western blot yöntemiyle analiz işlemleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen sonuçlara göre ratların böbrek dokusu PPAR γ , IRS-1, HSP-27 ve HSP-72 düzeylerini ifade eden Western blot bantları Şekil 9'da yer almaktadır. Ayrıca nitrosellülöz membranlarda görüntülenen bu bantların rölatif yoğunlukları hesaplanmış ve mukayeseli bar grafikleri oluşturulmuştur.



Şekil 9. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusundaki PPAR γ , IRS-1, HSP-27 ve HSP-72 düzeylerini ifade eden Western blot bantları

3.1.1. PPAR γ Düzeyleri

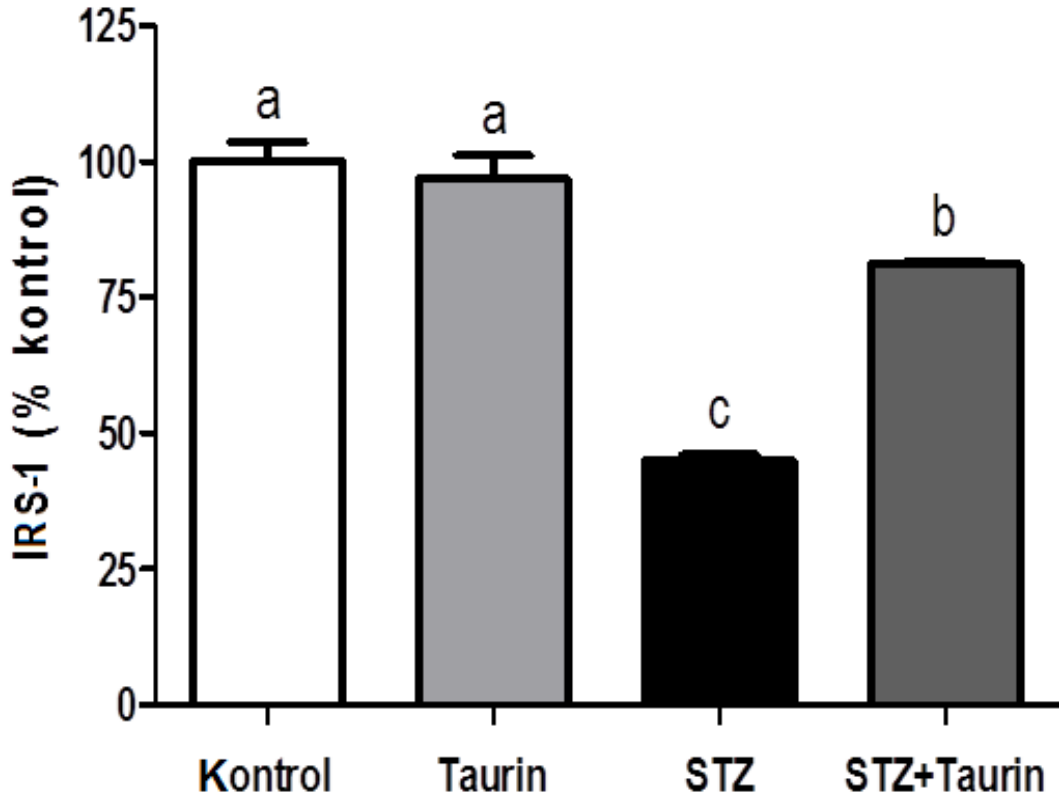
Streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusunda PPAR γ düzeyleri Şekil 10'da görülmektedir. Bu düzeylere bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.01$). Taurin uygulanmış grupta PPAR γ düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişim görülmezken ($p > 0.05$), STZ uygulanmış grupta PPAR γ düzeyinde anlamlı bir düşüş gerçekleştiği görülmektedir ($p < 0.01$). STZ+Taurin uygulanmış grupta ise PPAR γ düzeyinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Bu sonuca göre STZ+Taurin uygulanmış rat gruplarında PPAR γ 'nın tedavi edici özelliğinin olduğu söylenebilir.



Şekil 10. Böbrek Dokusu PPAR γ Düzeyleri (a-c: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.01$)).

3.1.2. IRS-1 Düzeyleri

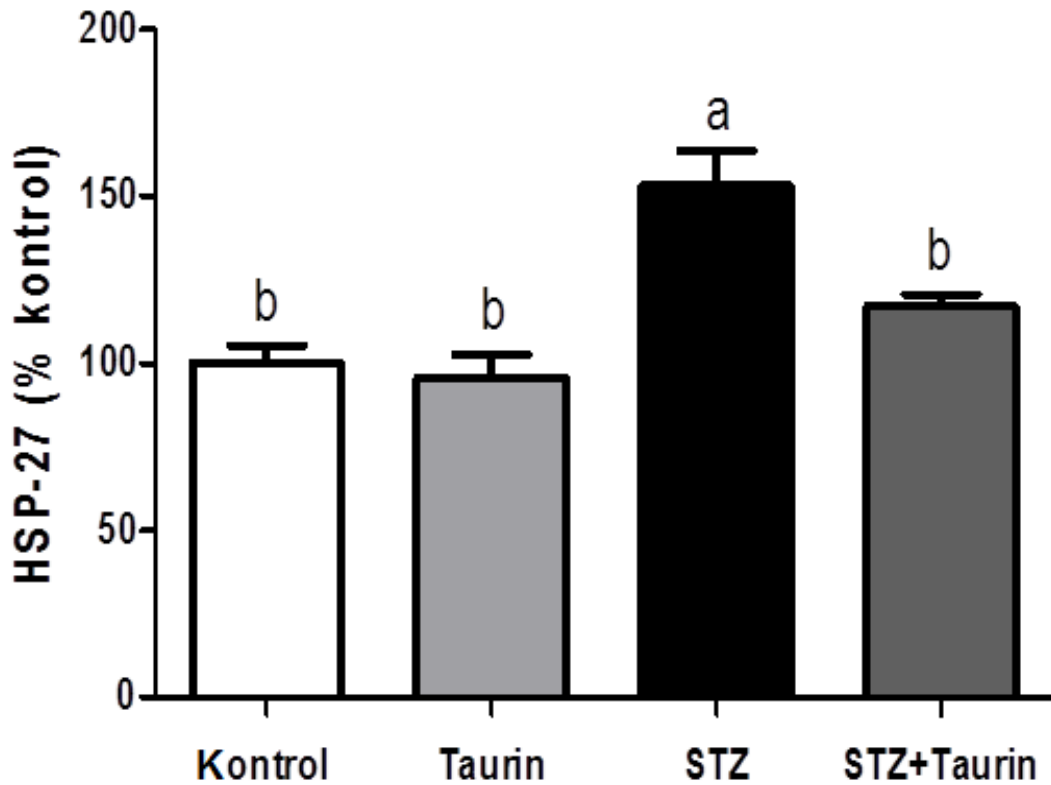
Bu çalışmada böbrek dokusundaki IRS-1 düzeyleri Şekil 11’de gösterilmiştir. Şekil 11’de yer alan düzeylere bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0.001$). IRS-1 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında taurin uygulanmış grupta anlamlı bir artış gözlemlenmezken ($p>0.05$), STZ grubunda anlamlı bir düşüş ($p<0.001$), STZ+Taurin grubunda ise anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.001$). Bu bulgu doğrultusunda IRS-1’in STZ+Taurin uygulanmış rat gruplarında nefropati üzerinde iyileştirici etkisinin olduğu düşünülebilir.



Şekil 11. Böbrek Dokusu IRS-1 düzeyleri (a-c: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p<0.001$)).

3.1.3. HSP-27 Düzeyleri

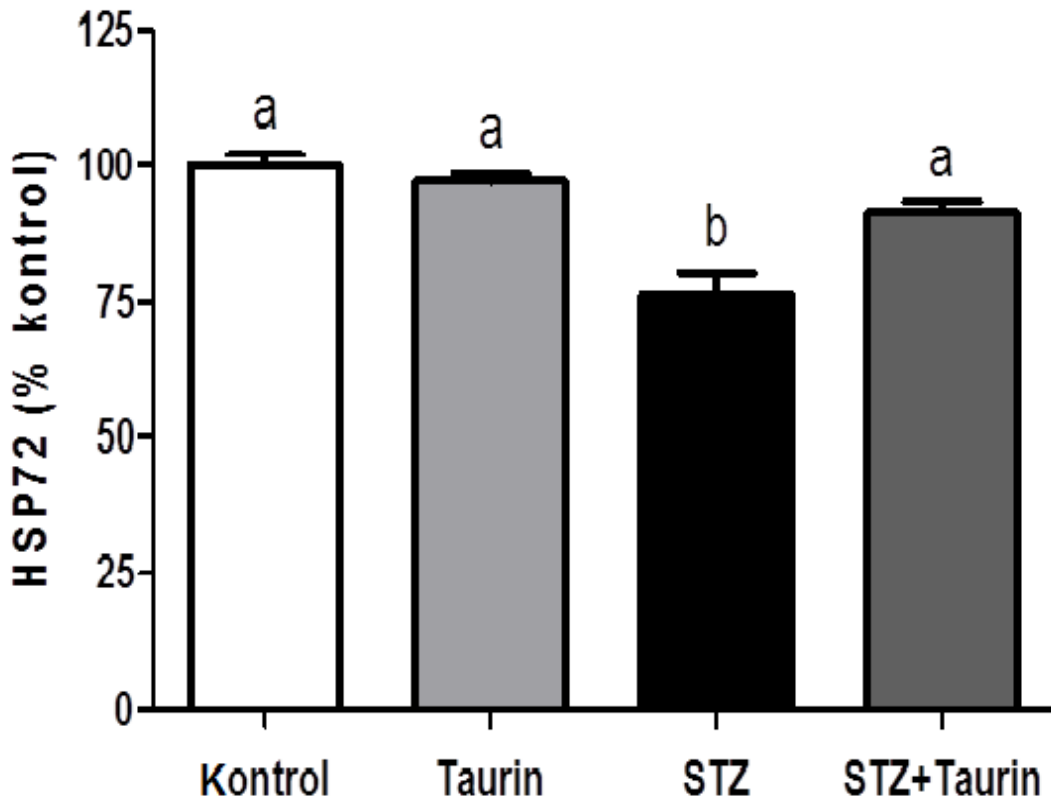
HSP-27'in streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratların böbrek dokularındaki düzeyleri Şekil 12'de görülmektedir. Bu düzeylere göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.01$). Rat gruplarına STZ uygulanmasıyla HSP-27 düzeyi kontrol grubuna göre belirgin bir ölçüde arttığı ($p<0.01$), STZ+Taurin uygulanmasıyla da HSP-27 düzeyinin STZ grubu ile karşılaştırıldığında düştüğü belirlenmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubu ile taurin grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 12. Böbrek Dokusu HSP-27 düzeyleri (a-b: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p<0.01$)).

