



**FARELERDE DENEYSEL YOLLA OLUŞTURULAN
NEFRİTİS OLGULARI ÜZERİNE
AFYONKARAHİSAR KAPLICA SULARININ
İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yavuz AĞILÖNÜ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülent ELİTOK**

**Tez No: 2019-056
2019 - AFYONKARAHİSAR**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARELERDE DENEYSEL YOLLA OLUŞTURULAN NEFRİTİS
OLGULARI ÜZERİNE AFYONKARAHİSAR KAPLICA
SULARININ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yavuz AĞILÖNÜ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bülent ELİTOK

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 18.SAĞ.BİL.12 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 2019-056
2019 - AFYONKARAHİSAR**

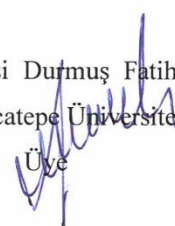
KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
İç Hastalıkları Programı
çerçevesinde yürütölmüş bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/12/2019


Doç. Dr. Bülent ELİTOK
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Kenan SEZER
Mehmet Akif ERSOY Üniversitesi
Raportör


Dr. Öğr. Üyesi Durmuş Fatih BAŞER
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Yavuz AĞİLÖNÜ' nün " **Farelerde Deneysel Yolla Oluşturulan Nefritis Olguları Üzerine Afyonkarahisar Kaplıca Sularının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması** " başlıklı tezi ... /... / 2019 günü saat ...'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esma KOZAN
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL ve ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖNSÖZ.....	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
 1. GİRİŞ	 1
 2. MATERYAL VE METOT	 14
2.1. Hayvan Materyali.....	14
2.2. Deneysel Nefrit ve Grupların Oluşturulması	14
2. 3. Metod	18
2.3.1. Klinik Muayeneler	18
2.3.2. Kan ve Doku Örneklerinin Eldesi	18
2.3.3. Hematolojik Muayeneler.....	19
2.3.4. Kan Biyokimyasal Muayeneleri:.....	19
2.2.5. Kan Gazları Muayeneleri	20
2.3.6. Histopatoloji Muayeneler	20
2.4. İstatistiki Analizler	20
 3. BULGULAR.....	 22
3.1. Klinik Bulgular	22
3.2. Hematolojik Muayene Bulguları.....	24
3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları.....	27
3.4. Kan Gazları Analiz Bulguları.....	29
3.5. Histopatolojik Muayene Sonuçları.....	31

4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	36
ÖZET.....	46
ABSTRACT	48
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ.....	94



ÖNSÖZ

Bu çalışma insanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak görülen nefritis üzerine Afyonkarahisar yöresi kaplıca sularının iyileştirici etkilerinin bilimsel verilerle etkilerini ilk defa ortaya konulduğu bir çalışma niteliğindedir.

Yüce tecrübeleri ile bu tez çalışmasının hazırlanması sırasında bana rehber olan, fikirlerini ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Bülent ELİTOK olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim. Yine çalışma süresince maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Sayın Şuayp DEMİREL'e, desteği ve fedakarlığıyla yanımda olan eşime ve tez çalışmamda bana yardımcı olan Veteriner Hekim Orhan ESER'e teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 18.SAĞBİL.12 proje numarası ile desteklenmiştir.

Yavuz Ağlönü (Yüksek Lisans Öğrencisi)

KISALTMALAR

ALB	: Albumin
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CK	: Kreatinin Kinaz
CREA	: Kreatin
DB	: Direkt Bilirubin
GRAN	: Granülosit
GLDH	: Glutmat Dehidrogenaz
GLU	: Glukoz
HGB	: Hemoglobin
HTC	: Hematokrit
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LENF	: Lenfosit
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MONO	: Monosit
P	: Pulzasyon
R	: Respirasyon
RBC	: Eritrosit
SDH	: Sorbitol Dehidrogenaz
T	: Temperature
TB	: Total Bilirubin
TP	: Total protein
WBC	: Lökosit

TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Hayvanlarda vücut sıcaklığı, nabız ve solunum frekansları ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması	23
Tablo 2. KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları.....	25
Tablo 3. KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları.	28
Tablo 4. Kan Gazları Analiz Bulguları	30



ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1.	10x20 HXE Boyama. Böbrek. Şiddetli glomerulonefritis. (Beyaz ok)	31
Şekil 2.	10x40 HXE Boyama. Böbrek. Şiddetli glomerulonefritis. (Beyaz ok)	32
Şekil 3.	10x40 HXE Boyama. Böbrek. Damar lumeninde yangısal infiltrasyon. (Beyaz ok)	32
Şekil 4.	10x20 HXE Boyama. Böbrek. Yangısal infiltrasyonda azalma. (Beyaz ok)	33
Şekil 5.	10x20 HXE Boyama. Böbrek. Yangısal infiltrasyonda azalma ve iyileşme alanları. (Beyaz ok)	33
Şekil 6.	10x40 HXE Boyama. Böbrek. İyileşmiş alanların belirgin hale gelmesi. (Beyaz ok)	34
Şekil 7.	10x20 HXE Boyama. Böbrek. Tamamen iyileşmiş tubul ve glomerul yapısı. (Tübül: ince ok, Glomerul: Kalın ok) (21. gün kaplıc suyu ile tedavi grubu)	34
Şekil 8.	10x20 HXE Boyama. Böbrek. Glomerulonefritis yapısının devam etmesi. (Beyaz ok) (21. gün musluk suyu ile tedavi grubu)	35

1. GİRİŞ

Böbrek hastalıklarının prevalansı küresel boyutta artmış ve artmaya devam etmektedir. Oysa böbrekler metabolik faaliyetlerde önemli rol oynayan organlardır. Minerallerin ve suyun emilimi, asit-baz dengesi ve tampon sistemlerinin işlevselliği böbrek tarafından düzenlenmekte ve hayati önem arz etmektedir (Foley vd., 1998; Miller, 2014; Tani vd., 2017).

Nefrit Nedir?

Nefrit, böbreklerin fonksiyonel birimleri olan nefronların iltihaplandığı bir durumdur. Aynı zamanda glomerülo nefrit olarak da bilinen bu iltihap, böbrek fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilir (Kahl ve Falk, 2011). Böbrekler normal işlevlerini yerine getirdiğinde, vücudun geri kalanı sürekli olarak “temiz” oksijen bakımından zengin kanla beslenir. Ancak, böbrekler iltihaplandığında, kanı etkili bir şekilde filtreleyemezler. Böbrekler vücudun süzgecidir. Bu bürölce şeklindeki iki organ, özel bir tahliye sistemidir. Hergün neredeyse 150 litre kanı işleyer ve 2 litre kadar işe yaramaz kalıntı ve suları atar. Böbreklerimiz hızlı bir şekilde iltihaplandığında Akut nefritis görülür. Böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olan böbreğin iltihaplanmasıdır. Akut nefritin bir sürü sebebi vardır ve sağaltılmadığında böbrek yetmezliği ortaya çıkar (Alpern ve ark., 2013; Jannette ve Falk., 2014).

NEFRİT TÜRLERİ

Hastalık akut ve kronik seyirli olmakla birlikte, nefrite atfedilen birkaç şekli vardır:

– İnterstisyel nefrit

Böbrek tübüleri arasındaki boşlukların yangılanmasına İntertisyel nefrit (İN) denir. Akut ve kronik seyirl olabilmektedir (Kahl ve Falk, 2011). Şimdilerde akut interstisyel nefritis (AİN) böbrek işlevlerinde gerilemeye, interstisyumdaki iltihaplı infiltrat ve iltihaplı ödem ile karakterize bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. İntrinsik böbrek hastalığının en sık görülen ikinci nedenidir (Rossert ve Fischer, 2010; Praga ve Gonzales, 2010; Baştürk ve ark., 2016). Şimdilerde neredeyse tüm ilaçların akut interstisyel nefritis (AİN)'ye yol açabileceği düşünülmekte olup AİN'li vakaların %60-70'inden ilaçlar sorumludur. Hastalık idiyopatik olabileceği gibi ilaçlar dışında enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus ve sarkoidoz gibi sistemik hastalıklar ayrıca malignite ile de ilişkili olabilmektedir. Antibiyotikler en sık AİN'ye neden olan ilaç grubudur. Ancak 65 yaş üzerindeki hastalarda proton pompa inhibitörleri (PPI), 65 yaş altındaki hastalarda ise NSAİİ en sık ikinci ilaç grubu olduğu anlaşılmıştır (Simpson ve ark., 2006; Muriithi ve ark., 2015; Baştürk ve ark., 2016).

