



T. C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA  
KEFİR'İN BÖBREK FONKSİYONLARINA ETKİLERİ**

Hazırlayan

ARŞ. GÖR. MUSTAFA KAHRAMAN

Tez Danışmanı

DOÇ. DR. MUSTAFA DENİZ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE 2014

T. C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA  
KEFİR'İN BÖBREK FONKSİYONLARINA ETKİLERİ**

Hazırlayan

ARŞ. GÖR. MUSTAFA KAHRAMAN

Tez Danışmanı

DOÇ. DR. MUSTAFA DENİZ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE 2014

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2014-TYL-183 sayı ile desteklenmiştir.

## TEZ ONAY FORMU

Kurum Adı : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program Adı : Fizyoloji

Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ( )

Anabilim Dalı : Fizyoloji

Tez Sahibi Adı ve Soyadı: Mustafa KAHRAMAN

Tez Başlığı : Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Kefirin Böbrek

Fonksiyonlarına Etkileri

Sınav Yeri : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası

Sınav Tarihi : 29.12.2014

Yukarıda tanıtımı yapılan tez, Tez Sınav Jürisi tarafından okunmuş, kapsam ve kalite yönünden başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

### Tez Sınav Jürisi

Danışman (Unvan ve Adı)	Kurumu	İmza
Doç. Dr. Mustafa DENİZ	Tıp Fakültesi	
<b>Sınav Jüri Üyeleri (Unvan ve Adları)</b>		
Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU	Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Metehan UZUN	Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Hakan TÜRKÖN	Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Yusuf Haydar ERTEKİN	Tıp Fakültesi	

Tez sınav jürisi tarafından başarılı olarak kabul edilen Yüksek Lisans/Doktora Tezi Enstitü Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

## THESIS APPROVAL FORM

Institute Name : Çanakkalale Onsekiz Mart University Institute of Health Sciences

Programme Name : Physiology

Programme Level : Master of Science (X) Doctor of Philosophy ( )

Department : Physiology

Student Name and Surname: Mustafa KAHRAMAN :

Title of the Thesis : The effects of kefir on the renal functions of rats with experimental diabetes mellitus

Examination Place : Canakkalale Onsekiz Mart University Medical School

Examination Date : 29.12.2014

We have investigated the present thesis in regard to content and quality and have approved as a Master of Science Thesis.

<b>Supervisor (Title and Name)</b>	<b>Institution</b>	<b>Signature</b>
Assoc. Dr. Mustafa DENİZ	Medical School	
<b>Members of Examination Jury (Titles and Names)</b>		
Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU	Medical School	
Prof. Dr. Metehan Uzun	Medical School	
Assist. Prof. Dr. Hakan Türkön	Medical School	
Assist. Prof. Dr. Yusuf Haydar Ertekin	Medical School	

The above examination jury decision has been approved by Administrative Board of Health Science Institute, Canakkale Onsekiz Mart University, with decision dated ..... and numbered .....

## **BEYAN**

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Madde 8’de belirtilen ve ayrıntılı olarak tanımlanan etiğe aykırı eylemleri (intihal, sahtecilik, çarpıtma, tekrar yayım, dilimleme, haksız yazarlık ve diğer etik ihlali türleri) yapmadığımı onurumla beyan ederim.

**Tarih:**

**Tez Sahibinin Adı Soyadı:** Arş. Gör. Mustafa KAHRAMAN

**İmza:**

## ÖZET

### **Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kefirin böbrek fonksiyonlarına etkileri**

**Arş. Gör. Mustafa KAHRAMAN**

Bu çalışma, deneysel diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusunda oluşabilecek oksidatif hasar, histolojik değişiklikler, biyokimyasal değişiklikler ve bu değişikliklere kefirin koruyucu etkisinin olup olmayacağını ortaya konulmak amacıyla planlandı. Çalışmada 40 adet sıçan kullanıldı. Diyabet oluşturmak için SF tedavili diyabet ve kefir tedavili diyabet gruplarındaki sıçanlara 65 mg/kg tek doz streptozotosin, intraperitoneal uygulandı. Kontrol grubu ve SF tedavili diyabet grubuna aynı miktarda serum fizyolojik enjekte edildi. Kan glukozları 250 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi. Kontrol kefir ve kefir tedavili diyabet gruplarındaki sıçanlara kefir, 10 ml/kg/gün olarak 35 gün boyunca verildi. Çalışma 1. gününde sıçanların kan glukozlarına bakıldı. Çalışmanın 36. gününde sıçanlar dekapite edilerek kanda glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum ve klor idrarda glukoz, kreatinin, mikroalbuminüri ve sodyum parametrelerine bakıldı. 24 saatlik idrar hacimleri ölçüldü. Kan ve idrar testlerinin sonuçlarıyla fraksiyonel sodyum ekskresyonu, fraksiyonel su ekskresyonu ve glomerüler filtrasyon hızı hesaplandı. Gruplardan alınan böbrek dokularında ise süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon, malondialdehit ve miyeloperoksidaz düzeyleri ölçüldü. Böbrek dokusunda histolojik inceleme yapıldı. Çalışma sonucunda biyokimyasal ve antioksidan parametrelerin analizlerinde ve histolojik değerlendirmede anlamlı sonuçlar bulundu. Diyabetin böbreklere hasar verdiği hem biyokimyasal hem de histolojik olarak tespit edildi. Kefirin, diyabetin böbrekte oluşturduğu hasarı azalttığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Deneysel diyabet, Kefir, Böbrek, Antioksidanlar

## **ABSTRACT**

### **The effects of kefir on the renal functions of rats with experimental diabetes mellitus**

**Research Assistant Mustafa KAHRAMAN**

This study was planned to determine the oxidative damage, histological changes, biochemical changes which can be occurred in kidney tissue of rats which the experimental diabetic were created and whether the protective effect of kefir to these changes. In study, 40 rats were used. In order to create diabetic, 65 mg/kg single dose of streptozotocin intraperitoneally was induced to rats in SF treated diabetic group and kefir treated diabetic group. The same amount of saline was injected to control group and kefir kontrol group. Rats which have 250 mg/dl blood glucose and over 250 mg/dl were considered as diabetic and included to study. Kefir was given as 10 ml/kg/day during 35 days to rats in control kefir group and kefir treated diabetic group. At the start of the study, levels of blood glucose of rats were measured. Blood glucose, urea, creatinine, sodium, potassium and chlorine parameters of rats were measured besides glucose, creatinine, microalbuminuria and sodium parameters in the urine by decapitating on 36th day of the study. Fractional sodium excretion, fractional water excretion (Fewater) and glomerular filtration rate were calculated by results of blood and urine tests. Levels of superoxide dismutase, catalase, glutathione, malondialdehyde and myeloperoxidase obtained from kidney tissue of groups were measured. Histological examination was performed in kidney tissue. In the result of study, the analysis of biochemical, antioxidant parameters and histological evaluation significant results were found. Diabetes was found harmful on kidneys both biochemical and histologically. Kefir was decreased the damage caused by diabetes.

**Keywords:** Experimental Diabetes Mellitus, Kefir, Kidneys, Antioxidants

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkânı sunan, bu tezin planlanması ve içeriğinin oluşturulmasında çok katkısı olan, hoşgörüsü ve iyi niyetiyle de bana her zaman destek olan danışman hocam Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Mustafa DENİZ'e,

Eğitim sürecim boyunca her zaman yanımda olup her konuda pozitif eleştirileriyle yol gösteren, tez çalışmamda engin bilgileriyle rehberliğini eksik etmeyen ve akademik bakış açısı kazanmamı sağlayan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU'na,

Tezimle ilgili biyokimyasal çalışmalarda ve hastane biyokimya laboratuvarında kan ve idrar örneklerin test edilmesi konusunda yardımlarını eksik etmeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Hakan TÜRKÖN'e

Tezimi yazarken yaptığı olağanüstü katkısı, doğru yönlendirmeleri ve engin bilgisiyle nasıl daha iyi yapabileceğim konusunda bana yol gösteren değerli hocam Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Yusuf Haydar ERTEKİN'e

Tezimle ilgili çalışmalarda bazı yöntemleri öğrenmemde yol gösteren ve istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımcı olan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Berrak YEĞEN ve Arş. Gör. Zarife Nigar ÖZDEMİR'e,

Tezimin histolojik değerlendirmelerini yapan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Şule ÇETİNEL ve asistanlarına,

Laboratuvar çalışmalarımda büyük katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Hilal ŞEHİTOĞLU ve çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Mehmet Akif OVALI, yüksek lisans öğrencileri Aysun ÖZTÜRK ve Ufuk DEMİR'e,

Çalışmamın deneysel bölümünü gerçekleştirdiğim üniversitemizin Deneysel Araştırmalar Merkezi Müdürü Sayın Prof. Dr. Metehan UZUN'a ve Deneysel Araştırmalar Merkezi çalışanlarına,

Eğitimim süresince her konuda ilgi ve alakalarını esirgemeyen Hatice Kamar, Özge Değirmencioglu ve Sibel Erol'a

Yaşamım boyunca pozitifliğiyle iyi ve kötü günlerimde yanımda duran, maddi ve manevi olarak en büyük desteği aldığım, sabrı ve hoşgörüsüyle benim her zaman yanımda olan ve güvenen SEVGİLİ AİLEME,

EN İÇTEN DİLEKLERİMLE TEŞEKKÜR EDERİM.



# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
THESIS APPROVAL FORM	ii
BEYAN	iii
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TEŞEKKÜR	VI
İÇİNDEKİLER	VII
Şekil Listesi	IX
Tablo Listesi	X
Simge ve Kısaltmalar Listesi	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pankreasın Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.2. İnsülinin Yapısı ve Bulunuşu	3
2.3. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi	5
2.4. Diyabet	7
2.4.1. Diyabetin Tarihçesi	7
2.4.2. Diyabetin Dünya'daki ve Türkiye'deki Epidemiyolojisi	9
2.4.3. Diyabetin Tanı ve Sınıflandırılması	10
2.4.4. Diabetes Mellitus Komplikasyonları	18
2.5. Antioksidanlar	25
2.5.1. Antioksidanların Tanımı	25
2.5.2. Antioksidanların Sınıflandırılması	25
2.6. Probiyotikler	28
2.6.1. Kefir	29
2.7. Deneysel Diyabet Modelleri	31
2.7.1. Streptozotosinle Deneysel Diyabet Oluşturma	32
3. MATERYAL ve YÖNTEM	33
3.1. Deney Protokolü	33
3.2. Biyokimyasal Yöntemler	34
3.3. Antioksidan Parametreleri	35

3.4. Fizyolojik Parametreler	37
3.5. Histolojik Yöntemler	39
3.6. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1. Çalışma 36. Günü Sıçanların Biyokimyasal Parametrelerinin Sonuçları	41
4.2. Çalışma 36. Günü Sıçanların Fizyolojik Parametrelerinin Sonuçları	54
4.3. Sıçanların Böbrek Dokusu Antioksidan Parametrelerinin Sonuçları	57
4.4. Sıçan Böbrek Dokularının Histolojik Değerlendirme Sonuçları	62
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	74
7. KAYNAKÇA	75
8. EKLER	89
9. ÖZGEÇMİŞ	92

## Şekil Listesi

Şekil 1. Preproinsülinin yapısı	3
Şekil 2. Çalışmanın 1. günü grupların AKG düzeyleri	40
Şekil 3. Çalışmanın 36. günü AKG düzeyleri	41
Şekil 4. Çalışmanın 36. günü kan kreatinin düzeyleri	42
Şekil 5. Çalışmanın 36. günü kan üre düzeyleri	43
Şekil 6. Çalışmanın 36. günü kan sodyum düzeyleri	44
Şekil 7. Çalışmanın 36. günü kan potasyum düzeyleri	45
Şekil 8. Çalışmanın 36. günü kan klor düzeyleri	46
Şekil 9. Çalışmanın 36. günü idrar glukoz düzeyleri	47
Şekil 10. Çalışmanın 36. günü idrar mikroalbumin düzeyleri	48
Şekil 11. Çalışmanın 36. günü idrar sodyum düzeyleri	49
Şekil 12. Çalışmanın 36. günü idrar kreatinin düzeyleri	50
Şekil 13. Çalışmanın 36. günü idrar hacim düzeyleri	51
Şekil 14. Çalışmanın 0. ve 35. gününde gruplardaki sıçanların ağırlığı	52
Şekil 15. Çalışma 36. günü sıçan sağ böbrek ağırlık düzeyleri	53
Şekil 16. Çalışma 36. günü Glomerüler Filtrasyon Hızı düzeyleri	54
Şekil 17. Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu 36. günü yüzde değerleri	55
Şekil 18. Fraksiyonel Su ekskresyonu çalışma 36. günü yüzde değerleri	56
Şekil 19. Böbrek dokusu süperoksit dismutaz düzeyler	57
Şekil 20. Böbrek dokusu katalaz düzeyleri	58
Şekil 21. Böbrek dokusu glutatyon düzeyleri	59
Şekil 22. Böbrek dokusu malondialdehit düzeyleri	60
Şekil 23. Böbrek dokusu miyeloperoksidaz düzeyleri	61
Şekil a. Histolojik değerlendirme kontrol grubu	62
Şekil b. Histolojik değerlendirme SF tedavili diyabet grubu	63
Şekil c. Histolojik değerlendirme kefir tedavili diyabet grubu	64

## Tablo Listesi

Tablo 1. Diyabetin teŖhis kriterleri	10
Tablo 2. Venöz plazma glukoz konsantrasyonlarına göre hiperglisemi sınıflandırması	10
Tablo 3. ADA ve WHO önerilerine göre gestasyonel diyabet teŖhis kriterleri	11
Tablo 4. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değişimine göre kronik böbrek hastalığı gelişiminin evrelendirilmesi	21
Tablo 5. Sıçanlara uygulanan gavaj metodu, verilen madde ve dozu	32

## **Simge ve Kısaltmaların Listesi**

ADH: Antidiüretik Hormon

DM: Diabetes Mellitus

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

FE<sub>Na</sub>: Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu

FE<sub>su</sub>: Fraksiyonel Su Ekskresyonu

AGEs: İleri Glikasyon Son Ürünleri

ROS: Serbest Oksijen Radikalleri

PARP: Polipolimeraz

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus, hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgu ile seyreden kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabetli hastalarda ısrarcı proteinüri, yaygın ödem, hipertansiyon ve glomerülotübüler lezyonlar böbrek fonksiyonlarındaki patolojik bozuklukları gösterir. Diyabet dünyada ve ülkemizde çok ciddi bir problem haline gelmiştir (Hsueh ve ark., 2004).

Yaptığımız çalışmada deneysel diyabetin oluşturulmasında kullanılan kimyasal maddelerden biri olan Streptozotosin ile diyabet oluşumu planlanmıştır. Streptozotosin enjeksiyonunu takiben sıçanlarda diyabet oluştuğunu göstermek amacıyla AKG düzeyindeki değişimler ölçülecektir. Fenomen olarak kefir oral gavaj yoluyla verilecek ve kefirin çalışmamızda oksidan-antioksidan denge durumlarını nasıl etkilediğini görmek için süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon, malondialdehit ve miyeloperoksidaz düzeylerine bakılacaktır. Deneysel diyabet oluşturulacak sıçanlarda kan plazmasında glukoz, üre, kreatinin, potasyum, klor, sodyum parametreleri ve idrarda mikroalbuminüri, kan şekeri ve sodyum parametrelerine bakılacaktır. Ayrıca fonksiyonel böbrek parametreleri olan fraksiyonel sodyum ekskresyonu, fraksiyonel su ekskresyonu ve glomerüler filtrasyon hızı parametreleri hesaplanacaktır.

Bu çalışma, deneysel diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusunda diyabetten ötürü oluşabilecek oksidatif hasara, histolojik değişikliklere, biyokimyasal değişikliklere kefirin etkisini araştırmak amacıyla planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Pankreasın Anatomisi ve Fizyolojisi

Pankreas hem sindirim hem glukoz homeostazından sorumlu bir organdır. Pankreas aynı zamanda omurgalıların bilinen tek insülin kaynağıdır (Kahn ve ark., 2008).

İnsan pankreası 60–70 gram (g.) ağırlığında, yaklaşık 12–15 cm uzunluğundadır ve midenin kaudalinde bulunur (Gray, 1994). Gastrointestinal kanala göre karaciğerin karşısında yer alan yaprağa benzer, lobüle bir bezdir (Bockman, 1993).

Pankreas fizyolojik olarak hem endokrin hem de ekzokrin özellikleri olan, hormonların yanı sıra sindirim enzimleri de üreten bir salgı bezidir. Endokrin, ekzokrin ve sindirim enzimleri üretmesinden dolayı karma bez olarak da tanımlanır. İnce bir bağ dokusundan oluşan bir kapsülle çevrilidir. Kapsülü oluşturan ve kapsülden giren ince bağ dokusu septumları, pankreası lob ve lobüllere ayırır. Bu septumlar kan ve lenf damarlarını, sinirleri ve boşaltım kanallarını taşır. Pankreas damarsal yapı ile koordine olarak nutrisyonel dengeyi düzenleyen endokrin, ekzokrin ve duktal hücre tiplerinden oluşur (Yamamoto ve Kataoka, 1985, Kierszenbaum, 2006).

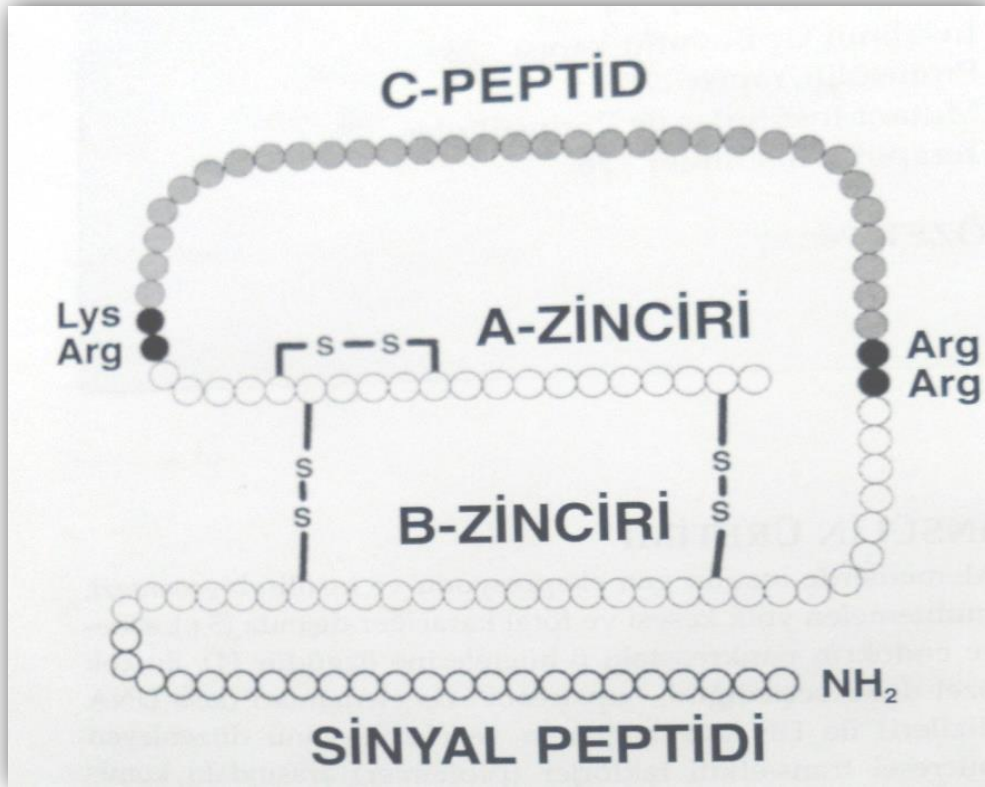
Pankreasın endokrin fonksiyonu, Langerhans Adacıkları'ndaki birkaç sınıf hücre tarafından yürütülür. Bu hücre sınıfları, Dr. Paul Langerhans tarafından 1869 yılında keşfedilmiştir. Adacıklar, çevrelerini saran ekzokrin doku içine sıkıca yerleşmiş hücre kümeleridir. Pankreatik adacıklarda dört tip hücre mevcuttur: Bunlar  $\alpha$  hücreleri,  $\beta$  hücreleri,  $\delta$  hücreleri ve pankreatik polipeptid hücreleridir. İnsülin hormonu  $\beta$  hücreleri tarafından salgılanmaktadır (Guest ve ark., 1991). Erişkin insan pankreasındaki Langerhans Adacık kitlesinin yaklaşık % 70–80'ini  $\beta$  hücreleri, % 15–20'sini  $\alpha$  hücreleri, % 5'ini  $\delta$  hücreleri ve yaklaşık % 1 kadarını da PP hücreleri oluşturur (Saito ve ark., 1978, Kahn ve ark., 2008).

Arteryel kan, adacıklara merkezden girerek kenarlara doğru akar. Bu akış şekli adacık içindeki yerel hormonal sinyalizasyonu sağlar. Bu akış sayesinde hücreler arasında parakrin haberleşme olur. Pankreastan salgılanan hormonlar kan yoluyla portal dolaşıma geçer ve karaciğere ulaşır. Karaciğer enerji substrat depolamada ve

glikojenolizde önemli görevleri olan bir organ olduğu için pankreas hormonlarının ana hedefidir (Preston ve Wilson, 2014).

## 2.2 İnsülinin Yapısı ve Bulunuşu

İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yer alır. Öncelikle öncü molekül olan pre-proinsülin üretildikten sonra pre-proinsülin, proinsüline dönüşür. İnsülinin inaktif hali olan proinsülin yapısındaki C-peptidin ayrılması ile aktif insülin hormonuna dönüşür (Imamoglu, 2009).



**Şekil 1.** Preproinsülinin yapısı (Kahn ve ark., 2008)

İnsülin hormonu, elli bir aminoasitten oluşur. A (21 aa) ve B (30 aa) olmak üzere toplamda iki adet aminoasit zincirinden meydana gelmektedir. A ve B zincirleri birbirlerine iki adet disülfid bağı ile bağlanmışlardır (Masharani ve German, 2009).



İnsan pankreası, erişkin bir kişide günde ortalama 40–50 ünite insülin üretmektedir. Pankreas, bazal ve uyarılmış olmak üzere iki farklı şekilde insülin salgılar. Bazal salgılanma, pankreasta ekzojen uyarı olmaksızın (açlıkta) yapılan salgılanma tipidir. Uyarılmış salgılanma ise ağızdan besin alımıyla pankreasın langerhans adacıklarında bulunan  $\beta$  hücrelerinin uyarılarak insülin sekresyonu yapılmasıdır (Ullrich ve ark., 1985). Pankreasın insülin sekresyonunu uyaran en etkili madde glukozdur. Kan glukozunun besin alımıyla birlikte ani artışı, pankreastan önce kısa süreli insülin salgılanmasına sebep olur. Kan glukoz konsantrasyonu, salgılanan insüline rağmen hala yüksek seyrediyorsa, pankreasın ikinci ve daha az miktarda insülin salgılamasıyla artar ve kan glukoz seviyesi fizyolojik olarak normal koşullara geri döner (Masharani ve German, 2009, Hall, 2014).

Glukoz metabolizmasının en önemli hormonal düzenleyicisi olan insülin hormonu ilk defa 1921 yılında bilim adamı Frederick Banting ve öğrenci asistanı Charles Best tarafından pankreas dokusundan izole edilerek bulunmuştur (Banting ve Best, 1922). İnsülin hormonunun klinikte kullanımı ilk defa 1922 yılında başarılı olmuştur (Bliss, 1982).

### 2.3 Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi

Böbrekler, karın boşluğunun arka bölümünde, columna vertebralis'in iki yanında retroperitoneal olarak bulunan, iki küçük kırmızımsı, kahverengi ve fasulyeye benzeyen organlardır. İskelete göre 12. göğüs omurunun üst kenarı ile 3. bel omuru arasındadır. Sağ böbrek karaciğer basısından dolayı biraz daha aşağıdadır (Cimen, 1992).

Böbrekler 12–13 cm uzunluğunda, 7–8 cm eninde, 3 cm derinliğindedir. Sol böbrek daha uzun ve dardır. Böbreklerin her biri yaklaşık 150 g. ağırlığındadır (Cimen, 1992). Mikroskopik olarak böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel birimi nefron olup yaklaşık olarak 50 mm uzunluğundadır (Erek, 2010). Her böbrekte yaklaşık 1,3 milyon nefron bulunur (Barret ve ark., 2011). Böbreklerin ultrafiltrasyon, su ve elektrolitlerin dengesi, metabolik ve endokrin görevleri vardır. Böbrekler iç ortamın hacmi, su konsantrasyonu ve inorganik iyon bileşiminin düzenlenmesinde merkezi rol oynarlar. Bu işlevi, maddelerin vücuttaki miktarlarını sabit tutmak için yeterli miktarda su ve inorganik iyon atarak yaparlar. Ayrıca asit–baz düzenlemesi de yaparlar (Hall, 2014, Preston ve Wilson, 2014).

Böbrekler, metabolik artıkları idrarla hızlı bir şekilde atarlar ve böylece toksik olan bu metabolik artıkların vücutta birikmesini önlerler. Bunun yanı sıra ilaçlar, pestisitler, besin katkı maddeleri ve onların metabolitleri gibi bazı kimyasallar da idrarla atılmaktadır. Ayrıca uzun süreli açlık durumlarında böbrekler glukoneojenez yaparlar ve aminoasit vb. diğer öncül maddelerden glukoz üreterek kana verirler (Büyükdevrim ve ark., 2005).

Böbreklerin endokrin görevleri de vardır. Böbrek üstü endokrin bezleri medulla ve korteks olarak iki kısımdan oluşur. Böbrek üstü bezi hormonları şunlardır: Aldosteron, kortizol, norepinefrin, epinefrin (Erek, 2010). Ayrıca böbrekten salınan diğer hormonlar ise renin, prostoglandin, eritropoietin, kinin, anjiyotensindir (Widmaer ve ark., 2010, Barret ve ark., 2011).

Mikroskopik olarak böbreklerin en küçük fonksiyonel birimi nefrondur. Nefronun yapısında glomerül, proksimal kıvrımlı tübül, henle kulpu, distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı kanallar bulunur (Barret ve ark., 2011, Preston ve Wilson, 2014).

