



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2020; 34 (3): 139 - 145
http://www.fusabil.org

Füsun ERTEN ^{1,a}
Hasan GENÇOĞLU ^{2,b}
Mehmet TUZCU ^{2,c}

¹ Munzur Üniversitesi,
Pertek Sakine Genç Meslek
Yüksekokulu,
Veterinerlik Bölümü,
Tunceli, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Fen Fakültesi,
Biyoloji Bölümü,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0003-1657-7253

^b ORCID: 0000-0002-7716-552X

^c ORCID: 0000-0002-1329-3143

Diyabetik Ratlarda Taurinin Böbrek Dokusunda PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72 Düzeyleri ile Histopatolojik Değişimler Üzerine Etkisi

Bu çalışmada, streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan ratlarda böbrek dokusu PPAR- γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72 proteinlerinin düzeyleri ile böbrek histopatolojisi üzerine taurinin etkileri araştırıldı. Çalışmada, 8 haftalık, toplam 40 adet erkek Wistar albino rat 4 gruba ayrıldı: (i) Kontrol, (ii) Taurin; içme suyuna %2 taurin eklenen ratlar, (iii) STZ; 60 mg/kg dozunda STZ (i.p. tek doz) uygulanan ratlar, (iv) STZ+Taurin; taurin verilen ve STZ uygulanan ratlar. Sekiz haftalık çalışma sonunda taurin grubu PPAR- γ , IRS-1, HSP-27 ve HSP-72 ($P>0.05$) düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişim gözlenmezken, STZ grubu PPAR- γ ($P<0.01$), IRS-1 ve HSP-72 ($P<0.001$) düzeylerinde anlamlı bir düşüş görülmüştür. HSP-27 ($P<0.01$) düzeyinde ise STZ uygulanmış grupta, kontrol grubuna göre 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. Öte yandan, STZ verilen grupta histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. STZ+Taurin grubunda ise STZ'nin indüklediği histopatolojik değişikliklerin şiddetinin azaldığı görülmüştür. Bu sonuçlara göre, diyabetik ratlarda taurinin uygulanmasının böbrek hasarını yavaşlatıcı ve iyileştirici etkisinin olduğu söylenebilir.

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

Effects of Taurine on the Levels of PPAR γ , IRS-1, HSP-27, HSP-72 and Histopathological Changes in Kidney of the Diabetic Rats

The objective of this study was to investigate the effects of taurine on PPAR- γ , IRS-1, HSP-27, and HSP-72 levels along with the kidney histopathological changes in streptozotocin (STZ) induced diabetic rats. In the study, 40 Wistar albino male rats were divided into four groups. (i) Control group, (ii) Taurine, rats received taurine with drinking water (2%); (iii) STZ, rats were injected with STZ (60 mg/kg i.p. as single dose) and (iv) STZ+Taurine, rats received taurine and injected with STZ. After 8 weeks of the study, the Taurine group was found to be statistically indifferent to the control group in terms of PPAR- γ , IRS-1, HSP-27, and HSP-72 levels ($P>0.05$). However, PPAR- γ ($P<0.01$), IRS-1 and HSP-72 ($P<0.001$) levels decreased in the STZ group. HSP-27 ($P<0.01$) levels increased in the STZ group as compared with the control. On the other hand, there were histopathological changes in the STZ group. The intensity of histopathological changes induced by STZ was decreased in the STZ+Taurine group. As a result, the taurine supplementation may prevent and treat the kidney damage in diabetic rats.

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

Giriş

Diyabet, değişen yaşam tarzı, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artmasıyla, hasta sayısının giderek arttığı dünya çapında en sık görülen ve multiorgan bozukluklarının aynı anda görülebildiği kompleks bir kronik hastalıktır (1). İnsülinin göreceli veya mutlak eksikliği ile karakterize heterojen bir metabolik hastalık olan diyabet, uzun vadede özellikle sinir sistemi, böbrek ve retina komplikasyonlara neden olur (2). Karbohidrat, yağ ve protein metabolizmalarını etkiler, kusurlu veya eksik insülin salgısına neden olur ve hiperglisemi ile karakterize edilir (3). Bu hastalıkta, insülin sekresyonunun azlığı yanında insülin direnci de bulunabilmektedir (3, 4).