3.1.4. HSP-72 Düzeyleri

HSP-72'nin böbrek dokusundaki düzeyleri Şekil 13'de verilmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). Taurin grubu kontrol grubuna göre anlamlı bir değişim göstermemektedir ($p > 0.05$). STZ uygulanmış grupta HSP-72 düzeyinde kontrol grubuna göre bir düşüş gerçekleşmiştir ($p < 0.001$). STZ+Taurin uygulanmış grupta ise HSP-72 düzeyi STZ grubuna göre bir artış gösterdiği görülmektedir ($p < 0.05$). Bu bulgudan yola çıkarak taurinin HSP-72 düzeyini etkilediği söylenebilir.



Şekil 13. Böbrek Dokusu HSP-72 düzeyleri (a-b: Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.001$)).

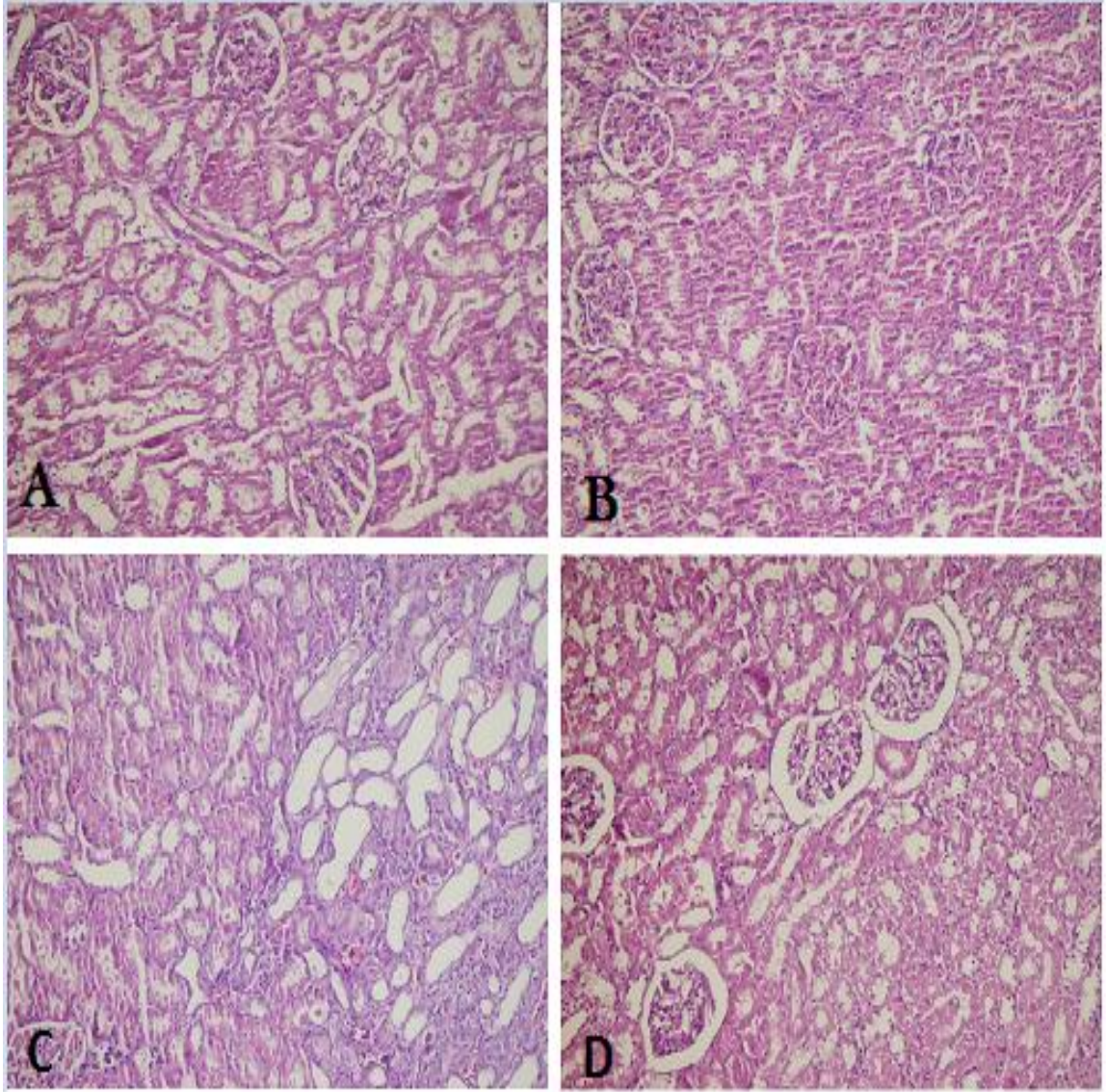
3.2. Histopatolojik Bulgular

Kontrol ve taurin grubundaki ratlardan alınan böbreklerde herhangi bir patoloji gözlenmedi. Buna karşılık, STZ verilen grupta korteks ve dış medullada orta şiddette bazal membran kalınlaşması, hafif şiddete nodüler glomeruloskleroz, orta şiddetli derecede diffüz mezengial skleroz ve orta şiddetli kronik inflamasyon gözlendi. Taurin + STZ grubunda ise STZ'nin indüklediği histopatolojik değişikliklerin şiddetinin azaldığı görüldü (Tablo 4, Şekil 14).

Tablo 4. Taurin uygulamasının rat böbrek dokularındaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi (n=10)

| Gruplar | | | | |
|----------------------------|---------|--------|-----|------------|
| Morfolojik Değerlendirme | Kontrol | Taurin | STZ | STZ+Taurin |
| Bazal Membran Kalınlaşması | - | - | ++ | + |
| Nodüler Glomeruloskleroz | - | - | + | - |
| Diffüz Mezengial Skleroz | - | - | ++ | - |
| Kronik İnflamasyon | - | - | ++ | + |

-: Yok, + (Hafif): <%25, ++ (Orta): %25-50 arası, +++ (şiddetli): %50'den fazla



Şekil 14. Grupların böbrek histopatolojik görünüşleri: A. Kontrol Grubu, Normal Histoloji; B. Taurin Grubu, Normal Histoloji; C. STZ Grubu, Bazal Membran Kalınlaşması, Nodüler Glomeruloskleroz, Diffüz Mezengial Skleroz, Kronik İnflamasyon; D. STZ+Taurin Grubu, Tübülüs epitel hücrelerinde hafif derecede bazal membran kalınlaşması ve kronik inflamasyon (H&E, x200).

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Mevcut araştırmada, taurinin streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusunda PPAR γ , IRS-1, HSP-27 ve HSP-72 proteinlerinin düzeyleri üzerine etkisi araştırılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Taurin uygulanmış gruplarda PPAR γ , IRS-1, HSP-27 ve HSP-72 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişim görülmezken, STZ uygulanmış gruplarda PPAR γ , IRS-1 ve HSP-72 düzeylerinde anlamlı bir düşüş gerçekleştiği grlmştir. Ancak, HSP-27 düzeyinde STZ uygulanmış grupta belirgin bir artış gözlenmiştir. Aynı Şekilde, STZ+Taurin uygulanmış gruplarda PPAR γ , IRS-1 ve HSP-72 düzeylerinde STZ uygulanmış gruplara göre artış olduğu tespit edilirken, HSP-27 düzeyinde düşüş olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre, STZ ile diyabetik nefropati oluşturulan ratlarda taurin uygulanmasının nefropatiyi yavaşlatıcı ve iyileştirici etkisinin olduğu söylenebilir.

Diyabet, insülin direnci veya eksikliği nedeniyle oluşan, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Kontrol edilmeyen diyabet genellikle retinopati, nöropati, nefropati, kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve felin dahil olduğu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların artış riskiyle birlikte ciddi komplikasyonlara neden olur (Tuzcu, 2004; Balakumar vd., 2009a, 2009b). Ayrıca, erkek fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, diyabet tiplerinin üreme fonksiyonu üzerine de olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir (Bal vd., 2011). Yapılan alışmalarda, STZ-diyabetik ratlarda normal ratla kıyaslandığında önemli bir kilo kaybı ve açlık kan Őekerinde önemli bir artış olduğu (Tzeng vd., 2013) ve iskelet kaslarının etkilendiği (Choi vd., 2013) gözlemlenmiş.

Diyabetik nefropati, diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir (Tuzcu, 2004; Balakumar vd., 2009b; Lopes, 2009; Liu vd., 2010; Elmarakby ve Sullivan, 2012). Mezengiyal hücrelerin genişlemesi, hücre dışı matriks protein birikimi, glomeruler ve tübüler bazal membran kalınlaşması, tubulointerstisyel fibrozis, glomeruloskleroz ve renal endotelial disfonksiyon gibi patolojik değişikliklerin, diyabetik böbrekte oluştuğu belirtilmiştir. Diyabetik nefropati, albüminüri, proteinüri ve glomeruler filtrasyondaki azalma ile ilişkilidir. Serum kreatinini ve kan üre nitrojenin yüksek seviyeleri, diyabetik nefropatinin bir göstergesi olarak kabul edilir (Balakumar vd., 2009b). Hiperglisemi, hipertansiyon, obezite,

hareketsiz yaşam tarzı, kalıtsal, sigara ve ilerleyen yaş gibi birçok faktör diyabetik nefropatinin gelişimine katkıda bulunur (Rossing, 2006; Romero-Aroca vd., 2010). Hiperglisemi ve glomerular kapiller hipertansiyon diyabetik nefropati patogeneğinde önemli faktörler olarak raporlanmıştır (Mahgoub vd., 2012). Diyabetik nefropati moleküler matriks büyümesi dahil böbrek içinde morfolojik ve yapısal değişikliklerin ve glomeruler bazal membranın bariyerinin kaybı ile karakterizedir (Hovind vd., 2001; Elmarakby ve Sullivan, 2012). Özdemir'in (2012) yaptığı çalışmada, STZ ile diyabetik nefropati oluşturulan ratlarda resveratrol uygulamasının böbreği iyileştirici ve koruyucu bir etki gösterdiğini ve resveratrol verilen hayvanlarda serum üre ve kreatinin seviyelerinin, STZ verilen gruba nispeten belirgin biçimde düştüğü tespit edilmiştir.