– Pyelonefritler

Pyelonefrit, genellikle bakteriyel enfeksiyonların böbreği iltihaplandırması sonucu şekillenmektedir. Olguların çoğunda, enfeksiyon sidik kesesinde başlar, üreterlere yayılır ve en son böbrekelere ulaşır (Rushton, 1997). Tekrarlayan ateşli idrar yolu enfeksiyonu olup, böbreklerinde yara oluşan bireylerde yüksek nabız, böbrek işlevinde aşırı değişim ve sonra böbrek yetmezliği şekillenmesiyle neticelenen olgudur (Sobel, 1997). Yaş, cinsiyet ve kullanılan tanı yöntemlerine bağlı olarak idrar yolu hastalıklarının sıklığı değişir (Robert, 1991). Amerikan Pediatri Akademisine göre iki yaş altı ateşli çocuklardaki sıklığı % 5'in üzerindedir (Kavaz, 2007). Tüm yaş grupları için kızlarda % 3-5, erkeklerde % 1 oranında oluşmaktadır (Elder, 2004). Üriner sisteme kolonize olabilen her türlü mikroorganizma (mantar, parazit, virus) idrar yolu enfeksiyonuna yol açabilse de en sık karşılaşılan etkenler gram (-) enterik bakterilerdir. Bu grup içerisinde ilk sırayı E.

coli almaktadır (% 75-90) (Chon ve ark., 2001). En sık görülen gram (+) etkenler stafilokoklar ve enterokoklardır (Kavaz, 2007).

– Glomerülonefrit

Günümüzde en sık rastlanan böbrek rahatsızlığı içinde glomerülonefritlerde yer almaktadır. Son zamanlarda böbrek rahatsızlıklarının 2010 yılı kayıtlarında ülkemizde diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyondan sonra üçüncü nedenidir (Yavuz ve ark., 2013). Glomerülonefrit (GN), akut ya da kronik seyirli bir glomerül inflamasyonu diye isimlendirilir. Bu inflamasyondan glomerül temelini oluşturan kapiller endotel, mezengium ve bazal membran bölümlerinin tamamı etkilenebilir (Jannette ve Falk, 2014; Benzer ve Tülpar, 2016). Akut glomerülonefrit (AGN) ani başlayan makroskopik hematüriyle, farklı seviyede proteinüri, azotemi, oligoüri, ödem ve hipertansiyona benzer semptomlar ve bulguların birlikte oluşturduğu klinik tablo ve nefritik rahatsızlığa denir (2-4). Çoğunlukla antijen-antikor reaksiyonu immunolojik dönemi başlatan faktördür. Bu dönemde oluşan doku harabiyeti, damar geçirgenliğindeki yükseliş ve glomerüler inflamasyon nedenleri, kompleman sistemi, sitokinler, koagülasyon, büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediatör sistemlerden bir veya birkaçının aktivasyonudur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), glomerüllerdeki inflamasyon ve ödem nedeniyle dokunun kanlanmasıdaki değişimle ani bir şekilde düşer. Oligoüri, ödem, azotemi ve hipertansiyon, endotel hücrelerindeki hasar suyun ve metabolizma ürünlerinin idrarla atılamayıp bünyede kalması sonucunda oluşurken bunun sonucunda da proteinüri ve hematüri oluşur. Klinik tablo volüm fazlalığının derecesine göre farklılık gösterir. Ciddi akciğer ödemi ve hipertansiyon gibi yaşamı tehdit eden klinik bulgular ağır volüm yüklenmesi durumunda ortaya çıkabilir (Wenderfer ve ark., 2012; Bitzan, 2014; Benzer ve Tülpar, 2016).

NEFRİTİN BELİRTİLERİ ve TANISI

En sık görülen semptomlar pelvis bölgesinde ağrı, ürinaryonda sancılanma veya peniste yanma hissi, daha sık ürinyasyon ihtiyacı, bulanık idrar, idrarda kan veya

irin mevcudiyeti, yüz, bacak ve ayaklarda şişme, kusma, ateş, yüksek tansiyondur (Niaduet, 2008).

Anılan fiziksel bulgulara ilaveten, laboratuvar testlerinde bir enfeksiyonun varlığı, idrar tahlilinde bakteri ve beyaz kan hücrelerinin (WBC) varlığı önemlidir. Kan testlerinde kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin düzeylerinin yüksek olması hastalığın tespitinde kullanılan önemli parametrelerdir. CT taraması veya böbrek ultrasonu gibi bir görüntüleme teknikleri, böbreklerin veya idrar yolunun tıkanmasını veya iltihaplanmasını gösterebilir. Böbrek biyopsisi de, nefriti teşhis etmenin en iyi yollarından biridir.

Kan biyokimyasındaki değişimlerle Böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın metabolik etkileri seyredilir. Hastada AGN olması durumunda olası biyokimyasal farklılıklar: 1) Serum sodyum, kalsiyum düzeylerinde azalma, 2) Metabolik asidoz, 3) Kan serumunda fosfor, potasyum, magnezyum, ürik asit, üre, kreatinin düzeylerinde artış (Bitzan, 2014; Sayeed ve Feri, 2016).

- Dilüsyonel karakterde bir anemi olabilir (Tasic, 2008, Eison ve ark., 2011).
- Sıvı retansiyonunun şiddetiyle orantılı olarak plazma renin aktivitesinin baskılandığı anlaşılır (Rodriguez-Iturbe ve ark., 2016).

Makroskopik hematüri, proteinüri, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliği Hemolitik üremik sendromda çok olur, ancak trombositopeni, kansızlıkda görülür. HÜS'te ishal tablosu görülebilir. Proteinüri ve makroskopik hematüri olur; işitme kaybı , aile öyküsü ve böbrek biyopsisi Alport sendromlu hastaların bazılarında tanının konmasını sağlayacaktır (Niaduet, 2008; Wenderfer ve ark., 2012; Benzer ve Tülpar, 2016).

Balneoterapi

Böbrek hastalıklarında farklı tedavilerinin denenmesinde hayvan modellerinin gerek hayvan ve gerekse insan sağlığı açısından oldukça faydalı bilgiler sağlayabileceği ve yeni tedavi seçenekleri sunmak için elverişli olduğu bildirilmiştir (Rabe ve Scafer, 2016).

Kaplıca sularının balneoterapik yöntemlerle kullanıldığı insanlarda endemik nefropatik olgularda önemli faydalarının olduğu gösterilmiştir (Maharaj ve ark., 2014). Kaplıca suları ile tedavinin çok eski zamanlardan bu yana cilt hastalıkları, romatizmal hastalıklar gibi olguların yanında böbrek hastalıklarında da iyileştirici etkilerinin olduğu ve yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (Elitok, 2011; Ricciardi ve ark., 2016). Nocco (2008), özellikle nefritis gibi kronik olguların tedavilerinde içmece ve banyo terapilerini içeren balneoterapik kürlerin, yeniden sağlığına kavuşma açısından çok önemli pozitif etkiler oluşturduğunu bildirmektedir.

Maalesef yaptığımız literatür taramalarında hayvanlardaki nefritis olgularında balneoterapik yöntemlerin etkilerini araştıran bir literatüre rastlayamadık. Bu çalışma bu yönüyle ilk olmasının yanında, geniş boyutta veriler sağlayacak olması nedeniyle de önemli ve orijinal bir çalışma olacaktır.

Balneoterapi

Kaplıca tedavisi tıbbi çamurları, mineralli suları, doğal suyla banyo yapma, doğal suyu içme metodu, kaplıca sularıyla masaj yapma ve genel vücut sağlığının korunması, tedavi edilmesi ve rehabilitasyonu için kullanan terapi şekline denir. Bu amaçla muslukdan akan suyun içilmesi, banyo yapılması vb durumlara hidroterapi, iklimselle alakalı metodların uygulanmasına klimatoterapi denir (Gutenbrunner ve ark., 2010).

Doğal tedavi materyallerinin gerekli görülen diğer tedavi metodlarıyla ve bölgenin iklimatik şartlarıyla birlikte programlı bir şekilde uygulanan tedavi sistemine Kaplıcalar yönetmeliğince (Resmi Gazete: 24.07.2001-24472) kaplıca tedavisi denir. Kaplıcalar yönetmeliği balneoterapi'yi kaplıca tedavisiyle sıklıkla anlamdaş olarak kullanılan, banyo, içme ve soluma metodlarıyla sıcak mineralli sular, mineralli çamurlar ve kaplıca gazları gibi doğal tedavi unsurlarının programlanarak tedavi etmek için uygulanması diye ifade eder.

Şimdilerde Kaplıca tedavisinin yararlı etkileri pek çok hastalıkta uygulanmaktadır (Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019). Sedef gibi deri hastalıklarında, geçmeyen ankilozan spondilit gibi, romatoid artrit gibi fibromiyalji gibi, bel ağrısı gibi kas iskelet sistemi hastalıklarında depresyon gibi psikolojik hastalıkların iyileştirmede epeyce zaman kullanılmıştır (Turova ve ark., 1999; Nasermoaddeli ve Kagamimori, 2005).

İçerdikleri mineral seviyelerine bakılarak kaplıca suları; düşük mineralli kaplıca suları (0,6-2 g/L), orta mineralli kaplıca suları(> 2-10 g/L) ve yüksek oranda mineral içeren kaplıca suları (>10 g / l) olarak basamaklandırılır.