- a) **Glomerül:** Glomerülün yapısı kapiller endotel tabaka, bazal membran ve bowman epitel hücrelerinden (podositler) oluşan üç ana tabakadan oluşur. Bu tabakalar glomerüle süzme yeteneği kazandırır. Glomerülün filtre kabiliyeti sabit değildir. Maddelerin bu tabakalardan filtrasyonunu elektrik yükleri ve büyüklükleri belirler. Ayrıca glomerül dış kaynaklı ilaç ve toksinlerin vücuttan atılmasını sağlar. Ayrıca üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum vs. gibi metabolik maddeler ve elektrolitlerin süzülmesinde de görevlidir (Büyükdevrim ve ark., 2005).
- b) **Proksimal Kıvrımlı Tübül:** Glomerülden süzülen maddelerin birçoğu proksimal tübülde emilime uğrar. Bu maddeler su, sodyum, glukoz, fosfat, aminoasitler ve bikarbonattır. Proksimal tübüldeki sıvı izotoniktir (Erek., 2005).
- c) **Henle Kulpu:** Anatomik olarak U şeklinde bir yapıya sahiptir. İnen ince, çıkan ince ve çıkan kalın kısımlardan oluşur. İnen ince henle sadece suya geçirgendir. İyonlara herhangi bir geçirgenliği yoktur. Çıkan kalın henlede yalnızca iyon geri emilimi olmakta ve su geri emilimi olmamaktadır (Barret ve ark., 2011).
- d) **Distal Kıvrımlı Tübül:** Bu nefron segmenti distal tübül proksimal kısım, distal kısım ve kollektör kanallardan oluşur. Proksimal kısımda  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  kotransporterleri burada bulunmaktadır. Sodyum klorür burada emilir. İdrarın dilüsyonu ve konsantrasyonunu sağlayan mekanizma burada önemli rol oynamaktadır. Burada ADH etkisiyle su geri emilimi olur. Suyun emilimiyle sıvının tonisitesi artar. Distal kısımda  $\text{Na}^+\text{-H}_2\text{O}$  geri emilirken  $\text{K}^+$  ve  $\text{H}^+$  sekrete edilir. Aldosteron hormonu burada bulunan  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  pompasını aktive ederek potasyum atılımını sağlar (Barret ve ark., 2011).
- e) **Toplayıcı Kanallar:** Toplayıcı kanalların içinde suya geçirgen kanal proteinleri vardır. Bu kanal proteinleri ADH hormonu ile aktive olurlar ve suyum geri emilimini sağlarlar. Sonuç olarak idrarın konsantrasyonunda önemli bir etkiye sahiplerdir (Büyükdevrim ve ark., 2005).

## 2.4 Diyabet

Diyabet, yükselmiş kan glukoz seviyesiyle karakterize edilen kronik, hiperglisemik ve metabolik bir hastalıktır (Alrea ve ark., 2002). Diyabet, mutlak ya da rölatif insülin eksikliği durumunda ortaya çıkar (Fisbein ve Palumbo, 1995, Skyler, 2007). İnsülin hormonunun vücutta mutlak ya da rölatif azlığı karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozulmalara yol açar (Altuntaş, 2001). Hastalıkta glukoz kullanımı bozulur. Bu durum, başta kan damarları ve sinirler olmak üzere çoğu vücut sistemlerini ciddi bir biçimde hasara uğratan kan şeker düzeyinin artmasına (hiperglisemiye) neden olur (Moretti ve ark., 2004). Hastalığın seyri sırasında nefropati, retinopati, nöropati ve ateroskleroz gibi spesifik komplikasyonlar gelişmekte ve dünyada her yıl binlerce kişi diyabet komplikasyonlarından ölmektedir (Gülman, 2000).

Diyabet; susama, sık sık idrara çıkma, bulanık görme, çok yemek yemeye rağmen aşırı kilo kaybı gibi semptomlar ile ortaya çıkabilir (Faich ve ark., 1983). Hatta diyabet erken teşhis ve tedavi edilmediği zaman koma ve ölüm ile sonuçlanabilen ketoasidoz gibi patolojik durumlar ortaya çıkabilir. Diyabet, günümüzde rutin biyokimya testlerindeki anormalliklerin ve komplikasyonların görülmesiyle kolaylıkla teşhis edilebilen bir hastalıktır (Kahn ve ark., 2008, Rewers ve ark., 1996).

### 2.4.1 Diyabetin Tarihçesi

Literatürde diyabet semptomlarının tanımlandığı ilk örnek M.Ö.1500'de yazılan Ebers papirüsüdür (Skyler, 2007). Roma tarihinde bilinen iki yunan doktordan biri olan Galen Roma'da, Arateus ise Kapadokya'da çalışmıştır. Diyabet hastalığını daha iyi bir şekilde karakterize etmişlerdir (Porter, 1997, Kahn ve ark., 2008). Arateus diyabet hakkında yaptığı tanımlama şöyledir: "Diyabet dikkate değer bir hastalıktır ve insanlarda çok sık görülmez. Diyabet kronik ve yavaş yavaş oluşan bir hastalıktır. Ancak tam olarak oluştuğunda hasta uzun süre yaşayamaz; zayıflar, kuruma hızlıdır ve çok su kaybeder. Eğer kısa sürede tedavi edilmezse ölüm çabuk ve kaçınılmazdır. Ayrıca yaşam da çirkin ve ıstırap vericidir, susama hissi denetim altına alınamaz ve çok fazla olan idrar çıkışı ile dengelenen miktardan daha fazladır. Hastanın içtiği ya

da dışarı attığı sıvıya herhangi bir sınır koymak mümkün değildir. Hasta çok kısa bir süre için dahi durur ve artık içecek tüketmezse, ağızı kavrulur, vücudu kurur; bağırsakları tutuşmuş bir görünüme bürünür. Hasta perişan ve endişelidir ve çok geçmeden susuzluktan kavrularak ıstırap içinde ölür.” diye ifade etmiştir (Skyler, 2007).

1674 yılında, Dr. Thomas Willis, diyabetli hastaların idrarlarının tadına bakarak, idrarlarının tatlı olduğunu keşfettikten yaklaşık 100 yıl sonra, İngiliz doktor Matthew Dubson (1735-1884) idrar ve kan serumundaki tatlılığın glukozdan kaynaklandığını gösterdi (Williams ve Pickup, 2004, Skyler, 2007).

Alman Bilim Adamı Paul Langerhans 1869 yılında pankreastan alınan preparatlarda küçük hücre kümeleri olduğunu doktora tezinde tanımladı. 1893 yılında Fransız Edouard Laguesse, bu hücrelerin pankreasın endokrin dokusu olduğunu ve glukoz düşürücü bir hormon salgıladığını öne sürdü (Williams ve Pickup, 2004).

İnsülin, 1921 yılında Kanada Toronto Üniversitesi’nde, Banting ve öğrenci asistanı Best tarafından keşfedilmiştir (Banting ve Best, 1922). İnsülinin keşfinden kısa bir süre sonra insülinin bir protein olduğu anlaşılmıştır ve primer dizilimi belirlenmiş ilk proteindir. İnsülinin primer dizilimini Sanger 1958 yılında keşfetmiştir (Wintersteiner, 1928).

## 2.4.2 Diyabetin Dünya'daki ve Türkiye'deki Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2013 yılında yayınlanan verilere göre dünyada 346 milyondan fazla diyabet hastası bulunmaktadır. WHO'nun yaptığı tahminlere göre diyabet hastalarının her yıl yaklaşık 3.4 milyonu yüksek kan glukoz düzeyleri sebebiyle hayatlarını kaybetmektedir. Dünyada hastalığın profili hızla değişmektedir. Bu durum özellikle kişi başı milli geliri düşük ve orta düzeyde olan ülkelerde dikkati çekmektedir. WHO, diyabetin neden olduğu ölümleri azaltmak için bu konudaki çalışmalarını desteklemektedir. Sağlıklı diyet, düzenli fiziksel aktivite, normal vücut ağırlığı, tütün ürünlerinden kaçınmak tip 1 diyabet hastalarının yaşam kalitesini artırırken tip 2 diyabetin başlangıcını önleyebilir ya da geciktirebilir. [http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/complications\\_kidneys/index.aspx](http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/complications_kidneys/index.aspx) adresinden bu konu ilgili bilgiye ulaşılabilir (Erişim tarihi: 26.07.2014)

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP) 2011 verilerine göre ülkemizde:

1. Diyabetin prevalansı % 2.08
2. Tip 1 diyabetin prevalansı % 0.27
3. Tip 2 diyabetin prevalansı % 1.81

Diyabetin mortalite ve insidansı ile alakalı tüm ülkeyi yansıyacak herhangi bir çalışma yoktur. Bu konu ile ilgili bilgiye <http://www.turkendokrin.org> adresinden ulaşılabilir (Erişim tarihi: 01.08.2014).

### 2.4.3 Diyabetin Tanı ve Sınıflandırılması

Diyabet hastalığının tanısı, en az 8 saatlik açlık sonrası sabah plazma glukozunun  $\geq 126$  mg/dL olması veya poliüri, polidipsi, glukozüri, ketonüri, açıklanamayan kilo kaybı ve bulanık görme gibi semptomlar varlığında kan glukoz ölçümü ile belirlenir. Açlık kan glukoz (AKG) testi sonucu  $\geq 126$  mg/dL çıkması, 2.saat tokluk kan glukoz testi sonucu glukoz düzeyinin  $\geq 200$  mg/dL çıkması, oral glukoz tolerans testinden 2 saat sonraki glukoz düzeyinin  $\geq 200$  mg/dL olması ve hemoglobin A1c testi sonucunun  $\geq 6.5$  mg/dL olması halinde diyabet tanısı konulur (Gürlek, 1997).

Diyabetin coğrafik bölge, kentsel-kırsal alan, yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı farklılık göstermekle birlikte diyabet sık görülen bir hastalıktır. Sınıflamada diyabetin dört farklı klinik tipi yer almaktadır: Bunlardan üçü primer (Tip 1, Tip 2 ve Gestasyonel diyabet), dördüncüsü sekonder (spesifik diyabet tipleri) diyabet formları olarak tanımlanmaktadır (ADA, 2014).

#### 2.4.3.1. Oral Glikoz Tolerans Testi

Oral glukoz tolerans testi kişiye diyabet hastalığı tanısı konulabilmesi için kullanılan bir testtir. Oral glukoz tolerans testi sonuçları aşağıdaki tablolarda verilen bilgiler çerçevesinde değerlendirilir. Bu tablolarda görüldüğü gibi oral glukoz tolerans testi sonuçları plazma veya kapiller kan örneklerinde değişiklik göstermektedir (Candan ve Erdoğan, 2003). Tablolarda Amerikan Diyabet Derneğinin (ADA) kriterleri de gösterilmiştir (ADA, 2014).

**Tablo 1.** Diyabetin teşhis kriterleri. Tokluk glukozu 2. saat değerleri 75 g. oral glukoz yüklemesinden sonra ölçülmüştür (ADA, 2014, Kahn ve ark., 2008).

Diyabetin Teşhis Kriterleri		
Glukoz Konsantrasyonu, mg/dL (mmol/L)		
	Kapiller Tam Kan	Venöz Plazma
<b>Diyabet</b>		
Açlık	$\geq 110$	$\geq 126$
2.saat tokluk glukozu	$\geq 200$	$\geq 200$
<b>Bozulmuş Glukoz Toleransı</b>		
Açlık	$< 110$	$< 126$
2.saat tokluk glukozu	140 – 199	140 – 199

**Tablo 2.** Venöz plazma glukoz konsantrasyonlarına göre sınıflandırması

Venöz Plazma Glukoz Konsantrasyonlarına Göre Sınıflandırması			
Açlık Plazma Glukoz Seviyesi			
	Normal	Bozulmuş	Diyabet
<b>2 Saat Yükleme Sonrası Kan Glukoz Seviyesi</b>	$< 100$ mg/dL	100 – 125 mg/dL	$\geq 126$ mg/dL
$< 140$ mg/dL	Normal	Bozulmuş Açlık Glukozu	Diyabet
140 – 199 mg/dL	Bozulmuş Glukoz Toleransı	Bozulmuş Glukoz Toleransı - Bozulmuş Açlık Glukozu	Diyabet
$\geq 200$ mg/dL	Diyabet	Diyabet	Diyabet



**Tablo 3.** ADA ve WHO önerilerine göre gestasyonel diyabet teşhis kriterleri

Ada Klinik Uygulaması Gestasyonel Diyabet İçin Teşhis Kriterleri (Venöz Plazma Glukoz Değerleri)			
ADA Klinik Uygulaması			WHO
	75g Oral Glukoz Yükleme	100g Oral Glukoz Yükleme	75g Oral Glukoz Yükleme
Açlık	$\geq 92$	$\geq 95$	$\geq 126$
1 saat	$\geq 180$	$\geq 180$	
2 saat	$\geq 153$	$\geq 155$	$\geq 140$
3 saat	Değerlendirilmez	$\geq 140$	

Oral glukoz tolerans testi sonucu ortaya çıkan bazı değerler “bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz tolerans” olarak değerlendirilir. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz tolerans tanımlamaları kan glukoz seviyesinin diyabet tanısı için gereğinden az ancak normalinden yüksek olduğu bireyleri anlatmak için kullanılır. Bu ayrımın önemi kişinin geleceğinde diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskinin yüksek oluşudur. Bozulmuş açlık glukozu tanısı konulmuş hastaların yaklaşık % 25’inde diyabet gelişmektedir (Candan ve Erdoğan, 2003, Kahn ve ark., 2008).

ADA bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransını prediyabet olarak tanımlamaktadır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tip 2 diyabet için önemli bir risk oluşturmaktadır (ADA, 2014).

### 2.4.3.2 Diyabetin Etiyolojik Sınıflandırması

Diyabetin etiyolojik sınıflandırması ana başlıklar ve alt başlıklar halinde belirtilmiştir (Fauci, 2008, Kahn ve ark., 2008).

#### I. Tip 1 Diyabet

- a) İmmün aracılı (Tip 1A)
- b) İdiyopatik (Tip 1B)

#### II. Tip 2 Diyabet

#### III. Diğer özel tipler

##### a) Beta hücresinin genetik hastalıkları

- MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 $\alpha$ )
- MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)
- MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 $\alpha$ )
- MODY 4 (Kromozom 13, IPF-1)
- MODY 5 (Kromozom 17, HNF 1 $\beta$ )
- MODY 6 (Kromozom 2, Neuro D1)
- Mitokondrial DNA 3243 mutasyonu
- Diğerleri

##### b) İnsülin etkisinin genetik defektleri

- Tip A insülin rezistansı
- Leprechaunizm
- Rabson-Mandenhall Sendromu
- Lipoatrofik diyabet
- Diğerleri

**c) Pankreas hastalıkları**

- Pankreatit
- Travma / pankreatektomi
- Neoplazi
- Kistik Fibrozis
- Hemokromatozis
- Fibrokalkuloz Pankreatopati
- Diğerleri

**d) Endokrinopatiler**

- Akromegali
- Cushing Sendromu
- Glukagonoma
- Feokromasitoma
- Hipertiroidizm
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma
- Diğerleri

**e) İlaçlar ve kimyasal madde etkileri**

- Vakor
- Pentamidin
- Nikotinic Asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid Hormonu
- Diazoksit
- $\beta$ -adrenerjik agonistler
- Tiazidler
- Dilantin
- $\alpha$  -INF
- Diğerleri

**f) Enfeksiyonlar**

- Konjenital Rubella
- CMV
- Diğerleri

**g) İmmün mekanizmalar**

- Anti-insulin reseptör antikorları
- “Stiff man” sendromu
- Diğerleri

**h) Diğer genetik sendromları**

- Down Sendromu
- Klinefelter Sendromu
- Turner Sendromu
- Wolfram Sendromu
- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi
- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiriya
- Prader-Willi Sendromu
- Diğerleri

**IV. Gestasyonel Diyabet**

(HNF4 $\alpha$ , hepatik nükleer faktör 4 $\alpha$ ; MODY, gençliğin erişkin başlangıçlı diyabeti; HNF1 $\alpha$ , hepatik nükleer faktör 1 $\alpha$ ; insülin promoting faktör 1; HNF3 $\beta$ , hepatik nükleer faktör 3 $\beta$ .)

#### **2.4.3.2.1 Tip 1 Diyabet**

Tip 1 Diyabet, pankreas organının  $\beta$  hücrelerinin harabiyetine bağı olan bir diyabet formudur. Bu diyabet; insülin üreten pankreas organının  $\beta$  hücrelerinin henüz nedeni bilinmeyen sebeplerden dolayı oto-immün mekanizmalarla yıkılması sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır (Skyler, 2007).  $\beta$  hücre haraplanma süreci bazı antikörlerin görülmesi ile erken teşhis edilebilir. İmmün aracılı tip 1 diyabette sıklıkla  $\beta$  hücrelerinin haraplanmasına sebep olan ve oto-immün sürecini gösteren bu antikörler; anti-insülin antikörleri ve anti-adacık antikörlerdir. Bu iki antikordan biri veya hepsinin görüldüğü kişiler immün aracılı tip 1 diyabet hastaları olarak daha alt gruba ayrılabilirler (Gavin ve ark., 1997). İdiyopatik diyabet, düşük insülin seviyesi ve düşük C-peptid seviyeleri ile bilinen ve hastalarda ketoasidozun daha fazla görüldüğü tip 1 diyabet çeşididir (Wallace ve Matthews).

Tip 1 diyabetli hastaların hayatta kalabilmesi için insülin tedavisi mutlaka gerekir. Tip 1 diyabetli hastaların sayısı diyabet tanısı konmuş tüm vakaların % 10–15’ini oluşturmaktadır. Bilim dünyasında yapılan tüm klinik ve deneysel araştırmalara rağmen malesef etiyojisi henüz tam bilinmeyen diyabet, genetik ve çevresel etmenlerin etkileriyle gelişen bir hastalıktır (İmamoğlu, 2009).

#### **2.4.3.2.2 Tip 2 Diyabet**

Tip 2 diyabet, diyabet vakalarının en yaygın formu olarak bilinir ve hastaların yaklaşık % 90’ı tip 2 diyabet hastasıdır. Hastalığın dünyadaki prevalansı her geçen gün yükselmektedir (Cha ve ark., 2013). Tip 2 diyabet vakalarında hastalık otuzlu yaşlarda başlamakta ancak en sık 50-60’lı yaşlarda görülmektedir (Hall, 2014). Ancak günümüzde tip 2 diyabet hastalığı, artan çocukluk çağı obezitetlerinde ve adolesanlarda bile görülmektedir (Mokdad ve ark., 2000, Rosenbloom ve ark., 1999).

Tip 2 diyabetle karakterize olmuş en belirgin etmen hiperglisemidir. Tipik olarak diyabet gelişmesinden yıllar önce insülin direnci başlamıştır. (Dornhorst, 2002). Tip 2 Diyabet hastalarında genellikle insülin yetmezliğinden ziyade insülin direnci görülür (Ehtistam ve ark., 2000, Özata ve Yöner, 2006).

#### **2.4.3.2.3 Diyabetin Diğer Özel Tipleri**

Diyabet hastalığının diğer özel tipleri, farklı özelliklerine göre ve altındaki sorumlu moleküler mekanizmalara göre tanımlanmaktadır. Bu kategori, farklı etiyojolojiye sahip olan sendromlar ve hastalıklarla birliktelik gösteren diyabetin değişik tiplerinden meydana gelmektedir (Turner ve ark., 2012).

Diyabetin özel tipleri, monogenetik defektlerden meydana gelen  $\beta$  hücre fonksiyonlarındaki genetik bozuklukları içermektedir. Birçoğunda erken yaşlarda başlayan hiperglisemi ve dominant kalıtım özellikleri görülmektedir (Huopio ve ark., 2003).

#### **2.4.3.2.4 Gestasyonel Diyabet**

Gestasyonel Diyabet gebelik sırasında görülen, değişik düzeylerde hiperglisemiye sebep olan karbonhidrat intoleransı durumudur (Campagna, 2000). Tekrarlayan gebeliklerde gestasyonel diyabet gelişme riski mevcuttur. Gestasyonel diyabet tanısı daha önce diyabetik olduğu bilinen kadınların hamileliğinde kullanılan bir terim değildir (Facchinetti ve ark., 2014, Flores ve ark., 2013).

Gebelikte fetusun gelişmesini sağlamak amacıyla glukoz metabolizmasında önemli değişiklikler meydana gelir. Plasentadan salgılanan insan laktojen hormonu gebelikte fetusa yeterli miktarda glukoz gitmesini sağlamak amacıyla insülinin kan glukozunu düşürücü etkisini azaltır. Bundan dolayı gebelik sürecinde anne adayında doğal bir hiperglisemi eğilimi ortaya çıkar (Kahn ve ark., 2008).

#### 2.4.4 Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları ve kronik komplikasyonları vardır. Yapılan araştırmalar sonucunda ortaya çıkan komplikasyonların, uzun süren hipergliseminin sonuçları olduğu sonucuna varılmıştır. Akut ve kronik komplikasyonlar aşağıda belirtilmiştir (Candan ve Erdoğan, 2003).

- Akut (metabolik) komplikasyonlar;
  - 1) Diyabetik ketoasidoz ve ketoasidoz koması
  - 2) Hiperozmolar nonketonik diyabetik koma
  - 3) Laktik asidoz koması
  - 4) Daha çok bir tedavi komplikasyonu olarak oluşan hipoglisemi ve hipoglisemi koması sayılabilir.
  
- Kronik (dejeneratif) Komplikasyonlar: Kendi içinde 2'ye ayrılırlar.
  - 1) Makrovasküler komplikasyonlar:
    - a) Kardiyovasküler hastalıklar
    - b) Serebrovasküler hastalıklar
    - c) Periferik damar hastalığı
  
  - 2) Mikrovasküler komplikasyonlar:
    - a) Nöropati
    - b) Retinopati
    - c) Nefropati

##### 2.4.4.1 Akut Komplikasyonlar

Diyabet hastalarının doku ve organlarında tedavi sürecine bağlı olarak çeşitli metabolik ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkar. Akut komplikasyon yaşamı tehdit edecek düzeyde ciddi olabilir. Özellikle hipoglisemi görülen kişiye hemen müdahale edilmezse hastalarda önce bulanık görme, konvülsiyonlar, konuşmada zorluk yaşama, bilinç kaybı, koma ve hatta ölüm durumları görülebilir (Defronzo ve Ferrannini, 2005).

#### **2.4.4.2 Kronik Komplikasyonlar**

Kronik komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı genellikle hipergliseminin süresine ve şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Özellikle tip 2 diyabet hastalarının birçoğu uzun süre semptomsuz bir hiperglisemi dönemi yaşadıkları için, tanı konduğu zaman genellikle kronik komplikasyonlardan bir veya birkaçı gelişmiş olabilmektedir (Hsueh ve ark., 2004).

##### **2.4.4.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar**

Hiperglisemi gibi patolojik durumlar sonucu gelişen ve damarlarda ateroskleroz oluşumu, kronik böbrek yetmezliği, diyabetik ayak vs. gibi durumların görüldüğü diyabet için karakteristik komplikasyonlardır.

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle diyabet hastalarında artış göstermektedir. Aterosklerozisin başlangıç ve gelişimi endotelial fonksiyon bozulmalarına sebep olur. Tip 2 diyabeti olan hastalarla, diyabetik olmayan bireyler karşılaştırıldığında, diyabetik hastaların daha yüksek bir kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sahip olduğu görülmektedir (Martin-Timon ve ark., 2014).

##### **2.4.4.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabette görülen mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nöropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nefropatidir. Aşağıda bu komplikasyonlar açıklanmıştır.

###### **2.4.4.2.2.1 Diyabetik Nöropati**

İlk olarak Marchel de Calvin tarafından 1864 yılında tanımlanmıştır. Diyabetik nöropati çok geniş kapsamlı bir terimdir. Mononöropati, polinöropati ve otonomik nöropati en sık görülenleridir. Kötü glisemik kontrol, diyabetik nöropatinin gelişmesinde en büyük etkidir. Periferik sinir disfonksiyonu semptomları veya belirtilerinin varlığı diyabetik periferik nöropati olarak tanımlanmaktadır (Kaur ve ark., 2011).



#### **2.4.4.2.2.2 Diyabetik Retinopati**

Diyabetik retinopati tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda vasküler disfonksiyon, tıkanıklık, retinal ödem, kanama ve yeni kan damarlarının uygunsuz biçimde büyümesi gibi faktörlerle ilişkili görme bozukluklarının ortaya çıktığı klinik tablodur (Abcouwer ve Gardner, 2014).

Diyabetik retinopatinin risk faktörleri; kan glukoz düzeyi, serum lipid seviyesi, yüksek tansiyon ve sigara, yaş, genetik yatkınlık ve hastalığın süresidir. Bunların dışında gebelik, bir gözdeki mikro anevrizma sayısı, mikro anevrizma oluşma hızı ve makula ödemi de diğer risk faktörleri arasındadır (Scanlon ve ark., 2013).

#### **2.4.4.2.2.3 Diyabetik Nefropati**

Diyabet hastalarının böbreklerinde görülen, diyabetin uzun dönemli komplikasyonlarından birisi olan bu patolojik durum diyabetik nefropati olarak adlandırılır. Diyabetik nefropati terimi hastalıkla birlikte hasta böbreğinde ortaya çıkan lezyonların kombinasyonunu tarif etmek için kullanılır (Sun ve ark., 2013). Diyabetik nefropati, idrarda süreklilik gösteren mikroalbuminüri, GFR'de belirgin azalma, yüksek tansiyon, kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile karakterize edilir (Parving ve ark., 1996). Ayrıca diyabetik nefropatinin geliştiği böbrekte yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Mezengiyal hücre artışı, matriks birikimi, filtrasyon bariyerinin geçirgenliğinin artması, bazal membran kalınlaşması gibi değişiklikler böbrek yapısında görülür (Elmarakby ve Sullivan, 2012).