Hem deneysel hem de klinik çalışmalarla artan bulgular; hiperglisemi, oksidatif stres ve diyabetik komplikasyonlar arasında yakın bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Brown, 2008; Wu vd., 2009). Deneysel olarak indüklenen diyabetik ratlarda nefropati oluşumunda oksidatif hasarın arttığı tespit edilmiştir (Kakkar vd., 1995; Lewis vd., 1993). Araştırmacılar; diyabette oksidatif stres ve inflamasyon arasında yakın bir ilişki olduğunu ve oksidatif stres kaynaklı inflamasyon artışının, diyabetik nefropatinin patogenezi ve ilerlemesinde önemli bir mekanizma olduğunu öngörmektedirler (Elmarakby ve Sullivan, 2012). Hiperglisemi ile indüklenen oksidatif stres en sık diyabet ile ilişkili vasküler komplikasyonlarda (yani retinopati, nefropati, periferik nöropatiler) önemli bir rol oynamaktadır (VanGilder vd., 2009). STZ, muhtemelen aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimiyle pankreas β -hücrelerini yok ederek diyabete neden olur (Ramesh vd., 2012). Diyabetlilerde artan oksidatif stresin, diyabetik nefropati patogeneğine ve son dönem böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Szabo, 2009; Kanwar vd., 2008). Oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), vazokonstriksiyon, vasküler düz kas hücre büyümesi ve migrasyonu, endotel disfonksiyonu, ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin modifikasyonu ve renal sodyum geri emiliminin artması ile bağlantılı bulunmuştur (Asaba vd., 2005; Satoh vd., 2005).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve antioksidan kapasite arasında oksidatif stresden kaynaklanan bir dengesizlik vardır. Düşük konsantrasyonlardaki ROS sinyal molekülleri önemli fizyolojik rollere ve vasküler tonusunun lokalize regülasyonuna katkıda bulunurken; aşırı ROS nitrik oksit biyoyararlanımının azalması, nitrozatif stresin artması, vasküler yeniden şekillenme, antioksidan enzimlerin tükenmesi ve vasküler bağlantı bozukluğu gibi vasküler fonksiyon üzerine sayısız olumsuz etkileri vardır. Kontrolsüz veya

zayıf kontrollü hiperglisemi ROS üreten enzimler ve antioksidan kapasite aktivitesi arasında bir dengesizliğe neden olur (VanGilder vd., 2009).

Diyabette, oksidatif stresi artıran mekanizmaların başında, antioksidan savunma sisteminde meydana gelen aksaklıklar yer almaktadır. Serbest radikal oluşumunun diyabet ile birlikte artması ve bunun bir sonucu olarak gelişen radikal bağlayıcılarının azalması ile diyabette antioksidanlara daha çok ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (Langenstroer ve Pieper, 1992). Oksidatif stresin olumsuz etkilerini gidermek için diyetel manüplasyonların uygulandığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu anlamda vitaminler, karotenoidler, mineral maddeler, biyoaktif bileşikler ve aminoasitler gibi moleküllerin kullanılabilirdiği bildirilmektedir (Dogukan vd., 2010; Sahin vd., 2007, 2010a, 2010b).

Taurin; beyin, kalp, böbrekler ve üreme organları dahil birçok organda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu organlarda taurin içeriği perinatal dönemde en yüksek seviyede iken ilerleyen yaşla birlikte azalır (Thaeomor vd., 2010). Vücuttaki en önemli antioksidanlardan biri olan taurin (2-aminoethanesülfonik asit), bazı alg türleri hariç bitkilerde bulunmayan bir aminoasittir. Taurinin normalde memeli dokularında mevcut bulunan sülfür türevi bir antioksidan olduğu ileri sürülmektedir. Patolojik durumlar, osmoregülasyon, safra asidi konjugasyonu ve pek çok doku hasarına neden olan oksidan strese karşı koruma gibi önemli fizyolojik fonksiyonlarda rol oynadığı bildirilmiştir. Biyolojik sistemlerdeki antioksidan olarak taurinin başlıca faydalı etkileri; reaktif oksijen türlerini (ROS) temizlemek, biyomembranların bütünlüğünü korumak ve lipid peroksidasyonunu azaltmak şeklinde ortaya çıkar (Eppler ve Dawson, 2001; Lallemand ve De Witte, 2004; Banks vd., 1992).

Taurinin hipoglisemik etkisini insülinin etkisini artırarak ortaya koyduğu ve insülin reseptörünün etkileşimini artırdığı belirlenmiştir (De la Puerta vd., 2010). Öte yandan taurin glikojen sentezini, glikolizi ve yetişkin ratlarda karaciğere ve kalbe glukoz alımını artırır. Bu etkilerin, insülin konsantrasyonuna bağımlı olduğu gösterilmiştir (Higo vd., 2008). Ayrıca insanlar üstünde yapılan bir çalışmada N-asetil sisteinle karşılaştırıldığında tip 2 diyabetli hastalarda taurinin insülin duyarlılığını daha iyi düzelttiği gösterilmiştir (Xiao vd., 2008).

Taurinin insülin üzerine iki yönlü uyarıcı etki ortaya çıkardığı kanıtlanmıştır (Suzuki vd., 2001). Plazma taurin düzeylerinin beta hücreleri ve insülin aktivitesi için önemlidir. Ribeiro ve diğerleri (2009) tarafından yapılan bir çalışmada bu aminoasidin düşük konsantrasyonları prediyabetik ve diyabetik farelerin plazmasında bulunmuştur. Bu

çalışmada hayvanların içme suyuna 30 gün boyunca yüzde 2 oranında taurin eklenmiştir. Bu periyottan sonra kontrol grubu ve taurin alan gruplarda glukoz ve lösüle uyarılan izole edilmiş adacıklardaki insülin sekresyonunun yanı sıra, glukoz toleransı ve insülin sensitivitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, taurin alan grubun kontrol grubuna göre glukoz toleransında ve daha yüksek oranda insülin sensitivitesinde düzelmeye sağladığını göstermiştir (Ribeiro vd., 2009).

Gavrovskaya ve diğerleri (2008); taurin uygulamasıyla, insülin hassasiyetinin düzeldiğini ve taurinin glukoz metabolizmasındaki enzimleri onarmasının yanı sıra, fruktozla beslenmiş ratlarda hiperglisemi ve hiperinsülinemiyi kontrol altına aldığını göstermiştir. Ayrıca taurinin; insülin c-peptid ve karaciğerdeki glikojen miktarı artışının yanında glukoz konsantrasyonlarında bir düşüş ortaya koyarak deneysel insülin bağımlı diyabette hipoglisemik etkiye sahip olduğu da kanıtlanmıştır. Aynı çalışmada pankreatik dokudaki yapısal değişiklikleri inceleyen çalışmacılar, taurinin insülin bağımlı diyabetik ratlarda koruyucu etki göstererek beta hücre fonksiyonundaki pozitif etkisini doğrulamaktadır (Gavrovskaya vd., 2008).

Winiarska ve diğerleri (2009) tarafından yapılan çalışmada, diyabet ile ilişkili nefropati üzerinde, taurinin potansiyel faydaları alloxan diyabetik tavşanlarda araştırılmıştır. Bu çalışmada taurin tedavisinin diyabetle stimüle edilen renal NADPH oksidaz aktivitesini normale döndürebildiği düşünülmüştür. Ayrıca taurin tedavisi diyabete özgü olan hem albuminüri hem de glomerulopatiyi hafifletmiştir. Araştırmacılar taurinin hem diyabet hem de nefropatinin tedavisinde yararlı olarak görüldüğü sonucuna ulaşmışlardır. Bu sonuçlar taurinin antioksidan etkileri vasıtasıyla diyabetik nefropati gelişimini baskılayabildiğini öngörmektedirler. Ayrıca, Higo ve diğerleri (2008), diyabetik ratlarda taurin alımını takiben proteinüri gelişimi ve mezengial ekstraselular matriks genişlemesinin azaldığını işaret etmişlerdir. Bu sonuçlara göre, taurin uygulaması tanı koyulmuş diyabetik hastalarda nefropati gelişimini yavaşlatmak için klinikte uygulanabilir bulunmuştur (Higo vd., 2008; Winiarska vd., 2009). Bu çalışmalar ile mevcut araştırmadaki taurinin nefropatiyi iyileştirici etkisi olduğunu gösteren bulgular örtüşmektedir.

IRS-1, IRS protein substrat ailesinin bir üyesidir. İnsülin sinyallerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Gual vd., 2005; Mousavinasaba vd., 2005). IRS-1 geninin kodon 972'de (Gly972Arg) bulunan arjinine bir glisin eklenmesinin insülin direnci ve bozulan insülin salgılanması nedeniyle tip 2 diyabetin yüksek prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mousavinasaba vd., 2005). IRS-1, insülin reseptörünün tirozin kinaz

aktivitesi için önemli bir substrattır. Nitekim, IRS-1'in diyabetli hastalar ve hayvanlar ile obez bireylerde azaldığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, IRS-1'in ekspresyon seviyesinin *in vivo* ortamlarda insülin direnci ile ilgili anahtar düzenleyici basamaklardan biri olduğunu göstermiştir (Meng vd., 2010). Sahin ve diğerlerinin (2012), STZ, krom pikolinat (CrPic) ile biotinün IRS-1 ekspresyon düzeyleri üzerindeki etkilerine yönelik yaptıkları çalışmalarında, yüksek yağlı diyetle beslenen ve STZ uygulanan grupta, karaciğer, böbrek ve kas dokularında azalma, CrPic, STZ ve biotinün ayrı ayrı ve birlikte uygulandığı gruplarda ise artış olduğu gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmalardaki sonuçlarla mevcut araştırmanın IRS-1 düzeyinin STZ uygulanmış gruplarda düştüğünü, STZ+Taurin uygulanan gruplarda arttığı sonucu ile paralellik göstermektedir.

İnsülin rezistanslı hayvan modellerinde ve tip 2 diyabetik hastalarda, moleküler seviyede glukoz alım indeksindeki düşüş, IRS1'in tirozin fosforilasyonundaki ve PI3-kinaz aktivasyonundaki azalmayla ilişkilidir (Sesti vd., 2001). Ayrıca IRS1'in düşük düzeyleri ve IRS1'in tirozin fosforilasyonundaki düşüş, birinci dereceden akrabalarında tip 2 diyabet olan ve obezite gibi yüksek risk faktörlerine sahip kişilerin yüzde otuzunda rapor edilmiştir (Sesti vd., 2001; Smith, 2002).

Tiazolidinediyonlar (TZD), çoğunlukla adipoz dokudan eksprese edilen PPAR γ ile etkileşen tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan insülin duyarlaştırıcısıdır. Çok zayıf ve tip 2 diyabetik hastaların 3T3-L1 adipositlerinde ve adipoz dokusunda PPAR γ agonistleri IRS2'nin gen ve protein ekspresyonunu yükseltir. Buna karşın L6 kas hücrelerinde PPAR γ ligandları hızlıca IRS1'in gen ve protein ekspresyonunu yükseltir ama IRS2'ninkini yükseltmez (Hammarstedt ve Smith, 2003; Sesti vd., 2001).