Kaplıca suyunun sıcaklığı baz alınarak; soğuk kaplıca suları (<20°C), hipotermal kaplıca suları (20-30°C), termal kaplıca suları (30-40°C) veya hipertermal kaplıca suları(>40°C) olarak gruplandırılır (Gvodzjakova ve ark., 2014).

Mineralli suların yararlarını kullanan şifalı ilaç alanına Balneoterapi denir (Oncel, 2011). Bu işlemin oluşması tahminen mineral çözeltilerin deriden emilmesiyle olur. Japonya ve İsrail gibi bazı ülkelerde tıp uzmanlık alanı olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 'spa terapisi' olarak bilinmektedir. Kaplıca suyuyla birsürü fizyoterapi materyali birlikte kullanılarak çok daha kompleks bir sağaltım yolu kullanılmaktadır (Gutenbrunner ve ark., 2010). Kaplıca suyunun sağaltım başarısını ispatlayan bilimsel çalışmalar son zamanlarda artmaktadır (Nasermoaddeli ve Kagamimori, 2005; Olah ve ark., 2010).

Balneoterapide Uygulama Esasları

Kaplıca suları, çamurlar ve gazlar gibi doğal unsurların banyo, içme ve soluma yoluyla tedavi etmek için uygulanmasına Balneoterapi denir. Kaplıca ve spa merkezlerinde küratif, rehabilitatif ve preventifrehabilitatif amaçlarla günümüzde balneoterapi uygulanmaktadır (Karagülle ve Karagülle, 2000).

Bunun için Kaplıca tedavisinde uygulanan suları aşağıdakilere gruplandırmak gerekir:

- a) 1 Litresinde 1 gramdan fazla eriyik mineral bulunduran Kaplıca suları
- b) Doğal sıcaklığı 20°C'den fazla olan Kaplıca suları
- c) 1 litre içerisinde 1 gramdan az fakat doğal sıcaklığı 20°Cden fazla olan akrototermal sular
- d) Hem doğal sıcaklığı 20°C'den fazla hem de 1 litresinde 1 gramdan fazla eriyik mineral bulunduran termomineral sular
- e) Bir takım mineral ve maddeleri en az değerlerin üzerinde bulunduran çok özel termomineral sular
- f) Hem toplam madensel içeriği 1 g/L'nin altında ve hem de doğal sıcaklığı 20°C'den az olan akrotopikal sular

Litesinde 1 gramdan fazla erimiş serbest CO₂ kükürtlü sular 500 mg-1 mg /litresinde üzerinde olan karbondioksitli sular arsenik tuzları 0.7 mg/L üzerinde olan -2 değerli kükürt arsenikli sular 14 gram/Litre'den fazla NaCl iyotlu sular 1 miligram/Litre'den fazla iyot florürlü sular 1 miligram/Litre'den fazla flor demirli sular 666Bq/Litre yada 18 nCi/Litre'nin üzerinde radon ışınlı radyumlu sular 10⁻⁷ mg/Litre'den fazla radyum 20 mg/Litre'den fazla +2 değerli demir radonlu su içerenlerdir.

g- İçerisinde birden çok mineral madde bulunduran karışık termomineral sular (Gutenbrunner ve ark., 2010; Öncel, 2011).

Balneoterapi; çamur sağıltımı, banyo sağıltımı, soluma uygulamaları, içme tedavisi olmak üzere 4 şekilde uygulanmaktadır.

1. Banyolar:

Hipotermal (Soğuk; 34°C'nin altında),

İzotermal (Ilık, indiferent; 34-35°C sıcaklıkta),

Termal (Sıcak; 36- 38°C ve 38-40°C sıcaklıklarda)

Hipertermal (Aşırı sıcak; 40-42°C sıcaklıkta) olarak sınıflandırılır.

Banyo zamanlaması genellikle 20 dakika kadar sürer. Aşırı sıcak banyolarda zaman 10 dk olurken, Ilık banyoda bu zamanlama 25-30 dakikalara çıkabilir. Tam banyo, yarım banyo, oturma banyoları ve kol bacak banyoları şeklinde banyo uygulamaları yapılabilir. Genelde 2-4 hafta süre boyunca ve haftada bir gün ara verilerek hergün veya iki günde bir kez banyolar uygulanır. Çoğunlukla 15-20 banyo alınır. Hasta CO₂'li banyolar dışında banyo sırasında rahat bir şekilde hareket edebilir (Elitok, 2011; Öncel, 2011).

Kaplıca sularının etki mekanizmaları

Kaplıca suyuyla sağıltılan kişilerde T lenfosit salımındaki yükselişi baskılayarak yangıyı durdurduğu, ağrı kestiği, sinirsel ve hormonal salgı artışını tetiklediği bildirilmiştir (Ustyol ve ark., 2017).

Mineralli suların sıcaklık, mekanik ve immunolojik etkileri bulunmaktadır:

Kaplıca Sularının Termal (Sıcaklık) ve Biyokimyasal Etkileri

Kaplıca suları soğuk ya da sıcak uygulandıklarından, soğuk ve sıcaklığın vücut üzerine farklı etkileşimleri olabilir. Bu sistemler aşağıda kısaca açıklanmıştır(Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Soğukla etkinleşen mekanizmalar

- Isı üretiminin yükselmesi
 - * Noradrenalin ve adrenalin salgılanmasında yükselme
 - * İstemli hareketlerin yükselmesi
 - * Açlık (sıcakta; iştahsızlık, soğukta daha çok yeme isteği görülür)
 - * Titreme Noradrenalin ve adrenalin salgılanmasında yükselme

Sıcakla etkinleşen mekanizmalar

- Isı tüketiminin düşürülmesi
 - * Deri damarı daralma/büzüşme (vazokonstriksiyon)
 - * Büzülme kıvrılma
- Isı tüketiminin yükseltilmesi
 - * Solunum sayısı artışı
 - * Terleme
 - * Deri damarlarında genişleme (vazodilatasyon)
- Isı üretiminde artış
 - * Açlık (Anoreksi)
 - * Hareketsizlik ve Çevreye karşı ilgisizlik (Apati) (Elitok, 2011; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Kaplıca sularının sıcak etkisi hipotansiyona, kan akımının artmasına, kan damarlarının genişlemesine yol açar. Kısa uygulamalarda endorfin hormonu salınımıyla ağrı kestiği anlaşılmıştır. İnterlökin-10'u baskılayarak deride oluşan yangıyı tedavi eder. Plazma prolaktin seviyeleri saunadan sonra 14 misli yükselmektedir. Musluk suyu içenlerde ise prolaktinle beraber ACTH hormonunun seviyeleri azalmıştır. Yüksek sıcaklık immun yanıtı baskılar, hücrel ve humoral bağışıklık hücrelerini etkileyerek kronik ve proliferatif yangı oluşumlarını etkilerken, bu etkisini kortizol ve kateşolaminlerin artışı aktivitesiyle yapar. Yüksek sıcaklık granülositlerin hareketini, fagositoz kabiliyetini ve enzim aktivitelerini artırır. Diğer önemli etkisi, hareket yeteneğini yükselterek kollajen bakımından yoğun tendonların, fasiyalarının ve eklem kapsüllerinin dinamiğinde iyileşme sağlar. Yüksek sıcaklık,

siyovial sıvı akışkanlığında azalmaya sebep olur. Hipertermik suların kas spazmlarına iyi geldiğinden pilor spazmlarında işe yaramaktadır (Nasermoadelli ve Kagamimori, 2005; Olah ve ark., 2010; Elitok, 2011).

Kaplıca Sularının Mekanik Etkileri

Balneoterapi kas kontraksiyonlarında, eklemlerin hareketlerinde ve kas iskelet sistemi ağrının tedavisinde son derece başarılıdır. Yüksek basınçlı banyolar canlılığı artırır, idrar yapım hızını ve kabiliyetini artırır, kan damarlarını genişletir, kalbin pompalama gücünü artırır. Kişi havuzda su yüzeyinde kalmaya çalışırken kalp atım sayısının artmasıyla zayıflama olmaktadır (Agishi, 1985; Elitok, 2011).

Kaplıca Sularının İmmunolojik Etkileri

Mineralleli suyla terapi neticesinde vücuda giren minerallerin bağışıklık sistemine önemli etkilerinin olduğu açıklanmıştır. Sülfürlü kaplıca suları kontak dermatitis, sedef hastalığına ve atopik dermatitis gibi hastalıklarda derinin immün sisteminin kuvvetlenmesiyle önemli etki meydana getirdiği ispat edilmiştir. Kaplıca sularının deriyle emilmesiyle T lenfosit sayılarının çoğalması ve böylece derideki değişik sitokinlerin çoğalmasıyla alakalıdır. Sülfürlü suların normal T lenfositleri ve T hücrelerinin büyümesini, dolayısıyla yangı oluşumunu engellemesiyle kutanöz ve solunum atopili hastalarda tedaviyi sağlamaktadır. T memory hücrelerinin oluşumunu engellesi olayı bu suların özellikle IL-2 ve interferonun salgılanmasını baskılamasıyla açıklanmaktadır. Bir takım mineralli sular atopik hastalarda deri bazofillerinin degranülasyonunda azalmaya sebebiyet verdiği gözlenmiştir. Bazı bilim adamları ise kaplıca sularından birkaçının Langerhans hücrelerinin sitokin üretiminde baskılayıcı etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Neticede, kaplıcalar dinlenme tesisleri olduğu için, dinlenmenin immün sistem üzerinde faydalı olduğu bilinmektedir(Elitok,2011; Vaht ve ark., 2008; Zabolotna ve ark., 2018).