Günümüzde son dönem böbrek yetmezliğine sebep olan en yaygın komplikasyonlardan birisi diyabetik nefropatidir (Fava ve ark., 2014). Son dönem böbrek yetmezliği, 2000 yılı sonrasında tip 2 diyabetli hasta sayısındaki artışla doğru orantılı olarak artış göstermiştir. Tip 2 diyabetli hasta sayısının artmasıyla, diyabetik nefropatiden dolayı böbrek nakli olmak zorunda kalan hasta sayısında da ciddi bir artış görülmüştür. Nitekim bu oranın artışı böbrek nakli tedavi insidansında da belirgin bir artışa sebep olmuştur (Van-Dijk ve ark., 2005, Collins, 2009).

Diyabetik nefropatinin gelişimi 5 aşamada gerçekleşir (Büyükdevrim ve ark., 2009). Bu aşamalar aşağıda belirtilmiştir.

1. Hipertrofi ve Hiperfiltrasyon Dönemi: Bu dönem, renal hipertrofinin ve hiperfiltrasyonun ortaya çıktığı ancak albuminürinide klinik bir değişikliğin görülmediği dönem.

2. Sessiz Dönem: Glomerül bazal membranda kalınlaşma gibi renal morfolojik değişikliklerin görüldüğü, renal hipertrofinin kalıcı olmaya başladığı dönem.

3. Mikroalbuminüri Dönemi: İdrarla atılan günlük toplam albumin miktarı 30–300 mg'a yükseldiği dönemdir. Filtrasyon bariyerinin kalınlaşması gibi histolojik değişikliklerin ortaya çıktığı dönemdir. Bu dönemde hastalığın % 60 ilerlemiş olduğu düşünülür.

4. Aşık Nefropati Dönemi: Hastalarda hipertansiyon görülür. İdrarla atılan albuminin günlük miktarı üç yüz (300) mg'ın üstündedir.

5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) Dönemi: Ağır böbrek yetmezliği durumu, proteinüri, yüksek mikroalbuminüri görülür. Hastaya böbrek nakli yapılması gerekir.

Birim zamanda böbrek glomerül kapillerlerinden bowman kapsülüne filtre olan sıvı miktarına glomerül filtrasyon hızı (GFR) denir. Böbrek fonksiyonel kapasitesini ölçmek için kullanılan biyokimyasal bir testtir. GFR için normal fizyolojik değerler 120-125 mL/dk'dır. Eğer GFR testi için kreatinin klirensi kullanılıyorsa % 25'lik bir hata payı olabileceği dikkate alınmalıdır. Çünkü kreatinin glomerüllerden filtre olur ama aynı zamanda tübüllerden sekrete olmaktadır. Hata payı buradaki sekresyondan kaynaklanmaktadır (Hall, 2014, Erek, 2010). GFR değişimine göre kronik böbrek hastalığının ilerlemesi tablo 4'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.** GFR değişimine göre kronik böbrek hastalığı gelişiminin evrelendirilmesi. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) adresinden bu bilgilere ulaşılabilir (Erişim tarihi 16.04.2014).

Böbrek Hasarının Evresi	Tanım	GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
	Artmış risk	≥90
1	Böbrek Hasarı ( Normal veya artmış GFR)	≥90
2	Hafif GFR azalması	60 – 89
3	Orta düzey GFR azalması	30 – 59
4	Ağır GFR azalması	15 – 29
5	Böbrek Yetmezliği	<15 (veya diyaliz)

#### 2.4.4.2.2.3.1 Diyabetik Nefropatide Patofizyolojik Değişiklikler

##### 2.4.4.2.2.3.1.1 Hiperglisemi

Hipergliseminin, diyabette çeşitli böbrek patogenezi mekanizmalarında ve komplikasyonlarında rol oynadığı ve böbrek hasarını başlatan faktör olduğu kabul edilmektedir (Giaccio ve Brownlee, 2010, Tavafi, 2013. Hiperglisemi oksidatif stresin artmasına sebep olur. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) DNA hasarına ve apoptozisin hızlanmasına neden olur. Ayrıca hiperglisemi poli ADP riboz polimeraz enzimini (PARP) aktive eder. PARP gliseraldehit fosfat dehidrojenazı inhibe eder ve kendi glukoz yolağındaki glukozu alternatif biyokimyasal glukoz yolağına içine yönlendirir. Bu da PARP'ın hiperglisemi aracılı hücrel hasarda bir mediyatör olduğunu düşündürmektedir (Lee ve ark., 2007, Murarka ve Movahed, 2010).

#### **2.4.4.2.2.3.1.2 İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs)**

Böbrek hasarında ve diyabetik nefropati oluşmasında ileri glikasyon ürünlerinin negatif etkisinin olduğu bilinmektedir. İleri glikasyon ürünleri diyabetik vasküler hasarın gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Böbrekte AGE birikimi, değişik mekanizmalar aracılığıyla kemirgenlerde ve insanlarda böbrek fonksiyon kaybı ve böbrek yapısının değişimine neden olduğu gösterilmiştir (Galler ve ark., 2003, Sun ve ark., 2013).

#### **2.4.4.2.2.3.1.3 Protein Kinaz C**

Diyabetin böbrekleri patolojik olarak etkilediği yollardan biri de protein kinaz C enzimidir. İntraselüller sinyal iletim sisteminde hormonlar ve sitokinlerin uyarılmasında görev yapan kinaz ailesinden bir enzimidir. Protein kinaz C diyabetik nefropati patogenezinde görülen çeşitli sinyal kinazlar arasında odak noktası gibi görülmektedir. Kandaki yüksek glukozdan dolayı aktive olan diaçilgliserol (DGA) protein kinaz C yi uyarır. Protein kinaz C aktivasyonu nitrik oksit üretimini azaltarak endotelial fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Endotelin-1 ekspresyonunda ve vasküler endotelial büyüme faktöründe artış görülür (Defronzo ve Ferrannini, 2005).

#### **2.4.4.2.2.3.1.4 Oksidatif Stres**

Hem klinik hemde deneysel çalışmaların artan kanıtları bize hiperglisemi, oksidatif stres ve diyabet komplikasyonları arasında yakın bir bağlantı olduğunu göstermiştir (Wu ve ark., 2009). Yüksek glukoz, reaktif oksijen türlerini (ROS) uyarır. ROS mitojenik protein kinazları ve transkripsiyon faktörlerini aktive ederek mezengiyal hücre artışına sebep olur. Çeşitli antioksidanlar ise mezengiyal hücre aktivasyonunu inhibe ederek diyabetik nefropati etkilerini iyileştirmeye çalışır (Ha ve Lee, 2009).

#### 2.4.4.2.2.3.1.5 İnflamasyon

Yapılan araştırmalardaki son veriler, deneysel diyabet oluşturulmuş hayvan modellerinde ve diyabetik kişilerde makrofaj infiltrasyonunun arttığını ve lökosit adezyon moleküllerinin fazla üretiminin olduğunu göstermektedir (Nguyen ve ark., 2006). Diyabetik nefropati patogeneğinde, pro-inflamatuar sitokinlerin kritik rolleri olduğunu kanıtları artmıştır (King, 2008). Örneğin, interlökin 1'in matriks birikimi, mezengiyal hücre çoğalması ve damar geçirgenliğinin arttırdığına inanılmaktadır. Öte yandan, IL-6'nın mezengiyal hücre üretimi fibronektin ekspresyonunun artışı, mezengiyal hücrelerin ekstrasellüler matrik dinamiklerinin etkilenmesi ve ayrıca podositlerde damar düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerinin ekspresyonlarının arttırdığı bildirilmiştir (Dalla-Vestra, 2005, Rivero ve ark., 2009).

#### 2.4.4.2.2.3.1.6 Polyol Yolu (NADPH Oksidaz)

NADPH oksidaz multimoleküler bir enzimdir.  $\alpha$  altbirimi ve  $\beta$  altbirimleri vardır (Yang ve ark., 2009). Polyol yolu aktivasyonu ile glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Oluşan sorbitol, sorbitol dehidrojenaz enzimiyle reaksiyona girerek fruktoza dönüşür. Polyol yolu hücre içi glukoz artışıyla aktive olur. Aktive olmasıyla iki reaksiyon ortaya çıkar (Wolf, 2004, Palm ve ark., 2004).

1. NADPH polyol yolu için önemli bir enzimdir. Glukozun sorbitole dönüşümü glutatyon rejenerasyonu için önemli bir substrat olan NADPH kullanımını gerektirir. Bundan ötürü hücrelerdeki NADPH ve glutatyon seviyesi azalır ve oksidatif stres artar.
2. Bu reaksiyonlar esnasında AGEs prekürsörleri olan 3-deoksiglukan gibi ara ürünler oluşur.

## **2.5 Antioksidanlar**

### **2.5.1 Antioksidanların Tanımı**

Canlı hücrelerin yapısında bulunan lipid, karbonhidrat, protein ve DNA maddelerin oksidasyonunu engelleyen maddelere antioksidan maddeler denir. Ortaya çıkan bu olaya antioksidan savunma denir (Ertürk, 2006).

Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerini etkisiz hale getirir, reaksiyonları yavaşlatır, sonlandırır ya da serbest oksijen radikallerinin olumsuz etkilerini azaltmaya çalışır (Gutteridge, 1995). Yapılan çalışmalar, antioksidanların serbest radikalleri etkisiz hale getirerek hücrelerin zarar görmesini engellediğini ortaya koymuştur (Gökpınar ve ark., 2006).

### **2.5.2 Antioksidanların Sınıflandırılması**

Antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak aşağıda sınıflandırılmıştır (Gümüştaş ve Atukeren, 2008, Fentoğlu ve ark., 2010).

#### **Enzimatik Antioksidanlar:**

- Süperoksit dismutaz
- Katalaz
- Glutasyon
- Malondialdehit
- Miyeloperoksidaz
- Selenyum bağımlı glutasyon peroksidaz
- Glutasyon redüktaz
- Glutasyon – S – Transferaz

### **Enzimatik Olmayan Antioksidanlar:**

- Vitamin A
- Vitamin C
- Vitamin E
- Flavonoidler
- Melatonin
- Selenyum
- Transferrin ve Laktoterrin
- Albumin
- Haptoglobin
- Sistein
- Seruloplazmin
- Bilirubin

#### **a) Süperoksit Dismutaz**

Süperoksit dismutaz; oksijen ve hidrojen peroksidin dismutasyonunu katalizleyen enzim sınıfındadır. Süperoksit dismutaz, hücredeki başlıca reaktif oksijen türlerinden olan süperoksit için önemli bir antioksidandır. Süperoksitin hidrojen peroksite dönüşmesini katalize eden antioksidan bir enzimdir (Mylorie ve ark., 1986).

#### **b) Katalaz**

Katalaz neredeyse tüm canlılarda bulunan bir enzimdir. Oksijene maruz kalan, hidrojen peroksidi oksijen ve suya ayrıştırabilme özelliği olan bir enzimdir. Hidrojen peroksit, metabolik süreçlerin zararlı bir yan ürünüdür. Hidrojen peroksidin hücrelere zarar vermesini engellemek için hızlıca katalaz ile su ve oksijene dönüştürülmesi gerekmektedir. Hidrojen peroksiti su ve oksijene ayıran enzimdir (Memi, 2010).

**c) Glutasyon**

Glutasyon; hücreleri reaktif oksijen türevlerinden, serbest radikaller ve peroksitlerden koruyan bir antioksidandır. Sağlıklı hücre ve dokularda glutasyonun % 90'ı glutasyon formunda, % 10'u kadar bir kısmında disülfid formunda bulunur. Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin detoksifiye edici indirgenmesini katalize eder (Pompella ve ark., 2003).

**d) Malondialdehit**

Lipid peroksidasyonu; lipidlerin oksidatif yıkımını ifade eden bir terimdir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak malondialdehid oluşur. Malondialdehid dokuda ölçülebilir. Malondialdehid konsantrasyonu serbest radikallerin oluşturduğu hücre hasarının göstergesidir (Kumral ve ark., 2014).

**e) Miyeloperoksidaz**

Miyeloperoksidaz dokuya polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonunu gösteren bir enzimdir. Nötrofillerin granülleri içine yerleşmiş bir halde bulunur. Miyeloperoksidaz nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesidir (Windle ve ark., 2004).



## 2.6 Probiyotikler

Probiyotik kelimesi yunanca kökenli olup “yaşam için” anlamına gelmektedir. Mikrobiyologlar, 19. yüzyılın sonlarına doğru sağlıklı bireylerin sindirim sistemi florasında, hastalıklı bireylerden farklı bir mikroflora tanımlamışlardır. Bu yararlı mikroflora, probiyotik adıyla literatüre girmiştir (Marteau, 2006). Probiyotik terimi ilk kez 1965 yılında, Stillwell ve Lilly adındaki araştırmacılar tarafından diğer mikroorganizmaların gelişimini destekleyen maddeleri tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (Lee ve ark., 1999).

Mann adlı araştırmacı 1974 yılında yaptığı çalışmada *Lactobacillus* sp. ile fermente edilmiş yoğurt tüketen kişilerin serum kolesterol düzeyinin daha düşük olduğunu göstermiştir (Mann, 1974). Bu çalışmanın yapılmasıyla bilim camiasında probiyotiklerin etkilerini araştıran araştırmacı ve çalışma sayısı artmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında probiyotiklerin yararlı etkileri olduğunun bildirilmesinden sonra probiyotikler üzerine sadece deneysel değil aynı zamanda klinik çalışmalar da yapılmıştır (Kailasapathy ve Chin, 2000). Probiyotik kullanımı ile gözlenen bu olumlu etkilerin sebebinin probiyotiklerin içerdikleri laktik asit bakterilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (Gill ve Guarner, 2004).

Son yıllarda gelişmiş toplumlarda sağlıklı gıda maddelerinin tüketimine yönelik yoğun bir ilgi artışı söz konusudur. Bu ilgi artışından probiyotikler de nasibini almıştır (Martin-Diana, 2013). Probiyotiklerin yararlı etkileri uzun zamandır bilinmekle birlikte farklı süt ve süt ürünlerinde de araştırmalar yapılmaktadır (Çakır ve Çakmakçı, 2004).

Probiyotik kelimesinin tanımlanması için kullanılan bir diğer açıklama; mikrobiyal dengeyi olumlu yönde arttırıcı etkileri olan canlı besin kaynağı tanımlamasıdır. Örneğin probiyotik özellikleri olan *Lactobacillus acidophilus* ya da *Bifidobakter* vs. gibi bakteri türleri kullanılarak süt fermantasyona maruz bırakılır. Bu fermantasyonun sonucunda oluşan ürünlere “probiyotik süt ürünleri” adı verilir (Şatır, 2011).

### 2.6.1 Kefir

Kefir hafif köpüklü, beyazımsı renkli, yoğun kıvamlı ve ekşi tadı olan bir içecektir (Hui ve ark., 2004). Kefir ilk olarak Kafkasya dağlarındaki keçi, koyun, inek ve diğer hayvanların sütlerinden fermente edilerek üretilmiştir (Kabak ve Dobson, 2011).

Kefir taneleri ilk defa Rusya'nın Kuzey Kafkasya dağlık bölgelerinde yaşayan kabileler tarafından tarif edilmiştir (Güzel-Seydim ve ark., 2000). Kefir; kefir taneleri, kefir kültürü veya kefir starter kültürü kullanılarak sütün fermente edilmesi sonucu elde edilen asitli, alkollü ve köpüklü bir fermente süt içeceğidir. İlk olarak Kafkasya'da ortaya çıkmıştır (Seydim ve ark., 2002). Yaklaşık iki bin yıllık bir geçmişi olduğu düşünülmektedir. Kefir, diğer geleneksel süt ürünleri olan yoğurt ve fermente edilen süttten oldukça farklıdır. Kefir üretebilmek için kefir tanelerinin süte eklenmesi ve fermantasyon oluşması gerekmektedir. Bu karışımın fermantasyonuyla kefir elde edilir (Şatır ve ark., 2013). Kefirde alkol ve laktik asit fermantasyonu birlikte gerçekleşmektedir. Kefirde bulunan maya ve laktik asit bakterilerinin metabolik aktiviteleri sonucu süt asidi, etil alkol ve karbondioksit ortaya çıkar (Mainville ve ark., 2006, Vinderola ve ark., 2005).

Kefir danesi ağsı bir yapıya sahiptir. Bu ağ yapı asetik asit, laktik asit bakterileri ve mayalardan oluşan kendine özgü ve doğal olarak çok zengin bir mikrofloraya sahiptir. Kefir danesinin bünyesindeki mikrofloranın benzeri henüz laboratuvar ortamında üretilmemiştir. Kefir danelerinin mikrobiyal içeriği (fermantasyon metodu vs.) değişebilmektedir (Seydim, 2001). Kefir danesinin bünyesindeki mikroorganizmalar kefirin farklı tabakalarında yer almaktadır. Laktoz disakkaritini fermente edemeyen mikroorganizmalar kefir danesinin alt katmanlarında, laktoz disakkaritini fermente edebilen mayalar ise kefir danesinin genellikle daha dış yüzeylerinde bulunmaktadır. Kefir danesinin yüzey kısmında asetik asit ve laktik asit bakterileri bulunmaktadır (Guzel-Seydim ve ark., 2005).

Kefirin çeşitli biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir. Kefir mikroflorasındaki mayalar bağırsak mikroorganizmalarına karşı antibiyotik etkisi göstermektedir. Ayrıca kefirin çok tüketildiği bölgelerde tüberküloz ve sindirim bozukluğu gibi hastalıkların daha az görüldüğü ve ayrıca kefirin hayvanlarda antitümör,

immunstimulan, antibakteriyel, antioksidan aktivitesi, antidiyabetik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Farnworth, 2008).

Hertzler ve Clancy kefirin laktoz intoleransına etkileri hakkında erişkin insanlar üzerinde araştırma yapmışlardır. Araştırma sonunda kefirin laktoz sindirimini düzenleyerek laktoz toleransını arttırdığını bulmuşlardır. Kefirin sindirim bozukluğuna iyi geldiğini belirtmişlerdir (Hertzler ve Clancy, 2003).

Liu ve arkadaşları kefirin antitümör aktivitesi üzerine bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında farelerin eklem dokularına 180 tümör hücresi inoküle etmişler ve oral yolla kefir vererek 30 gün boyunca beslemişlerdir. Deney sonunda kefir verilen gruptaki tümör hücrelerinin büyümesi, tedavi edici etken madde verilmeyen kontrol grubuna kıyasla % 70,9 inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmayla kefirin antitümör etkisinin olduğu belirlenmiştir (Liu ve ark., 2002).

Yapılan bir çalışmada kefirin antihipertansif etkisinin olduğu ortaya konulmuştur. Kefirin yaptığı antihipertansif etkiyi anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe ederek yaptığı, yapılan hayvan ve insan çalışmalarıyla gösterilmiştir (Dominguez ve ark., 2014).

Yapılan bazı çalışmalarda kefirin immünstimulan etkisi araştırılmıştır. Bu araştırmalarda kefir verilen hayvanların bağırsak mukozalarının bakterilerden temizlendiği ve IgA üretiminin arttığı gözlenmiştir. Bunun yanısıra sitokin hücreleri özellikle IL-10 üretiminin arttığı belirlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak kefirin mukozal bağışıklığı modüle ettiğini belirlemişlerdir (Vinderola ve ark., 2006, Granier ve ark., 2013).

## 2.7 Deneysel Diyabet Modelleri

Çeşitli hastalıklara tanı konulabilmesi, patogenezinin tanımlanabilmesi, hastalığı tedavi edebilecek etken maddeleri vs. bulmak için deneysel hayvan modellerinin kullanımı dünyada oldukça yaygındır. Bugüne kadar tanımlanmış birçok deneysel hayvan diyabet modeli vardır. Bu modeller 3 ana başlık altında incelenir (İrer ve Alper, 2004).

### I. Tip 1 Diyabet Modelleri

1. Kimyasal Olarak Oluşturulan Modeller: Streptozotosin, alloksan, rodentisid-vacor, diyet nitrozaminleri gibi maddelerle oluşturulur.
2. Spontan Diyabet Modelleri: BB (Bio-Breeding) sıçan, NOD (Non-obese-diabetic) fare, Çin hamsteri gibi hayvanların kullanıldığı modeldir.
3. Transgenik Modelleri

### II. Tip 2 Diyabet Modelleri

1. Spontan Modeller: Yüksek hiperglisemili modeller (db/db fare, çöl maymunu) ve ılımlı hiperglisemili modeller (ob/ob fare)
2. Deneysel Modeller: Streptozotosin ve alloksan kullanarak oluşturulan kimyasal modeller, pankreatektomi ve hipotalamik lezyon ile oluşturulan cerrahi yöntemler, yüksek yağlı diyet ve şekerli diyetle beslenme modelleri, hiperinsülinemiye uzun süreli maruziyet gibi modellerdir.
3. Transgenik Modeller

### III. Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) Modelleri

1. Şişman Zucker fa/fa sıçan
2. BHE sıçan

Bu deneysel diyabet modellerinin hiçbiri insanlarda oluşan diyabete eşdeğer tutulamaz (İrer ve Alper, 2004, Williams ve Pickup, 2004).

### 2.7.1 Streptozotosinle Deneysel Diyabet Oluşturma

Streptozotosin, 2-Deoksi-2-(3-Metil-3-Nitrozoreido) D Glukopiranoz'dur. Streptozotosin Streptomyces Griseus'un metabolitidir. Streptozotosin nin antibiyotik, antitümorale ve karsinojenik etkileri vardır (Williams ve Pickup, 2004) (Szkudelski, 2001). Streptozotosin, pankreas  $\beta$  hücrelerine doğrudan toksik etkilidir. Pankreas  $\beta$  hücrelerini tahrip ederek insüline bağımlı ve insülden bağımsız diyabete sebep olmaktadır. Yapısında bir glukoz molekülü içerdiği için plazma membranındaki glukoreseptörlere bağlanan streptozotosin glukozla uyarılan insülin salınımını bloke eder. Streptozotosin pankreas dokusu dışında böbrek ve karaciğere de hasar verir. Dokulara karşı iritan bir yapısı vardır (Bell ve Hye, 1983). Streptozotosin  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de ışıktan korunarak saklanmalıdır. Streptozotosin çözündürülürken sitrat tamponu kullanılmalı ve streptozotosin çözeltisi uygulanmasından hemen önce taze olarak  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de sitrat tampon içinde çözülerek hazırlanmalıdır  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de karanlık ve nem olmayan bir dondurucuda saklanmalıdır (İrer ve Alper, 2004).

20 mM sodyum sitrat tamponu içerisinde taze olarak hazırlanmış streptozotosin çözeltisi 65 mg/kg olacak şekilde periton içi yolla sıçanlara enjekte edilerek diyabet oluşturulmaktadır (Tamer ve ark., 1997, Benwahhoud ve ark., 2001). AKG ölçümü 48 - 72 saat sonra yapılarak kan glukoz düzeyi 250 mg/dL ve üzerinde olan sıçanlar diyabetli kabul edilerek çalışmaya alınır (Öntürk ve Özbek, 2007).

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu çalışma 2014 yılında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınarak 2013/15 sayı ile Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2014-TYL-183 no ile mali olarak desteklenmiştir.

#### 3.1 Deney Protokolü

Bu çalışmada Sprague Dawley cinsi 64 adet erişkin sıçan kullanıldı. Sıçanlar çalışmaya başlamadan 10 gün önce oda ısısı  $22 \pm 2$  °C olan, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde aydınlatılan özel odaya alındı. Her gün taze içme suyu ve pellet yem herhangi bir kısıtlamaya gidilmeden verildi.

#### Deney Grupları

- 1. SF tedavili kontrol grubu (SF):** Sağlıklı ve oral gavaj yoluyla 10 mL/kg serum fizyolojik verilen grup
- 2. Kefir tedavili kontrol grubu (KF):** Sağlıklı ve oral gavaj yoluyla 10 mL/kg kefir (Radoha Bursa) verilen grup
- 3. Diyabetik SF tedavi grubu (DSF):** 65 mg/kg streptozotosin (Sigma S0130) ile deneysel diyabet oluşturulmuş ve oral gavaj yoluyla 10 mL/kg serum fizyolojik verilen grup
- 4. Diyabetik kefir tedavi grubu (DKF):** 65 mg/kg streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş ve oral gavaj yoluyla 10 mL/kg kefir verilen grup.

Sıçanların deney başlangıcında ağırlıkları tartıldı. DSF ve DKF gruplarındaki sıçanlara 65 mg/kg streptozotosin sitrat tamponda çözdürülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi. 72 saat sonra her iki gruptaki sıçanların kuyruk venlerinden kan alınarak glukometre (Bayer Contour TS) yardımıyla AKG değerleri ölçüldü. AKG değerleri  $\geq 250$  mg/dL olanlar diyabetli kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. AKG ölçümünün yapıldığı gün aynı zamanda kefir tedavisi de başladığı için çalışmanın başlangıç günü (1.gün) kabul edildi. Sıçanlar hipergliseminin sebep olduğu

ketoasidozdan dolayı ölmemesi için DSF ve DKF gruplarındaki sıçanlara günlük 1–3 ünite insülin (Novorapid Penfil 3 MI) verildi (Osicka ve ark., 2000, Edremitlioglu ve ark., 2011).

Çalışmanın 35. günü gecesi tüm gruplar aç bırakıldı ve 36. gün dekapite edilmek için hazırlandı. Sıçanlar dekapitasyon yöntemiyle sakrifiye edilmeden önce 1.5 g/kg üretanla (Sigma U2500) anestezi altına alındı (Lang, 2014).

Kefir, 10 mL/kg doz oluşturularak oral gavaj yoluyla KF ve DKF gruplarına verildi (Kanbak, 2014). SF ve DSF gruplarına 10 mL/kg serum fizyolojik verilmiştir.