Diyabetin sık rastlanan bir komplikasyonu olan diyabetik nefropati, son dönemde böbrek yetmezliği gelişmesinin en yaygın sebebidir (4, 5). Diyabetik komplikasyonların oluşmasında oksidatif stres önemli bir role sahiptir. Hiperglisemiye bağlı olarak oksidatif streste ve reaktif oksijen türlerinin artan hücresel düzeylerinde artış görülür (6, 7). Oksidatif stres, diyabetik nefropati gelişiminde önemli bir patojenik faktör olarak ortaya çıkmıştır (8). Artan reaktif oksijen türlerini (ROS), hücre anormalliklerine ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin değişimine neden olabilir. ROS ayrıca inflamatuvar yollara katılır; örneğin, NF- κ B gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerinin sentezlerini bozarak hücrelere dolaylı olarak zarar verir. Diyabette artan ROS üretimi, protein kinaz C-bağımlı nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz aktivasyonu, gelişmiş glukoz oksidasyonu, hipertansiyon ve ileri glikolizasyon son ürünlerini (AGEs) bozmaktadır (9, 10).

Geliş Tarihi : 28.07.2020
Kabul Tarihi : 06.08.2020

Yazışma Adresi Correspondence

Füsun ERTEN
Munzur Üniversitesi,
Sakine Genç Meslek
Yüksekokulu,
Veterinerlik Bölümü,
Tunceli – TÜRKİYE

fusun_87@yahoo.com

Taurin (2-aminoethylsulphonic acid), hemen hemen tüm dokularda bulunan nonprotein ve en bol olan serbest intraselüler aminoasittir. Taurin safra asidi oluşumuna katılır, santral sinir sistemi nöromodülatörü görevi vardır; retina gelişiminde ve fonksiyonunda pay sahibidir; antioksidan ve antiinflamatuar etkileri yanında antiaritmik/iyonotropik/kronotropik etkileri vardır (11, 12). 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 (8, 13). 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 (14).

Diyabetik 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. Bu yüzden, bu çalışmanın amacı, taurinin streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusunda peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR γ), insülin reseptör substrat-1 (IRS-1), ısı şok protein-27 (HSP-27), ısı şok protein-72 (HSP-72) proteinlerinin düzeyleri ile histopatolojik değişimler üzerine muhtemel etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 05.04.2012 tarihli 55 karar no'lu izni ile yapıldı. Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) temin edilen ortalama ağırlıkları 180±20 g olan, 6-8 haftalık yaşta toplam 40 adet erkek Wistar albino rat kullanılmıştır. Deney hayvanlarının bulunduğu ortamın sıcaklığı 22±2°C sıcaklıkta, %55±5 nisbi nem bulunan havalandırma sistemine sahip bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslenmiştir ve hayvanlar 12 saat aydınlık ortamda ve 12 saat karanlık ortamda takip edilmiştir. Deney hayvanları, uygulamadan önce 10 gün süre ile standart şartlara adapte edilmiş ve hayvanlar her grupta 10'ar adet bulunacak şekilde rastgele 4 gruba ayrılmıştır. (i) Kontrol, (ii) Taurin, içme suyu %2 taurin eklenen ratlar, (iii) STZ, 60 mg/kg i.p. dozunda STZ (tek doz) uygulanan ratlar, (iv) STZ+Taurin, taurin verilen ve STZ uygulanan ratlar. Gruplar ile ilgili detaylı bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir. Deneme 8 hafta boyunca sürdürülmüştür.

Tablo 1. 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

STZ (Sigma, St. Louis, Missouri, ABD) 60 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı (15). Bu uygulama öncesi ratların kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Bir hafta sonra kuyruk veninden alınan kanın glukometre cihazındaki ölçüm sonucu açlık kan glikozu 140 mg/dL'yi geçen ratlar diyabetik olarak kabul edildiler (15). Kandaki glukoz konsantrasyonu (ACCU-check Active, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya), glukometre cihazı kullanılarak ölçüldü. 8 haftalık çalışma sonrasında hayvanlar etik yönergelere uygun biçimde dekapite edilerek hedef dokular alındı. Hayvanların böbrek örnekleri alındıktan sonra, moleküler analizler yapılabilmek için dokular derin dondurucuda -80°C'de muhafaza edilmiştir. Ayrıca histopatolojik analizler için de her hayvandan sol böbrek doku örnekleri alındı.