Anlatılanlara istinaden, balneoterapi ile deri hastalıkları ve kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları başta olmak üzere pek çok hastalık, başarıyla tedavi edilmektedir (Kasnakova ve ark., 2019; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Böbrek Hastalıklarında Balneoterapi

İlgili bölümlerde açıklandığı üzere balneoterapi, vücut üzerindeki kimyasal, mekanik, termal ve immunolojik etkilere dayanan, araştırılmış ve bilinen iyileştirici özellikleri olan doğal terapötik faktörleri kullanan bir tedavi yöntemidir. Hipokrat (M.Ö. 460-370) çalışmalarında böbrek ve mesane taşlarının semptomlarını tarif etmiş ve onların tedavisi için maden sularının kullanılmasını önermiştir. Böbrek hastalıklarında balneoterapi, idrar litiazis veya enfeksiyonlarının gelişimini tercih eden durumlarda, 1-2 böbrek kolik veya üriner enfeksiyon öyküsü olan kişilerde olduğu gibi, böbrek veya üretral taşı hastalarda da tedavi amaçlı olarak profilaktik amaçlı olarak gösterilebilir. Kronik tüberküloz ile seyretmeyen idrar enfeksiyonları, kronik glomerülonefrit, kronik piyelonefrit, gut, hiperürisemi gibi böbrek hastaları bulunan bireylerde olumlu sonuçların alındığı bilinmektedir. Balneoterapinin amacı, mevcut idrar kumu ve taşları ortadan kaldırmak, litojenik potansiyeli azaltmak, üretral hareketliliğini teşvik etmek, idrarın asit-baz reaksiyonunu değiştirmektir. Böbrek hastalıklarında kullanılan kaplıca tedavisi doğal terapötik unsurları şu şekilde belirlenebilir: hipotonik oligomineral suları (akratopejik, idrar söktürücü), hipotonik kükürt, kalsiyum, magnezyum, klorür oligomineral suları, hipotonik karbonatlı mineral sular, hipotonik alkali mineral sular ve sedatif biyokimyasal sular. Diürez tedavisi 24 saatte 35-40 ml / kg, akşamları biri 5-6 dozda içmeyi gerektirmektedir. Alınan toplam miktar 2000-3000 ml/24 saate ulaşmalıdır. Çok çeşitli kimyasal bileşenlerinden dolayı, maden suları, normalleşme anlamında ozmotik etki, iyon dengesi ve volemik değişikliklere neden olan hücrelerin, hormonların ve enzimlerin biyolojik aktivitesini etkilemektedir. Dahili bir muamele olarak kullanılan mineral suları, tek dozlarda aktiftir, etkileri 20-30 gün verildikten sonra belirginleşir. Dahili bir arıtma olarak kullanıldığında, mineral sular ilk olarak sindirim sistemi işlevlerini etkiler ve emildikten sonra, böbrek yolu, idrar bileşimi, böbrek parankimi üzerine etki ederek su-elektrolit metabolizmasını ve üriner sistemi düzenlemektedirler. Her

hasta için belirtilen mineral kaynakları, spesifik hastalığa, evresine, terapötik veya profilaktik hedefine, ilişkili hastalıklara bağlı olarak uzman tarafından uygulanmalıdır (Dogaru, 2015).

Balneoterapi, senatoryumlarda, ürolitiazis ile ilişkili kronik böbrek hastalığı olan bireylerde rehabilitasyonun temel öğelerinden kabul edilmektedir. Sanatoryum tedavisi, hem böbrek taşı varlığında hem de kendiliğinden çıkarılmasından ya da boşaltılmasından sonra sağlanmaktadır. Balneoterapi sırasında aktif olan termoterapi, böbrek fonksiyonunu iyileştirmeye yardımcı olarak; glomerüler filtrasyon etkinliğini, azotun eliminasyonu ve böbreklerin işlevselliğini artırmaktadır. Ayrıca balneoterapi böbrek kaynaklı onkotik hiper tansiyonun düşürülmesine de yardımcı olmaktadır. Sanatoryum şartlarında detoksifikasyon amacıyla, kolon - kolon hidroterapisini temizlemek için alkali maden suları kullanılmaktadır (Karpheun, 2003; Li, 2005; Rudichenko, 2006).

Rodgers (1997), böbreklerde zamanla oluşan kalsiyum okzalat taşlarının, kalsiyum ve bagnezyum içeren sularla tedavisinden oldukça başarılı sonuçlar aldığını, ayrıca bu suların sadece tedavi amaçlı değil, aynı zamanda proflaktik amaçlı da etkilerinin olduğunu bildirmiştir. Sienere ve ark. (2004), benzer şekilde magnezyum ve bikarbonat içeren suların tüketilmesinin idrar pH'sını, magnezyum ve sitrat ekskresyonu düzenlediği, kalsiyum okzalat taşı oluşumunu önleyerek artan kalsiyum atılımını engellediğini raporlamışlardır.

Kaplıca suları kullanılarak mineralli suların tedavi etmek için kullanılması yüzlerce sene geriye uzanır, yapılan araştırmalara göre ülkemizde ve dünyada böbrek hastalıklarının balneoterapik yöntemlerle tedavisi konusunda, yaptığımız geniş literatür taramalarına rağmen, doğrudan bir çalışmaya maalesef rastlayamadık. Dolaylı yünden araştıran sadece birkaç literatürün olması konunun iredelenmesini oldukça güç hale getirmektedir. Mevcut yaptığımız çalışmanın orijinalliğini ve önemini ortaya koyması açısından bu durum oldukça önemlidir. Bundan dolayı konunun mevcut çalışmamızda değerlendirilmesi, balneoterapinin kıymeti kavranmalıdır. Bu çalışmada, Afyonkarahisar İli sınırlarında bulunan zengin içeriğe

sahip Süreyya I kaplıca kaynağı suyu ile tedavi edilen farelerde, hastalık sağaltımındaki önemini ortaya çıkarmak amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın bunu takip eden çalışmalara referans olacağı kanısındayız.



2. MATERYAL VE METOT

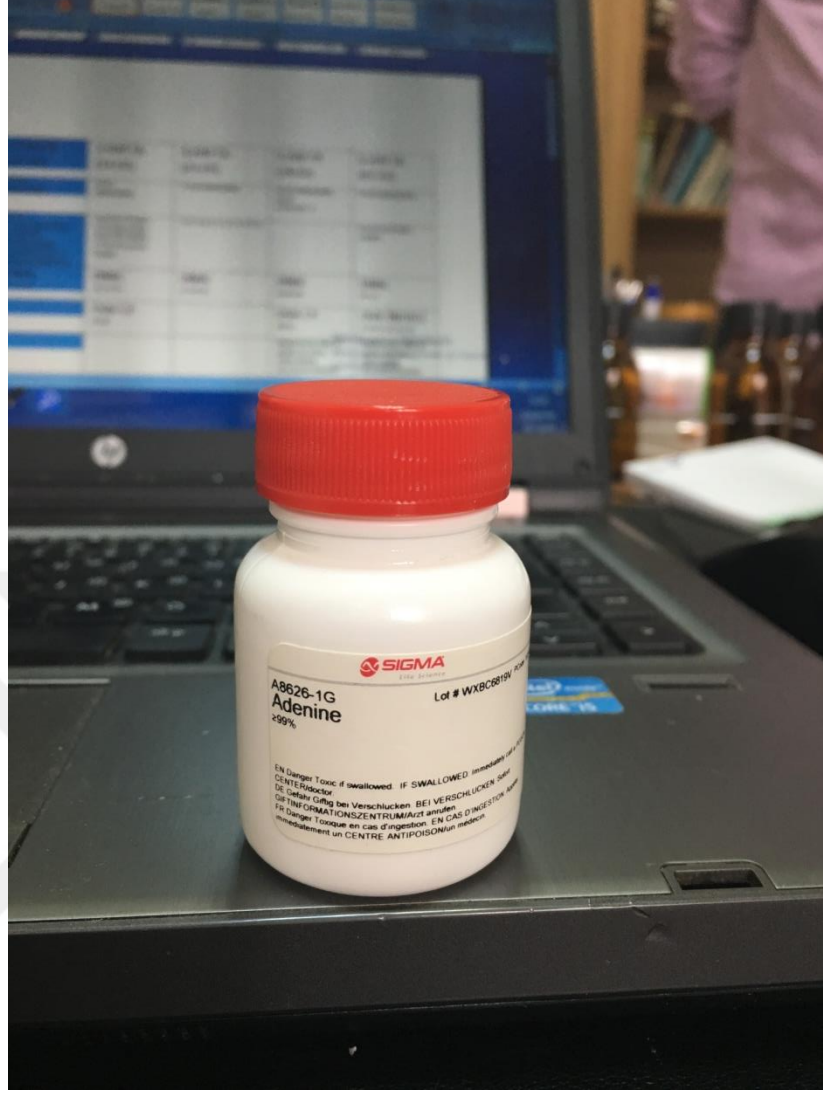
Bu çalışmanın deney kısmı Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (AKUHADYEK) Yönergesi'ne göre yapılmış ve kurulun 59-18 numaralı raporu ile refere edilmiş ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu (AKÜBAPK) tarafından 18.SAĞ.BİL.12 numaralı Yüksek Lisans Tez Projesi olarak desteklenmiştir.