**Tablo 5.** Sıçanlara uygulanan gavaj metodu, verilen madde ve dozu

Gruplar	Metot	Tedavi Maddesi	Doz
SF	Oral Gavaj	Serum Fizyolojik	10 mL/kg
KF	Oral Gavaj	Kefir	10 mL/kg
DSF	Oral Gavaj	Serum Fizyolojik	10 mL/kg
DKF	Oral Gavaj	Kefir	10 mL/kg

### 3.2 Biyokimyasal Yöntemler

Çalışma başlangıcında tüm gruplara streptozotosin ve serum fizyolojik verildi. 72 saat sonra kuyruk venlerinden kan alınarak AKG düzeyi ölçümleri yapıldı. Çalışmanın 36. günü sıçanlardan intrakardiyak kan alındı. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerekli biyokimyasal ölçümler yapıldı. Sıçanlardan alınan kan örnekleri antikoagülsüz tüpe alındı ve bir süre sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüjlenerek (Hettich Universal 320 R) kan serum kısmı elde edildi. Kan serumundan; AKG, kreatinin, üre, sodyum, potasyum ve klor değerlerine Biyokimya laboratuvarı kan ve idrar analiz cihazıyla (Roche Cobas 6000 Analyzer) test edildi.

Çalışmanın 35. günü sıçanlar metabolik kafeslere alınarak 24 saat idrarları toplandı. Sıçanlardan alınan idrar örneklerinden; idrar glukozu, kreatinin, sodyum ve mikroalbuminüri değerleri ve idrar miktarları ölçüldü.

Çalışmanın 1. günü ve 35. günü sıçanlar tartılarak vücut ağırlıkları saptandı. Çalışma sonunda ürean anestezi altında dekapitasyon yapıldı. Dekapitasyonu takiben sıçanların sol böbrekleri çıkarıldı ve dokular tartıldı. Daha sonra antioksidan parametrelerine bakılması için -80 °C derin dondurucuya (Panasonic MDF-U5386S-PE) kaldırıldı.

### **3.3 Antioksidan Parametreleri**

#### **a) Süperoksit Dismutaz Tayini**

Homojenat tamponu hazırlamak için, 50 mM (pH 7,8), 10 mM EDTA içeren 250 mL fosfat tamponu hazırlandı. 0,15 g doku 1,5 mL (10 katı) homojenat tamponu ile karıştırıldı. Karışım homojenizatörde (Retsch MM400) homojenize edildi. Daha sonra santrifüje konularak 12000 devirde (rpm) 15 dakika süreyle 4 °C'de santrifüjlendi. Süpernatant (üstte kalan berrak kısım) enzim çözeltisi olarak kullanıldı. Kimyasallar kullanılarak (150 µmol/L NBT (Sigma N6876), 0,3 mmol/L xanthine (Sigma X7375), 0,6 mmol/L EDTA, 400 mmol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Sigma S2554), 1 g/L bovine serum albumin (Sigma 05479), xanthine oxidase (XO) (Sigma X4500), 2 M ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)) hazırlanan ölçüm reaktifinden 2,85 mL deney tüplerine alındı. Üzerlerine 0,1 mL numunelerin ekstratlarından ilave edildi. Kör tüpüne ekstrat yerine 0,1 mL distile su konuldu. Elde edilen tüm karışımların üzerine 0,05 mL xanthine oksidaz ilave edilip, hızlı bir şekilde alt üst edilerek karıştırıldı ve oda ısısında 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrası numunelerin köre karşı 560 nm'de absorbanları okundu (Sun ve ark., 1988).

#### **b) Katalaz Tayini**

Homojenat tamponu hazırlamak için, 50 mM (pH: 7,8), 10 mM EDTA (Sigma E9884) içeren 250 mL fosfat tamponu hazırlandı. 0,1 g doku 1 mL homojenat tamponu ile karıştırıldı. Karışım homojenizatörde homojenize edildi. Daha sonra santrifüje (Hettich Mikro200) konularak 12000 devirde (rpm) 15 dakika süreyle



4 °C'de santrifüjlendi. Süpernatant, enzim çözeltisi olarak kullanıldı. 240 nm dalga boyunda, fosfat tamponuna göre sıfırlanan köre karşı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Sigma 95321) çözeltisi kullanıldı. Kör tüpüne alınan 2,99 mL fosfat tamponu üzerine 0,01 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltisi eklenerek kör oluşturuldu. Okutulacak numune tüplerine de 2,99 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltisi ve üzerine 0,01 mL numune eklenmesi ile absorbans azalması her 15 sn'de bir defa olmak üzere 2 dakika süre ile kaydedildi. 1 dakikalık lineer absorbans azalmasının değerleri hesaplamada esas alındı. Absorbans 240 nm dalga boyunda okundu (Aebi, 1974).

### c) **Glutasyon Tayini**

Homojenat tamponu hazırlamak için, 50 mM (pH 7,8), 10 mM EDTA içeren 250 mL fosfat tamponu hazırlandı. 0,1 g doku 1 mL homojenat tamponu ile karıştırıldı. Karışım homojenizatörde homojenize edildi. Daha sonra santrifüje konularak 12000 devirde (rpm) 15 dakika süreyle 4 °C'de santrifüjlendi. Süpernatant enzim çözeltisi olarak kullanıldı. Glutasyon aktivitesi kit (Sigma CS0260) kullanılarak ölçüldü. Absorbans 412 nm dalga boyunda köre karşı okundu (Akerboom, 1981) (Nair, 1991).

### d) **Malondialdehit Tayini**

Homojenat tamponu hazırlamak için, 50 mM (pH 7,8), 10 mM EDTA içeren 250 mL fosfat tamponu hazırlandı. 0,1 g doku 1 mL homojenat tamponu ile karıştırıldı. Karışım homojenizatörde homojenize edildi. Daha sonra santrifüje konularak 12000 devirde (rpm) 15 dakika süreyle 4 °C'de santrifüjlendi. Süpernatant enzim çözeltisi olarak kullanıldı. Kapaklı cam deney tüplerine 2,5 mL % 10'luk TCA (Sigma T6399) konuldu, üzerlerine 0,5 mL numune eklenerek vorteksle karıştırıldı. Elde edilen karışımların ağızları kapatılarak 90 °C'de 15 dakika inkübe edildiler. İnkübasyon sonrası soğuk su altında soğutulan numuneler 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatantlardan 2 mL'lik ayrı tüplere aktarıldı. Bunların üzerlerine % 0,675'lik TBA (Sigma T5500) ilave edildi ve tekrar 90 °C'de 15 dakika inkübe edildiler. İnkübasyon sonrası tekrar soğuk su altında soğutulan numuneler, 532 nm'de köre karşı absorbansları okutuldu. Kör tüpüne de numune yerine 0,5 mL distile su konularak aynı işlemler yapıldı (Draper, 1990).

### e) Miyeloperoksidaz Tayini

Doku miyeloperoksidaz aktivitesi 0,2-0,3 g böbrek doku örneklerinde ölçüldü. Dokular 20 µM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (Sigma P9791) (pH: 7,4) çözeltisi ile 10 kat sulandırılıp homojenizatörde 10 dakika homojenize edildikten sonra santrifüjde 12000 devirde (rpm) 4 °C’ de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Üst kısımda kalan süpernatant atıldıktan sonra tüp içinde kalan pellet; içinde % 0,5 lik HETAB (Sigma H5882) içeren 50 µM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> ile yeniden homojenize edildikten sonra miyeloperoksidaz aktivitesi, o-dianizidin (SigmaD9143), HCl’nin (Sigma 84415) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>’ye bağımlı oksidasyonunun spektrofotometrik ölçümü ile saptandı. Bir ünite enzim aktivitesi, 37 °C’de, 460 nm absorbansta 3 dakika boyunca meydana gelen değişiklik olarak ifade edildi (Koc, 2014).

### 3.4 Fizyolojik Parametreler

#### a) Glomerüler Filtrasyon Hızı

GFR’yi bulabilmek için genellikle iskelet kasının yıkımıyla ortaya çıkan kreatinin maddesinin klirensi test edilir. Çalışmamızda GFR’yi hesaplamak için aşağıdaki formül kullanıldı (Hall, 2014, Barret ve ark., 2011)

$$GFR = C_{kr} = \frac{U_{cr} \times V}{P_{cr}}$$

C<sub>cr</sub>: Kreatinin klirensi

U<sub>cr</sub>: Kreatinin idrar konsantrasyonu

V: İdrar hacmi

P<sub>cr</sub>: Kreatinin plazma konsantrasyonu

### b) Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu

Çalışmamızda Fraksiyonel Na Ekskresyonu hesaplamak için aşağıdaki formül kullanıldı (Laiken ve Fanestil, 1990).

$$FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times P_{Cr} \times 100}{P_{Na} \times U_{Cr}}$$

$FE_{Na}$ : Fraksiyonel Na Ekskresyonu

$U_{Na}$ : İdrardaki Na derişimi

$P_{Na}$ : Plazmadaki Na derişimi

$U_{Cr}$ : İdrardaki kreatinin derişimi

$P_{Cr}$ : Plazmadaki kreatinin derişimi

### c) Fraksiyonel Su Ekskresyonu

Çalışmamızda Fraksiyonel su Ekskresyonu hesaplamak için aşağıdaki formül kullanıldı (Laiken ve Fanestil, 1990).

$$FE_{su} = \frac{V}{U_{Cr} \times V/P_{Cr}}$$

$FE_{su}$ : Fraksiyonel Su Ekskresyonu

$V$ : İdrar hacmi

$U_{Cr}$ : İdrardaki kreatinin derişimi

$P_{Cr}$ : Plazmadaki kreatinin derişimi

### **3.5 Histolojik Yöntemler**

Sıçanlardan alınan böbrek dokuları % 10'luk nötral formol fiksatifine alındı. Sonrasında histolojik doku takibi manuel olarak yapıldı. Sıçanlardan aldığımız böbrek dokuları parafine gömüldü. Parafine gömülen böbrek kesitleri Hematoksilen-Eozin (H-E) boyamasına tabi tutuldu. H-E boyaması yapılan doku örnekleri ışık mikroskobunda incelendi. Gerekli bölgelerin resimleri çekildi.

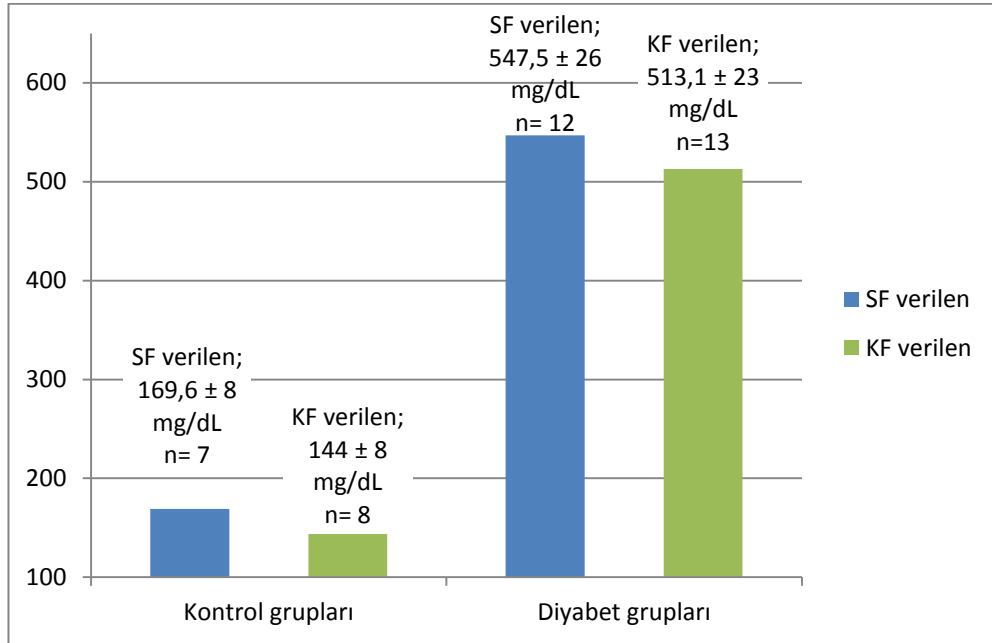
### **3.6 İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen tüm verileri değerlendirmek için GraphPad Prism 5.0 programı kullanıldı. Grupların karşılaştırmaları Mann-WhitneyU testi ile yapıldı. Elde ettiğimiz veriler “ortalama  $\pm$  standart hata” şeklinde gösterildi.

#### 4. BULGULAR

Deneye 64 sıçan alındı. Streptozotosin enjeksiyonu sonrasında 12 sıçan AKG değeri 250 mg/dL'nin altında olduğu için, 11 sıçan ise streptozotosin enjeksiyonundan 24 saat sonra öldüğü için 24 sıçan çalışma dışı kaldı. Kontrol grubundan 1 sıçan oral gavaj yaparken öldüğü için çalışma dışı kaldı. SF grubunda 7, KF grubunda 8, DSF grubunda 12, DKF grubunda 13 sıçan olmak üzere 40 sıçanla çalışma yapıldı.

DSF grubundaki sıçanların AKG düzeyi, SF grubundaki sıçanların AKG düzeyinden anlamlı derecede yüksek tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (Şekil 2).

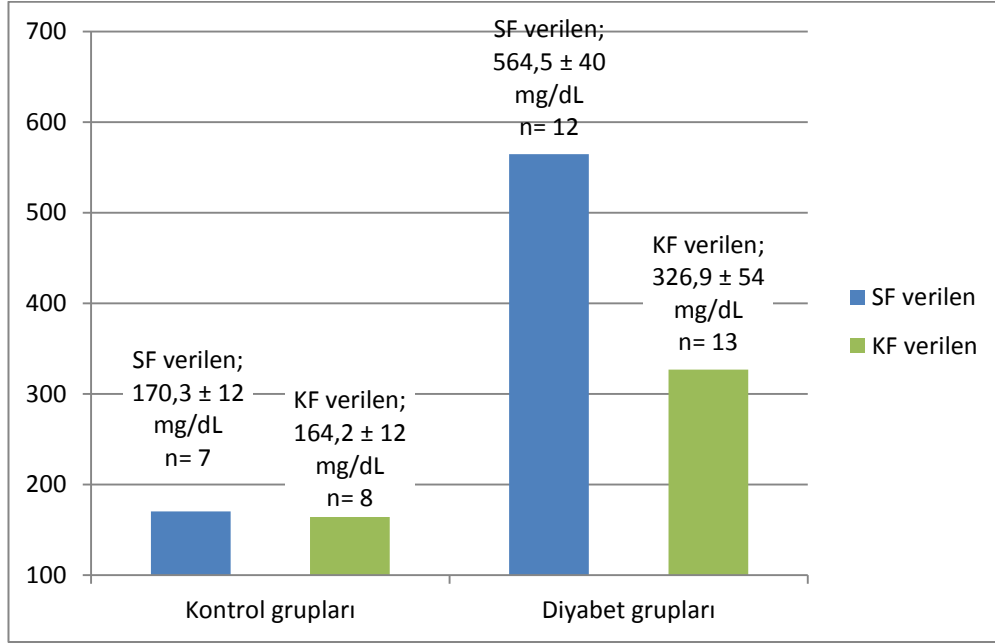


Şekil 2. Çalışmanın 1. günü grupların AKG düzeyleri

#### 4.1 Çalışma 36. Günü Sıçanların Biyokimyasal Parametrelerinin Sonuçları

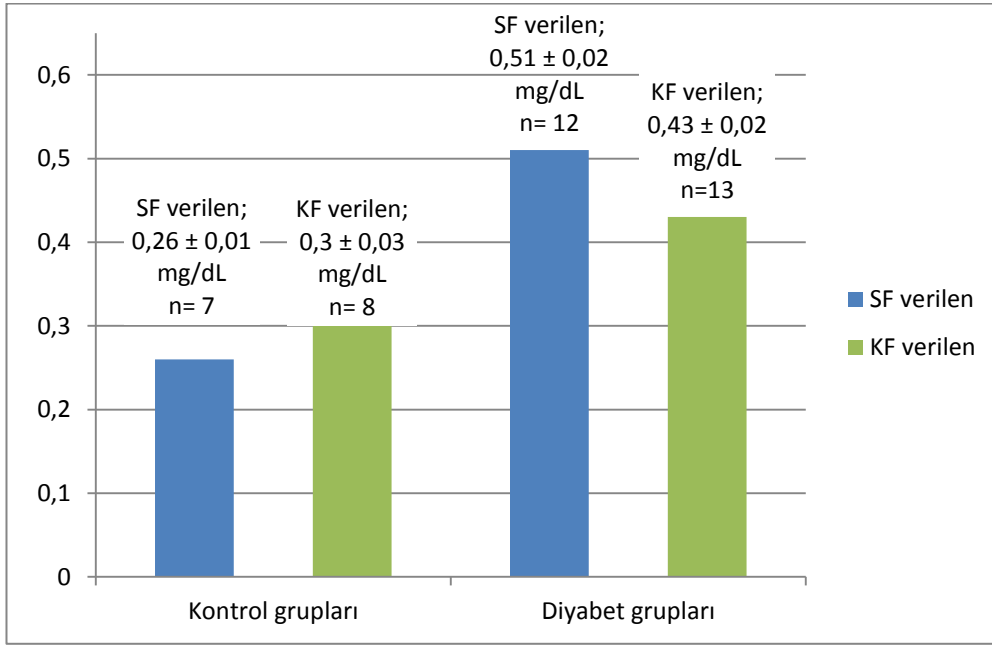
Çalışmamızın 36. günü sıçanların intrakardiyak alınan kan örneklerinde AKG, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor; idrar numunesinde glukoz, mikroalbuminuri, sodyum, kreatinin ve idrar miktarı bakıldı.

AKG düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre AKG düzeylerinin anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.001$ ). Ayrıca DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun AKG düzeyleri, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 3).



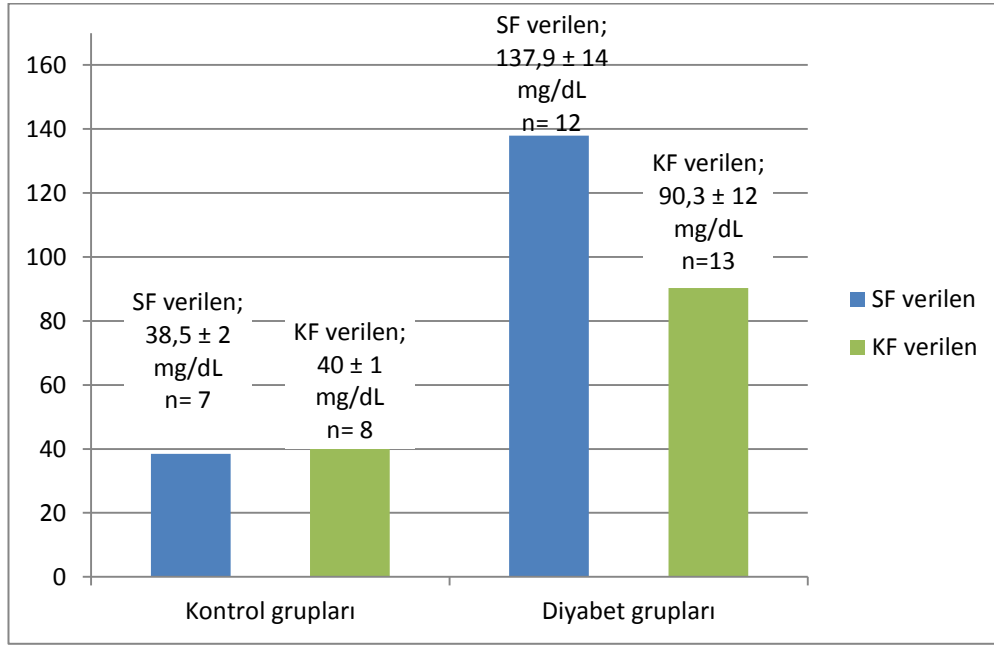
Şekil 3. Çalışmanın 36. günü AKG düzeyleri

Kan kreatinin düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre kan kreatinin düzeylerinin anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.001$ ). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun kan kreatinin düzeyleri, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 4).



**Şekil 4.** Çalışmanın 36. günü kan kreatinin düzeyleri

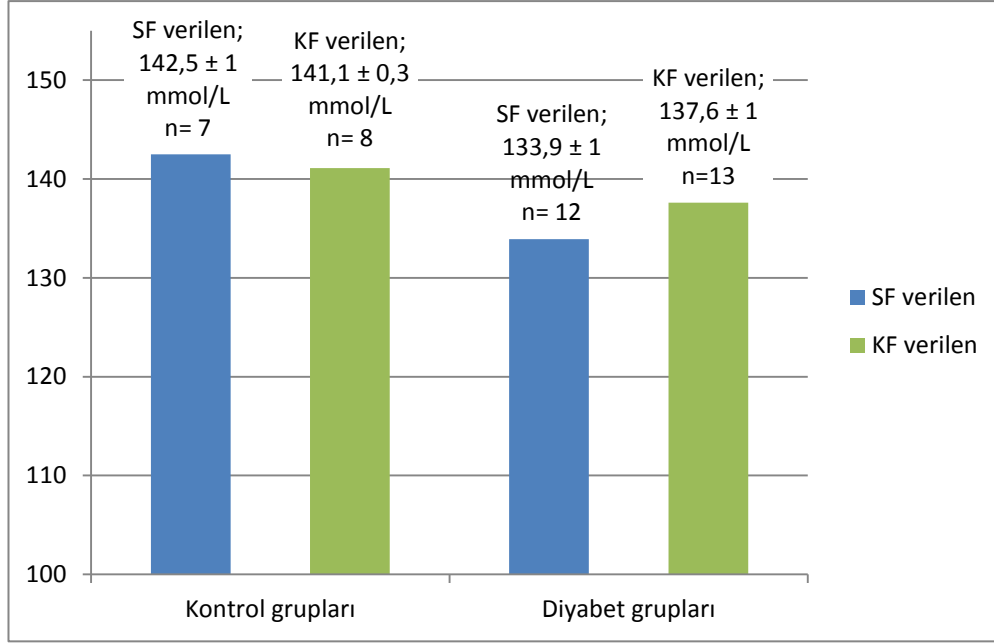
Kan üre düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre kan üre düzeylerinin anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.001$ ). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun kan üre düzeyleri, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışmanın 36. günü kan üre düzeyleri

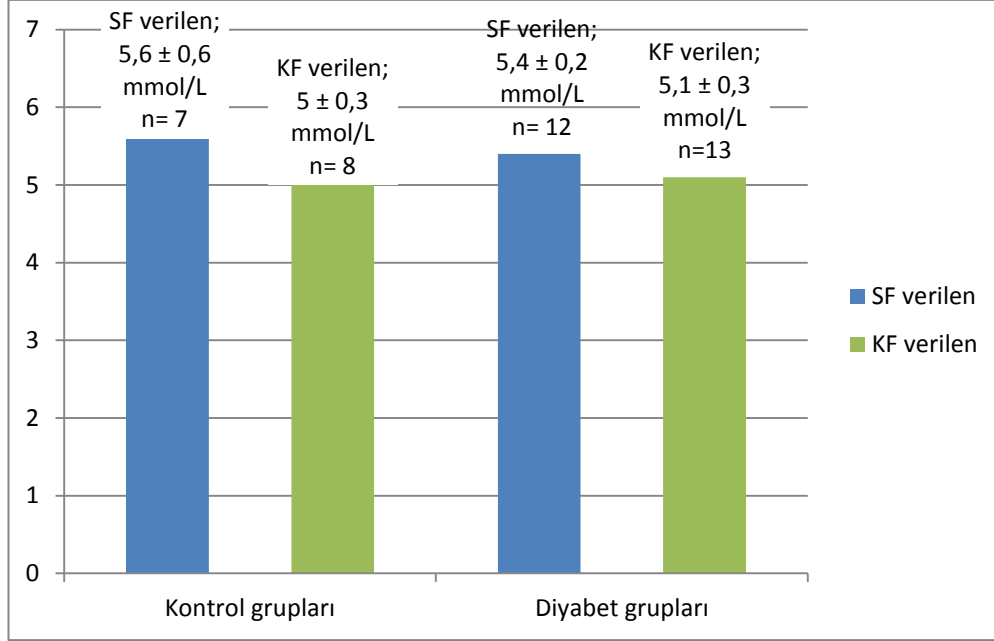


Kan sodyum düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre kan sodyum düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.01$ ) (Şekil 6).



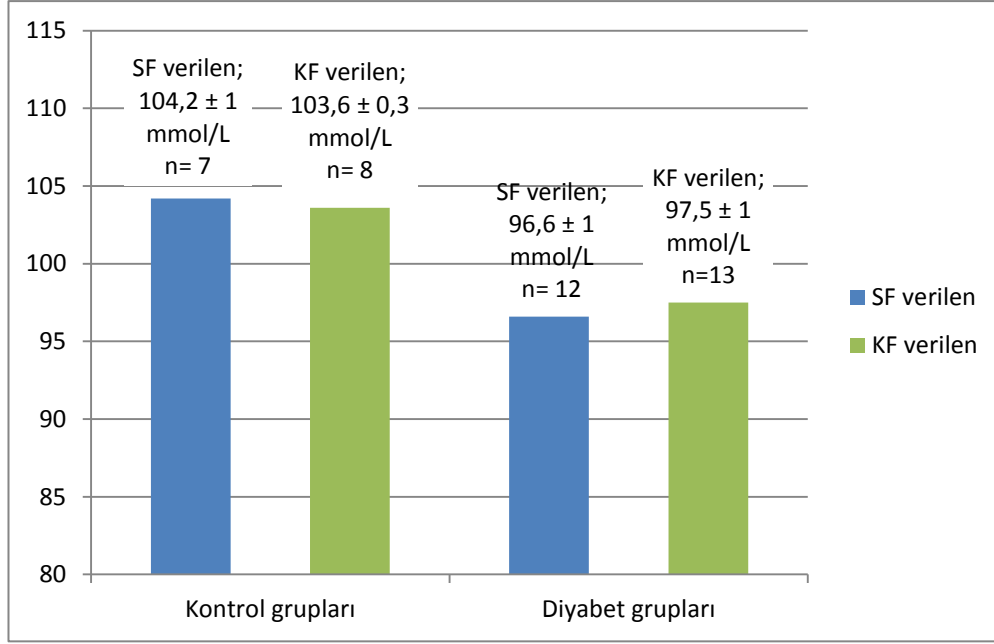
Şekil 6. Çalışmanın 36. günü kan sodyum düzeyleri

Kan potasyum düzeylerine bakıldığında, SF, KF, DSF ve DKF grupları arasında herhangi bir istatistiki değişiklik tespit edilmedi (Şekil 7).