Isı şok proteinleri (HSP), yapısal olarak ya da hipoksi, iskemi ve aşırı basınç gibi stres etkenlerine bağlı olarak hücrelerden sentez edilen bir protein ailesidir. Proteinlerin doğru katlanmasını sağlamak HSP'ler için en çok tanımlanmış roldür (Willis ve Patterson, 2010). Dahası insülin rezistansı ve tip 2 diyabet; insülin sensitif dokulardaki HSP ekspresyonlarının bozulmasıyla ilişkilidir ve oksidatif strese karşı duyarlı hale gelmektedirler (Hooper ve Hooper, 2009). Yükselmiş Sistemik oksidatif stresten dolayı diyabetik nefropatili hastalarda HSP konsantrasyonlarının yüksek bulunması şaşırtıcı değildir; çünkü bütünlüğü bozulmuş hücrelerdeki HSP ekspresyonu hücreler ölmeden önce değişir ve böyle salıverilir (Lebherz-Eichinger vd., 2012).

HSP-27'yi de içine alan sadece birkaç küçük HSP strese maruz kalmış hücrelerde yükselmektedir (Efthymiou vd., 2004). HSP'ler hastalık tarafından oluşturulan stresli

koşullar ile oluşan protein hasarını minimize etmede önemli roller oynayabilirler. Benzer bir şekilde deneysel diyabetin kalp, karaciğer ve iskelet kasında HSP-72 düzeylerinin düşürdüğünü daha önceden rapor edilirken; HSP-90 kalpte yükseldiği karaciğer de düştüğü belirlenmiştir (Lappalainen vd., 2010; Atalay vd., 2004).

Diyabetik nefropatili hastalardaki yüksek HSP-27 seviyeleri, diyabetik nefropatiyle ilişkilidir. Ayrıca hipertansiyon ve diyabetin birlikte görüldüğü hastalarda serum HSP-27 yüksekliği renal fonksiyonu gösteren diğer diagnostik markırlardan bağımsız olarak diyabetik nefropatinin patogenezinde anlamlı bulunmuştur. HSP-27 diyabetik nefropatinin erken teşhisinde de bir belirteç olabilir (Mahgoub vd., 2012). Barutta ve diğerleri (2008), diyabet ve ilişkili hastalıkların HSP-27, HSP-60 ve HSP-70'in ekspresyonlarını ve fosforilasyonlarını etkilediklerini ve bununda renal hücrelerin sitoprotektif cevabını etkileyebileceğini rapor etmişlerdir. Oksidatif stresle ilişkili hipergliseminin tip 1 diyabetin vasküler komplikasyonlarının nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (Evans vd., 2003), ve daha önceki bir çalışmada ise serum HSP-27 düzeyleri tip1 diyabetli hastalarda distal simetrik polinöropatiyle bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (Gruden vd., 2008); buna rağmen aynı hasta grubunda HSP-27 antikör düzeylerinin antijen varlığıyla uyumlu bulunmamıştır (Burt vd., 2009). Mevcut araştırmada, HSP-27 düzeyi STZ uygulanmış gruplarda artmış ve STZ+Taurin uygulanan gruplarda ise düşmüş olduğu sonucu yukarıdaki çalışmaların sonucu ile desteklenmiştir.

HSP-72 ve HSP-25 moleküler şaperonlar gibi davranarak ve proteinlerin denaturasyonunu, agregasyonunu ya da hatalı katlanmalarını azaltıp hasar verici etkilere karşı hücrelere koruma sağlayan HSP'lerdir (Smolka vd., 2000; Fauconneau vd., 2002; Najemnikova vd., 2007).

Diyabetiklerde yapısal HSP ekspresyonunun azaldığını ya da değişmediğini bildiren çalışmalar vardır (Joyeux vd., 1999; Yamagishi vd., 2001; Chen vd., 2005). Diyabetiklerde stresle indüklenebilir HSP ekspresyonunu da şüpheli sonuçlar vermiştir. Örneğin diyabetik ratlardaki karaciğer ve adrenal bezlerdeki ısıyla eksprese edilen HSP72 ekspresyonu önemli ölçüde düştüğü rapor edilmiştir. Bu da HSP cevabının diyabetik durumlarda azalmış olabileceğini akla getirmektedir (Yamagishi vd., 2001). Buna ek olarak, ısı stresinden sonra oluşan miyokardiyal HSP72 miktarının diyabetik ve non diyabetiklerde benzer olduğu gösterilmiştir (Joyeux vd., 1999; Swiecki vd., 2003). Gençoğlu'nun (2009) beyin ısı şok proteini 70 (Hsp-70) ekspresyon düzeylerine yönelik yaptığı çalışmasında, rat gruplarından yüksek yağlı diyetle beslenen ve STZ uygulanan grupta, antidiyabetik etkili

organik krom histidinat uygulandığında belirgin bir şekilde ısı şok protein ekspresyonlarında gerileme olduğunu tespit etmiştir. Kavanagh ve diğerlerinin (2009) yaptıkları çalışmalarında, tip 2 diyabet, primatların dolaşımında azalmış HSP-70 saptanmıştır. Aynı çalışmada, HSP proteinlerinin, karaciğerde ve tip 2 diyabetli primatların dolaşımında azaldığını, ancak pankreas yanıtının farklı olduğunu belirlemiştir. Hiperinsülinemikte, insülin gerektiren maymunlardaki diyabette beta hücreleri için upregüle edilmiş HSF1/HSP cevabı korumada yetersizdir. İnsan olmayan primat ısı şok proteinlerin doku düzenlemelerinin arkasındaki mekanizmaları açık olmadığını, ancak bu çalışmada IR patagonezinde merkez olan karaciğer gibi dokularda insülin duyarlılığını geri yüklenmesinde ve hiperglisemi sonucu doku hasarını en aza indirmek için etkili bir strateji olabilen HSF1 aracılığıyla HSP'lerin upregülesinde daha fazla kanıtlar bulunmuştur.

Yapılan başka bir çalışmada, STZ injeksiyonundan 30 gün sonra hem HSP-25 hem de HSP-72'nin kas ya da organlardaki 'bazal' ya da yapısal ekspresyonlarında herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu bulgular, diyabetik hayvanlardaki yapısal HSP-72 düzeylerinin kalpte (Swiecki vd., 2003; Atalay vd., 2004) ve karaciğerde değişmediğini gösteren diğer çalışmalarla uyumlu olduğunu göstermektedir (Shinohara vd., 2006; Joyeux vd., 1999; Chen vd., 2005). Benzer şekilde, miyokardiyal HSP-72'nin yapısal ekspresyonunun diyabetik durumlarda değişmediği rapor edilmiştir (Chen vd., 2005). Buna karşılık, Atalay ve diğerleri (2004) STZ ile diyabet yapılmış ratlarda yapısal HSP-72 ekspresyonlarını incelemişler ve HSP-72'nin kalp, karaciğer ve *vastus lateralis* kaslarında düşük bulunduğu, fakat *gastrocnemius* kasında değişmediği gözlemlenmiştir. Çeşitli çalışmalar, iskemiye karşı koruma sağlamaları için HSP-72'nin miyokardta fazla bulunduğunu göstermiştir (Frier ve Locke, 2005). HSP-72'nin mide mukozasını koruyucu, meme kanserinde metazaz ve çoğalmasında artış, infarkt kalp ve miyokardiyal iskemide koruyucu ve blokların inflamasyon ve insülin direncinin önlenmesi gibi rolleri vardır (Khalil vd., 2011). Bir başka çalışmada sisplatine maruz kalan ratların böbreklerinde oluşan aşırı HSP ekspresyonu ve oksidatif stres etkilerinin likopen kompleks supleman ile azaltıldığı gözlemlenmiştir (Dogukan vd., 2011). Yapılan bütün bu çalışmalardan elde edilen bulgularla mevcut araştırmanın bulguları birbiriyle örtüşmektedir.

Peroksizom proliferatör aktive reseptörleri (PPAR'ler), PPAR α , PPAR γ ve PPAR β/δ gibi üç üyeden oluşan nükleer hormon reseptör süper ailesinin ligand ile etkileşen transkripsiyon faktörleridir (Buse, 2003). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, diyabetik

nefropati olan hastaların tedavisinde PPAR ligandların tedavi edici potansiyelini göstermektedir. PPAR γ aktivasyonu, insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizmasını destekleyen gen ifadelerini düzenler. Bu kronik diyabetik glomerüllerde PPAR γ mRNA düzeyleri dikkate değer azalmaktadır. Çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalar, diyabetik nefropatinin gelişimini önlemede PPAR γ agonistlerinin tedavi edici potansiyelini göstermiştir (Nicholas vd., 2001; Zheng vd., 2002; Balakumar vd., 2009b). Sahin ve diğerlerinin (2012), STZ, krom pikolinat (CrPic) ile biotin PPAR γ ekspresyon düzeyleri üzerine etkilerine baktıkları çalışmalarında yüksek yağlı diyetle beslenen ve STZ uygulanan grupta PPAR γ 'nın yağ dokusunda azaldığı görülmüştür. Kanie ve diğerlerinin (2003) yaptıkları çalışmalarında, PPAR γ ekspresyonun, STZ uygulanarak oluşturulan diyabetik ratlarda azaldığını belirlemişlerdir. Nicholas ve diğerleri (2001), PPAR γ ligandlarının mikroalbuminurinin azalmasında doğrudan rolü ve diyabetik nefropatide tedavi edici özelliğinin olduğu tespit etmişlerdir. Birçok çalışma, PPAR γ 'nın diyabetik nefropati üzerinde olumlu etkileri sahip olduğunu göstermiştir (Shibata vd., 2000; Yotsumoto vd., 2003; Matsui vd., 2010). Bütün bu çalışmalardaki PPAR γ 'nın iyileştirici özelliği sonucu ile mevcut çalışmanın sonucu örtüşmektedir.