2.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmada yaşları aynı 40 adet Albino ırkı fare kullanılmıştır. Albino ırkı fareler 12 saat gündüz ve 12 saat gece olmak üzere eşit ısı ve nem koşullarında stabil bir ortamda plastik kafeslerde Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde muhafaza edilmişlerdir. Deney boyunca hayvanlar *ad libitum* fare yemi ile beslendiler.

2.2. Deneysel Nefrit ve Grupların Oluşturulması

Hayvanların tümünde nefrit prosedürü uygulanmadan önce 40 fareden 4'ü kan örneklerinin alınması amacıyla ex edilmiştir. Kontrol ve çalışma gurubunu oluşturmak üzere 36 adet fareye 6 hafta süre ile % 0.2 oranında yemlerine adenine katılarak nefritis oluşturulmuştur (Tani ve ark., 2017).



Nefrit prosedürü oluşturulmasıyla eşit canlı ağırlık seviyelerinde olacak halde kalan 36 fareden 4 tanesi kan ve histopatolojik muayeneler için ex edildikten sonra, geriye kalan 32 nefritisli fare eşit ve tesadüfen, 21 gün boyunca sağaltımı için 2 gruba bölünmüştür:

1 Kontrol Grubu (KG): Deneysel olarak nefrit oluşturulan 16 tane fareye KG denilmiş ve grubun suluklarına şebeke musluk suyu konmuş ve hergün tazelenen suya ve *ad libitum*a ulaşmaları sağlanmıştır. Kontrol grubundaki farelerin tamamına 24 saatte bir aynı saatte 35 ± 2 °C'lik şebeke musluk suyuyla 15 dk banyo yaptırılmış, yıkamadan sonra yumuşak havluyla karulanarak, saç kurutma makinesi ile kibar bir şekilde kurutulup kafeslerine konmuşlardır.

2. Çalışma Gurubu (ÇG): Deneysel olarak nefrit oluşturulan 16 tane albino fare çalışma grubu diye bölünmüş ve ÇG suluklarına mineralli su koyulmuş ve *ad libitum* yemle beslenmişlerdir. ÇG sulukları 24 saatte bir çıktığı yerden taze birşekilde getirilen mineralli suyla tazelenmiştir. ÇG farelerinin tamamına 24 saatte bir aynı saatte 35 ± 2 °C olan taze mineralli suda 15 dk banyo yaptırılmış, yıkamadan sonra kuru bir havluyla kurulanarak, saç kurutma makinesiyle kibarca kurulandıktan sonra kafeslerine konmuştur.

Tedavide Kullanılan Kaplıca Suyu-Süreyya I Kaplıca Kaynağı Suyu

Çalışmada Afyonkarahisar İli, İscehisar İlçesi Merkezinde bulunan Süreyya I kaynağından temin edilen kaplıca suyunun Nefritis üzerine sağaltım kabiliyeti araştırılmıştır. AKÜ Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezine ilgili bölümde belirtildiği şekilde kullanılmak üzere her gün 25 dk akıtıldıktan sonra taze bir şekilde temin edilen kaplıca suyu plastik bidonlarla getirilmiştir. Çalışma için Süreyya I kaplıca suyunun kullanılma nedeni:

1. 1 Litresinde 4 gramdan fazla mineral içermesi.
2. Nefritis sağaltımında işe yarayan mineral ve bileşikler bolca içermekt
3. Suyun suni moleküller içermiyor olması.
4. Volkanik bir kaplıca suyu olması
5. İl ve bölgedeki Karbondioksitli tek su olması

Süreyya I Kaplıca Kaynağı Suyu ile İlgili İzmir Valiliği Halk Sağlığı Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı ve İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı'nın yaptıkları Analizlerin Sonuçları aşağıdadır :

1. BARYUM:0.907
2. BORAT: 13.5
3. SERBEST KARBONDİOKSİT: 605
4. SUDAKİ TOPLAM ALFA VE BETA RADYOAKTİVİTE ANALİZİ:
TOPLAM ALFA: 2.17±0.18 Bq/L, TOPLAM BETA: 4.23±0.15 Bq/L
5. SODYUM:835.3
6. POATSYUM : 86.4
7. AMONYUM :2.8
8. MAGNEZYUM:44.5
9. KALSİYUM:158.416
10. MN VE DEMİR: 0.05 VE 0.06
11. FLORÜR: 1.6
12. KLORÜR: 83.8
13. BİKARBONAT:2782
14. Ph:6.88-7.29
15. SÜLFAT: 0.4
16. BORİK ASİT: 28
17. BROMÜR: 0.324
18. İYOT: 0.0603
19.NİTRİT: -
20 NİTRAT:-
21. SÜLFAT:-
22.SÜLFÜR:-0.002
23. FOSFAT:0.240
24. SİLİKAT ASİTİ: 85.774
25. ARSENİK:-
26. BAKIR: -
27. ÇİNKO:-
28. KORM:0.050

TOPLAM MİNERALİZASYON: 4046.8 g/L

Süreyya I Kuyusu Kaplıca Suyunun sodyum bikarbonatlı, karbondioksitli, florürlü ve silisyumlu termomineralli su sınıfında olduğu İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı tarafından verilen raporun Sonuç ve Yorum Bölümünde açıklanmış ve birden fazla hastalığın tedavisinde kullanılabileceği açıklanmıştır.

2. 3. Metod

2.3.1. Klinik Muayeneler

Farelerin canlı ağırlıkları, hareketlilikleri, iştahlı olup olmamaları, mukozalarda sarılık belirtileri bakılmış, farelerin tamamında solunum (R), vücut sıcaklıkları (T), ve kalp frekansları (P) bakılmış ve sonuçların istatistik karşılaştırmaları için kayıtları alınmıştır.

2.3.2. Kan ve Doku Örneklerinin Eldesi

Çalışmada fare kullanılması ve vücut büyüklükleri gerekli parenteral kan alımına elverişli olmadığından, kan örnekleri histopatolojik doku örnekleri alım zamanıyla aynı olacak şekilde, anesteziye alınarak açılan farelerin direk kalplerinden alınmıştır. Belirlenen farelerden örnek alırken her seferinde 4'er hayvan ötenazi yapıldı, kullanılacak örnekler elde edilince ex edildi. kan ve böbrek örnekleri alınarak nefritis oluşturulan farelerin tamamından sağaltımdan sonra 1, 7, 14 ve 21. günlerde ve KG hayvanlarından 4'er fareden ketamin (100mg/kg)/Xylazin (10mg/kg) anesteziyle örnekler alındı (Suckow ve ark., 2001). Histopatolojik muayeneler için KG ve ÇG farelerinden 4'er adet temin edilen doku örnekleri %10'luk formol ve +4°C'de saklanarak Etlik Veteriner Araştırma ve Uygulama Enstitüsü Patoloji Laboratuvarına gönderilmiştir(Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

2.3.3. Hematolojik Muayeneler

Kan örnekleri anestezi eşliğinde açılan hayvanların yukarıda yazanlara istinaden histopatolojik doku örnekleri alım zamanıyla aynı zamana denk getirilerek, doğrudan kalplerinden alınmıştır. Anılan günlerde klinik muayeneleri yapılan hayvanlarda EDTA'lı tüplere kan örnekleri alınıp, aynı gün içerisinde ve hızlı şekilde laboratuvara gönderilmiştir. Kan örnekleri Chemray Markalı kan sayım cihaz ile; total lökosit (WBC), lenfosit (LENF), hemoglobin (HB), mean corpuscular volume (MCV), hematokrit (HCT), mean corpuscular hemoglobin (MHC), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), nötrofil (NOTR), eosinofil (EOS), eritrosit (RBC), monosit (MON) ve bazofil (BAZ) den oluşan parametreler ticari test kitleriyle ölçülmüştür.