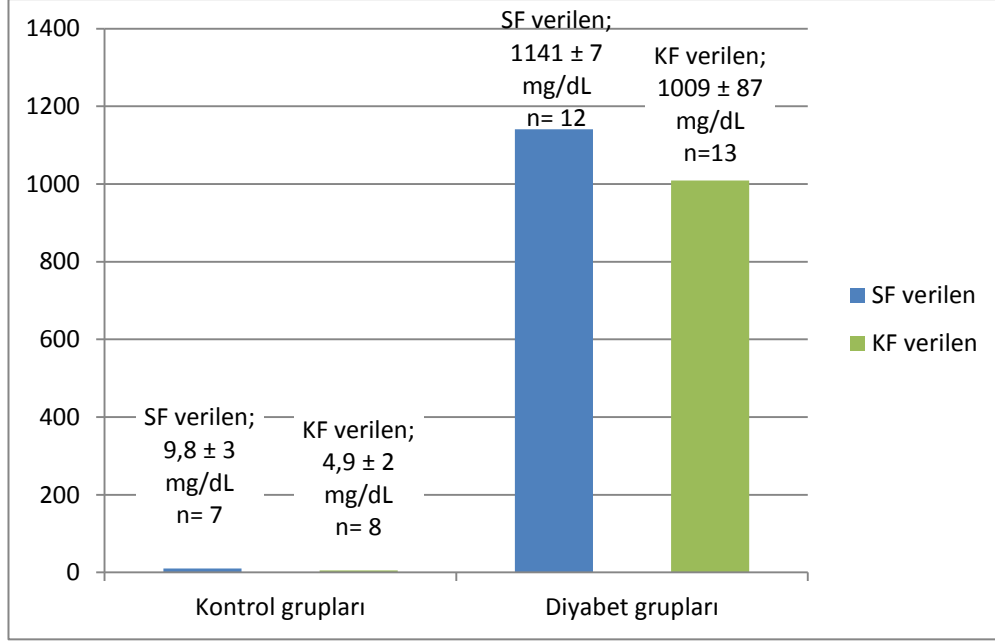
Şekil 7. Çalışmanın 36. günü kan potasyum düzeyleri

Kan klor düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre kan klor düzeylerinin anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.01$ ) (Şekil 8).



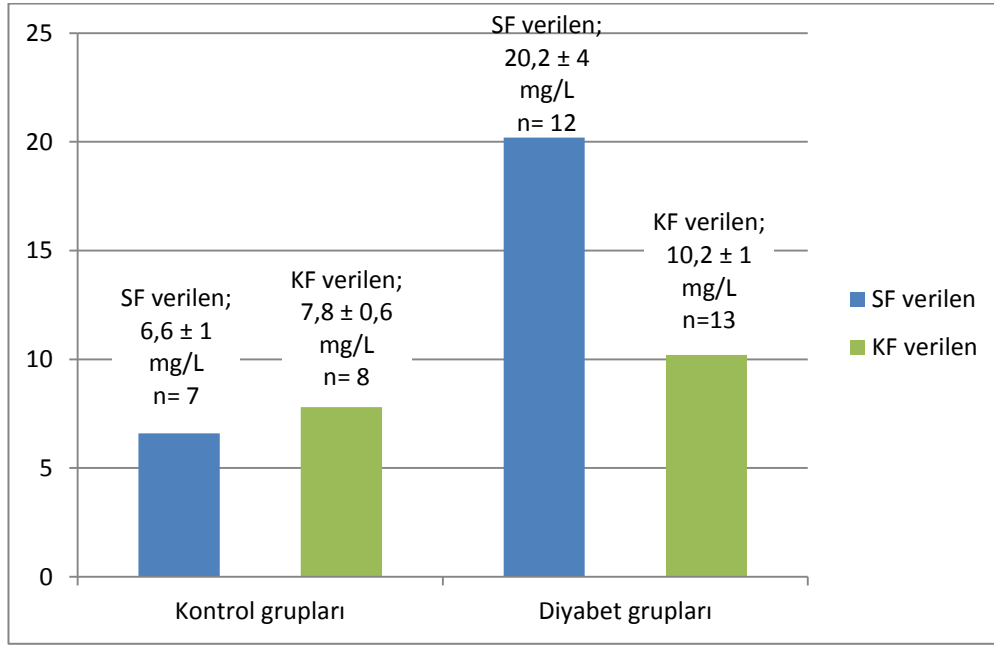
Şekil 8. Çalışmanın 36. günü kan klor düzeyleri

İdrar glukoz düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre idrar glukoz düzeylerinin anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.001$ ) (Şekil 9).



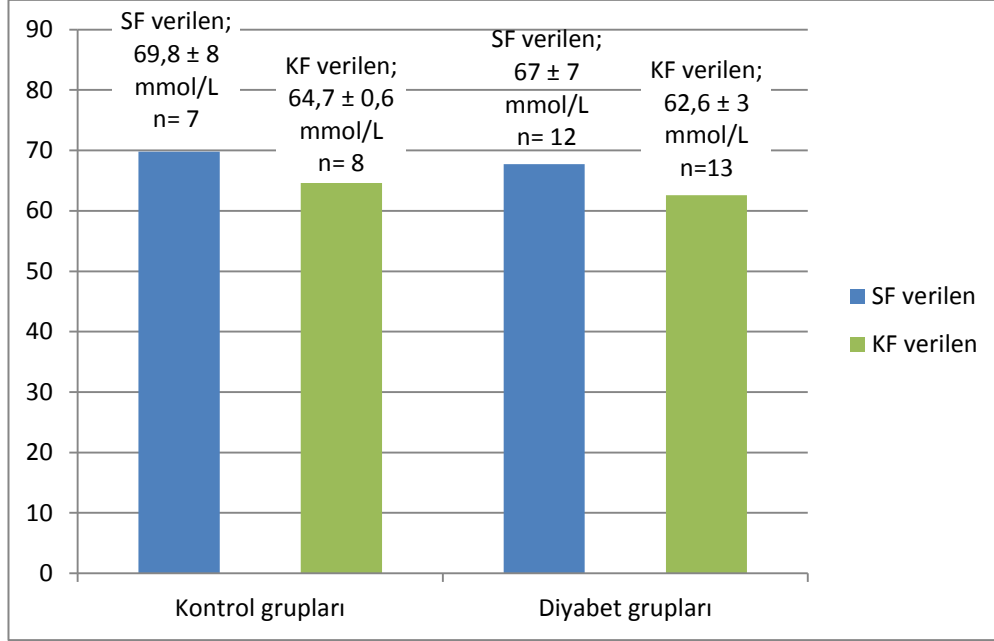
Şekil 9. Çalışmanın 36. günü idrar glukoz düzeyleri

İdrar mikroalbuminüri düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre idrar mikroalbuminüri düzeylerinin anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.01$ ). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun idrar mikroalbuminüri düzeyleri, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 10).



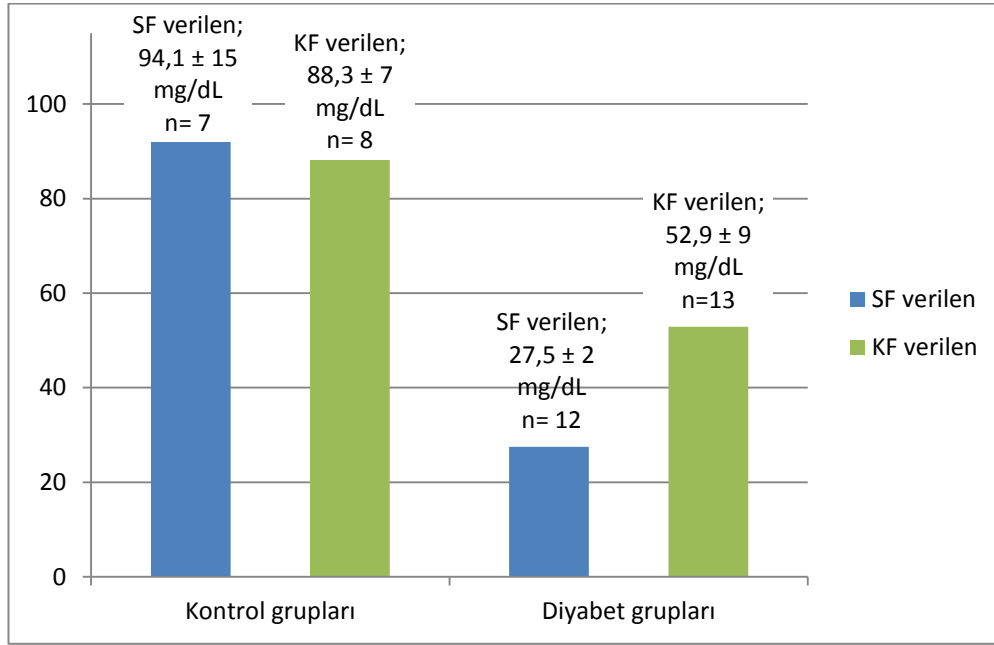
**Şekil 10.** Çalışmanın 36. günü idrar mikroalbumin düzeyleri

İdrar sodyum düzeylerine bakıldığında, SF, KF, DSF ve DKF grupları arasında herhangi bir istatistiki değişiklik tespit edilmedi (Şekil 11).



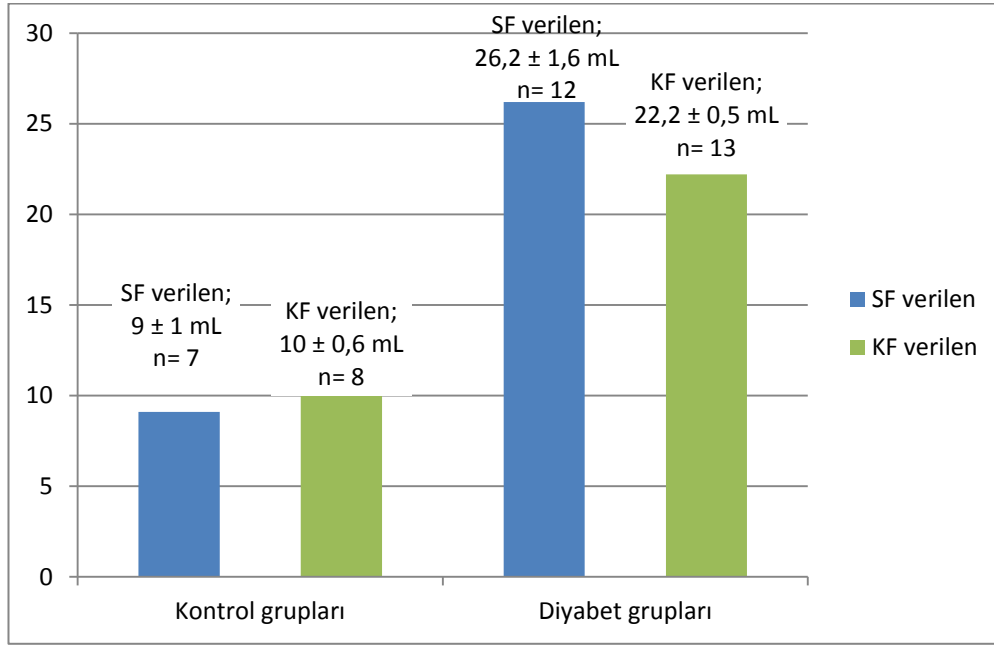
Şekil 11. Çalışmanın 36. günü idrar sodyum düzeyleri

İdrar kreatinin düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre idrar kreatinin düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.001$ ). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun idrar kreatinin düzeyleri, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.01$ ) (Şekil 12).



Şekil 12. Çalışmanın 36. günü idrar kreatinin düzeyleri

İdrar hacim düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre idrar hacim düzeylerinin anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p < 0.01$ ). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun idrar hacim düzeyleri, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p < 0.05$ ) (Şekil 13).

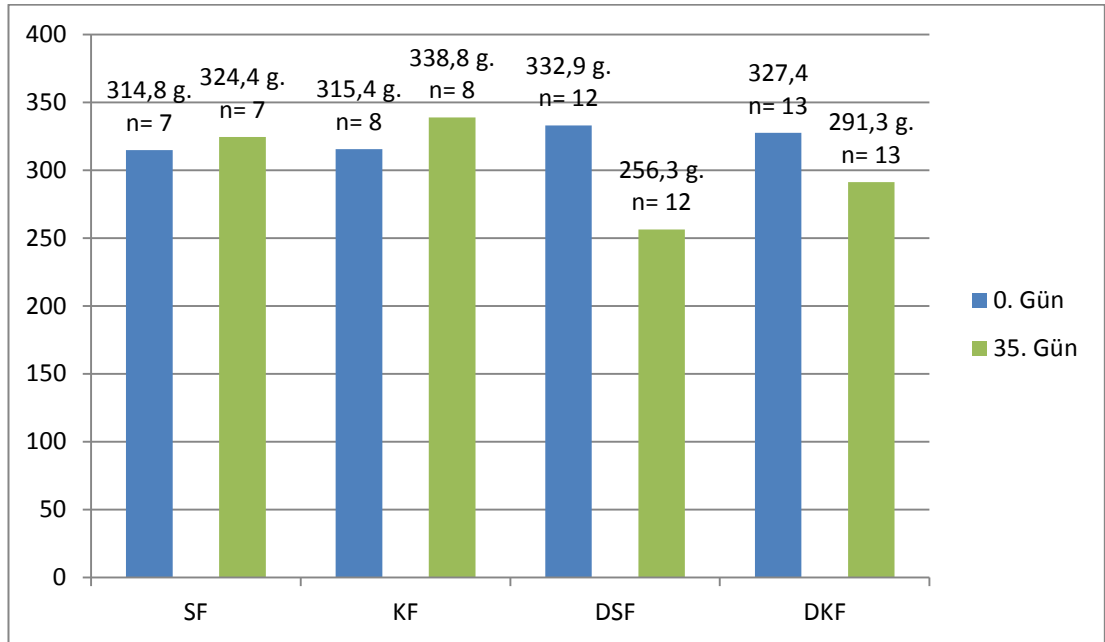


Şekil 13. Çalışmanın 36. günü idrar hacim düzeyleri



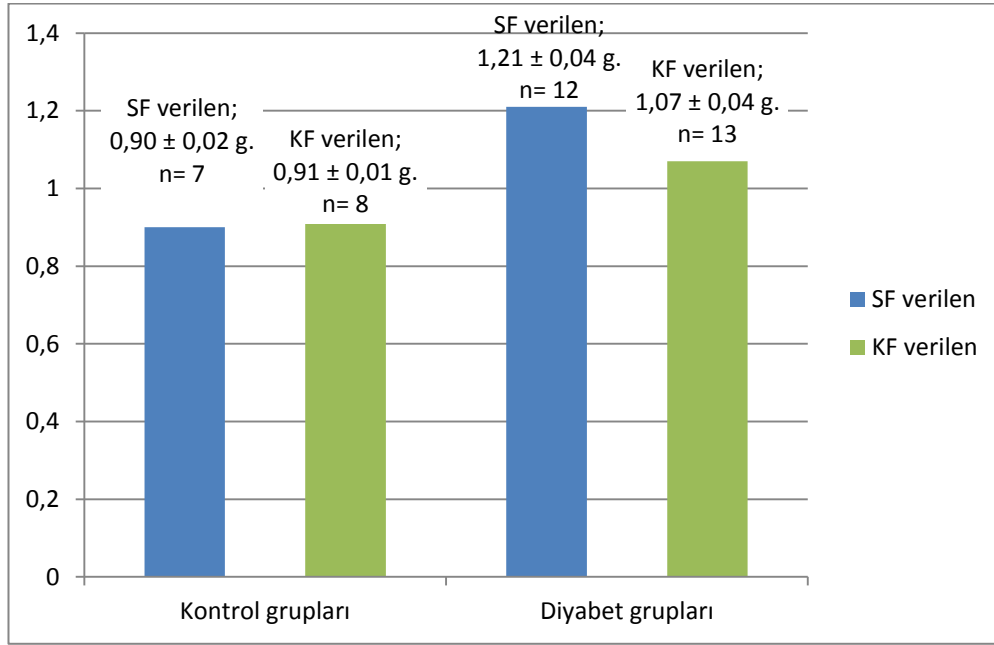
Çalışmamızın 0. ve 35. günlerinde bütün gruptaki sıçanlar tartıldı.

SF grubu sıçanlarının çalışma 35. günü ağırlıkları 0. gün ağırlıklarına kıyasla anlamlı yükseldiği tespit edildi ( $p<0.05$ ). KF grubu sıçanlarının çalışma 35. günü ağırlıkları 0. gün ağırlıklarına kıyasla anlamlı yükseldiği tespit edildi ( $p<0.01$ ). DSF grubu sıçanlarının 35. günü ağırlıkları 0. gün ağırlıklarına kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ( $p<0.001$ ). DKF grubu sıçanlarının çalışma 35. günü ağırlıkları, 0. gün ağırlıklarına kıyasla anlamlı düşük tespit edildi ( $p<0.01$ ) (Şekil 14).



Şekil 14. Çalışmanın 0. ve 35. gününde gruptaki sıçanların ağırlığı

Sıçan sağ böbrek ağırlıklarına bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre sağ böbrek ağırlıklarının anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.001$ ). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun sağ böbrek ağırlıkları, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 15).

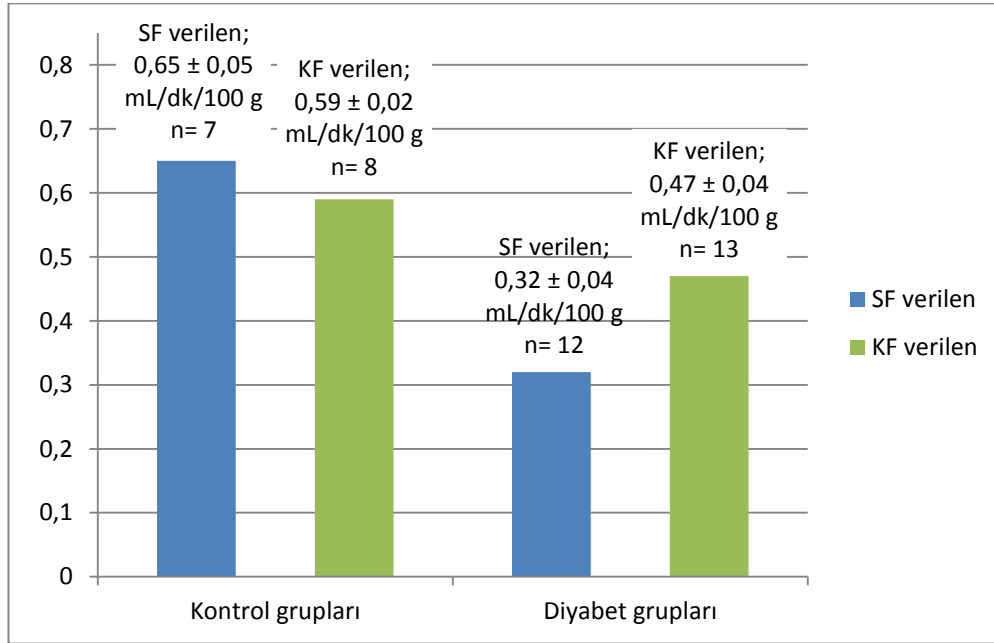


Şekil 15. Çalışma 36. günü sıçan sağ böbrek ağırlık düzeyleri

#### 4.2 Çalışma 36. Günü Sıçanların Fizyolojik Parametrelerinin Sonuçları

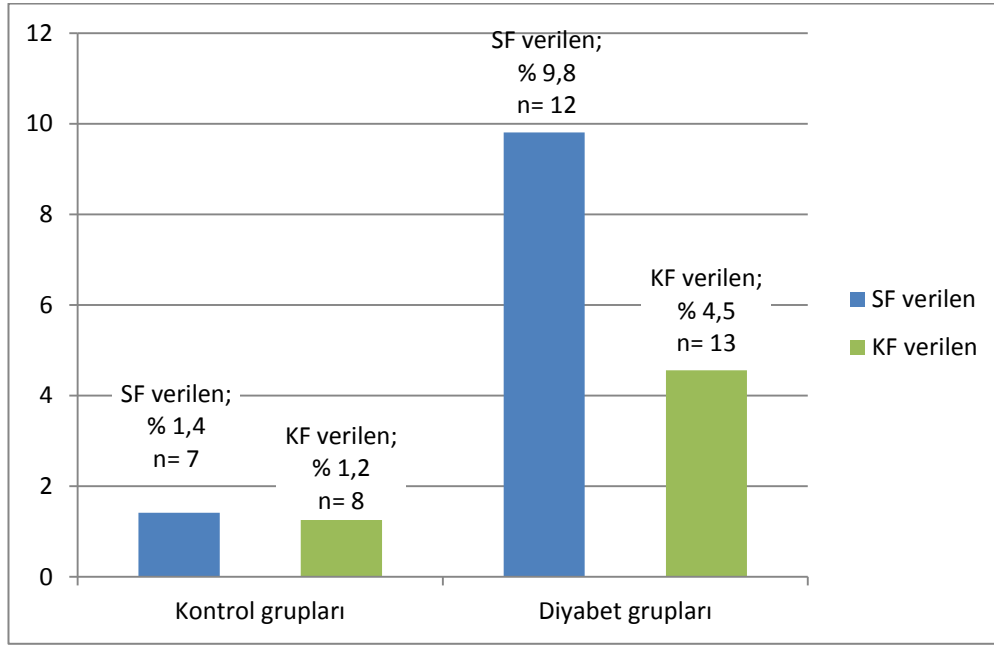
Sıçanların GFR,  $FE_{Na}$ ,  $FE_{su}$  düzeylerini hesaplamak için kan kreatinin, sodyum ve idrar kreatinin, sodyum ve idrar hacmi değerleri formül içinde kullanıldı.

GFR düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre GFR düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p < 0.001$ ). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun GFR, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p < 0.05$ ) (Şekil 16).



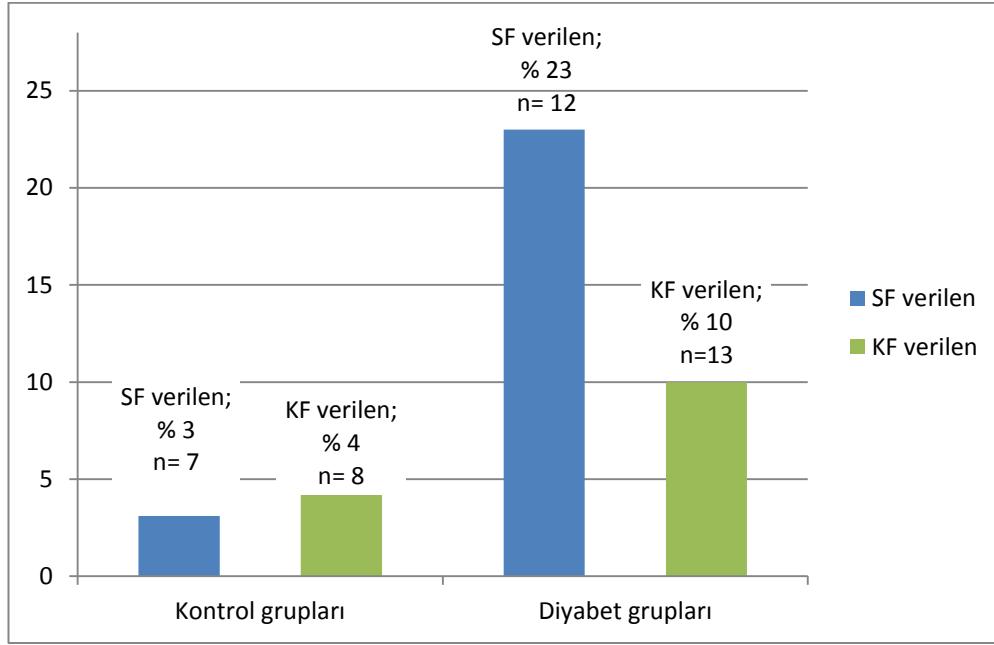
Şekil 16. Çalışma 36. günü Glomerüler Filtrasyon Hızı düzeyleri

FE<sub>Na</sub> düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre FE<sub>Na</sub> düzeylerinin anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi (p<0.01). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun FE<sub>Na</sub>, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (p<0.05). Sonuçlar yüzde (%) olarak ifade edilmiştir (Şekil 17).



**Şekil 17.** Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu 36. günü yüzde değerleri

Sıçanların  $FE_{su}$  düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre  $FE_{su}$  düzeylerinin yükseldiği ve bununla birlikte istatistiki olarak çok anlamlı ( $p<0.001$ ) olduğu görüldü. DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da kefir verdiğimiz DKF grubunun  $FE_{su}$ , DSF grubuna kıyasla anlamlı ( $p<0.01$ ) bir düşüş gösterdiği görüldü. Sonuçlar % olarak ifade edilmiştir (Şekil 18).