STZ ile diyabet oluşturulan rat böbrek dokularında taurinin PPAR γ , IRS-1, HSP-27 ve HSP-72 proteinlerinin düzeyleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu yapılan bu araştırma ile belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Abebe, W. and Mozaffari, M. S.**, 2011. Role of taurine in the vasculature: An overview of experimental and human studies, *American Journal of Cardiovascular Disease*, **1(3)**, 293-311.
- Arrigo, A. P., Simon, S., Gibert, B., Kretz-Remy, C., Nivon, M., Czekalla, A., Guillet, D., Moulin, M., Diaz-Latoud, C. and Vicart, P.**, 2007. Hsp27 (HspB1) and alphaB-crystallin (HspB5) as therapeutic targets, *FEBS Letters*, **581(19)**, 3665-3674.
- Arrigo, A. P., Viot, S., Chaufour, S., Firdaus, W., Kretz-Remy, C. and Diaz-Latoud, C.**, 2005. Hsp27 consolidates intracellular redox homeostasis by upholding glutathione in its reduced form and by decreasing iron intracellular levels, *Antioxid Redox Signal*, **7(3-4)**, 414-422.
- Asaba, K., Tojo, A., Onozato, M. L., et al.**, 2005. Effects of NADPH oxidase inhibitor in diabetic nephropathy, *Kidney International*, **67**, 1890-1898.
- Atalay, M. and Laaksonen, D. E.**, 2002. Review article; Diabetes, oxidative stress and physical exercise, *Journal of Sports Science and Medicine*, **1**, 1-14.
- Atalay, M., Oksala, N. K., Laaksonen, D. E., Khanna, S., Nakao, C., Lappalainen, J., Roy, S., Hanninen, O. and Sen, C. K.**, 2004. Exercise training modulates heat shock protein response in diabetic rats, *Journal of Applied Physiology*, **97(2)**, 605-611.
- Bal, R., Türk, G., Tuzcu, M., Yilmaz, O., Ozercan, I., Kuloglu T., Gür, S., Nedzvetsky, V. S., Tykhomyrov, A. A., Andrievsky, G. V., Baydas, G. and Naziroglu, M.**, 2011. Protective effects of nanostructures of hydrated C₆₀ fullerene on reproductive function in streptozotocin-diabetic male rats, *Toxicology*, **282**, 69-81.
- Balakumar, P., Arora, M. K., Ganti, S. S., Reddy, J. and Singh, M.**, 2009a. Recent advances in Pharmacotherapy for Diabetic Nephropathy: Current perspectives and future directions, *Pharmacological Research*, **60**, 24-32.
- Balakumar, P., Arora, M. K. and Singh, M.**, 2009b. Emerging role of PPAR ligands in the management of diabetic nephropathy, *Pharmacological Research*, **60**, 170-173.
- Banks, M. A., Porter, D. W., Martin, W. G. and Castranova, V.**, 1992. Taurine protects against oxidant injury to rat alveolar pneumocytes, in *Taurine: Nutritional Value and Mechanisms of Action*, pp. 341-359, Eds. Lombardini, J. B., Schaffer, S. W. and Azuma, J., Plenum Pres, New York.

- Barutta, F., Pinach, S., Giunti, S., Vittone, F., Forbes, J. M., Chiarle, R., Arnstein, M., Perin, P. C., Camussi, G., Cooper, M. E. and Gruden, G., 2008.** Heat shock protein expression in diabetic nephropathy, *American Journal of Physiology Renal Physiology*, **295(6)**, F1817-F1824.
- Baydas, G., Reiter, R. J., Yaşar, A., Tuzcu, M., Akdemir, İ. and Nedzvetskii, S.V., 2003.** Melatonin Reduces Glial Reactivity In The Hippocampus, Cortex, And Cerebellum Of Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *Free Radical Biology & Medicine*, **35(7)**, 797–804.
- Benjamin, I. J. and McMillan, D. R., 1998.** Stress (heat shock) proteins: Molecular chaperones in cardiovascular biology and disease, *Circulation Research*, **83(2)**, 117-132.
- Bouckennooghe, T., Remacle, C. and Reusens, B., 2006.** Is taurine a functional nutrient? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **9**, 728-733.
- Brown, D. D., Christine, K. S., Showell, C. and Conlon, F. L., 2007.** Small heat shock protein Hsp27 is required for proper heart tube formation, *Genesis*, **45**, 667-768.
- Brown, W. V., 2008.** Microvascular complications of diabetes mellitus: Renal protection accompanies cardiovascular protection, *American Journal of Cardiology*, **102**, 10L-13L.
- Burt, D., Bruno, G., Chaturvedi, N., Schalkwijk, C., Stehouwer, C. D., Witte, D. R., Fuller, J. H., Pinach, S., Perin, P. C. and Gruden, G., 2009.** Anti-heat shock protein 27 antibody levels and diabetes complications in the EURODIAB study, *Diabetes Care*, **32(7)**, 1269-71.
- Buse, J. B., 2003.** Glitazones and heart failure: Critical appraisal for the clinicians, *Circulation*, **108**, e57.
- Calabrese, V., Mancuso, C., Sapienza, M., Puleo, E., Calafato, S., Cornelius, C., Finocchiaro, M., Mangiameli, A., Mauro, M. D., Stella, A. M. G. and Castellino, P., 2007.** Oxidative stress and cellular stress response in diabetic nephropathy, *Cell Stress & Chaperones*, **12(4)**, 299-306.
- Ceriello, A., 2000.** Oxidative stress and glycemic regulation, *Metabolism*, **49(2)**, 27–29.
- Chen, H., Wu, X. J., Lu, X. Y., Zhu, L., Wang, L. P., Yang, H. T., Chen, H. Z. and Yuan W. J., 2005.** Phosphorylated heat shock protein 27 is involved in enhanced heart tolerance to ischemia in short-term type 1 diabetic rats, *Acta Pharmacologica Sinica*, **26(7)**, 806-812.
- Choi, M., Choi, J.-W., Chaudhari, H. N., Aseer, K. R., Mukherjee, R. and Yun, J. W., 2013.** Gender-Dimorphic Regulation of Skeletal Muscle Proteins in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, *Cellular Physiology and Biochemistry*, **31(2-3)**, 408-420.

- Chung, J., Nguyen, A. K., Henstridge, D. C., Holmes A. G., Chan, M. H., Mesa, J. L., Lancaster, G. I., Southgate, R. J., Bruce, C. R., Duffy, S. J., Horvath, I., Mestril, R., Watt, M. J., Hooper, P. L., Kingwell, B. A., Vigh, L., Hevener, A. and Febbraio, M. A., 2008.** HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105(5)**, 1739-1744.
- Ciocca, D. R. and Calderwood, S. K., 2005.** Heat shock proteins in cancer: Diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications, *Cell Stress & Chaperones*, **10(2)**, 86-103.
- De la Puerta, C., Arrieta, F. J., Balsa, J. A., Botella-Carretero, J. I., Zamarrón, I. and Vázquez, C., 2010.** Revisión: Taurine and glucose metabolism: A review, *Nutricion Hospitalaria*, **25(6)**, 910-919.
- Dobrian, A. D., 2006.** The complex role of PPAR γ in renal dysfunction in obesity: Managing a Janus-faced receptor, *Vascular Pharmacology*, **45**, 36-45.
- Dogukan, A., Tuzcu, M., Agca, C. A., Gencoğlu, H., Sahin, N., Onderci, M., Ozercan, İ. H., İlhan, N., Kucuk, O. and Sahin, K., 2011.** A tomato lycopene complex protects the kidney from cisplatin-induced injury via affecting oxidative stress as well as Bax, Bcl-2, and HSPs expression, *Nutrition and Cancer*, **63(3)**, 427-434.
- Dogukan, A., Tuzcu, M., Juturu, V., Cikim, G., Ozercan, I., Komorowski, J. and Sahin, K., 2010.** Effects of chromium histidinate on renal function, oxidative stress, and heat-shock proteins in fat-fed and streptozotocin-treated rats, *Journal of Renal Nutrition*, **20(2)**, 112-120.
- Doi, T., Mima, A., Matsubara, T., Tominaga, T., Arai, H. and Abe, H., 2008.** The current clinical problems for early phase of diabetic nephropathy and approach for pathogenesis of diabetic nephropathy, *Diabetes Research and Clinical Practice*, **82**, 21-24.
- Dronavalli, S., Duka, I. and Bakris, G. L., 2008.** The pathogenesis of diabetic nephropathy, *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, **4**, 444-452.
- Efthymiou, C. A., Mocanu, M. M., de Bellerocche, J., Wells, D. J., Latchmann, D. S. and Yellon, D. M., 2004.** Heat shock protein 27 protects the heart against myocardial infarction, *Basic Research in Cardiology*, **99**, 392-394.
- Elmarakby, A. A. and Sullivan, J. C., 2012.** Review: Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy, *Cardiovascular Therapeutics*, **30**, 49-59.
- Eppler, B. and Dawson, R. Jr., 2001.** Dietary taurine manipulations in aged male Fischer 344 rat tissue: taurine concentration, taurine biosynthesis, and oxidative markers, *Biochemical Pharmacology*, **62**, 29-39.

- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A. and Grodsky, G. M.,** 2003. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*, **52(1)**, 1-8.
- Fang, J., Wei, H., Sun, Y., Zhang, X., Liu, W., Chang, Q., Wang, R. and Gong, Y.,** 2013. Regulation of podocalyxin expression in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats with Chinese herbs (Yishen capsule), *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13(1)**, 76.
- Farombi, E. O., Shrotriya, S., Na H. K., Kim, S. H. and Surh, Y. J.,** 2008. Curcumin attenuates dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats through Nrf2-mediated induction of heme oxygenase-1, *Food and Chemical Toxicology*, **46(4)**, 1279-1287.
- Fauconneau, B., Petegnief, V., Sanfeliu, C., Piriou, A. and Planas, A. M.,** 2002. Induction of heat shock proteins (Hsps) by sodium arsenite in cultured astrocytes and reduction of hydrogen peroxide-induced cell death, *Journal of Neurochemistry*, **83(6)**, 1338-1348.
- Finne, P., Reunanen, A., Stenman, S., Groop, P. H. and Gronhagen-Riska, C.,** 2005. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **294(14)**, 1782-1787.
- Fioretto, P., Bruseghin, M., Barzon, I., Arboit, M. and Vestra, M. D.,** 2007. Diabetic nephropathy: An update on renal structure, *International Congress Series*, **1303**, 51-59.
- Freedman, B. I., Bostrom, M., Daeihagh, P. and Bowden, D. W.,** 2007. Genetic factors in diabetic nephropathy, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **2**, 1306-1316.
- Frier, B. and Locke, M.,** 2005. Preservation of heat stress induced myocardial Hsp 72 in aged animals following caloric restriction, *Experimental Gerontology*, **40**, 615-617.
- Gavrovskaya, L. K., Ryzhova, O. V., Safonova, A. F., Matveev, A. K. and Sapronov, N. S.,** 2008. Protective effect of taurine on rats with experimental insulin-dependent diabetes mellitus, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **146(2)**, 226-228.
- Gençoğlu, H.,** 2009. Tip 2 diyabetik ratlarda krom histidinatın yangı markerları ve beyin ısı şok proteinleri üzerine etkileri, *Yüksek Lisans Tezi*, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Ghayour-Mobarhan, M., Saber, H. and Ferns, G. A.,** 2012. The potential role of heat shock protein 27 in cardiovascular disease, *Clinica Chimica Acta*, **413**, 15-24.