2.3.4. Kan Biyokimyasal Muayeneleri:

Yukarıdaki zamanlarda farelerden alınan kan serumları yerinde çıkartılmış, elde edilen serumlar anında ölçüm yapılmayacaksa godelere alınarak +4 santigrat derecede saklanmıştır. Kan biyokimyasal muayeneleri Cobas Integra 400 Plus Roche Marka (Roche Diagnostics GmbH, Germany) analizatörde; kan üre nitrojeni (BUN), serum aspartat aminotransferaz (AST), gamma-glutamil transefraz (GGT), total protein (TP), glukoz (GLU) ölçümleri yapılmıştır. Chmewell Elisa Reader (ChemWell Chromate 4300 Elisa Reader cihazıyla İmmun globulin G (IgG) düzeyleri tespit edildi ve Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) Elisa kitleri (Sunred Biological Technology Company Co. Shangai/China) kullanılarak ölçülmüştür. Proje içeriğinde yer almayan fakat ölçümü yapılan parametrelerden birkaçı kendi imkanlarımızla ölçülmüştür(Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

2.2.5. Kan Gazları Muayeneleri

Histopatolojik örnek alımıyla eş zamanlı hazırlanan ve 1 ml kan için 500 IU sıvı heparinli plastik enjektörlere kan örnekleri alındıktan hemen sonra siteril enjektörün ucu yamultulup havayla teması kesilmiş ve ölçümleri 3 saatten önce yapılmıştır. Kan örneklerinde; parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂), pH, total karbondioksit konsantrasyonu (TCO₂), parsiyel oksijen basıncı (PO₂), bikarbonat (HCO₃⁻), baz açığı (BE), bikarbonat (HCO₃⁻), potasyum (K⁺), sodyum (Na⁺), klor (Cl⁻), kalsiyum (Ca⁺⁺) değerleri ölçülmüş ve istatistiksel olarak değerleri kaydedilmiştir. Tedarik ettiğimiz portatif kan gazı analiz makinası (Edan İ15 Blood Gases Instrument-Veteriner) ile ölçümleri ticari kartuşlarla yapılmıştır.

2.3.6. Histopatoloji Muayeneler

Nefritis oluşturulunca sağaltım başlangıcını takiben 1, 7, 14 ve 21. günlerde KG ve ÇG her birinden tesadüfen ayrılan 4'er fareden nefritis oluşturulduktan ve sağaltım başlangıcından birer hafta arayla ketaminle (100mg/kg)/xylazin (10mg/kg) anesteziye alınan her gruptan 4'er böbrek örnekleri alınmıştır (Suckow ve ark., 2001). Bu örnekler %10'luk formol içerisinde histopatolojik muayenelerinin yapılması laboratuvara sevk edilmiş, burada 5 mikron kalınlığında kesitler alınmış hematoksilin-eozin ile renklendirilip, ışık mikroskopunda araştırılmıştır. Uzmanlar tarafından T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Patoloji Laboratuvarı'nda yapılmış ve raporlar hazırlanmıştır.

2.4. İstatistik Analizler

Çalışmanın materyali olarak kullanılan farelerin tamamından alınan ölçümler 1, 7, 14 ve 21. günlerde KG ve ÇG fadelerde tedaviden önce, hastalık oluşturulması ve tedaviden sonra tekrarlanmıştır. Varyans analiz (ANOVA) metoduna göre ÇG ve KG istatistiksel hesaplamaları yapıldı. Duncan testi ÇG grup içi farklılıklar öneminin

ortaya konulması için yapılmıştır. Windows uyumlu SPSS 18.0 (Inc., Chicago, IL, USA) paket programıyla İstatistik analizleri hesaplanmıştır. Veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde yapılmıştır.



3. BULGULAR

Çalışmada 40 Albino ırkı farede nefritis oluşturulduktan sonra, tedavi aşamasına geçilmiş, hayvanlar eşit sayıda olmak üzere kontrol (n=16) ve çalışma gurubuna (n=16) ayrılmıştır. Farelerin doğum tarihi aynı olduğundan ve fareler yaklaşık iki aylık yaşa ulaştıktan sonra çalışmaya başlandığından, fareler içinde yaş farkı olmamıştır ($p>0.05$). çalışmaya başlamadan önce fareler tek tek elektronik tartıda tartılmıştır, canlı ağırlık (C.A.) ortalaması 29.7 g (min.25.7- max.31.4) hesaplanmıştır. Nefritis oluşturulmasıyla farelerin kiloları teker teker kontrol edilmiş ve canlı ağırlık ortalamaları 28.7 g (min.25.7- max.30.2) olarak hesaplanmış, çalışma başlangıcıyla nefritis oluşturulmasından sonra canlı ağırlık ortalamalarının istatistiki bakımdan önemli derecede ($p<0.05$) azalma gösterdiği saptanmıştır.

Sağaltım sonrası 21. günde yapılan tartımlarda KG farelerin C.A. ortalamalarının 28.1 g, ÇG farelerin C.A. ortalamalarının ise 29.1 g ölçüldü ve kendi içinde C.A. ortalamaları açısından istatistiki açıdan önemli ciddi değişimlerin olduğu ($p<0.05$) gözlenmiştir.

3.1. Klinik Bulgular

KG ve ÇG için çalışmaya başlamadan, nefritis oluşturma süresi neticesinde ve çalışmaya başlayınca 1, 7, 14 ve 21. günlerde kaydedilen klinik bulgular incelendiğinde, nefritis oluşturulduktan sonra farelerin vücut ağırlıklarında azalma saptandı ve başlangıç ağırlıkları ile çalışmanın bitimindeki canlı ağırlık ortalamalarının istatistiksel olarak önem arz edecek kadar ($p<0.05$) farklı olduğu, çalışma boyunca hayvan davranışlarının zaman zaman değiştiği gözlenmiştir.

Tablo 1. Hayvanlarda vücut sıcaklığı, nabız ve solunum frekansları ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması

Ölçüm Zamanı/Parametreler		T (°C)	P (frekans/dk)	R (frekans/dk)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=36)	-	37.10±0.16 ^b	326.30±44.22 ^e	117.04±18.36 ^f
NS (n=32)	-	38.50±0.14 ^a	327.31±45.10 ^e	131.24±25.43 ^e
TS 1. Gün	KG (n=16)	38.50±0.20 ^a	331.28±33.40 ^d	132.54±21.45 ^e
	ÇG (n=16)	38.30±0.18 ^a	363.14±32.20 ^b	141.14±22.25 ^c
TS 7.Gün	KG (n=12)	38.30±0.20 ^a	334.26±27.20 ^e	135.30±17.12 ^d
	ÇG (n=12)	38.20±0.10 ^a	378.23±25.44 ^a	148.10±15.23 ^b
TS 14. Gün	KG (n=8)	38.20±0.10 ^a	342.16±22.23 ^c	137.10±8.05 ^d
	ÇG (n=8)	38.10±0.12 ^a	374.25±21.14 ^a	157.30±7.20 ^a
TS 21. Gün	KG (n=4)	38.10±0.16 ^a	345.13±9.21 ^c	142.18±6.33 ^c
	ÇG (n=4)	38.00±0.10 ^a	376.44±6.12 ^a	159.23±4.22 ^a

^{a-f} : Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistikî açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, NS: Nefritis sonrası, TS: Tedavi sonrası

Tablo 1'e bakınca ; vücut sıcaklığı, solunum frekansı ve nabızı açısından zaman dilimlerine ve kontrol ve çalışma grupları ortalamalarının çalışma öncesi ve nefritis sonrasına göre ciddi (p<0.05) değişiklikler olduğu, nefritis oluşumuyla T, P ve R değerleri bakımından ciddi farklılıkların (p<0.05) şekillendiği, gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda zamansal olarak bakıldığında kaydadeğer yükselişin T açısından kontrol grubu farelerde, P ve R açısından çalışma grubu farelerinde şekillendiği ve değişimin istatistikî bakımdan yorumlanabilir (p<0.05) olduğu tespit edilmiştir.

3.2. Hematolojik Muayene Bulguları

Kontrol grubu ve çalışma grubu farelere ait hematolojik muayene sonuçları Tablo 3'te açıklanmıştır. Tabloya bakıldığında; NOTR, MCV, WBC seviyelerinin nefritis oluşumundan itibaren istatistiksel olarak ciddi seviyede ($p<0.05$) yükseldiği, devamında HCT, HG, RBC, LENF, MCHC ve MCH seviyelerinde hatırı sayılır bir ($p<0.05$) düşüş olduğu saptanmıştır. Zaman dilimleri değerlendirildiğinde Grupların içinde yapılan mukayeselerde NOTR, WBC ve MCV seviyeleri ortalamalarının iki grup için devam eden zamanlarda ciddi bir ($p<0.05$) düşüş olmasına karşılık, bütün ölçüm periyotlarında bu değerlerin istatistiklerinin çalışma gruplarında daha az olduğu ($p<0.05$) ve çalışma zamanının 21. günde en düşük düzeylerinin olduğu izlenmiş ve değişimin istatistiksel bakımdan ciddi ($p<0.05$) görülmüştür. Aynı durumda fakat tersi bir yönde, LENF, HCT, RBC, HG, MCH ve MCHC seviyelerinde sonraki zamanlarda bu değerlerin hem kontrol grubu hem de çalışma grubu farelerde arttığı ve çalışma periyodları bakımından istatistiksel olarak şekillenen farkın ciddi ($p<0.05$) olduğu, fakat gruplar kıyaslandığında bütün periyotlarda oluşan bu yükselişlerin çalışma grubu farelerin kontrol grubu fareleriyle kıyaslandığında önemli seviyede ($p<0.05$) olduğu ve maksimum seviyelerin çalışmanın en son değerlerinde görülmüştür. EOS, MON ve BAS ortalamaları bakıldığında gruplar içinde veya değerlendirme periyodları bakımından istatistiki olarak ciddi değişimler görülmüştür ($p>0.05$).