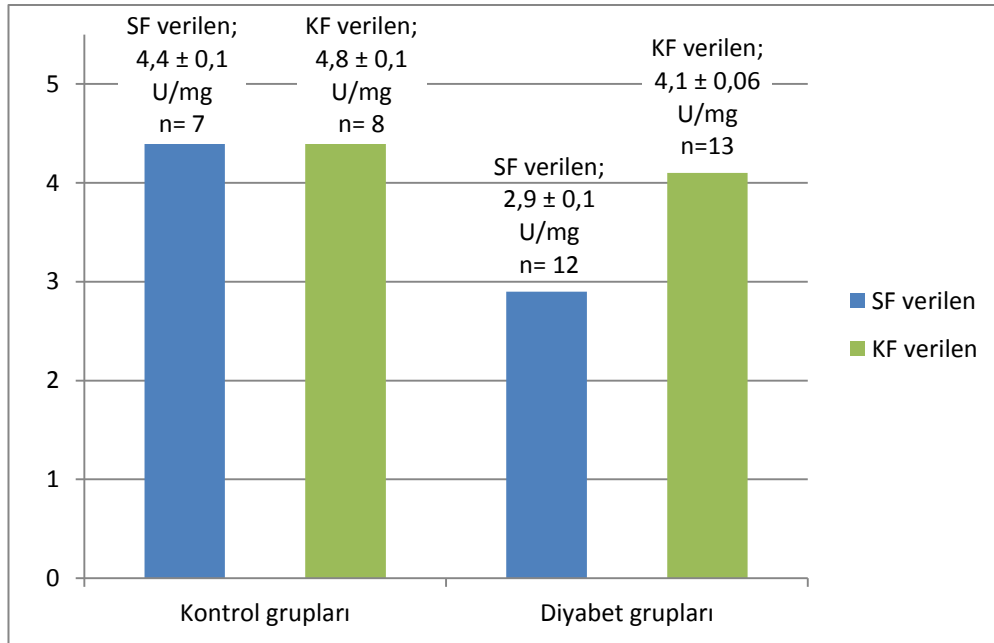


Şekil 18. Fraksiyonel Su Ekskresyonu 36. günü yüzde değerleri

### 4.3 Sıçanların Böbrek Dokusu Antioksidan Parametrelerinin Sonuçları

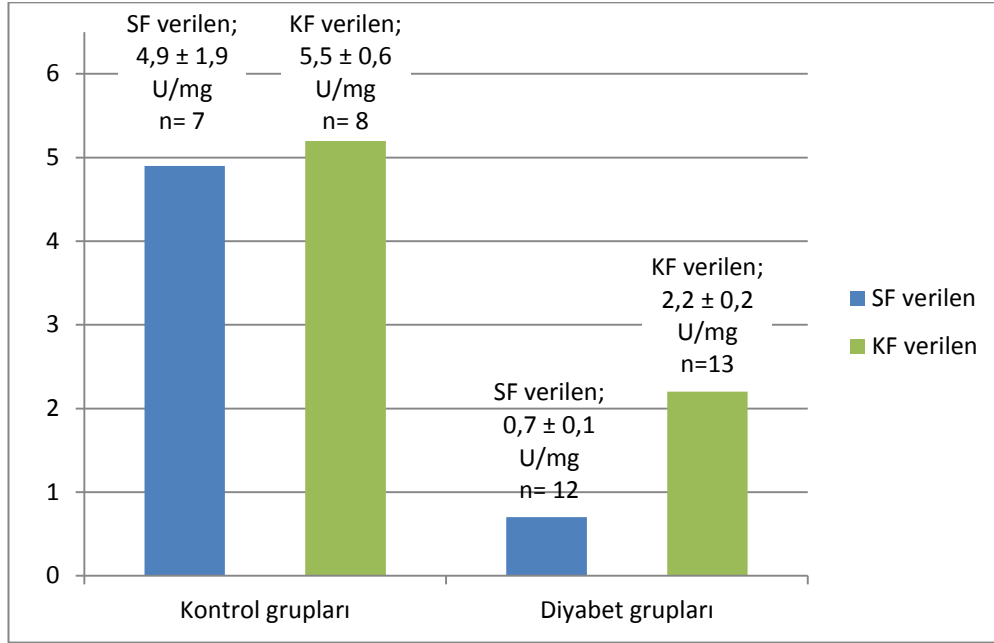
Çalışmamızın 36. günü sıçanları üretranla anestezi altına aldık. Laparotomi yöntemiyle sıçanların sol böbrekleri alındı. Dokulardan süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon, malondialdehit ve miyeloperoksidaz analizi yapabilmek için -80 °C dondurucuda saklandı.

Süperoksit dizmutaz düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre süperoksit dizmutaz düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.001$ ). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun süperoksit dizmutaz, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.001$ ) (Şekil 19).



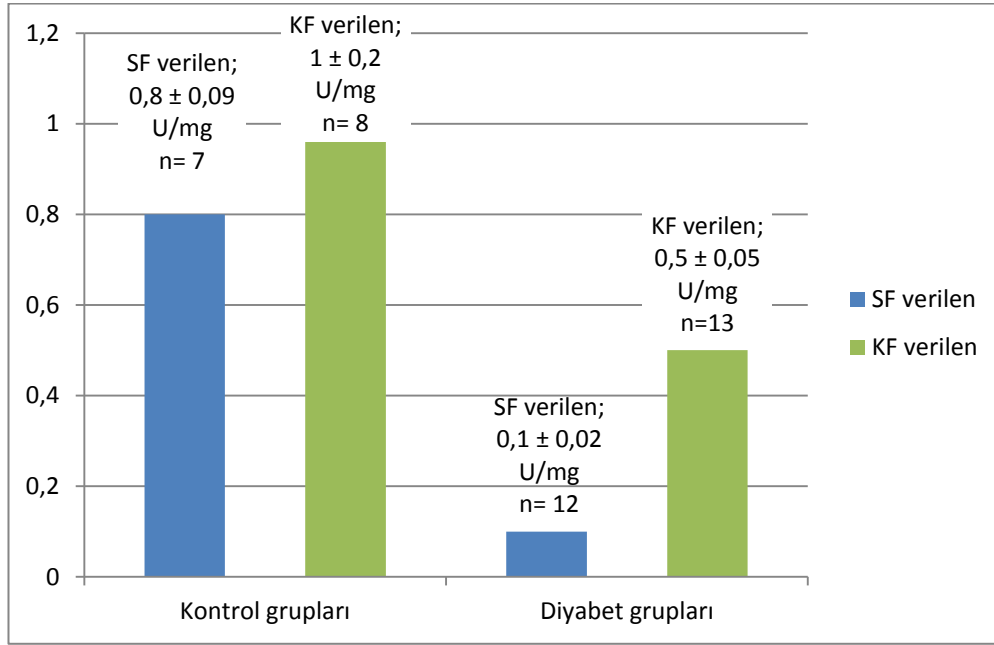
Şekil 19. Böbrek dokusu süperoksit dismutaz düzeyleri

Katalaz düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre katalaz düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.001$ ). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun katalaz, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.001$ ) (Şekil 20).



Şekil 20. Böbrek dokusu katalaz düzeyleri

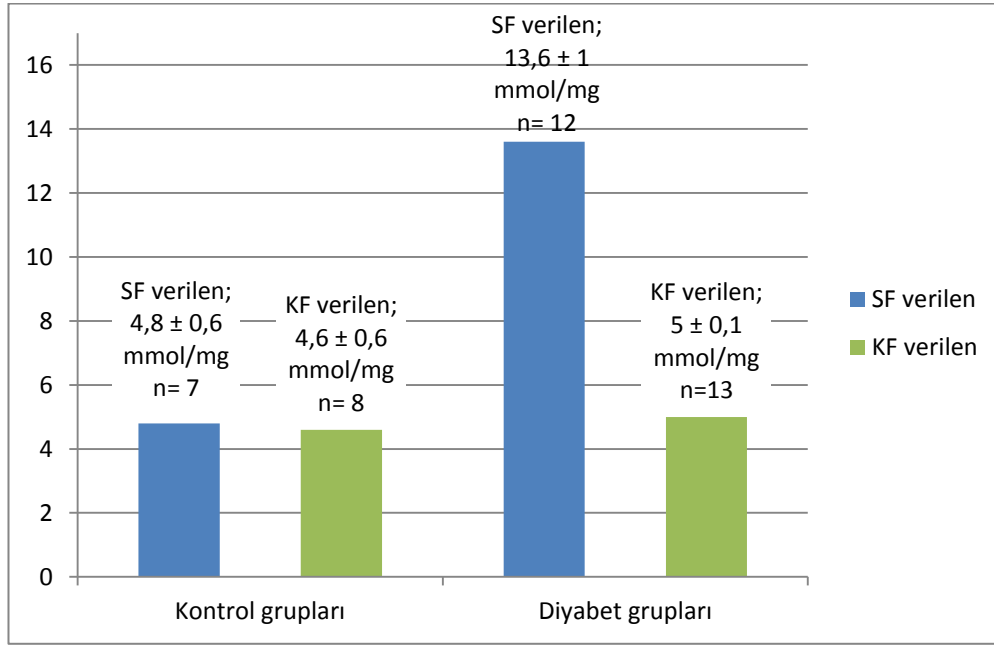
Glutasyon düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre glutasyon düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.001$ ). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun glutasyon, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.001$ ) (Şekil 21).



Şekil 21. Böbrek dokusu glutasyon düzeyleri

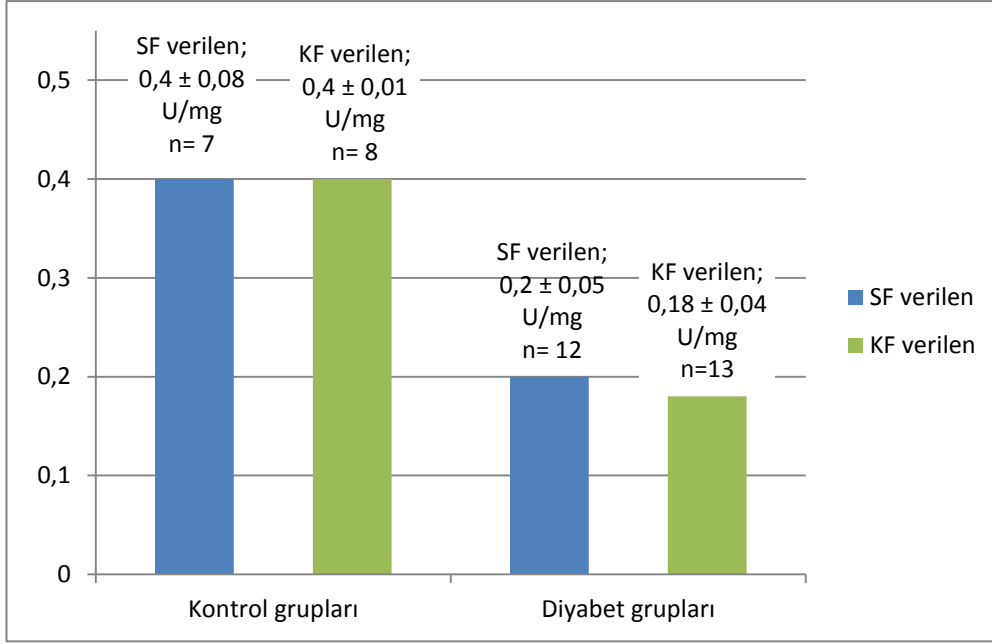


Malondialdehit düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre malondialdehit düzeylerinin anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ( $p<0.001$ ). DSF ve DKF grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada da DKF grubunun malondialdehit, DSF grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.001$ ) (Şekil 22).



**Şekil 22.** Böbrek dokusu malondialdehit düzeyleri

Miyeloperoksidaz düzeylerine bakıldığında, DSF grubundaki sıçanların, SF grubundaki sıçanlara göre miyeloperoksidaz düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 23).

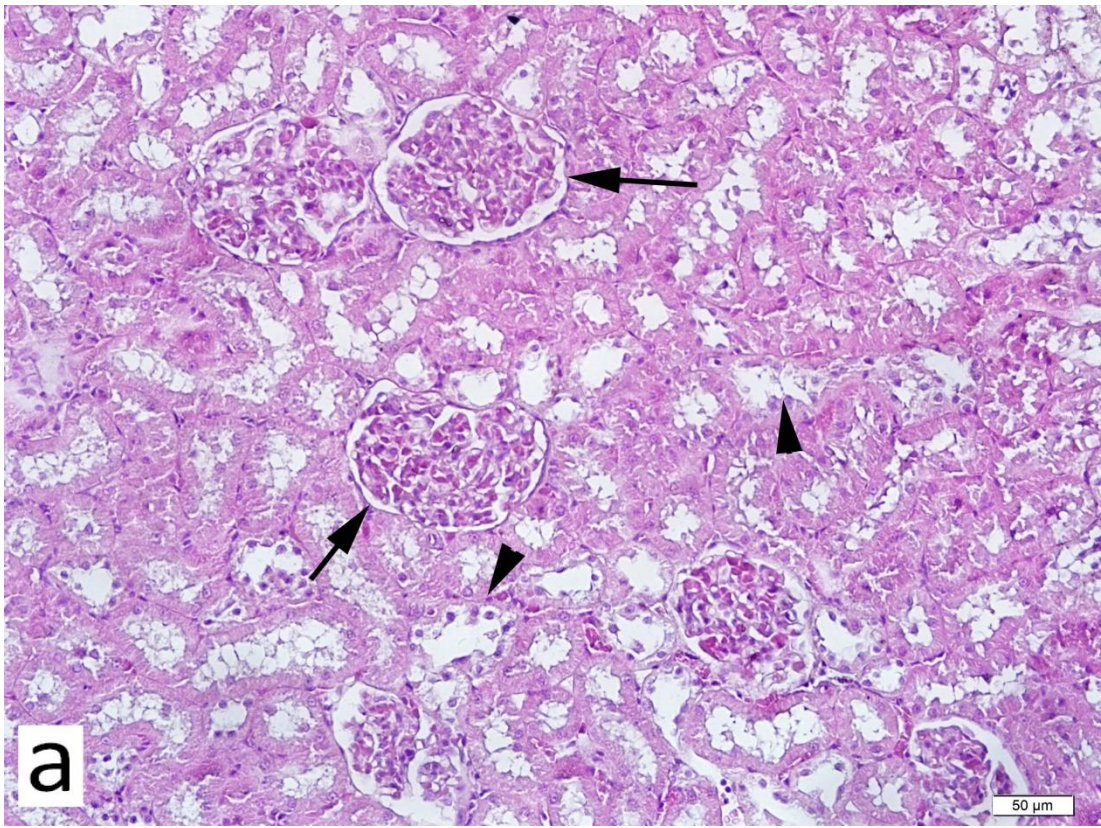


Şekil 23. Böbrek dokusu miyeloperoksidaz düzeyleri

#### 4.4 Sıçan Böbrek Dokularının Histolojik Değerlendirme Sonuçları

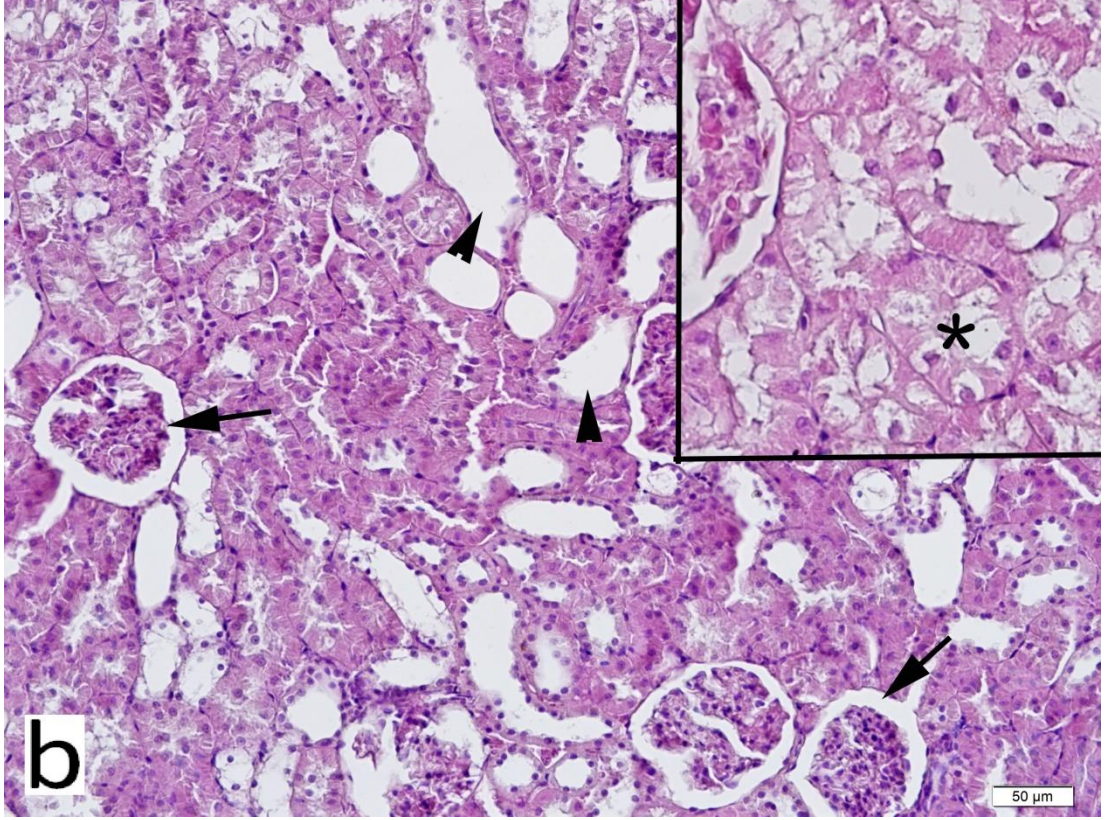
Çalışmamızın 36. günü sıçanları ürethanla anestezi altına aldık. Laparotomi yöntemiyle sıçanların sağ böbrekleri alındı. Alınan dokular % 10'luk formaldehit solüsyonu içine konuldu.

Histolojik incelemelerde SF grubu böbrek dokusunda düzgün glomerüller ve tübülüs yapıları izlendi (Şekil a).



Şekil a. SF grubu, düzgün glomerül (ok) ve tübülüs yapıları (okbaşı)

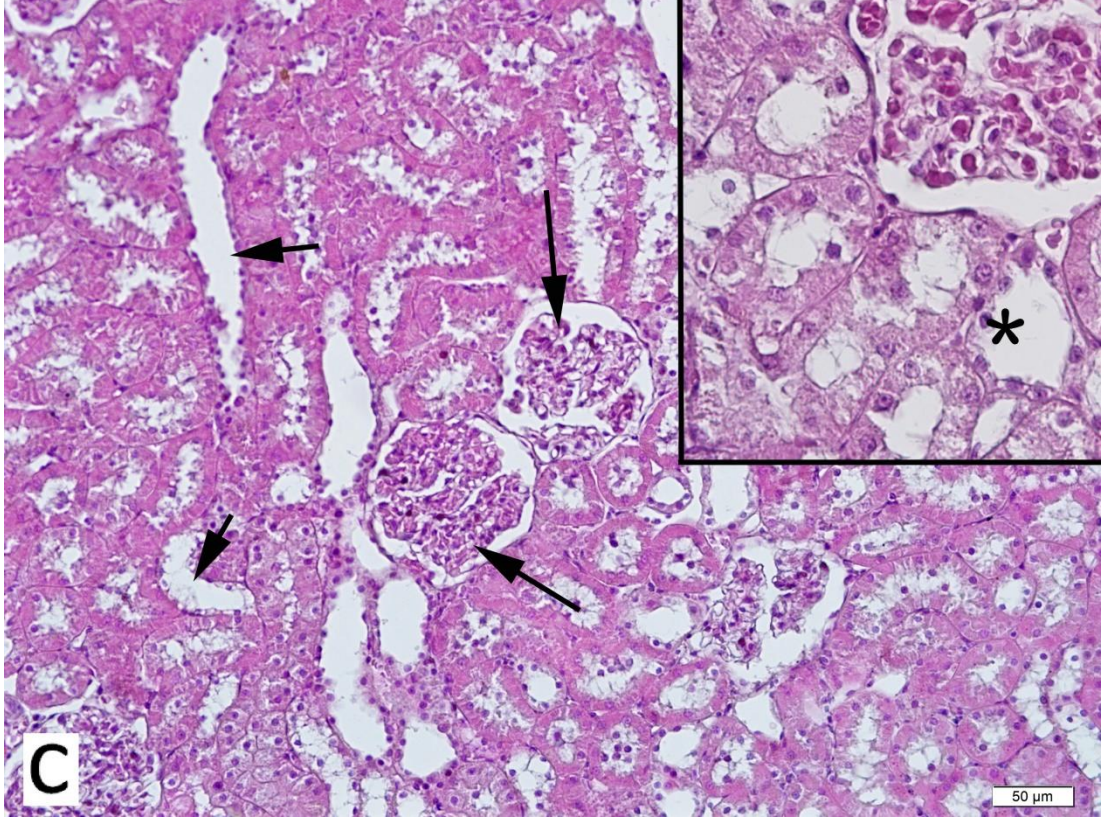
Histolojik incelemelerde DSF grubu glomerül aralığında genişleme yanısıra böbrek tübüllerinde belirgin dilatasyon ve lümende kast oluşumları belirgindi (Şekil b).



**Şekil b.** DSF grubu, glomerül boşluklarında genişleme (ok), tübüler yapılarda dilatasyon (okbaşı), tübüler epitelde kast oluşumu yanısıra epitel hücrelerinde dökülmeler (küçük resim-\*)



Histolojik incelemelerde DKF grubu böbrek dokusunda glomerül aralığında yer yer genişleme devam ederken tübüler yapılarda kast oluşumunda gerileme ve epitel görünümünde düzelme gözlemlendi (Şekil c).



Şekil c. DKF grubu, glomerül boşluklarında daralma ve tübüler yapılarda ve epitelde düzelme (ok), tübül lümeninde epitelizasyon (küçük resim-\*)

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada deneysel diyabet oluşturduğumuz sıçanlarda kefirin, diyabetten dolayı böbrek dokusunda oluşabilecek oksidatif hasara, histolojik değişikliklere ve biyokimyasal değişikliklere etkisini araştırdık.

Diyabet, insülin sekresyonu veya insülinin etkisindeki bozukluklardan ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize olan metabolik bir hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi özellikle böbrekleri, gözleri, sinirleri, kardiyovasküler sistemi etkileyerek uzun dönemde fonksiyon bozukluğu ve yetmezlik gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Uzun dönem kontrol altına alınamayan, regüle edilemeyen glukoz ve buna bağlı olan hemoglobin A1c seviyeleri bu tip patolojilerin ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. (Kowluru ve ark., 2004).

Diyabetin komplikasyonları ve bunların tedavileri, yüksek prevalansta görülen bir hastalık olması sebebiyle ülkelerin sağlık ekonomisine yük teşkil etmektedir. Bu açıdan diyabet hastalığı günümüz sağlık dünyasının en önemli sorunları arasında yer almaktadır (ADA, 2014). Ayrıca diyabet kişilerin hayat kalitesini de olumsuz etkilemekte ve psikososyal açıdan zorluklara sebep olmaktadır (Bloomgarden, 1998). Diyabet; egzersiz, diyet ve ilaç tedavisiyle birlikte kontrol altında tutulabilmekte olup, günümüzde tedavi amacıyla ilaç olarak insülinler ve oral antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır (Alarcon ve ark., 2000). Bundan dolayı günümüzde yeni, daha az yan etkisi olan ve doğal antidiyabetik ilaç arayışı için sentetik ilaçlara ve alternatif tedavi yöntemlerine yoğun bir ilgi vardır (Kameswara ve ark., 2001) (Akman, 2012). Bizim çalışmamız da alternatif bir tedavi olarak tarihçesi eski ama günümüzde halk arasında kullanımı son dönemlerde artmaya başlayan ve yaygınlaşan kefirin, deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda böbrek fonksiyonlarına etkilerini araştırmaktır.

Diyabet tedavisi için bulunacak her ilaç veya destek, hastaların tedavi seçeneklerini zenginleştirecek ve piyasadaki ilaçların yan etki olasılığına karşı alternatif bir seçenek sunacaktır (Akman, 2012). Ayrıca hastalık başlamadan önce etkinliği kanıtlanmış yiyecek, içecek, ekstrap madde vs. gibi maddelerin tüketilmesi hem hastanın yaşam refahını arttırmakta hem de hastalık oluştuğunda kişiye verdiği

hasarın azaltılmasında rol oynamaktadır. Ek gıda takviyeleri bu açıdan günümüzde önem kazanmıştır. İnsanların ek gıda takviyelerine eğilimlerinin artması sebebiyle biz de kefir gibi hayvansal bir ürünün deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlardaki etkilerini araştırdık.

Streptozotosin, toprak mikrobu olarak bilinen *Streptomyces achromogenes* mikroorganizmasından elde edilen nitrozüre grubu bir kimyasal maddedir (Dağdeviren ve Karabay, 2012). Streptozotosin pankreas  $\beta$ -hücrelerine nekroz yaparak deney hayvanlarının diyabet olmasına sebep olmaktadır (Altan ve ark., 2006). Streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde enjeksiyon yapılan hayvanlarda glikozüri ve hiperglisemi görülür. Hipergliseminin şiddeti ve uzunluğuna bağlı olarak organizmadaki bütün dokular bu durumdan olumsuz etkilenir. Özellikle böbrek, kalp, karaciğer, sinirler ve beyin gibi hayati önemi olan organlarda yapısal ve fonksiyonel bozukluklara sebep olur (Simmons, 2006). Streptozotosinin deney hayvanlarına enjeksiyonundan sonra hayvanlarda kalıcı bir hiperglisemi tablosu oluşmaktadır (Kim ve ark., 2001).

Streptozotosin, pankreas  $\beta$  hücrelerini yıkarak kan insülin ve glukoz konsantrasyonunu artırmaktadır. Streptozotosinin deney hayvanlarının metabolizmasındaki etkisi trifaziktir. İlk fazda, streptozotosin enjeksiyonunu takip eden 2 saat içinde kan glukoz düzeyi yükselir. Bu geçici bir hiperglisemi olayıdır ve karaciğerde depo halindeki glikojenin ani yıkılımına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu süreçte plazma insülin düzeyleri fizyolojik düzeyden daha düşüktür. İkinci faz, streptozotosin enjeksiyonundan yaklaşık 6 saat sonra başlar ve ağır bir hipoglisemik süreç görülür. Streptozotosinin hayvana enjeksiyonunu izleyen 24 saat içinde bazı hayvanlar ölmektedir. Bu hayvanların ölümlerinden ikinci fazda ortaya çıkan bu hipoglisemik sürecin sorumlu olduğu düşünülmektedir. İkinci fazda streptozotosin enjekte edilen bu hayvanların ölmemesi için şekerli sıvı verilmesi tavsiye edilmektedir. Üçüncü faz ise hiperglisemi dönemidir. Bu fazda plazma insülin seviyeleri büyük oranda düşmekte ve düşük düzeyde devam etmektedir (Türk, 2009) (Atis, 2010).