- Gruden, G., Bruno, G., Chaturvedi, N., Burt, D., Schalkwijk, C., Pinach, S., Stehouwer, C. D., Witte, D. R., Fuller, J. H. and Perin, P. C., 2008.** Serum heat shock protein 27 and diabetes complications in the EURODIAB prospective complications study: a novel circulating marker for diabetic neuropathy, *Diabetes*, **57(7)**, 1966-1970.
- Gual, P., Gonzalez, T., Grémeaux, T., Barres, R., Marchand-Brustel, Y. L. and Tanti, J. F., 2003.** Hyperosmotic stress inhibits insulin receptor substrate-1 function by distinct mechanisms in 3T3-L1 adipocytes, *The Journal of Biological Chemistry*, **278(29)**, 26550–26557.
- Gual, P., Marchand-Brustel, Y. L. and Tanti, J. F., 2005.** Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation, *Biochimie*, **87(1)**, 99-109.
- Gul, M., Laaksonen, D. E., Atalay, M., Vider, L. and Hanninen, O., 2002.** Effects of endurance training on tissue glutathione homeostasis and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats, *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, **12**, 163-170.
- Gupta, R. C., Seki, Y. and Yosida, J., 2006.** Role of taurine in spinal cord injury, *Current Neurovascular Research*, **3**, 225-235.
- Guyton, C. A. and Hall, J. E., 2007.** Tıbbi Fizyoloji, 11. baskı. Editör Çavuşoğlu H., Yeğen Ç. B., Aydın Z., Alican İ., *Nobel Tıp Kitapevi*, İstanbul, Bölüm **78**, 962-972.
- Halban, P. A., Kahn, S. E., Lernmark, A. and Rhodes, C. J., 2001.** Gene and cell-replacement therapy in the treatment of type 1 diabetes: How high must the standards be set?, *Diabetes*, **50**, 2181–2191.
- Hammarstedt, A. and Smith, U., 2003.** Thiazolidinediones (PPAR γ ligands) increase IRS-1, UCP-2 and C/EBP α expression, but not transdifferentiation, in L6 muscle cells, *Diabetologia*, **46(1)**, 48-52.
- Han, S. W. and Roman, J., 2010.** Anticancer actions of PPAR γ ligands: Current state and future perspectives in human lung cancer, *World Journal of Biological Chemistry*, **1(3)**, 31-40.
- Hansen, H. S., 2001.** The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications, *Diabetes/Metabolism Research Reviews*, **17(5)**, 330-346.
- Haslbeck, M., Franzmann, T., Weinfurtner, D. and Buchner, J., 2005.** Some like it hot: The structure and function of small heat shock proteins, *Nature Structural & Molecular Biology*, **12(10)**, 842-846.
- Hayden, M. R., Tyagi, S. C., Kerklo, M. M. and Nicolls, M. R., 2005.** Type2 diabetes mellitus as a conformational disease, *JOP: Journal of the Pancreas*, **6(4)**, 287-302.

- Higo, S., Miyata, S., Jiang, Q. Y., Kitazawa, R., Kitazawa, S. and Kasuga, M., 2008.** Taurine administration after appearance of proteinuria retards progression of diabetic nephropathy in rats, *The Kobe Journal of Medical Sciences*, **54(1)**, E35-45.
- Hooper, P. L. and Hooper, J. J., 2005.** Loss of defense against stress: Diabetes and heat shock proteins, *Diabetes Technology Therapeutics*, **7(1)**, 204-208.
- Hooper, P. L. and Hooper, P. L., 2009.** Inflammation, heat shock proteins, and type 2 diabetes, *Cell Stress & Chaperones*, **14(2)**, 113-115.
- Hooper, P. L., 2003.** Diabetes, nitric oxide, and heat shock proteins, *Diabetes Care*, **26(3)**, 951-952.
- Hovind, P., Rossing, P., Tarnow, L., Smidt, U. M. and Parving, H. H., 2001.** Progression of diabetic nephropathy, *Kidney International*, **59**, 702-709.
- Jafarnejad, A., Bathaie, S. Z., Nakhjavani, M. and Hassan, M. Z., 2008.** Investigation of the mechanisms involved in the high-dose and long-term acetyl salicylic acid therapy of type I diabetic rats, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **324(2)**, 850–857.
- Jawa, A., Kcomt, J. and Fonseca, V. A., 2004.** Diabetic nephropathy and retinopathy, *Medical Clinics of North America*, **88**, 1001–1036.
- Johnson, J. D. and Fleshner, M., 2006.** Releasing signals, secretory pathways, and immune function of endogenous extracellular heat shock protein 72, *Journal of Leukocyte Biology*, **79**, 425-434.
- Joyeux, M., Faure, P., Godin-Ribuot, D., Halimi, S., Patel, A., Yellon, D. M., Demenge, P. and Ribuot, C., 1999.** Heat stress fails to protect myocardium of streptozotocin-induced diabetic rats against infarction, *Cardiovascular Research*, **43**, 939-946.
- Kakkar, R., Kalra, J., Mantha, S. and Prasad, K., 1995.** Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats, *Molecular and Cellular Biochemistry*, **151(2)**, 113-119.
- Kanie, N., Matsumoto, T., Kobayashi, T. and Kamata, K., 2003.** Relationship between peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR α and PPAR γ) and endothelium-dependent relaxation in streptozotocin-induced diabetic rats, *British Journal of Pharmacology*, **140(1)**, 23-32.
- Kanwar, Y. S., Wada, J., Sun, L., Xie, P., Wallner, E. I., Chen, S., Chugh, S. and Danesh, F. R., 2008.** Diabetic nephropathy: Mechanisms of renal disease progression, *Experimental Biology and Medicine*, **233**, 4-11.

- Kappe, G., Franck, E., Werschuure, P., Boelens, W. C., Leunissen, J. A. and De Jong, W. W.**, 2003. The human genome encodes 10 α -crystalin-related small heat shock proteins: HspB1–10, *Cell Stress & Chaperones*, **8(1)**, 53-61.
- Katama, K., Sugiura, M., Kojima, S. and Kasuya, Y.**, 1996. Restoration of endothelium-dependent relaxation in both hypercholesterolemia and diabetes by chronic taurine, *European Journal of Pharmacology*, **303(1-2)**, 47-53.
- Kavanagh, K., Zhang, L. and Wagner, J. D.**, 2009. Tissue-specific regulation and expression of heat shock proteins in type 2 diabetic monkeys, *Cell Stress & Chaperones*, **14**, 291-299.
- Kelly, S., Zhang, Z. J., Zhao, H., Xu, L., Giffard, R. G., Sapolsky, R. M., Yenari, M. A. and Steinberg, G. K.**, 2002. Gene transfer of HSP72 protects cornu ammonis 1 region of the hippocampus neurons from global ischemia: Influence of Bcl-2, *Annals of Neurology*, **52(2)**, 160-167.
- Kennedy, A. L. and Lyons, T. J.**, 1997. Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of diabetic complications, *Metabolism*, **46**, 14-21.
- Khalil, A. A., Kabapy, N. F., Deraz, S. F. ve Smith C.**, 2011. Heat shock proteins in Oncology: Diagnostic biomarkers or therapeutic targets? *Biochimica et Biophysica Acta*, **1816(2)**, 89-104.
- Kim, S. J., Gupta, R. C. and Lee, H. W.**, 2007. Taurine-diabetes interaction: From involvement to protection, *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **21(3-4)**, 63-77.
- Kumar, V., Cotran, R. and Robbins, S. L.**, 2000. Temel Patoloji. 6. Edisyon. Editör: Çevikbaş, U., *Nobel Tıp Kitapevi*, İstanbul, Bölüm **17**, 557-575.
- Kurucz, I., Morva, A., Vaag, A., Eriksson, K. F., Huang, X., Groop, L. and Koranyi, L.**, 2002. Decreased expression of heat shock protein 72 in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes correlates with insulin resistance, *Diabetes*, **51**, 1102-1109.
- Kuwabara, K., Murakami, K., Todo, M., Aoki, T., Asaki, T., Murai, M. and Yano, J.**, 2004. A novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α agonist, 2-methyl-c-5-[4-[5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxazolyl]butyl]-1,3-dioxane-r-2-carboxylic acid (NS-220), potently decreases plasma triglyceride and glucose levels and modifies lipoprotein profiles in KK-A^y mice, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **309(3)**, 970-977.
- Laemmli, U. K.**, 1970. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4, *Nature*, **227**, 680-685.

- Lallemand, F. and De Witte, P.**, 2004. Taurine concentration in the brain and in the plasma following intraperitoneal injections, *Amino Acids*, **26**, 111-116.
- Langenstroer, P. and Pieper, G. M.**, 1992. Regulation of spontaneous EDRF rebase in diabetic rat aorta by oxygen free radical, *American Journal of Physiology*, **263**, 257-265.
- Lappalainen, Z., Lappalainen, J., Oksala, N. K. J., Laaksonen, D. E., Khanna S., Sen, C. K. and Atalay, M.**, 2010. Exercise training and experimental diabetes modulate heat shock protein response in brain, *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, **20**, 83-89.
- Lebherz-Eichinger, D., Ankersmit, H. J., Hacker, S., Hetz, H., Kimberger, O., Schmidt, E. M., Reiter, T., Hörl, W. H., Haas, M., Krenn, C. G. and Roth, G.A.**, 2012. HSP27 and HSP70 serum and urine levels in patients suffering from chronic kidney disease, *Clinica Chimica Acta*, **413**, 282–286.
- Lee, E. A., Seo, J. Y., Jiang, Z., Yu, M. R., Kwon, M. K., Ha, H. and Lee, H. B.**, 2005. Reactive oxygen species mediate high glucose-induced plasminogen activator inhibitor-1 up-regulation in mesangial cells and in diabetic kidney, *Kidney International*, **67**, 1762–1771.
- Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Bain, R. P. and Rohde, R. D.**, 1993. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy, *The New England Journal of Medicine*, **329**, 1456-1462.
- Li, F., Abatan, O. I., Kim, H., Burnett, D., Larkin, D., Obrosova, I. G. and Stevens, M. J.**, 2006. Taurine reverses neurological and neurovascular deficits in Zucker diabetic fatty rats, *Neurobiology of Disease*, **22**, 669-676.
- Li, M., Guo, D., Isales, C. M., Eizirik, D. L., Atkinson, M., She, J. X. and Wang, C. Y.**, 2005. SUMO wrestling with type 1 diabetes, *Journal of Molecular Medicine*, **83**, 504-513.
- Liu, W., Zhang, X., Liu, P., Shen, Xi., Lan, T., Li, W., Jiang, Q., Xie, X. and Huang, H.**, 2010. Effects of berberine on matrix accumulation and NF-kappa B signal pathway in alloxan-induced diabetic mice with renal injury, *European Journal of Pharmacology*, **638**, 150-155.
- Lubec, B., Ya-hua, Z., Pertti, S., Pentti, T., Kitzmüller, E. and Lubec, G.**, 1997. Distribution and disappearance of the radiolabeled carbon derived from L-arginine and taurine in the Mouse, *Life Sciences*, **60**, 2373-2381.
- Luo, Z. F., Feng, B., Mu, J., Qi, W., Zeng, W., Guo, Y. H., Pang, Q., Ye, Z. L., Liu, L. and Yuan, F. H.**, 2010. Effects of 4-phenylbutyric acid on the process and development of diabetic nephropathy induced in rats by streptozotocin: Regulation of endoplasmic reticulum stress-oxidative activation, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **246**, 49-57.