Laboratuvar Analizleri: 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 homojenizatlarına %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. Elde edilen süpernatantlar yeni tüplere alındı (16). Protein konsantrasyonu Lowry prosedürüne uygun şekilde protein ölçüm kiti kullanılarak (Sigma, St. Louis, Missouri, ABD) 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 (17). Arkasından jel içerikleri nitrosellülöz membranlara (Schleicher and Schuell Inc, Keene, NH, USA) aktarıldı. Nitrosellülöz 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. Nitrosellülöz 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 antikorunu kullanılarak kontrol edildi. Protein düzeyleri bir görüntü analiz sistemi (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) ile dansitometrik olarak analiz edildi.

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 5 µm'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.

İstatistiksel Analizler: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21 istatistik paket programı kullanıldı (18). Değişkenler ortalama±standart hata olarak gösterildi. Ayrıca parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği "Levene" testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımına ise "Shapiro-Wilk" testi ile bakıldı. Üç ve daha fazla grup karşılaştırması için Tek Yönlü Varyans Analizi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi ile sağlanmadığında ise Kruskal Wallis ve çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlı farklılık için sınır değer 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

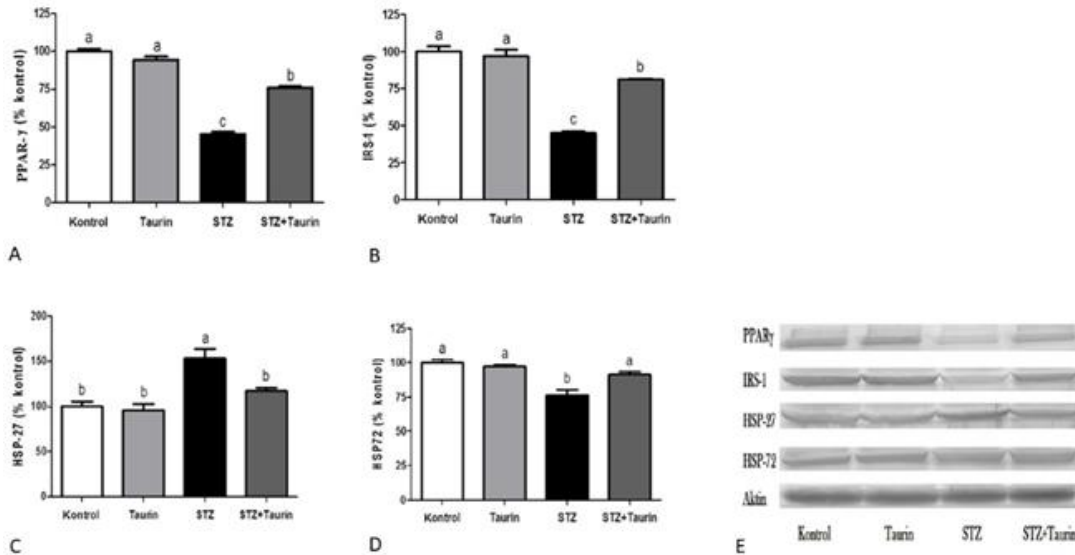
Streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratların böbrek PPAR-γ (Şekil 1A), IRS-1 (Şekil 1B), HSP-27 (Şekil 1C) ve HSP-72 (Şekil 1D) protein düzeyleri Şekil 1'de görülmektedir. Taurin uygulanan grupta PPARγ, IRS-1, HSP-27 ve HSP-72 düzeylerinde kontrol gruplarına göre anlamlı bir değişim görülmemiştir (P>0.05). Kontrol grubuna göre, STZ uygulanmış grupta, PPARγ (P<0.01), IRS-1 ve HSP-72 (P<0.001) düzeylerinde bir düşüş, HSP-27 (P<0.01) düzeyinde ise belirgin bir ölçüde artış tespit edilmiştir. STZ grubuna göre, STZ+Taurin grubunda, PPARγ (P<0.05), IRS-1 (P<0.001) ve HSP-72 (P<0.05) düzeylerinde anlamlı bir artış, HSP-27 düzeyinde ise azalma tespit edilmiştir (P<0.05).