Tablo 2. KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları.

Ölçüm Zamanı/ Parametreler		WBC (10 ³ /mm ³)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	HB (g/dl)	HCT (%)	MCV (fl)	MCH (pg)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=40)	-	8.38 ± 2.32 ^e	7.80 ± 2.32 ^b	13.53 ± 2.48 ^a	43.36 ± 5.32 ^a	55.04± 5.12 ^{bc}	17.19± 2.16 ^a
NS (n=36)	-	16.14 ± 4.10 ^a	5.34 ± 1.27 ^d	7.67 ± 3.34 ^e	31.37 ± 4.16 ^f	58.69± 5.24 ^a	14.38± 2.21 ^d
TS 1. Gün	KG (n=16)	16.21 ± 4.20 ^a	5.31 ± 1.56 ^d	7.65 ± 3.16 ^e	31.43 ± 4.13 ^f	59.20±5.32 ^a	14.43± 2.08 ^d
	ÇG (n=16)	15.23 ± 3.04 ^{ab}	6.04 ± 1.47 ^{cd}	8.07 ± 3.14 ^{de}	32.78 ± 3.47 ^e	54.28± 5.16 ^c	13.35±2.13 ^c
TS 7.Gün	KG (n=12)	16.10 ± 2.42 ^a	5.48 ± 1.08 ^d	7.81 ± 2.06 ^e	32.14 ± 2.15 ^e	58.66±3.27 ^a	14.28± 1.46 ^c
	ÇG (n=12)	14.03 ± 2.05 ^b	6.78 ± 1.04 ^c	9.47 ± 2.03 ^c	38.22 ± 2.23 ^c	56.38± 3.41 ^b	13.94± 1.35 ^c
TS 14. Gün	KG (n=8)	15.86 ± 1.23 ^{ab}	5.81 ± 0.68 ^c	8.02 ± 1.17 ^d	34.18 ± 1.54 ^e	58.82± 3.05 ^a	13.81± 0.43 ^c
	ÇG (n=8)	12.13± 1.17 ^c	7.74± 0.51 ^b	11.34 ± 1.09 ^b	41.45 ± 1.56 ^b	53.54± 3.20 ^{cd}	14.65± 0.52 ^c
TS 21. Gün	KG (n=4)	14.86 ± 0.67 ^b	5.97 ± 0.44 ^b	8.57 ± 0.68 ^d	35.13 ± 0.67 ^d	58.83± 2.12 ^a	14.36± 0.34 ^c
	ÇG (n=4)	9.23 ± 0.48 ^d	8.46 ± 0.37 ^a	13.01 ± 0.53 ^a	44.02 ± 0.54 ^a	52.03± 2.09 ^d	15.37± 0.41 ^b

Tablo 2'nin devamı

Ölçüm Zamanı/ Parametreler		MCHC (g/dl)	LENF %	NOTR %	EOS %	MON %	BAS %
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=40)	-	32.08± 2.43 ^a	60.50 ± 2.10 ^a	34.10 ± 4.14 ^f	2.30 ± 0.50	3.50 ± 0.40	ÖD
NS (n=36)	-	24.47± 3.06 ^d	47.84 ± 4.20 ^e	48.14 ± 5.28 ^a	2.56 ± 0.30	3.40 ± 1.50	ÖD
TS 1. Gün	KG (n=16)	24.34± 3.32 ^d	47.34 ± 4.20 ^e	48.21 ± 4.16 ^a	2.68 ± 0.56	3.50 ± 0.40	ÖD
	ÇG (n=16)	24.83± 3.02 ^d	47.30 ± 4.10 ^e	46.68 ± 4.25 ^b	2.34 ± 0.50	3.40 ± 0.30	ÖD
TS 7.Gün	KG (n=12)	24.28± 2.36 ^d	47.32 ± 2.30 ^e	48.03 ± 2.38 ^a	2.54 ± 0.30	3.20 ± 0.30	ÖD
	ÇG (n=12)	24.81± 2.48 ^d	53.38 ± 2.14 ^c	42.38 ± 2.43 ^c	2.10 ± 0.20	3.10 ± 0.30	ÖD
TS 14. Gün	KG (n=8)	23.44± 1.37 ^e	48.16 ± 1.30 ^e	47.30 ± 1.54 ^{ab}	2.42 ± 0.40	3.60± 0.30	ÖD
	ÇG (n=8)	27.39± 1.27 ^c	56.24 ± 1.14 ^b	39.34 ± 1.20 ^d	2.05 ± 0.20	3.00 ± 0.20	ÖD
TS 21. Gün	KG (n=4)	24.40± 0.44 ^d	50.36 ± 0.68 ^d	45.23 ± 0.46 ^b	2.32 ± 0.10	3.80 ± 0.20	ÖD
	ÇG (n=4)	29.56±0.39 ^b	60.10 ± 0.57 ^a	36.03 ± 0.57 ^e	2.00 ± 0.10	2.60 ± 0.10	ÖD

a-f: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark zaman bakımından önemlidir (p<0.05).

ÖD: Önemli düzeyde, ÇÖ: Çalışma öncesi, NS: Nefritis sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları

Tablo 3'de ölçümü yapılan kan biyokimyasal analiz değerleri seviyeleri gösterilmiştir. İncelendiğinde; ölçülen kan biyokimyası sonuçları GGT, AST, BUN ve IgG seviyeleri nefritisden sonra yapılan testlerde ÇÖ göre ciddi ($p<0.05$) artışın olduğu, ALB, TP ve GLU seviyelerinde anlamlı ($p<0.05$) düşüşler görülmüştür. Sağaltımı takiben gruplandırıldığında aksi bir yönde artan ve istatistiksel olarak ciddi bir şekilde ($p<0.05$) TP, ALB ve GLU seviyelerinin yükseldiği, buna istinaden GGT, AST, BUN ve IgG seviyelerinin düştüğü, yükselen ve düşen değerler bakımından değerlendirildiğinde çalışma grubu farelerde kontrol grubu farelere göre istatistiki olarak ciddi bir azalma ($p<0.05$) olduğu görülmüştür. En ciddi farklılıkların çalışmanın son haftasında olduğu görülmüştür.

Tablo 3. KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları.

Ölçüm zamanı/Parametreler		AST (IU/L)	GGT (IU/L)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	GLU (g/dl)	BUN (mmol/L)	IgG (mg/ml)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	
ÇÖ (n=40)	-	96.72±12.38 ^h	3.63±0.56 ^e	53.96±5.47 ^b	33.78±2.34 ^a	172.15 ± 0.69 ^d	21.74±3.25 ^f	3.17±1.45 ^e
NS (n=36)	-	269.17±32.45 ^a	8.96±3.43 ^a	34.06±6.45 ^f	21.08±3.44 ^e	275.27±0.56 ^a	36.48±5.23 ^a	8.16±3.57 ^a
TS 1. Gün	KG (n=16)	272.13±42.34 ^a	8.97±3.71 ^a	34.04±6.48 ^f	21.01±3.66 ^e	208.13±0.30 ^a	37.04±6.18 ^a	8.45±3.44 ^a
	ÇG (n=16)	263.12±38.32 ^{ab}	8.78±3.58 ^a	34.69±5.17 ^f	22.23±3.32 ^d	203.21±0.44 ^b	36.91±6.53 ^a	7.79±3.08 ^b
TS 7.Gün	KG (n=12)	253.25±23.21 ^b	8.61±2.45 ^a	34.23±4.31 ^f	22.16±2.54 ^d	196.11±0.48 ^b	36.76±4.21 ^a	8.17±2.14 ^a
	ÇG (n=12)	231.32±19.34 ^c	7.41±2.32 ^b	42.14±4.32 ^d	26.34±2.56 ^c	178.14±0.53 ^c	28.64±4.06 ^d	6.10±2.03
TS 14. Gün	KG (n=8)	234.07±14.54 ^c	8.57±1.37 ^{ab}	36.12±3.21 ^{ef}	23.02±1.21 ^{cd}	187.35±0.48 ^c	34.17±2.34 ^b	7.78±1.34 ^b
	ÇG (n=8)	162.44±15.16 ^f	5.73±1.44 ^c	48.16±3.09 ^c	30.94±1.41 ^b	173.43±0.53 ^d	24.13±2.11 ^e	4.32±1.27 ^d
TS 21. Gün	KG (n=4)	213.47±10.21 ^d	7.32±0.65 ^b	38.03±1.53 ^e	25.21±0.58 ^c	183.22±0.10 ^c	30.14±1.08 ^c	6.48±0.65 ^c
	ÇG (n=4)	103.34±8.11 ^g	3.98±0.59 ^d	56.05±1.48 ^a	33.35±0.49 ^a	166.17±0.10 ^e	20.83±0.53 ^f	3.15±0.51 ^e

a-h: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi,

NS: Nefritis sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.4. Kan Gazları Analiz Bulguları

Tablo 4'te grupların ait ölçüm periyodlarında bulunan kan gazları sonuçlarının istatistiki sonuçları aşağıda gösterilmiştir. Tabloya bakıldığında; kısmi CO₂ basıncı (pCO₂), pH, bikarbonat (HCO₃), baz açığı (BE), Ca ve K seviyelerinin nefritten sonra azaldığı, lakin laktat (LAKT), sodyum (Na) ve klor (Cl) seviyelerinin yükseldiği, bu yükselişin ve düşüşün gruplar içinde kıyaslandığında her iki grupta normalleştiği anlaşılmakta ve iyileşme hızı ve miktarı bakımından kontrol grubuyla kıyaslandığında, istatistiksel olarak en yüksek seviyelerin (p<0.05) çalışma grubu farelerde olduğu ve bu sonuçların normalleştiği saptanmıştır.