- Lopes, A. A.**, 2009. End-stage renal disease due to diabetes in racial/ethnic minorities and disadvantaged populations, *Ethnicity & Disease*, **19(1 Suppl 1)**: S1-47-51.
- Lourenço, R. and Camilo, M. E.**, 2002. Taurine: A conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease, *Nutricion Hospitalaria*, **17(6)**, 262-270.
- Mahgoub, S., Youns, M., Bassyouni, A. and Hassan, Z.**, 2012. Serum levels of heat shock protein 27 as a potential marker of diabetic nephropathy in Egyptians with type 2 diabetes, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **2(11)**, 014-020.
- Maritim, A. C., Sanders, R. A. and Watkins III, J. B.**, 2002. Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **17(1)**, 24-38.
- Matsui, T., Yamagishi, S., Takeuchi, M., Ueda, S., Fukami, K. and Okuda, S.**, 2010. Nifedipine inhibits advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) interaction-mediated proximal tubular cell injury via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **398**, 326-330.
- McCarty, M. F.**, 1996. Complementary vascular-protective actions of magnesium and taurine: A rationale for magnesium taurate, *Medical Hypotheses*, **46**, 89-100.
- Mehlen, P., Preville, X., Chareyron, P., Briolay, J., Klemenz, R. and Arrigo, A. P.**, 1995. Constitutive expression of human hsp27, Drosophila hsp27, or human alpha B-crystallin confers resistance to TNF- and oxidative stress-induced cytotoxicity in stably transfected murine L929 fibroblasts, *Journal of Immunology*, **154(1)**, 363-74.
- Meirhaeghe, A. and Amouyel, P.**, 2004. Impact of genetic variation of PPAR γ in humans, *Molecular Genetics and Metabolism*, **83**, 93-102.
- Meng, X., Kondo, M., Morino, K., Fuke, T., Obata, T. and Yoshizaki, T.**, 2010. Transcription factor AP-2 β : A negative regulator of IRS-1 gene expression, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **392**, 526-532.
- Misra, P., Owuor, E. D., Li, W., Yu, S., Qi, C., Meyer, K., Zhu, Y. J., Rao, M. S., Kong, A.-N. T. and Reddy, J. K.**, 2002. Phosphorylation of transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-binding protein (PBP). Stimulation of transcriptional regulation by mitogen-activated protein kinase, *The Journal of Biological Chemistry*, **277(50)**, 48745-54.

- Mousavinasaba, F., Tähtinenc, T., Jokelainen, J., Koskelae, P., Vanhalad, M. and Oikarinenf, J.,** 2005. Common Polymorphisms in The PPAR γ 2 and IRS-1 Genes and Their Interaction Influence Serum Adiponectin Concentration in Young Finnish Men, *Molecular Genetics and Metabolism*, **84**, 344-348.
- Najemnikova, E., Rodgers, C. D. and Locke, M.,** 2007. Altered heat stress response following streptozotocin-induced diabetes, *Cell Stress & Chaperones*, **12(4)**, 342-352.
- Nakamura, K., Irie, H., Fujisawa, E., Yoshioka, H., Ninomiya, Y., Sakuma, I. and Sano, S.,** 2000. Heat shock protein 72 expression in the right ventricle of patients undergoing congenital cardiac surgery, *Acta Medica Okayama*, **54**, 103-109.
- Nakhjavania, M., Morteza, A., Asgarani, F., Khalilzadeh, O., Ghazizadeh, Z., Bathaie, S. Z. and Esteghamati, A.,** 2012. Short communication: The dual behavior of heat shock protein 70 and asymmetric dimethylarginine in relation to serum CRP levels in type 2 diabetes, *Gene*, **498(1)**, 107-111.
- Nicholas, S. B., Kawano, Y., Wakino, S., Collin, A. R. and Hsueh, W. A.,** 2001. Expression and function of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in mesangial cells, *Hypertension*, **37**, 722-7.
- Nicolakakis, N. and Hamel, E.,** 2010. The nuclear receptor PPAR γ as a therapeutic target for cerebrovascular and brain dysfunction in Alzheimer's disease, *Frontiers in Aging Neuroscience*, **2**, 21-30.
- Özdemir, O.,** 2012. Deneysel diyabetik ratlarda resveratrolün böbrek dokusunda OAT-1, OAT -3, OKT -1, OKT -2 proteinlerinin ekspresyonu üzerine etkisi, *Yüksek Lisans Tezi*, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Pederson, T. M., Kramer, D. L. and Rondinone, C. M.,** 2001. Serine/threonine phosphorylation of IRS-1 triggers its degradation: Possible regulation by tyrosine phosphorylation, *Diabetes*, **50(1)**, 24-31.
- Phillips, A. O.,** 2011. Diabetic nephropathy, *Medicine*, **39(8)**, 470-474.
- Porzio, O., Federici, M., Hribal, M. L., Lauro, D., Accili, D., Lauro, R., Borboni, P. and Sesti, G.,** 1999. The Gly⁹⁷²→Arg amino acid polymorphism in IRS-1 impairs insulin secretion in pancreatic β cells, *The Journal of Clinical Investigation*, **104(3)**, 357-364.
- Potashnik, R., Bloch-Damti, A., Bashan, N. and Rudich, A.,** 2003. IRS-1 degradation and increased serine phosphorylation cannot predict the degree of metabolic insulin resistance induced by oxidative stress, *Diabetologia*, **46(5)**, 639-648.

- Ramesh, B., Karuna, R., Sreenivasa, R. S., Haritha, K., Sai, M. D., Sasi, B. R. B. and Saralakumari, D.,** 2012. Effect of Commiphora mukulgum resin on hepatic marker enzymes, lipid peroxidation and antioxidants status in pancreas and heart of streptozotocin induced diabetic rats, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **2(11)**, 895-900.
- Reka, A. K., Goswami, M. T., Krishnapuram, R., Standiford, T. J. and Keshamouni, V. G.,** 2011. Molecular cross-regulation between PPAR- γ and other signaling pathways: Implications for lung cancer therapy, *Lung Cancer*, **72**, 154–159.
- Ribeiro, R. A., Bonfleur, M. L., Amaral, A. G., Vanzela, E. C., Rocco, S. A., Boschero, A. C. and Carneiro, E. M.,** 2009. Taurine supplementation enhances nutrient-induced insulin secretion in pancreatic mice islets, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **25(4)**, 370-379.
- Romero-Aroca, P., Mendez-Marin, I., Baget-Bernaldiz, M., Fernandez-Ballart, J. and Santos-Blanco, E.,** 2010. Review of the relationship between renal and retinal microangiopathy in diabetes mellitus patients, *Current Diabetes Reviews*, **6**, 88-101.
- Rossing, P.,** 2006. Diabetic nephropathy: Worldwide epidemic and effects of current treatment on natural history, *Current Diabetes Reports*, **6**, 479-483.
- Sahin, K., Onderci, M., Tuzcu, M., Ustundag, B., Cikim, G., Ozercan, I. H., Sriramoju, V., Juturu, V. and Komorowski, J. R.,** 2007. Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus: the fat-fed, streptozotocin-treated rat, *Metabolism*, **56(9)**, 1233-1240.
- Sahin, K., Orhan, C., Tuzcu, M., Ali, S., Sahin, N. and Hayirli, A.,** 2010a. Epigallocatechin-3-gallate prevents lipid peroxidation and enhances antioxidant defense system via modulating hepatic nuclear transcription factors in heat-stressed quails, *Poultry Science*, **89(10)**, 2251-2258.
- Sahin, K., Tuzcu, M., Gencoglu, H., Dogukan, A., Timurkan, M., Sahin, N., Aslan, A. and Kucuk, O.,** 2010b. Epigallocatechin-3-gallate activates Nrf2/HO-1 signaling pathway in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats, *Life Sciences*, **87(7-8)**, 240-245.
- Sahin, K., Tuzcu, M., Orhan, C., Sahin, N., Kucuk, O., Ozercan, İ. H., Juturu, V. and Komorowski, J. R.,** 2012. Anti-diabetic activity of chromium picolinate and biotin in rats with type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin, *The British Journal of Nutrition*, **5**, 1-9.
- Saltiel, A. R. and Kahn, C. R.,** 2001. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism, *Nature*, **414**, 799–806.

- Satoh, M., Fujimoto, S., Haruna, Y., Arakawa, S., Horike, H., Komai, N., Sasaki, T., Tsujioka, K., Makino, H. and Kashihara, N., 2005.** NAD(P)H oxidase and uncoupled nitric oxide synthase are major sources of glomerular superoxide in rats with experimental diabetic nephropathy, *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **288(6)**, F1144-F1152.
- Schaffer, S. W., Azuma, J. and Mozaffari, M., 2009.** Role of antioxidant activity of taurine in diabetes, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **87**, 91-99.
- Sesti, G., Federici, M., Hribal, M. L., Lauro, D., Sbraccia, P. and Lauro, R., 2001.** Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders, *The FASEB Journal*, **15(12)**, 2099–2111.
- Shams, S., Shafi, S., Bodman-Smith, K., Williams, P., Mehta, S. ve Ferns, G. A., 2008.** Anti-heat shock protein-27 (Hsp-27) antibody levels in patients with chest pain: Association with established cardiovascular risk factors, *Clinica Chimica Acta*, **395**, 42-46.
- Sharma, B. and Singh, N., 2011.** Behavioral and biochemical investigations to explore pharmacological potential of PPAR-gamma agonists in vascular dementia of diabetic rats, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **100**, 320-329.
- Shaw, J. E., Sicree, R. A. and Zimmet, P. Z., 2010.** Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030, *Diabetes Research and Clinical Practice*, **87**, 4–14.
- Shewade, Y., Tirth, S. and Bhone, R. R., 2001.** Pancreatic islet-cell viability, functionality and oxidative status remain unaffected at pharmacological concentrations of commonly used antibiotics *in vitro*, *Journal of Biosciences*, **26(3)**, 349–355.
- Shibata, T., Matsui, K., Nagao, K., Shinkai, H., Yonemori, F. and Wakitani, K., 1999.** Pharmacological profiles of a novel oral antidiabetic agent, JTT-501, an isoxazolidinedione derivative, *European Journal of Pharmacology*, **364**, 211–219.
- Shibata, T., Takeuchi, S., Yokota, S., Kakimoto, K., Yonemori, F. and Wakitani, K., 2000.** Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- α and $-\gamma$ agonist, JTT-501, on diabetic complications in Zucker diabetic fatty rats, *British Journal of Pharmacology*, **130**, 495-504.
- Shinohara, T., Takahashi, N., Ooie, T., Hara, M., Shigematsu, S., Nakagawa, M., Yonemochi, H., Saikawa, T. and Yoshimatsu, H., 2006.** Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of akt, an essential signal for hyperthermia-induced heat-shock protein 72, is attenuated in streptozotocin-induced diabetic heart, *Diabetes*, **55(5)**, 1307-1315.