STZ ile diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusu histopatoloji bulgularına göre; 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 şiddette nodüler glomeruloskleroz, orta şiddetli derecede diffüz mezengial skleroz ve orta şiddetli kronik inflamasyon gözlemlendi. Taurin+STZ grubunda ise STZ'nin indüklediği histopatolojik değişikliklerin şiddetinin azaldığı görüldü (Tablo 2, Şekil 2).

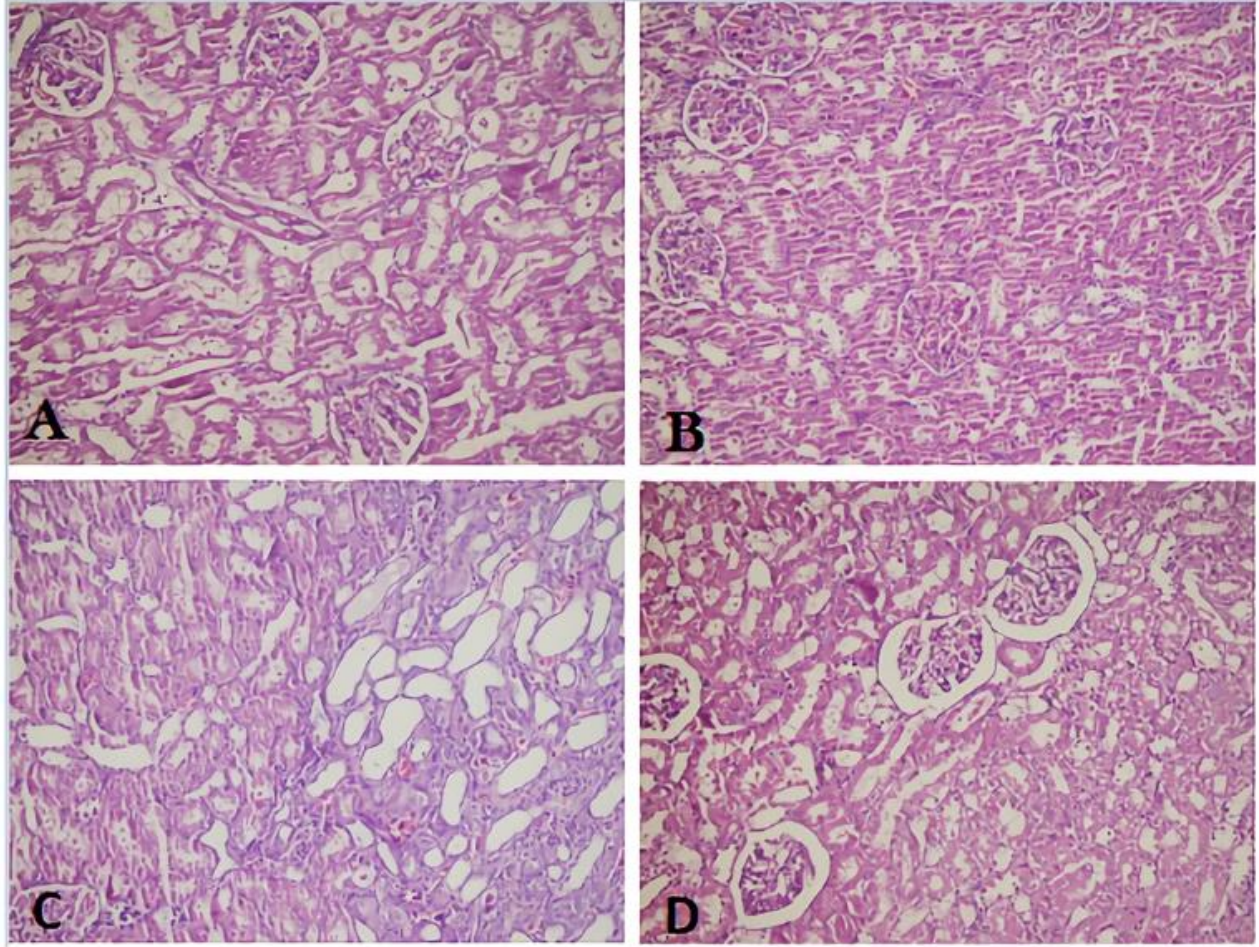
Tablo 2. Taurin uygulamasının rat böbrek dokularındaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi (n=10)