Çalışmamızda Sprague Dawley cinsi sıçanlara streptozotosin enjekte edilerek deneysel diyabet oluşturuldu. SKF ve DKF gruplarındaki sıçanlara, 65 mg/kg streptozotosin sitrat tamponda çözündürülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi. Streptozotosin enjekte edildikten 72 saat sonra sıçanların kuyruk venlerinden kan alınarak glukometre yardımıyla AKG değerleri ölçüldü. AKG değerleri  $\geq 250$  mg/ dL olanlar diyabetik kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. Enjeksiyondan 24 saat sonra sıçanlardan 11'i ölüm sebebiyle, 13'ü diyabet gelişmemesi sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. Böylelikle 49 sıçandan canlı kalan ve diyabet gelişen 25 sıçanla çalışmaya başlandı.

Probiyotiklerle ilgili uzun yıllardır çalışma yapan Chen ve arkadaşları yaptıkları güncel bir çalışmada 30 yıl süresince 194458 kişiyi takip ettiler. Belirli periyotlarda bu kişilerle irtibat kurularak, yaşam biçimleri, yeme içme alışkanlıkları, alkol ve sigara kullanımı, sağlık problemleri hakkında ayrıntılı anketleri doldurmaları istendi. Sağlık kontrolleri yapıldı. Çalışma sırasında katılımcılardan 15156 kişide tip 2 diyabete rastlandı. Tip 2 diyabet teşhisi konulan katılımcılar ile diğer katılımcılar arasındaki farklılıklar değerlendirildi. Bu değerlendirmede yaş, haftalık fiziksel aktivite yapılan saat, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, süt ve süt ürünleri tüketimi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, ailede diyabet öyküsü vs. gibi konular ele alındı. Araştırmacılar sabit etki modelleri olan vücut kitle indeksi, yaş ve düzenlenmiş enerji modeli üçlüsünü dikkate alarak yaptıkları analizde günlük 1 porsiyon süt tüketiminin tip 2 diyabet riskini % 4 azalttığını belirlemişlerdir. Bu analizi yaptıktan sonra süt ve süt ürünleri hakkında yaptıkları daha detaylı bir analizde ise haftalık en az 200 g. yoğurt tüketilmesinin tip 2 diyabet riskini % 18 azalttığını belirlemişlerdir (Chen ve ark., 2014).

Aune ve arkadaşları probiyotiklerle ilgili insan üzerinde yapılmış dört kıtada toplam 17 çalışmanın metanalizini yaptılar. Çalışmaya dahil olan katılımcı sayısı 556482 kişiydi. Bu kişiler yüksek yağlı süt ürünleri, az yağlı süt ürünleri, süt, peynir yoğurt gibi probiyotikleri tüketmişlerdir. Değerlendirme sonucu süt, az yağlı süt ürünleri ve peynir tüketilmesiyle tip 2 diyabet arasında bir ters orantı olduğunu göstermektedir. Chen ve arkadaşlarının bulduğu gibi tip 2 diyabet ve yoğurt arasında herhangi bir istatistiki anlamlılık bulamamışlardır (Aune ve ark., 2013).



Probiyotiklerin antidiyabetik etkilerini araştıran Yadav ve arkadaşları sıçanları yüksek fruktozlu diyetle besleyerek diyabet modeli oluşturmuşlardır. Tedavi için fenomen olarak geleneksel Hindistan fermente süt ürünü olan “dahi” adlı probiyotiği sıçanlara vermişlerdir. Çalışma sonunda sıçanların kan glukoz değerlerini ve HbA1c değerlerini test etmişlerdir. Yüksek fruktozlu diyetle beslenip fenomen olarak dahi verilen grupta, yüksek fruktozlu diyetle beslenip fenomen verilmeyen grup arasında kan glukozu ve HbA1c değerlerinde istatistiki bir anlamlılık saptanmıştır. Bu çalışma bir probiyotik olan dahinin antidiyabetik etkisini ortaya koymuştur (Yadav ve ark., 2007).

Yadav ve arkadaşları yaptıkları bir sonraki çalışmada sıçanlarda streptozotosin ile indüklenmiş deneysel diyabet modeli oluşturmuşlardır. Çalışma sonunda sıçanların kan glukoz değerini saptamışlar ve kontrol diyabet grubu ile probiyotik verilen diyabet grubu arasında istatistiki bir anlamlılık olduğunu belirlemişlerdir. Bir probiyotik olan dahinin deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların kan glukozunu düşürücü bir etkisi olduğu belirlenmiştir (Yadav ve ark., 2008). Benzer bir çalışma yapan Hadisaputro ve arkadaşları diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kefirin proinflatuvar etkilerini araştırmışlardır. Sıçanlarda streptozotosin enjeksiyonu ile deneysel diyabet oluşturmuşlar. Fenomen olarak kefir vermişlerdir. Kefirin proinflatuvar etkilerini araştırmışlar ve ek bir bulgu olarak kefirin diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kan glukozunu düşürdüğünü göstermişlerdir (Hadisaputro ve ark., 2012). Al-Salami ve arkadaşları sıçanlara alloksan enjekte ederek diyabet oluşturmuşlardır. Gavaj yoluyla sıçanlara probiyotik vererek beslemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda probiyotiklerin sıçanlarda kan glukoz düzeyini düşürdüğünü saptamışlardır (Al-Salami ve ark., 2008). Bu çalışmalara paralel olarak, streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturduğumuz sıçanlarda kefirin kan glukozunu düşürücü etkisini tespit ettik.

Punaro ve arkadaşları çalışmamızda olduğu gibi bir probiyotik olan kefirin antidiyabetik etkilerini araştırmışlar. Sıçanlarda streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturmuşlar ve fenomen olarak kefir vermişler. Yaptıkları çalışmada kan kreatinin ve idrar kreatinin düzeylerine bakmışlar. Kontrol diyabet grubuyla, kefir verilen

diyabet grubu arasında kan ve idrar kreatini için anlamlı bir fark tespit etmemişler (Punaro ve ark., 2014). Çalışmamızda ise bu farkı anlamlı tespit ettik.

Punaro ve arkadaşları yine aynı çalışmada sıçanların kan ve idrar üre düzeylerine baktıklarında kontrol diyabet grubuyla, kefir diyabet grubu arasında anlamlı fark tespit etmişler. Kefir diyabet grubuyla kontrol grubunun kan ve idrar üre düzeylerini yakın ölçümlemişler (Punaro ve ark., 2014). Çalışmamızda kan üresine ek olarak böbrek hasarının göstergesi olan idrar mikroalbumin düzeylerine baktık. Sonuç olarak DSF grubuyla, DKF grubu arasındaki farkı anlamlı tespit ettik. Kefirin böbrek hasarının göstergesi olan mikroalbumin atılımını önlemediğini ancak atılımı düzeyini azalttığını saptadık.

Yaptığımız çalışmada diyabetin böbrek fonksiyonlarına etkilerini ölçümledik. Kan sodyum değeri DSF grubunda SF grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük iken idrar sodyum düzeyi için anlamlı bir fark saptanmadı. İdrar hacmi DSF grubunda DKF grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek tespit ettik.

Glomerül kapiller endotel, bazal membran ve podositler tabakalarından oluşmaktadır. Filtrasyonu sağlayan temel tabaka bazal membrandır. Bazal membranda bulunan glikozaminoglikanlar güçlü negatif yüklü bir protein sınıfıdır. Normal şartlarda proteinler negatif yüklü oldukları için ikinci tabaka olan bazal membrandan geçemezler (Hall, 2014). Diyabet hastalığında bu negatif yük bozulur. Dolayısıyla böbrek fonksiyonları bozularak GFR değişir.  $FE_{Na}$  ve  $FE_{su}$  glomerülde filtre olarak idrarda ekskrete edilen sodyum ve su fraksiyonunu temsil eder.  $FE_{Na}$  ve  $FE_{su}$  bozuklukları fonksiyonel tübüler bozukluklar, akut tübüler nekroz gibi durumlarda ortaya çıkar (Buyukdevrim ve ark., 2005).

Çalışmamızda DSF grubunda GFR, SF grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük tespit ettik. DKF grubunda GFR, DSF grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek tespit ettik.  $FE_{Na}$  hesaplandığında DSF grubunda  $FE_{Na}$  oranı SF grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlı şekilde artmıştır. DKF grubunda ise  $FE_{Na}$  değerleri SF grubuna daha yakındır ve istatistiki olarak DSF grubuna kıyasla anlamlı bir azalma söz konusudur.  $FE_{su}$  değerlerine bakıldığında DSF grubu ile SF grubu arasında yüksek derecede bir anlamlı fark tespit ettik. Bu bağlamda sıçanlarda poliüri geliştiğini tetkik ettik. DKF

grubunda ise poliüri düzeyini DSF grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük ölçümledik. Bu ölçümler neticesinde deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda kefirin, diyabetten ötürü oluşacak böbrek fonksiyon kaybını anlamlı düzeyde azalttığını tespit ettik.

Çalışmamızda diyabetik gruplarda düşük GFR, yüksek  $FE_{Na}$  ve  $FE_{su}$  ölçümleri yüksek mikroalbuminüri ve üre düzeyleri ile uyumludur. Bu veriler diyabetin sıçan böbreğinde su ve sodyum reabsorbsiyonunu bozduğunu gösterir. Kefirin böbrek fonksiyon parametrelerini ve mikroalbuminüri ile üre düzeylerini göreceli olarak düzelttiği ancak kontrol grubu düzeyine getirmediği tespit ettik. Bu sonuç bize kefirin, diyabette bozulan böbrek fonksiyonlarını nispeten iyileştirdiğini gösterir.

Diyabette hücreler ihtiyacı olan glukozu kan yoluyla elde edemezler. Kandaki glukoz insülin hormonu yokluğunda hücre içine giremez. Hücreler kendi içinde glikoneogenezis ve lipolizis yaparak ihtiyaçları olan glukozu elde ederler. Diyabette ortaya çıkan glikoneogenezis ve lipolizis vücut ağırlığında azalmaya neden olmaktadır. Bununla birlikte diyabette en sık rastlanan patolojik bulgulardan biri de kilo kaybıdır (Sindhu ve ark., 2004). Yaptığımız çalışmada benzer sonuçlar elde ettik. DSF grubu sıçanlarının 35. günü ağırlıkları 0. güne kıyasla düşük ölçümledik. DKF grubu sıçanlarının çalışma 35. günü ağırlıkları DSF grubu sıçan ağırlıkları 35. gününe kıyasla düşük ölçümledik. Kefirin hücre hasarını azaltan etkisi sayesinde DKF grubu sıçanlarda yaşanan kilo kaybının DSF grubuna kıyasla daha az olduğunu düşünüyoruz.

Gutierrez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışma sonu sıçan ağırlıkları çalışma başlangıcındaki ağırlıklarıyla karşılaştırıldığında SF verilen kontrol gruplarındaki sıçanların ağırlıkları artmış ancak diyabet gruplarındaki sıçanların ağırlıkları azalmıştır. Tedavi edici madde olarak yoğurt verilen diyabetik gruplarda etken madde verilmeyen diyabetik gruplara kıyasla daha az kilo kaybı görülmüştür (Gutierrez ve ark., 2012). Gutierrez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla bizim çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermektedir.

Diyabetin çok erken dönemlerinde, böbreklerden geçmesi gereken kan akımında artış meydana gelmektedir. Bu durumda böbrek boyutları büyür. Bu bilgiye <http://www.turkdiab.org/haber2.aspx?h=22> adresinden ulaşabilirsiniz (Erişim tarihi:

11.11.2014). Glomerül aralarında genişleme, şişme, tübüler dilatasyon, hemodinamik değişimler gibi patolojik durumlardan dolayı böbrek hipertrofisi ortaya çıkar (Buyukdevrim ve ark., 2005). Çalışmamızda DSF grubunun böbrek ağırlıkları SF grubuna kıyasla anlamlı olarak yükseldiğini ölçümledik. DKF grubunun böbrek ağırlıkları DSF grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük ölçümledik.

Diyabetle ilgili oksidan-antioksidan dengesi üzerine yapılan çalışmalarda, antioksidan enzimlerin artması ya da azalması durumları gözlenmiştir. Diyabetle ilgili antioksidan sistemlerin bozulduğu bilinen bir gerçektir. Diyabette antioksidan enzimlerin artması ya da azalması durumu hangi enzimin çalışıldığı, enzim çalışması yapılan dokunun hangi organa ait olduğu, diyabet süresinin uzunluğu, enzim aktivitesi ve ortam sıcaklığı gibi sebeplerden dolayı ortaya çıkmaktadır (Kleczkowski ve ark., 2003). Süperoksit dismutaz, süperoksitin hidrojen peroksite dönüşmesini katalize eden antioksidan bir enzimdir. Katalaz, hidrojen peroksiti su ve oksijene ayıran enzimdir. Glutasyon hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin detoksifiye edici indirgenmesini katalize eder (Kök, 2011).

Çalışmamızda sıçan böbreklerinde, süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon, malondialdehit ve miyeloperoksidaz analizleri yapıldı. Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon antioksidan kapasiteyi gösteren parametrelerdir. Elde ettiğimiz verilerde süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon parametrelerinin birbirine paralel sonuçlar verdiği gözlemlendi. DSF grubunun süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon sonuçları SF grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük tespit edildi. DKF grubunun süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon sonuçları DSF grubu sonuçlarına kıyasla anlamlı olarak yükseldiği tespit edildi.

Düzgüner ve Kaya yaptıkları deneysel diyabet çalışmasında antioksidan enzimlerde anlamlı azalma olmasının nedeninin: hipergliseminin sebep olduğu glikolizasyonda oluşan lipid peroksitler ve serbest radikallerin oksidan-antioksidan dengesini bozduğu ve antioksidan enzimleri inaktif hale getirdiği sonucuna ulaşımlardır (Düzgüner ve Kaya, 2007). Yadav ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetli sıçanlara fenomen olarak kefir verilmiş ve karaciğer ve pankreas dokularında süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon düzeylerine bakılmıştır. Diyabet gruplarında süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon düzeylerinin oranları

SF gruplarına kıyasla düştüğü gözlenmiştir (Yadav ve ark., 2008). Bizim çalışmamızda antioksidan enzim testleri sonuçlarında Duzguner ve Yadav'ın yaptığı çalışmaların sonuçlarına benzer sonuçlar görülmüştür. Elde edilen bilgiler ışığında kefirin diyabette ortaya çıkan antioksidan hasara karşı dokunun savunma yeteneğini arttırdığını söyleyebiliriz.

Halliwell ve Chirico yaptıkları bir çalışmada diyabet-lipid peroksidasyonu ilişkisini açıklamışlardır. Sağlıklı dokularda lipid peroksidasyonu çok düşük bir düzeydedir. Lipid peroksidasyonunun artışı bize doku hasarının gösterir. Lipid peroksidasyonu, hidroksil radikallerinin satüre olmamış hücresel lipidlerle reaksiyona girmesiyle başlar. Reaksiyon sonucunda da lipid radikalleri meydana gelir. Malondialdehit serbest radikallerin oluşturduğu hücre hasarının göstergesidir (Halliwell ve Chirico, 1993, Özdemir, 2010). Thiobarbitürik asit reaktif maddeler, TBARS olarak bilinirler. Yapısında malondialdehit bulunan yağların yıkımında ortaya çıkan ve TBA ile reaksiyonu sonucunda kırmızı renkli halde görülen maddelere Thiobarbitürik asit reaktif maddeler denir.

Punaro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanların TBARS düzeylerine bakmışlardır. Normal diyabet grubunun TBARS düzeyi kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş ancak kefir verilen diyabet grubu sıçanların TBARS düzeyleri normal diyabete kıyasla daha az yükselmiş ve istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (Punaro ve ark., 2014). Bizim yaptığımız çalışmada doku hasarının göstergesi olan malondialdehit sonuçlarına bakıldığında, DSF grubu düzeyleri, SF grubuna kıyasla anlamlı yükseldiği görüldü. DKF grubunun düzeyleri DSF grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi. Fenomen olarak verdiğimiz kefirin doku hasarını azalttığı belirlendi. Bizim çalışmamızın verileri Punaro ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarıyla benzerlik gösterir.

Miyeloperoksidaz enzimi nötrofillerde ve monositlerde bulunan bir enzimdir. Bu enzim nötrofil infiltrasyonunun önemli bir göstergesidir. DSF grubunda miyeloperoksidaz düzeyleri, SF grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi. DSF ve DKF grupları arasında bir değişiklik saptanmadı.

Diyabet böbreklerin histolojik olarak değişimine sebep olan bir hastalıktır. Diyabetik böbrekte bazal membran kalınlaşması, mezengiyal matriks artışı, tübülointerstisyel hasar gibi yapısal değişiklikler görülür. Diyabetin böbreklere tübüler hasar vermesi sonucunda böbrek fonksiyon bozuklukları görülür. Tübüllerde diyabete bağlı gelişen patolojik değişiklikler tübüler atrofi, tübüler dilatasyon, epitel dökülme, interstisyel fibrozis ve nekroz gibi yapısal değişikliklerdir (Gilbert ve Cooper, 1999). Bizim yaptığımız çalışmada SF ve KF gruplarının böbreklerinde herhangi bir yapısal değişiklik görülmedi. DSF grubunun böbrek dokusu glomerül aralığında genişleme, böbrek tübüllerinde belirgin dilatasyon ve lümende kast oluşumları belirgin şekilde görüldü. DKF grubu böbrek dokusu glomerül aralığında yer yer genişleme devam ederken tübüler yapılarda kast oluşumunda gerileme ve epitel görünümünde düzelme gözlemlendi. DSF ve DKF gruplarının böbrek doku histolojisi sonuçları ile böbrek dokusunda gelişen atrofi sonuçları birbiri ile uyumludur.

Çalışmamızda diyabetik gruplarda böbrek oksidan-antioksidan dengesinin bozulduğunu gördük. DKF grubunun antioksidan parametre sonuçlarını DSF grubuyla kıyaslayarak kefirin oksidan hasarı azaltan bir etkisinin olduğunu tespit ettik.

Yaptığımız çalışmadaki sonuçlar diğer bilim insanlarının yaptığı çalışmalardaki testlerle birçok yerde benzer sonuçlar verdi. Bazı test sonuçlarımızın, onların çalışmalarının sonuçlarından anlamlı olduğunu analiz ettik. Bazı test sonuçlarının farklı çıkmasındaki temel sebebin sıçanlara verilen kefir miktarından kaynaklandığını düşündük. Yaptığımız çalışmada sıçanlara 10 mL/kg/gün oral gavaj yoluyla kefir tedavisi yaparken diğer çalışmacılar 1.8 mL/gün olarak daha düşük dozlarda tedavi yaptıklarını makalelerinde anlatmışlardır (Punaro ve ark., 2014).

Chen ve arkadaşları yaptığı çalışma sonucunda probiyotikler ne kadar çok tüketilirse etkisi o kadar fazla olur hipotezi bizim yaptığımız çalışmayla daha da güçlenmiştir. Bu hipotez bizim çalışmamızla doğruluğunu kanıtlama yolunda bir adım daha ilerlemiştir (Chen ve ark., 2014).

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda sıçanlarda deneysel diyabet oluşturuldu. Deney sonucunda biyokimyasal ve antioksidan parametrelerin analizlerinde ve histolojik değerlendirmede anlamlı sonuçlar bulundu. Diyabetin böbreklere hasar verdiği hem biyokimyasal hem de histolojik olarak tespit edildi. Bir probiyotik olan kefirin, diyabetin böbrekte oluşturduğu hasarı sınırladığı görüldü.

Çalışmamızda kefirin böbrek fonksiyonlarına olan bu olumlu etkilerin bir probiyotik olmasından ötürü bağırsak florası üzerinden otoimmüniteyi regüle etmesine bağlamaktayız. Son yıllardaki çalışmaların sonuçlarına göre bağırsak mukozası patojen istilası için çok büyük ve uygun bir alandır. Bağırsak duvarı mukus katmanından oluşmaktadır. IgA salgılayan hücreler, antimikrobiyal peptidler ve epitel doku sıkı bağlantılarla kompleks bir yapı oluşturur ve bir bariyer meydana gelir (Ohland ve Macnaughton, 2010). Tip 1 diyabetin patogeneğinde bağırsak bakterilerinin etkisinin olduğu gösterilmiştir. İntestinal mikrobiyal floranın, otoimmüniteden dolayı oluşan bağışıklık tepkisini düzenleyebilme yeteneğiyle bu etkiyi oluşturduğu anlaşılmıştır (Atkinson ve Chervonsky, 2012).

Kefirin böbrek fonksiyonlarına etkilerini araştırdığımız çalışmamızdan yol çıkarak bu etkilerin oluşumunda rol aldığı düşünülen immün ajanlara ve bağırsak histolojisine etkilerinin gelecek için ileri araştırma konuları olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

- Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014 Apr; 1311:174-90.
- Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer HU (Ed.). *Methods of Enzymatic Analysis*. Academic Press; New York, USA. 1974; 673-677.
- Akerboom TP, Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol*. 1981; 77:373-82.
- Akman N. Streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda diyetdeki borun hipoglisemik etkisi. 2012, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 73 sayfa, Van, (Prof. Dr. Hülya Özdemir; Yrd. Doç. Dr. Gökhan Oto).
- Alarcon-Aguilar FJ, Jimenez-Estrada M, Reyes-Chilpa R, Gonzalez-Paredes B, Contreras CC, Roman-Ramos R. Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, an one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. *J Ethnopharmacol*. 2000 Mar; 69(3):207-215.
- Alrefai H, Allababidi H, Levy S, Levy J. The endocrine system in diabetes mellitus. *Endocrine*. 2002 Jul; 18(2):105-119.
- Al-Salami H, Butt G, Fawcett JP, Tucker IG, Golocorbin-Kon S, Mikov M. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2008 Jun; 33(2):101-106.
- Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2006; 31(2):51-56.
- Altuntaş Y. Yaşlılık ve Diabetes Mellitus. Yenigün M (Ed). 2.baskı. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi. 2001.
- ADA. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014 Jan; 37(Suppl 1):14-80.



- Atış E. Farklı dozlarda uygulanan streptozotosinin sıçan pankreası langerhans adacık volumüne etkilerinin stereolojik metotlarla araştırılması. 2010, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 68 sayfa, Van, (Prof. Dr. Murat Çetin Rağbetli).
- Atkins RC, Zimmet P. Diyabetik böbrek hastalığı: Şimdi harekete geçin yoksa sonra cezasını ödeyin. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2010; 19(1):7-10.
- Atkinson MA, Chervonsky A. Does the gut microbiota have a role in type 1 diabetes? Early evidence from humans and animal models of the disease. *Diabetologia*. 2012 Nov; 55(11):2868-2877.
- Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2013 Oct; 98(4):1066-1083.
- Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. 1922. *Indian J Med Res*. 2007 Mar; 125(3):251-266.
- Barret KE, Barran SM, Boitano S, Brooks HL, 2011, *Ganong's Review of Medical Physiology*. *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*, 23. Baskı, Gökbel H, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2011:63-679.
- Barry EF, Johns EJ. Intra-renal bradykinin elicits reno-renal reflex sympatho-excitation and renal nerve dependent fluid retention. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014 Nov; 12420.
- Bell RH Jr, Hye RJ. *Animal Models of Diabetes Mellitus: Physiology and Pathology*. *Journal of surgical research*. 1983 Nov; 35(5):433-460.
- Benwahhoud M, Jouad H, Eddouks M, Lyoussi B. Hypoglycemic effect of Suaeda fruticosa in streptozotocin induced diabetic rats. *J Rethnopharmacol*. 2001 Jun; 76(1):35-38.
- Bliss M. *The Discovery of Insulin*. University of Chicago Press. 1982.
- Bloomgarden ZT. Insulin resistance: Current concepts. *Clin Ther*. 1998; 20:216-231.
- Bockman DE. *The Pancreas: Biology, pathobiology and disease*. New York: Raven Press. 1993; 1-8.
- Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol*. 2011 Dec; 48(4):257-273.

- Büyükdevrim SA, Büyükbeşe MA, Davutoğlu M. Diyabetik Nefropati. Turgut Yayıncılık, 2005.
- Campagna A. Type 2 diabetes among North American Children and adolescents: An epidemiologic review and a public health perspective. *Journal of Pediatr.* 2000; 136:664-672.
- Candan İ, Erdoğan G. Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları. Antıp AŞ Yayınları, Ankara, 2003: s.177-189.
- Cha JJ, Hyun YY, Lee MH, Kim JE, Nam DH, Song HK, Kang YS, Lee JE, Kim HW, Han JY, Cha DR. Renal protective effects of toll like receptor 4 signaling blockdade in type 2 diabetic mice. *Endocrinology Journal.* 2013 Jun; 156(6):2144-2155.
- Chen M, Sun Q, Giovannucci E, Mozaffarian D, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med.* 2014 Now; 12:215.
- Collins RN. The growing economic burden of diabetic kidney disease. *Current Diabetes Reports.* 2009; 9(6):460-465.
- Çakır İ, Çakmakçı ML. Probiyotikler: Tanımı, etki mekanizması, seçim ve güvenilirlik kriterleri. *Gıda.* 2004; 29(6):427-434.
- Çimen A. Anatomi. Bursa: Uludag Üniversitesi Basımevi, 1992.
- Dağdeviren M, Karabay Yavaşoğlu NÜ. Streptozotocin'in sıçan beyin ve siyatik sinirindeki oksidatif stres hasarı. 2012; 69-70.
- Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, Bruseghin M, Cernigoi AM, Saller A, Plebani M, Fioretto P. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(Suppl 1):78-82.
- Defronzo RA, Ferrannini E (Eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus.* 3rd ed. England: John Wiley and Sons; 2005.
- Dodson EJ, Dodson GG, Hodgkin DC, Reynolds CD. Structural relationships in the two-zinc insulin hexamer. *Canadian Journal of Biochemistry.* 1979 Jun; 57(6):469-479.