- Smith, U.**, 2002. Impaired ('diabetic') insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance--is insulin resistance initiated in the adipose tissue? *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, **26(7)**, 897-904.
- Smolka, M. B., Zoppi, C. C., Alves, A. A., Silveira, L. R., Marangoni, S., Pereira-Da-Silva, L., Novello, J. C. and Macedo, D. V.**, 2000. Hsp72 as a complementary protection against oxidative stress induced by exercise in the soleus muscle of rats, *American Journal of Physiology. Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, **279(5)**, R1539-R1545.
- So, C.-F., Choi, K.-S. Wong, T. K. S. and Chung, J. W. Y.**, 2012. Recent advances in noninvasive glucose monitoring, *Medical Devices: Evidence and Research*, **5**, 45-52.
- Sood, V., Colleran, K. and Burge, M. R.**, 2000. Thiazolidinediones: A comparative review of approved uses, *Diabetes Technology Therapeutics*, **2(3)**, 429-440.
- Srivastava, P.**, 2002. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses, *Annual Review of Immunology*, **20**, 395-425.
- Suzuki, T., Suzuki, T., Wada, T., Saigo, K. and Watanabe, K.**, 2001. Novel taurine-containing uridine derivatives and mitochondrial human diseases, *Nucleic Acids Research Supplement*, **1(1)**, 257-258.
- Swiecki, C., Stojadinovic, A., Anderson, J., Zhao, A., Dawson, H. and Shea-Donohue, T.**, 2003. Effect of hyperglycemia and nitric oxide synthase inhibition on heat tolerance and induction of heat shock protein 72kda in vivo, *The American Surgeon*, **69**, 587-592.
- Szabo, C.**, 2009. Role of nitrosative stress in the pathogenesis of diabetic vascular dysfunction, *British Journal of Pharmacology*, **156**, 713-727.
- Szymanski, K. and Winiarska, K.**, 2008. Taurine and its potential therapeutic application, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)*. **62**, 75-86.
- Tappaz, M. L.**, 2004. Taurine biosynthetic enzymes and taurine transporter: Molecular identification and regulations, *Neurochemical Research*, **29**, 83-96.
- Thaeomor, A., Wyss, J. M., Jirakulsomchok, D. and Roysommuti, S.**, 2010. High sugar intake via the renin-angiotensin system blunts the baroreceptor reflex in adult rats that were perinatally depleted of taurine, *Journal of Biomedical Science*, **17(Suppl 1)**, S30.

- Thingholm, T. E., Bak, S., Beck-Nielsen, H., Jensen, O. N. and Gaster, M., 2011.** Characterization of human myotubes from type 2 diabetic and nondiabetic subjects using complementary quantitative mass spectrometric methods, *Molecular & Cellular Proteomics*, **10(9)**, 1-15.
- Tomohiro, T., Kumai, T., Sato, T., Takeba, Y., Kobayashi, S. and Kimura, K., 2007.** Hypertension aggravates glomerular dysfunction with oxidative stress in a rat model of diabetic nephropathy, *Life Sciences*, **80**, 1364-1372.
- Tuzcu, M., 2004.** Deneysel olarak oluşturulan diyabetik ratlarda hipokampus ve beyin korteksinden n-cam protein ekspresyonu ve buna melatonin ve vitamin E'nin etkisi, *Doktora Tezi*, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Tzeng, T.-F., Liou, S.-S., Chang, C. J. and Liu, I.-M., 2013.** The ethanol extract of *Zingiber zerumbet* attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, Article ID 340645, 8 pages.
- VanderHeide, R. S., 2002.** Increased expression of HSP27 protects canine myocytes from simulated ischemia-reperfusion injury, *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, **282**, H935-H941.
- VanGilder, R. L., Kelly, K. A., Chua, M. D., Ptachcinski, R. L. and Huber, J. D., 2009.** Administration of sesamol improved blood-brain barrier function in streptozotocin-induced diabetic rats, *Experimental Brain Research*, **197(1)**, 23-34.
- Wahner, A. D., Bronstein, J. M., Bordelon, Y. M. and Ritz, B., 2007.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may protect against Parkinson disease, *Neurology*, **69**, 1836-1842.
- Walker, S., Danton, M., Peng, E. W. and Lyall, F., 2012.** Heat shock protein 27 is increased in cyanotic tetralogy of Fallot myocardium and is associated with improved cardiac output and contraction, *Cell Stress & Chaperones*, **18(3)**, 269-277.
- Wang, L. J., Yu, Y. H., Zhang, L. G., Wang, Y., Niu, N., Li, Q. and Guo, L. M., 2008.** Taurine rescues vascular endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats: correlated with downregulation of LOX-1 and ICAM-1 expression on aortas, *European Journal of Pharmacology*, **597**, 75-80.
- Wegele, H., Muller, L. and Buchner, J., 2004.** Hsp70 and Hsp90- A relay team for protein folding, *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, **151**, 1-44.

- Welsh, N., Margulis, B., Borg, L. A., Wiklund, H. J., Saldeen, J., Flodstrom, M., Mello, M. A., Andersson, A., Pipeleers, D. G., Hellerstrom, C. and Eizirik, D. L., 1995.** Differences in the expression of heat-shock proteins and antioxidant enzymes between human and rodent pancreatic islets: implications for the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus, *Molecular Medicine*, **1(7)**, 806-820.
- White, M. F., 2002.** IRS proteins and the common path to diabetes, *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, **283(3)**, E413–E422.
- Willis, M. S. and Patterson, C., 2010.** Hold me tight: role of the heat shock protein family of chaperones in cardiac disease, *Circulation*, **122**, 1740-1751.
- Winiarska, K., Szymanski, K., Gorniak, P., Dudziak, M. and Bryla, J., 2009.** Hypoglycaemic, antioxidative and nephroprotective effects of taurine in alloxan diabetic rabbits, *Biochimie*, **91(2)**, 261-270.
- Wójcik, O. P., Koenig, K. L., Zeleniuch-Jacquotte, A., Costa, M. and Chen, Y., 2010.** The potential protective effects of taurine on coronary heart disease, *Atherosclerosis*, **208**, 19-25.
- Wu, J., Mei, C., Vlassara, H., Striker, G. E. and Zheng, F., 2009.** Oxidative stress-induced JNK activation contributes to proinflammatory phenotype of aging diabetic mesangial cells, *American Journal of Physiology Renal Physiology*, **297**, F1622-F1631.
- Xiao, C., Giacca, A. and Lewis, G. F., 2008.** Oral taurine but not N-acetylcysteine ameliorates NEFA-induced impairment in insulin sensitivity and beta cell-function in obese and overweight, non-diabetic men, *Diabetologia*, **51**, 139-146.
- Xu X., Chen, P., Zheng Q., Wang, Y. and Chen, W., 2011.** Effect of pioglitazone on diabetic nephropathy and expression of HIF-1 α and VEGF in the renal tissues of type 2 diabetic rats, *Diabetes Research and Clinical Practice*, **93**, 63-69.
- Yamagishi, N., Nakayama, K., Wakatsuki, T. and Hatayama, T., 2001.** Characteristic changes of stress protein expression in streptozotocin-induced diabetic rats, *Life Sciences*, **69**, 2603-2609.
- Yang, B., Lin, P., Carrick, K. M., McNulty, J. A., Clifton, L. G., Winegar, D. A., Strum, J. C., Stimpson, S. A. and Pahel, G. L., 2005.** PPAR γ agonists diminish serum VEGF elevation in diet-induced insulin resistant SD rats and ZDF rats, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **334**, 176-182.

- Yao HT, Lin P, Chang YW, Chen CT, Chiang MT, Chang L, Kuo YC, Tsai HT, Yeh TK.,** 2009. Effect of taurine supplementation on cytochrome P450 2E1 and oxidative stress in the liver and kidneys of rats with streptozotocin-induced diabetes, *Food and Chemical Toxicology*, **47**, 1703-1709.
- Yin, Q.-Q., Pei, J.-J., Xu, S., Luo, D.-Z., Dong, S.-Q., Sun, M.-H., You, L., Sun, Z.-J. and Liu, X.-P.,** 2013. Pioglitazone improves cognitive function via increasing insulin sensitivity and strengthening antioxidant defense system in fructose-drinking insulin resistance rats, *Plos One*, **8(3)**, e59313.
- Yotsumoto, T., Naitoh, T., Kanaki, T., Matsuda, M. and Tsuruzoe, N.,** 2003. A novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ agonist, NIP-222, reduces urinary albumin excretion in streptozotocin-diabetic mice independent of PPAR γ activation, *Metabolism*, **52(12)**, 1633-1637.
- Zheng, F., Fornoni, A., Elliot, S. J., Guan, Y., Breyer, M. D., Striker, L. J. and Striker, G. E.,** 2002. Upregulation of type I collagen by TGF- β in mesangial cells is blocked by PPAR- γ activation, *American Journal of Physiology Renal Physiology*, **282(4)**, F639-48.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Füsun ERTEN
Doğum Yeri : Elazığ
Doğum Tarihi : 06.12.1987
Yabancı Dil : İngilizce
Stajlar :

- F.Ü. Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü 25 iş günü
- F.Ü. Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Tıbbi Biyokimya Bölümü 30 iş günü
- F.Ü. Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesinde İmmünoloji Bölümü 10 iş günü

Sertifikalar : Deneysel Hayvan Kullanım Sertifikası
Katıldığı Projeler : AR-GE çalışması- Kümes Hayvanları üzerinde yeni bir yem premiksi Krom-mix AR-GE çalışması, Araştırmacı-2013 (Devam Ediyor)
Katıldığı Kongre ve Sempozyumlar : 5. International Congress on Nutrition and Cancer, September 9-11, 2012- Elazığ/Turkey

Eğitim Bilgileri

2006–2010 :Fırat Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümünde Lisans Eğitimi
2011-... : Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Genel Biyoloji Bilim Dalı Yüksek Lisans Eğitimi