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 1. Streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik ratlarda taurin uygulamasının, böbrek dokusu (A) Peroksisom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPARγ), (B) İnsülin reseptör substrat-1 (IRS-1), (C) Isı şok protein-27 (HSP-27), (D) Isı şok protein-72 (HSP-72) seviyelerine etkisi ve (E) Western blot bant görüntüleri. Veriler, bantların dansitesine göre kontrolün yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlanmıştır, eşit miktarda protein yüklemesini sağlamak için β-aktin ile analiz yapılmıştır. a, b, c : Histogramda farklı harfi taşıyan değerler için fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Turkey post-hoc test, P<0.05).



Şekil 2. 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 inflamasyon; **D.** STZ+taurin grubu, tübüls epitel hücrelerinde hafif derecede bazal membran kalınlaşması ve kronik inflamasyon (H&E, x200).

Tartışma

Mevcut araştırmada, taurinin STZ 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 görülmüştür. 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 oluşur ve kontrol edilmeyen diyabet genellikle retinopati, nöropati, nefropati, kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve felçin dahil olduğu

mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların artış riskiyle birlikte ciddi komplikasyonlara neden olur (19). STZ, muhtemelen aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimiyle pankreas β -hücrelerini yok ederek diyabete neden olur. Yapılan çalışmalarda, STZ-diyabetik ratlarda normal ratla kıyaslandığında açlık kan şekerinde önemli bir artış olduğu (20) ve iskelet kaslarında etkilendiği gözlemlenmiştir (21). Ayrıca, mezengiyal hücrelerin genişlemesi, hücre dışı matriks protein birikimi, glomeruler ve tübüler bazal membran kalınlaşması, tubulointerstisyel fibrozis, glomeruloskleroz ve renal endotelial disfonksiyon gibi patolojik değişikliklerin STZ-diyabetik ratların böbreklerinde olduğu belirtilmiştir (19, 22).

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 (23). 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 (2, 23).

Taurin; beyin, kalp, böbrekler ve üreme organları dahil birçok organda yüksek konsantrasyonlarda bulunur (24, 25). Biyolojik sistemlerdeki antioksidan olarak taurinin başlıca faydalı etkileri; ROS temizlemek, biyomembranların bütünlüğünü korumak ve lipid peroksidasyonunu azaltmak şeklinde ortaya çıkar (26). Taurinin hipoglisemik etkisini, insülinin etkisini ve insülinle reseptörünün etkileşimini artırarak gösterdiği belirlenmiştir (14). Plazmadaki taurin düzeyleri beta hücreleri ve insülin aktivitesi için önemlidir (27). Ribeiro ve ark. (28) tarafından yapılan bir çalışmada hayvanların içme suyuna 30 gün boyunca yüzde 2 oranında taurin eklenmiş ve taurin alan grubun kontrol grubuna göre glukoz toleransında ve yüksek oranda insülin duyarlılığında düzelmeye olduğu bildirilmiştir. Gavrovskaya ve ark. (29), taurin uygulamasıyla, insülin hassasiyetinin düzeldiğini ve taurinin glukoz metabolizmasındaki enzimleri onarmasının yanı sıra, fruktozla beslenmiş ratlarda hiperglisemi ve hiperinsülinemiyi kontrol altına aldığı gösterilmiştir. Winiarska ve ark. (13) tarafından yapılan çalışmada, taurin tedavisinin diyabetle sitimule edilen renal NADPH oksidaz aktivitesini normale döndürebildiği ayrıca diyabete özgü olan hem albuminüri hem de glomerulopatiyi hafiflettiğini bildirmişlerdir. Higo ve ark. (30), diyabetik ratlarda taurin alımının proteinüri gelişimi ve mezengial ekstraselular matriks genişlemesinin azalttığını bildirmişlerdir (13, 30). Bu çalışmalar (13, 27-30) ile mevcut araştırmadaki sonuçlarla taurinin hem diyabet hem de nefropatinin tedavisinde yararlı olduğu ayrıca bu sonuçların taurinin antioksidan etkileri vasıtasıyla diyabetik nefropati gelişimini baskılayabildiği öngörülmektedir.