- Dominguez Gonzalez KN, Cruz Guerrero AE, Marquez HG, Gomez Ruiz LC, Garcia-Garibay M, Rodriguez Serrano GM. The antihypertensive effect of fermented milks. *Rev Argent Microbiol.* 2014 Jan-Mar; 46(1):58-65.
- Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Quart J Med.* 1990; 7:1219-1228.
- Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods in Enzymology.* 1990; 186:421-431.
- Duzguner V, Kaya S. Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan-induced diabetic rabbits. *Free Radic Biol Med.* 2007 May; 42(10):1481-1486.
- Edremitlioglu M, Andiç MF, Sayın DB, Korkut O, Kısa Ü. Güçlü bir antioksidan bioflavonoid olan quercetin uzun süreli deneysel diabetes mellitustaki böbrek fonksiyon bozukluğunu azaltır. *Marmara Medical Journal.* 2011; 24(2):88-99.
- Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children-an emerging problem. *Diabet Med.* 2000 Dec; 17(12):867-871.
- Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *N England Journal.* 1986 May; 314(21):1360-1368.
- Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30(1):49-50.
- Erek E. Erek Nefroloji. 6. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 2010:s.31-165.
- Ertük B. Akciğer Kanserli Hastalarda Malondialdehit (MDA) ve Total Antioksidan Kapasite (TAOK) Düzeyi Ölçümü ile Oksidan-Antioksidan Dengenin Araştırılması. 2006, Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp-Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bakanlığı, Uzmanlık Tezi, 74 sayfa, İstanbul, (Uz. Dr. Armağan Hazar).
- Facchinetti F, Dante G, Petrella E, Neri I. Dietary interventions, lifestyle changes, and dietary supplements in preventing gestational diabetes mellitus: a literature review. *Obstet Gynecol Surv.* 2014 Nov; 69(11):669-680.
- Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1983 May; 117(5):551-558.

- Farnworth ER. Handbook of fermented functional foods. 2nd ed. CRC Pres. 2008:p.89-118.
- Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. McGraw Hill. 2008:p.463.
- Fava S, Hadjadj S, Walker J. Diabetic Renal Disease. Int J Endocrinol. 2014.
- Fentoğlu Ö, Koçak H, Sütçü R, Kırzioğlu FY. Periodontal hastalıklı ve hiperlipidemili bireylerde salya malondialdehit, süperoksit dismutaz glutatyon peroksidaz seviyelerinin değerlendirilmesi. S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2010; 1(2): 69-81.
- Fishbein H, Palumbo PJ. Acute metabolic complications in diabetes. In: National Diabetes Data Group (Eds). Diabetes in America, 2nd ed. Washington, DC: U.S. Department of health and human services, national institutes of health, national institute of diabetes and digestive and kidney diseases. NIH Publication. 1995; 1468(95):283-291.
- Flores Le-Roux JA, Benaiges Boix D, Pedro-Botet J. Gestational diabetes mellitus: importance of blood glucose monitoring. Clin Investig Arterioscler. 2013 Sep-Oct; 25(4): 175-181.
- Galler A, Müller G, Schinzel R, Kratzsch J, Kiess W, Münch G. Impact of metabolic control and serum lipids on the concentration of advanced glycation end products in the serum of children and adolescents with type 1 diabetes, as determined by fluorescence spectroscopy and nepsilon-(carboxymethyl)lysine ELISA. Diabetes Care. 2003:p.2609-2615.
- Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1997 Jul; 20(7):1183-1197.
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010 Oct; 107(9):1058-1070.
- Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury. Kidney Int. 1999 Nov; 56(5):1627-1637.
- Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. Postgrad Med J. 2004 Sep; 80(947):516-526.
- Gökpinar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal antioksidanlar. E.Ü. Su Ürünleri Dergisi. 2006; 23(1):85-89.

- Granier A, Goulet O, Hoarau C. Fermentation products: immunological effects on human and animal models. *Pediatr Res*. 2013 Aug; 74(2):238-244.
- Gray A. *Gray's Anatomy*. New York: Vintage Books. 1994.
- Guest PC, Bailyes EM, Rutherford NG, Hutton JC. Insulin secretory granule biogenesis: Coordinate regulation of the biosynthesis of the majority of constituent proteins. *Biochemical J*. 1991 Feb; 274(1):73-78.
- Gutierrez VO, Pinheiro CM, Assis RP, Vendramini RC, Pepato MT, Brunetti IL. Curcumin-supplemented yoghurt improves physiological and biochemical markers of experimental diabetes. *British Journal of Nutrition*. 2012 Aug; 108(3):440-448.
- Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*. 1995 Dec; 41(12):1819-1828.
- Guzel-Seydim Z, Seydim AC, Greene AK. Organic acids and volatile flavor components evolved during refrigerated storage of kefir. *J Dairy Sci*. 2000 Feb; 83(2):275-277.
- Guzel-Seydim Z, Seydim AC, Greene AK. Turkish kefir and kefir grains: microbial enumeration and electron microscopic observation. *J Int Dairy Tech*. 2005; 58(1):25-29.
- Gülman B. *Diyabetik Ayak*. 2. baskı. Otak Form Ofset. 2000.
- Gümüştaş MK, Atukeren P. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi*. 2008; (62):329-340.
- Gürlek A. *Diabetes Mellitus: Tipleri, sınıflandırması ve tanısı*. *Temel İç Hastalıkları* (Ed: G. İliçin, S. Ünal, K. Biberoglu, S Akalın, G. Süleymanlar), Güneş Kitabevi, Ankara, 1997.
- Ha H, Lee HB. Oxidative stress in diabetic nephropathy: basic and clinical information. *Curr Diab Rep*. 2001 Dec; 1(3):282-287.
- Hall JE, 2010, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology Medicine*. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji, 12. Baskı, Yeğen BÇ, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2014.
- Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*. 1993 May; 57(Suppl 5):715-725.

- Hertzler SR, Clancy SM. Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion. *J Am Diet Assoc.* 2003 May; 103(5):582-587.
- Hsueh WA, Moore L, Bryer-Ash M, 2004, *Contemporary Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes. Tip 2 Diyabet Güncel Tanı ve Tedavi, 2. Baskı*, Karpuz H, Karpuz V (Eds), Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004; 264-285.
- Hui YH, Meunier-Goddik L, Hansen AS, Josephsen J, Nip W-K, Stanfield PS, Toldra F. *Handbook of Food and Beverage Fermentation Technology.* Marcel Dekker. 2004.
- Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, Reimann F, Ashcroft FM, Laakso M. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet.* 2003 Jan; 361(9354):301-307.
- İmamoğlu Ş (Ed). *Diabetes Mellitus 2009. 2. baskı.* Deomed Yayıncılık. 2009.
- İrer SV, Alper G. Experimental Models of Diabetes Mellitus. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi.* 2004; 2(3):127-136.
- Kabak B, Dobson AD. An introduction to the traditional fermented foods and beverages of Turkey. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2011 Mar; 51(3):248-260.
- Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, *Joslin's Diabetes Mellitus.* Yumuk V (Ed.), İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2008.
- Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunol Cell Biol.* 2000 Feb; 78(1):80-88.
- Kameswara Rao B, Giri R, Kesavulu MM, Apparao C. Effect of oral administration of bark extracts of *Pterocarpus santalinus* L. on blood glucose level in experimental animals. *J Ethnopharmacol.* 2001 Jan; 74(1):69-74.
- Kanbak G, Uzuner K, Kuşat OK, Oğlakçı A, Kartkaya K, Şentürk H. Effect of kefir and low-dose aspirin on arterial blood pressure measurements and renal apoptosis in unhypertensive rats with 4 weeks salt diet. *Clin Exp Hypertens.* 2014; 36(1):1-8.
- Kaur S, Pandhi P, Dutta P. Painful diabetic neuropathy: an update. *Ann Neurosci.* 2011 Oct; 18(4):168-175.

- Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Demir R (Ed), Palme Yayıncılık, Ankara, 2006.
- Kim BM, Han YM, Shin YJ, Min BH, Park IS. Clusterin expression during regeneration of pancreatic islet cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia*. 2001 Dec; 44(12):2192-2202.
- King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J. Periodontol*. 2008 Aug; 79(Suppl 8):1527–1534.
- Kleczkowski M, Klucinski W, Sikora J, Zdanowicz M, Dziekan P. Role of antioxidants in protection against oxidative stress in cattle non-enzymatic mechanisms (Part 2). *Pol J Vet Sci*. 2003; 6(4):301-308.
- Koç M, Kumral ZN, Özkan N, Memi G, Kaçar Ö, Bilsel S, Çetinel Ş, Yeğen BÇ. Obestatin improves ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats via its antioxidant and anti-apoptotic effects: role of the nitric oxide. *Peptides*. 2014 Oct; 60:23-31.
- Kowluru RA, Abbas SN, Odenbach S. Reversal of hyperglycemia and diabetic nephropathy. Effect of reinstatement of good metabolic control on oxidative stress in the kidney of diabetic rats. *J Diabetes Complications*. 2004; 18:282-288.
- Kök D. Deneysel diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusu oksidan ve antioksidan durumu üzerine likopenin etkisi. 2011, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 73 sayfa, Van, (Prof. Dr. Berrak Yeter Değer).
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, 2003, Robbins Basic Pathology. Temel Patoloji, 7. Baskı, Çevikbaş U (Ed), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2003:635-655.
- Kumral ZN, Memi G, Ercan F, Yeğen BC. Estrogen alleviates acetic acid-induced gastric or colonic damage via both ER $\alpha$ - and ER $\beta$ -mediated and direct antioxidant mechanisms in rats. *Inflammation*. 2014 Jun; 37(3):694-705.
- Laiken ND, Fanestil DD. Body fluids and renal function. In: West JB, editor. *Best and Taylor's physiological basis of medical practise*. Baltimore: Williams and Wilkins. 1990:p.406-515.
- Lebovitz HE, Pasmantier R. Combination insulin-sulfonylurea therapy. *Diabetes Care*. 1990 Jun; 13(6):667-675.

- Lee HB, Seo JY, Yu MR, Uh ST, Ha H. Radical approach to diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2007 Aug; 106:67-70.
- Lee YK, Nomoto K, Salminen S, Gorbach SL. *Handbook of Probiotics.* A Wiley-Interscience Publication, Canada, 1999: p.211.
- Liu JR, Wang SY, Lin YY, Lin CW. Antitumor activity of milk kefir and soy milk kefir in tumor-bearing mice. *Nutr Cancer.* 2002; 44:183-187.
- Mainville I, Robert N, Lee B, Farnworth ER. Polyphasic characterization of the lactic acid bacteria in kefir. *Syst Appl Microbiol.* 2006; 29:59-68.
- Mann GV. Studies of a surfactant and cholesteremia in the Maasa. *Am J Clin Nutr.* 1974 May; 27(5):464-469.
- Marteau P. Living drugs for gastrointestinal diseases: the case for probiotics. *Dig Dis.* 2006; 24:137-147.
- Martin-Diana AB, Janer C, Pelaez C, Requena T. Development of a fermented goat's milk containing probiotic bacteria. *International Dairy Journal.* 2013; 13(10):827-833.
- Martin-Timon I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Canizo-Gomez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength. *World J Diabetes.* 2014 Aug; 5(4):444-470.
- Masharani U, German MS. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D (Eds.). 9th ed, New York: McGraw-Hill, 2009: p.573-655.
- Memi G. Orta derecede egzersizin kronik stres yanıtına etkisine bu etkide over hormonlarının rolü. 2010, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 83 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. Berrak Çağlayan Yeğen).
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care.* 2000 Sep; 23(9):1278-1283.
- Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 May; 190(5):1184-1190.
- Murarka S, Movahed MR. Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2010; 16(12):971-979.



- Mylorie AA, Collins H, Umbles C, Kyle J. Erythrocyte SOD activity & other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1986; 82:512-520.
- Nair S, Singh SV, Krishan A. Flow cytometric monitoring of glutathione content and anthracycline retention in tumor cells. *Cytometry.* 1991; 12:336-342.
- Nguyen D, Ping F, Mu W, Hill P, Atkins RC, Chadban SJ. Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy. *Nephrology.* 2006 Jun; 11(3):226-231.
- Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010 Jun; 298(6):807-819.
- Osicka TM, Yu Y, Panagiotopoulos S, Clavant SP, Kiriazis Z, Pike RN, Pratt LM, Russo LM, Kemp BE, Comper WD, Jerums G. Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in STZ-diabetic rats is associated with the normalisation of glomerular protein kinase C. *Diabetes.* 2000 Jan; 49(1):87-93.
- Öntürk H, Özbek H. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şekeri seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Dergisi.* 2007; 17:231-236.
- Özata M, Yöner A (Editörler). *Endokrinoloji-Metabolizma ve Diabet, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: p.522-526.*
- Özdemir ZN. Anjiyotensin II-bağımlı renovasküler hipertansiyon modelinde egzersizin iyileştirici etkisinin araştırılması. 2010, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi, 69 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. Berrak Çağlayan Yeğen).
- Palm F, Hansell P, Ronquist G, Waldenström A, Liss P, Carlsson PO. Polyol-pathway-dependent disturbances in renal medullary metabolism in experimental insulin-deficient diabetes mellitus in rats. *Diabetologia.* 2004 Jul; 47(7):1223-1231.
- Parving HH, Tarnow L, Rossing P. Genetics of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1996 Dec; 7(12): 2509-2517.
- Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 2003 Oct; 66(8):1499-1503.
- Porter R. *The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity.* W.W. Norton Company, New York, 1997.

- Preston RR, Wilson TE (Eds.), 2014, Physiology. Fizyoloji, Işoğlu-Alkaç Ü (Ed.), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2014.
- Punaro GR, Maciel FR, Rodrigues AM, Rogero MM, Bogsan CS, Oliveira MN, Ihara SS, Araujo SR, Sanches TR, Andrade LC, Higa EM. Kefir administration reduced progression of renal injury in STZ-diabetic rats by lowering oxidative stress. Nitric Oxide. 2014 Feb; 37:53-60.
- Rewers M, Norris JM, Eisenbarth GS, Erlich HA, Beaty B, Klingensmith G, Hoffman M, Yu L, Bugawan TL, Blair A, Hamman RF, Groshek M, McDuffie RS Jr. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). J Autoimmun. 1996 Jun; 9(3):405-410.
- Rivero A, Mora C, Muros M, Garcia J, Herrera H, Navarro-Gonzalez JF. Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy. Clin Sci. 2009; 116(6):479-492.
- Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care. 1999 Feb; 22(2):345-354.
- Saito K, Iwama N, Takahashi T. Morphometrical analysis on topographical difference in size distribution, number and volume of islets in the human pancreas. Tohoku J Exp Med. 1978; 124: 177-186.
- Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Epidemiological Issues in Diabetic Retinopathy. Middle East African J Ophthalmol. 2013; 20(4):293-300.
- Seydim, ZB. Studies on fermentative, microbiological and biochemical properties of kefir and kefir grains. 2001, Clemson University, Ph.D. Dissertation, Clemson SC.
- Simmons RA. Developmental origins of diabetes: the role of oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2006 Mar; 40(6):917-922.
- Sindhu RK, Koo JR, Roberts CK, Vaziri ND. Dysregulation of hepatic superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in diabetes: Response to insulin and antioxidant therapies. Clin Exp Hypertens. 2004 Jan; 26(1):43-53.
- Sivritas SH, Ploth DW, Fitzgibbon WR. Blockade of renal medullary bradykinin B2 receptors increases tubular sodium reabsorption in rats fed a normal-salt diet. Am J Physiol Renal Physiol. 2008 Sep; 295(3): 811–817.

- Skyler JS. Diyabet Atlası. Tenedoks Yayıncılık, 2007:s.1-60.
- Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L, Aten B. Insulin Biosynthesis: Evidence for a precursor. *Science*. 1967 Aug; 157(3789):697-700.
- Suharyo Hadisaputro RD. The Effects of Oral Plain Kefir Supplementation on Proinflammatory Cytokine Properties of the Hyperglycemia Wistar Rats Induced by Streptozotocin. *Acta Medica Indonesiana - The Indonesian Journal of Internal Medicine*. 2012; 44:100-104.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*. 1988 Mar; 34(3):497-500.
- Sun YM, Su Y, Li J, Wang LF. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013 Apr; 433(4):359-361.
- Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001; 50(6):536-546.
- Şatır G, Okutan A, Kök-Taş T, Güzel-Seydim Z. Keçi Sütünden üretilen Kefirin Duyusal Özelliklerinin Belirlenmesi. *Gıda Teknolojisi*. 2013; 17(7):78-80.
- Şatır G. Kefir fermantasyonunun keçi sütünün bazı fonksiyonel özelliklerine etkisinin belirlenmesi. 2011, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 198 sayfa, Isparta, (Prof. Dr. Zeynep Banu Seydim).
- Tamer L, İsbir T, Doran F. Deneysel diyabetik sıçan modelinde kalsiyum adenosin 5'-trifosfataz enzimi, serum malondialdehid ve alfa tokoferol düzeylerinin araştırılması. *Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 1997; 22:145-151.
- Tavafi M. Diabetic nephropathy and antioxidants. *J Nephrology*. 2013; 2(1):20-27.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999 Jun; 281(21):2005-2012.

- Türk N. Ekzojen ghrelin verilen yeni doğan STZ-diyabetik sıçan pankreasında obestatin ve insülin peptidlerinin incelenmesi. 2009, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 83 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. Sema Bolkent).
- Ullrich A, Bell JR, Chen EY, Herrera R, Petruzzelli LM, Dull TJ, Gray A, Coussens L, Liao YC, Tsubokawa M. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature*. 1985 Feb-Mar; 313(6005):756-761.
- Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Grönhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991–2000). *Kidney Int*. 2005 Apr; 67(4):1489-1499.
- Vinderola CG, Duarte J, Thangavel D, Perdigon G, Farnworth E, Matar C. Immunomodulating capacity of kefir. *Journal of Dairy Research*. 2005 May; 72(2): 195-202.
- Vinderola CG, Perdigon G, Duarte J, Farnworth E, Matar C. Effects of the oral administration of the exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefirifaciens* on the gut mucosal immunity. *Cytokines*. 2006; 36(5-6):254-260.
- Wallace TM, Matthews DR. The drug treatment of type 2 diabetes. In: *Textbook of Diabetes*. Pickup JC, Williams G (Eds.). 2nd ed, Oxford: Blackwell, 2002: p.1-45.
- Widmaier EP, Raff H, Strang KT, 2010, *Vander's Human Physiology*. Vander İnsan Fiziyojisi. Demirgören S (Ed.). 10. Baskı. İzmir Güven Kitabevi. 2010.
- Williams G, Pickup CJ, *Handbook of Diabetes*. Diyabet el kitabı, 3. Baskı, Toktaş T, Altınöz ME, Sigma Publishing, İstanbul, 2004:24-25.
- Windle RJ, Kershaw YM, Shanks N, Wood SA, Lightman SL, Ingram CD. Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo-pituitary-adrenal activity. *J Neurosci*. 2004 Mar; 24(12): 2974-2982.
- Wintersteiner O, Vigneaud VD, Jensen H. Studies on crystalline insulin. V. The distribution of nitrogen in crystalline insulin. *J Pharmacol Exp Ther*. 1928; 32:397-411.
- Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J of Clin Invest*. 2004 Dec; 34(12):785-796.

- Wu J, Mei C, Vlassara H, Striker GE, Zheng F. Oxidative stress-induced JNK activation contributes to proinflammatory phenotype of aging diabetic mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297:1622-1631.
- Yadav H, Jain S, Sinha PR. Oral administration of dahi containing probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* delayed the progression of streptozotocin-induced diabetes in rats. *Journal of Dairy Research*. 2008 May; 75(2):189-195.
- Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Basic nutritional investigation*. 2007 Jan; 23(1):62-68.
- Yağcı R. Prebiyotikler ve Probiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2002; 45.
- Yamamoto M, Kataoka L. Large particles associated with gap junctions of pancreatic exocrine cells during embryonic and neonatal development. *Anat Embryol (Berl)*. 1985; 171(3):305-310.
- Yang J, Zhang D, Li J, Zhang X, Fan F, Guan Y. Role of PPARgamma in renoprotection in Type 2 diabetes: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci*. 2009 Jan; 116(1):17-26.

## 8. EKLER

### EK.1

### SİRALLİ TEZ KONTROL FORMU

	Evet	Hayır
1) Amblem renkli ve 2x2 cm boyutunda olmalıdır.		
2) Kapakta sadece başlık bold ve 14 punto, diğer yazılar normal renkte ve 12 punto yazılmalıdır.		
3) Tez savunma sınavında kabul edilmiş tezler için, tezin sırtı tez yazım kılavuzuna uygun olarak düzenlenmiş olmalıdır.		
4) Kabul edilmiş tez konusu ile tezin baş sayfasındaki tez konusu aynı olmalıdır.		
5) Beyan eksiksiz ve imzalı olarak Tez Yazım Kılavuzundaki gibi konmalıdır.		
6) Özet ve Summary 250'şer kelimeyi aşmamalıdır. (1 sayfa)		
7) Anahtar kelimeler (en fazla) 5 adet olmalıdır.		
8) İngilizce özetin başında konu başlığı yazılmalıdır.		
9) Metin ve kaynakların tümü 1,5 aralıklı olmalıdır.		
10) Tezde yazım karakteri olarak "Times New Roman" kullanılmalıdır.		
11) Web sayfa kaynakları metin içinde de geçmelidir (parantez içinde güncelleme tarihi ile birlikte). Kaynaklar bölümünde de cümlelerin sonunda Erişim adresi ve Erişim tarihi sırasıyla verilmelidir.		
12) Çalışmanın Etik Kurul onayı, varsa kurum onayı tezin en arkasına konmalıdır.		

Tarih: 29 / 12 / 2014	Tarih: 29 / 12 / 2014
Öğrenci Arş. Gör. Mustafa KAHRAMAN	Danışmanın Doç. Dr. Mustafa DENİZ
İmza	İmza

EK.2

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ SİRALLI/CİTLİ TEZ YAZIM**  
**KONTROL LİSTESİ**

KONTROL BAŞLIĞI	ÖĞRENCİ	DANIŞMAN
Tez yazımında kullanılan yazı tipi	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sayfa kenar boşlukları	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kapak sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İç kapak sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Onay sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Beyan sayfası içeriği ve düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İçindekiler sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Teşekkür sayfası	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Türkçe özet	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İngilizce özet	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Simgeler ve kısaltmalar dizini	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Şekiller dizini	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tablolar dizini	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tezin ön sayfalarının sıralaması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Ön sayfaların numaralandırılması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sayfalarının numaralandırılması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Başlıklarının numaralandırılması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Şekil, resim ve tablo numaralandırması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Yöntem ve Gereç	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Bulgular	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tartışma	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sonuç ve Öneriler	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kaynaklar	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Atıflar (alıntı ve göndermeler)	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Ekler (etik kurul onayı, vs)	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tez planı	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Dil (anlatım, yazım –imla)	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kâğıt ve baskı özelliği	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tezin son şeklinin elektronik kopyası	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tarih: 29 / 12 / 2014 Öğrenci Arş. Gör. Mustafa KAHRAMAN İmza	Tarih: 29 / 12 / 2014 Danışmanın Doç. Dr. Mustafa Deniz İmza	



T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.ÇAÜ.0.05.06- 050.04-14  
Konu : Hayvan Deneyleri Etik Kurul Kararı

16/02/2013

## HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ :13.02.2013  
TOPLANTI SAYISI : 2013/ 02  
DOSYA KAYIT NUMARASI : 2013/ 15  
KARAR NUMARASI : 2013/ 02- 06  
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR : Yük. Lis. Öğr. Mustafa KAHRAMAN, Prof. Dr. Şule ÇETİNEL  
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI : Sprague – Dawley sıçan 88 adet

Doç. Dr. Mustafa DENİZ, tarafından Etik Kurulumuza sunulan “Deneysel Diyabet Oluşturulmuş sıçanlarda Kefirin Böbrek fonksiyonlarına etkileri” başlıklı proje Hayvan Deneylerine ilişkin mevzuatın emirleri doğrultusunda incelenerek, ilgili mevzuat hükümleri çerçevesinde Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna; oybirliği ile karar verilmiştir. (Doç. Dr. Mustafa DENİZ proje ekibinde yer aldığından dolayı bu araştırma önerisi için oy kullanmamıştır.)

Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ  
Başkan

Doç. Dr. Akın PALA  
Üye

Doç. Dr. Mustafa SAÇAR  
Üye

Doç. Dr. Mustafa DENİZ  
(Proje Çalışanı)

Doç. Dr. Sebahattin ERGUN  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ahmet UZATICI  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Dilek Ülker ÇAKIR  
Üye  
(izini)

Yrd. Doç. Dr. Neslihan DEMİR  
Üye

Ecz. Zerrin GÜMÜŞ  
Sivil Üye

Şahabettin KALEA  
Sivil Üye



## 9. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	MUSTAFA	<b>Soyadı</b>	KAHRAMAN
<b>Doğum Yeri</b>	ISPARTA	<b>Doğum Tarihi</b>	09.06.1987
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kimlik No</b>	36742514710
<b>E-mail</b>	mkahraman3217@comu.edu.tr	<b>Tel</b>	05533209903

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Yüksek Lisans</b>	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	2014
<b>Lisans</b>	Balıkesir Üniversitesi	2011

### İş Deneyimi

	<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl - Yıl)</b>
<b>1.</b>	Araştırma Görevlisi	Çanakkale 18 Mart Üniversitesi	2013 - Devam Ediyor
<b>2.</b>			-

### Yabancı Dil Sınav Notu<sup>#</sup>

KPDS	ÜDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE
			5,5					

<sup>#</sup> Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır<sup>#</sup> KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

### **Katıldığı Uluslararası ve ulusal konferans ve kongreler:**

- Frontiers in Medical Sciences: Diabetes, Cancer And Their Connection, İSTANBUL, Temmuz 2014
- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Bilim Günleri, İSTANBUL, Mart 2014
- 5. Aile Hekimliği Araştırma Günleri, ÇANAKKALE, Mart 2014
- Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi, KAYSERİ, Eylül 2014
- Workshop on Determining Antioxidants as Reactive Species Scavengers, İSTANBUL, Ekim 2014

### **Sertifikalar**

- Deneysel Hayvanları Kullanım Sertifikası, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi, 2014
- SPSS Eğitimi Kursu, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi - Aile Hekimliği AD, 2014