IRS-1, IRS protein substrat ailesinin bir üyesidir. İnsülin sinyallerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (31, 32). 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 (32). IRS-1, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi için önemli bir substrattır. Nitekim, IRS-1'in diyabetli hastalar ve hayvanlar ile obez bireylerde azaldığı bulunmuştur (33). Sahin ve ark. (34), 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 gözlemlenmiştir. Yapılan bu çalışmalarda (33, 34) sonuçlarla mevcut araştırmamızdaki IRS-1 düzeyinin, STZ uygulanmış gruplarda düşmesi, STZ+Taurin uygulanan gruplarda artması bulguları paralellik göstermektedir.

Diyabetik nefropatili hastalardaki yüksek HSP-27 seviyeleri, diyabetik nefropatiyle ilişkilidir. HSP-27 diyabetik nefropatinin erken teşhisinde de bir belirteç olabilir (35). Barutta ve ark. (36), 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 (37), ve daha önceki bir çalışmada ise serum HSP-27 düzeyleri tip1 diyabetli hastalarda distal simetrik polinöropatiyle bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (38). Buna rağmen aynı hasta grubunda HSP-27 antikör düzeylerinin antijen varlığıyla uyumlu bulunmamıştır (39). Mevcut araştırmada, HSP-27 düzeyi STZ uygulanmış gruplarda artmış ve STZ+taurin uygulanan gruplarda ise düşmüş olduğu sonucu yukarıdaki çalışmaların sonucu ile desteklenmiştir.

Diyabetik memelilerde yapısal HSP ekspresyonunun azaldığını ya da değişmediğini bildiren çalışmalar vardır (40, 41). Diyabetik ratlardaki karaciğer ve adrenal bezlerdeki ısıyla eksprese edilen HSP72 ekspresyonunun önemli ölçüde düştüğü rapor edilmiştir (41). Buna ek olarak, ısı stresinden sonra oluşan miyokardiyal HSP72 miktarının diyabetik ve non diyabetiklerde benzer olduğu gösterilmiştir (42). Gençoğlu (43)'nin beyin ısı şok proteini 70 (Hsp-70) ekspresyon düzeylerine yönelik yaptığı çalışmasında, yüksek yağlı diyetle beslenen ve STZ uygulanan ratlarda, krom histidinatin belirgin bir şekilde ısı şok protein ekspresyonlarında gerileme sağlayabildiği tespit edilmiştir. Kavanagh ve ark. (44), yaptıkları çalışmalarında HSP-70 proteinlerinin, tip 2 diyabetli primatların dolaşımında azaldığını belirlemişlerdir. Atalay ve ark. (45), ise diyabetik ratlarda HSP-72'nin kalp ve karaciğer kaslarında düşük bulunduğu, fakat *gastrocnemius* kasında değişmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada HSP-72 düzeyi STZ uygulanmış gruplarda azalmış ve STZ+taurin uygulanan gruplarda ise artış göstermiştir.

Çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalar, diyabetik nefropatinin gelişimini önlemede PPAR- γ agonistlerinin tedavi edici potansiyelini göstermiştir (19, 46). Sahin ve ark. (34), STZ, krom pikolinat (CrPic) ile biotinün PPAR γ ekspresyon düzeyleri üzerine etkileri ile ilgili çalışmalarında, yüksek yağlı diyetle beslenen ve STZ uygulanan grupta PPAR- γ 'nın yağ dokusunda azaldığını göstermiştir. Kanie ve ark. (47), yaptıkları çalışmalarında, PPAR γ ekspresyonunun, STZ uygulanarak oluşturulan diyabetik ratlarda azaldığını belirlemişlerdir. Nicholas ve ark. (46), PPAR γ ligandlarının mikroalbuminurinin azalmasında doğrudan rolü ve diyabetik nefropatide tedavi edici özelliğinin olduğunu tespit etmişlerdir. Bütün bu çalışmalarda PPAR γ 'nın iyileştirici özelliği sonucu ile mevcut çalışmanın sonucu örtüşmektedir.

Sonuç olarak, STZ ile diyabet oluşturulan ratların böbrek dokularında taurinin PPAR γ , IRS-1, HSP-27 ve HSP-72 proteinlerinin düzeyleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Taurin uygulaması ile böbreklerde diyabet etkisiyle oluşan histopatolojik değişikliklerin şiddetinin azaldığı görülmüştür. Elde ettiğimiz bulgulara göre, diyabetik ratlarda taurin uygulamasının böbrek hasarında yavaşlatıcı ve iyileştirici etkisinin olduğu söylenebilir.

Kaynaklar

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14.
2. Sahin K, Onderci M, Tuzcu M, et al. Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus: the fat-fed, streptozotocin-treated rat, *Metabolism* 2007; 56: 1233-1240.
3. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. *Temel Patoloji. Çevikbaş U (Çeviren)*. 6. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2000.
4. Wei T, Shu Q, Ning J, et al. The protective effect of basic fibroblast growth factor on diabetic nephropathy through remodeling metabolic phenotype and suppressing oxidative stress in mice. *Front Pharmacol* 2020; 11: 66.
5. Phillips AO. Diabetic nephropathy. *Medicine* 2011; 39: 470-474.
6. Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism* 2000; 49: 27-29.
7. Maritim AC, Sanders RA, Watkins IIIJB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol* 2002; 17: 24-38.
8. Maleki V, Mahdavi R, Hajizadeh-Sharafabad F, Alizadeh M. The effects of taurine supplementation on oxidative stress indices and inflammation biomarkers in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12: 9.
9. Kanwar YS, Wada J, Sun L, et al. Diabetic nephropathy: Mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 4-11.
10. Luo ZF, Feng B, Mu J, et al. 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. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 246: 49-57.
11. Kim SJ, Gupta RC, Lee HW. Taurine-diabetes interaction: From involvement to protection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2007; 21: 63-77.
12. Szymanski K, Winiarska K. Taurine and its potential therapeutic application. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2008; 62: 75-86.
13. Winiarska K, Szymanski K, Gorniak P, Dudziak M, Bryla J. Hypoglycaemic, antioxidative and nephroprotective effects of taurine in alloxan diabetic rabbits. *Biochimie* 2009; 91: 261-270.
14. De la Puerta C, Arrieta FJ, Balsa JA, et al. Taurine and glucose metabolism: A review. *Nutr Hosp* 2010; 25: 910-919.
15. Yao HT, Lin P, Chang YW, et al. Effect of taurine supplementation on cytochrome P450 2E1 and oxidative stress in the liver and kidneys of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 1703-1709.
16. Farombi EO, Shrotriya S, Na HK, Kim SH, Surh YJ. Curcumin attenuates dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats through Nrf2-mediated induction of heme oxygenase-1. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1279-1287.
17. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970; 227: 680-685.
18. IBM SPSS. IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.
19. Balakumar P, Arora MK, Singh M. Emerging role of PPAR ligands in the management of diabetic nephropathy. *Pharmacol Res* 2009; 60: 170-173.
20. Tzeng TF, Liou SS, Chang CJ, Liu, IM. The ethanol extract of Zingiber zerumbet attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats. *Evid Based Complementary Altern Med* 2013; 2013: 340645.
21. Choi M, Choi JW, Chaudhari HN, et al. Gender-dimorphic regulation of skeletal muscle proteins in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Physiol Biochem* 2013; 31: 408-420.
22. Elmarakby AA, Sulliva JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 49-59.
23. Dogukan A, Tuzcu M, Juturu V, et al. Effects of chromium histidinate on renal function, oxidative stress, and heat-shock proteins in fat-fed and streptozotocin-treated rats. *J Ren Nutr* 2010; 20: 112-120.
24. Thaeomor A, Wyss JM, Jirakulsomchok D, Roysommuti S. High sugar intake via the renin-angiotensin system blunts the baroreceptor reflex in adult rats that were perinatally depleted of taurine. *J Biomed Sci* 2010; 17: S30.
25. Zhang R, Wang X, Gao Q, et al. Taurine supplementation reverses diabetes-induced podocytes injury via modulation of the CSE/TRPC6 axis and improvement of mitochondrial function. *Nephron* 2020; 144: 84-95.
26. Lallemand F, De Witte P. Taurine concentration in the brain and in the plasma following intraperitoneal injections. *Amino Acids* 2004; 26: 111-116.
27. Suzuki T, Suzuki T, Wada T, Saigo K, Watanabe K. Novel taurine-containing uridine derivatives and mitochondrial human diseases. *Nucleic Acids Res Suppl* 2001; 1: 257-258.
28. Ribeiro RA, Bonfleur ML, Amaral AG, et al. Taurine supplementation enhances nutrient-induced insulin secretion in pancreatic mice islets. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 370-379.
29. Gavrovskaya LK, Ryzhova OV, Safonova AF, Matveev AK, Saponov NS. Protective effect of taurine on rats with experimental insulin-dependent diabetes mellitus. *B Exp Biol Med* 2008; 146: 226-228.
30. Higo S, Miyata S, Jiang QY, et al. Taurine administration after appearance of proteinuria retards progression of diabetic nephropathy in rats. *Kobe J Med Sci* 2008; 54: E35-45.
31. Gual P, Marchand-Brustel YL, Tanti JF. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie* 2005; 87: 99-109.
32. Mousavinasaba F, Tähtinen T, Jokelainen J, et al. Common polymorphisms in the PPAR γ 2 and IRS-1 genes and their interaction influence serum adiponectin concentration in young finnish men. *Mol Genet Metab* 2005; 84: 344-348.

33. Meng X, Kondo M, Morino K, et al. Transcription factor AP-2 β : A negative regulator of IRS-1 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392: 526-532.
34. Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, et al. Anti-diabetic activity of chromium picolinate and biotin in rats with type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin. *Br J Nutr* 2012; 5: 1-9.
35. Mahgoub S, Youns M, Bassyouni A, Hassan Z. Serum levels of heat shock protein 27 as a potential marker of diabetic nephropathy in Egyptians with type 2 diabetes. *J Appl Pharm* 2012; 2: 014-020.
36. Barutta F, Pinach S, Giunti S, et al. Heat shock protein expression in diabetic nephropathy. *Am J Physiol-Renal* 2008; 295: F1817-F1824.
37. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52: 1-8.
38. Gruden G, Bruno G, Chaturvedi N, et al. Serum heat shock protein 27 and diabetes complications in the EURODIAB prospective complications study: A novel circulating marker for diabetic neuropathy. *Diabetes* 2008; 57: 1966-1970.
39. Burt D, Bruno G, Chaturvedi N, et al. Anti-heat shock protein 27 antibody levels and diabetes complications in the EURODIAB study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1269-1271.
40. Chen H, Wu XJ, Lu XY, et al. Phosphorylated heat shock protein 27 is involved in enhanced heart tolerance to ischemia in short-term type 1 diabetic rats. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 806-812.
41. Yamagishi N, Nakayama K, Wakatsuki T, Hatayama T. Characteristic changes of stress protein expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 2001; 69: 2603-2609.
42. Swiecki C, Stojadinovic A, Anderson J, et al. Effect of hyperglycemia and nitric oxide synthase inhibition on heat tolerance and induction of heat shock protein 72kda in vivo. *Am Surgeon* 2003; 69: 587-592.
43. Gençoğlu H. Tip 2 Diyabetik Ratlarda Krom Histidinatin Yangı Markerları ve Beyin Isı Şok Proteinleri Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 2009.
44. Kavanagh K, Zhang L, Wagner JD. Tissue-specific regulation and expression of heat shock proteins in type 2 diabetic monkeys. *Cell Stress Chaperon* 2009; 14: 291-299.
45. Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *J Sport Sci Med* 2002; 1: 1-14.
46. Nicholas SB, Kawano Y, Wakino S, Collin AR, Hsueh WA. Expression and function of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in mesangial cells. *Hypertension* 2001; 37: 722-727.
47. Kanie N, Matsumoto T, Kobayashi T, Kamata K. Relationship between peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR α and PPAR γ) and endothelium-dependent relaxation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 23-32.