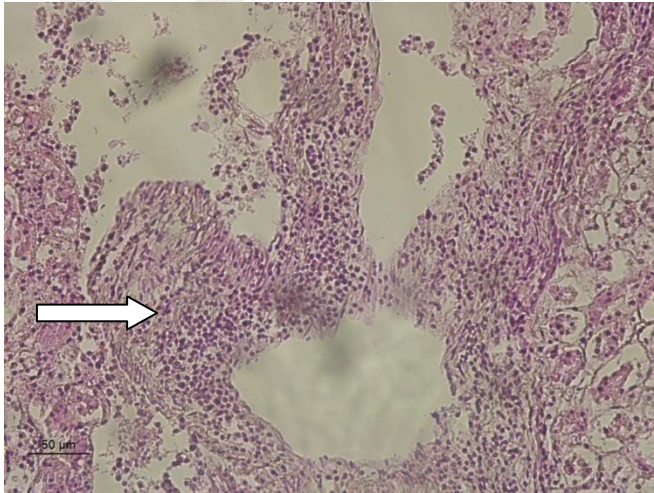
Tablo 4. Kan Gazları Analiz Bulguları

Ölçüm zamanı/Parametreler		pH	pCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	BE (mEq/L)	TCO ₂ (mmol/L)	LACT (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	Ca ⁺⁺ (mmol/L)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=40)	-	7.32±0.03 ^b	44.03±0.42 ^a	21.91±0.57 ^b	-3.3 ±0.28 ^b	15.41±1.58 ^a	4.68±1.47 ^{cd}	8.78±2.36 ^a	163.28±14.18 ^f	117.34±12.43 ^g	10.68±2.09 ^a
NS (n=36)	-	7.22±0.02 ^d	32.78±2.14 ^e	13.02±1.63 ^{de}	-13.1±0.45 ^f	11.14±2.27 ^d	7.03±2.05 ^a	5.69±2.21 ^d	264.32±17.23 ^a	196.48±13.44 ^a	6.47±2.12 ^c
TS 1. Gün	KG (n=16)	7.22±0.02 ^d	32.68±2.32 ^e	12.91±1.43 ^e	-13.2±0.44 ^f	12.05±2.29 ^c	7.15±2.28 ^a	5.58±2.43 ^d	267.31±13.21 ^a	193.57±14.44 ^a	6.51±2.23 ^c
	ÇG (n=16)	7.23±0.03 ^d	33.07±2.48 ^d	13.64±1.44 ^e	-12.4±0.35 ^e	11.07±2.33 ^d	6.87±2.13 ^{ab}	5.31±1.47 ^d	253.36±18.25 ^{ab}	182.37±12.24 ^b	6.89±2.38 ^c
TS 7.Gün	KG (n=12)	7.24±0.02 ^d	33.78±2.23 ^d	14.02±0.68 ^{de}	-11.9±0.34 ^{de}	11.70±1.35 ^a	6.49±1.68 ^b	5.37±1.13 ^d	248.22±15.12 ^b	181.38±11.47 ^b	6.96±1.43 ^c
	ÇG (n=12)	7.30±0.02 ^{bc}	37.48±2.15 ^b c	17.82±0.49 ^c	-7.5±0.21 ^c	11.56±1.47 ^{cd}	4.78±1.37 ^c	6.22±1.37 ^c	214.25±13.27 ^d	158.34±9.33 ^d	8.02±1.35 ^b
TS 14. Gün	KG (n=8)	7.27±0.02 ^c	35.12±1.54 ^c	15.61±0.43 ^d	-10.1±0.17 ^d	12.11±0.66 ^c	6.54±0.67 ^b	5.91±0.68 ^{cd}	225.34±11.11 ^c	164.33±8.13 ^c	7.17±0.76 ^{bc}
	ÇG (n=8)	7.34±0.03 ^b	42.02±1.13 ^b	21.89±0.31 ^b	-3.2±0.14 ^b	14.80±0.47 ^{cd}	4.22±0.53 ^c	7.53±0.67 ^b	178.35±10.28 ^d	121.31±7.35 ^f	9.49±0.77 ^{ab}
TS 21. Gün	KG (n=4)	7.30±0.02 ^{bc}	36.87±0.56 ^b c	17.52±0.23 ^d	-7.7±0.10 ^c	12.83±0.39 ^c	6.04±0.38 ^b	6.18±0.43 ^c	203.44±6.16 ^e	147.34±5.14 ^e	8.06±0.45 ^b
	ÇG (n=4)	7.39±0.02 ^a	44.13±0.47 ^a	25.79±0.19 ^a	1.3±0.10 ^a	15.82±0.28 ^a	3.89±0.39 ^d	8.987±0.33 ^a	147.34±5.22 ^g	103.42±3.28 ^h	10.84±0.38 ^a

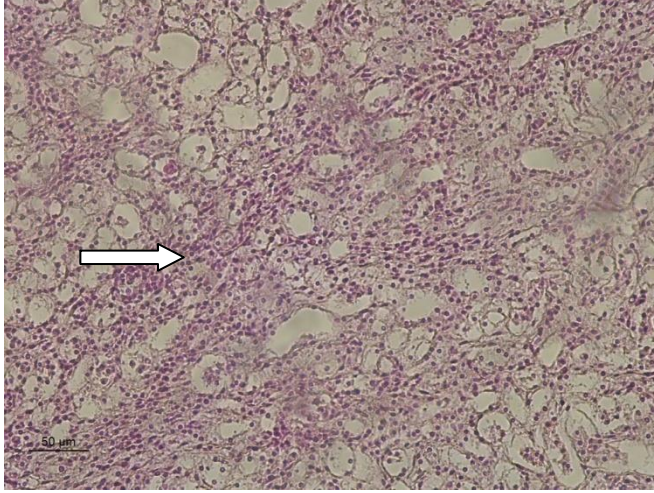
a-h: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark zaman bakımından önemlidir (p<0.05).). ÇÖ: Çalışma öncesi, NS: Nefritis sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.5. Histopatolojik Muayene Sonuçları

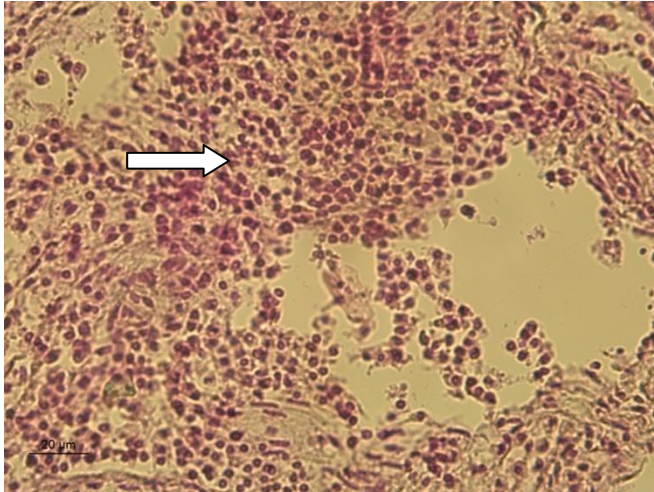
Mevcut çalışmamızda materyal ve metot bölümünde belirtilen yöntemle nefrit oluşturulan farelerde alınan doku örneklerinde hastalığın oluşumu histopatolojik olarak teyit edilmiştir (Şekil 1-4). Nitekim, doku kesitlerinde şiddetli glomerulonefritis, damar lumeninde yangısal infiltrasyon tespit edilmiştir. Tedavi peryodunun başlaması ile birlikte incelemesi yapılan haftalık doku kesitlerinde kaplıca suyu ile tedavi edilen çalışma grubunda gittikçe ilerleyen bir iyileşmenin olduğu (Şekil 5-8), tedavinin son hafta karşılaştırmalarda; musluk suyuyla tedavi edilen kontrol gurubu hayvanların böbrek doku kesitlerinde nefrit tablosunun devam ettiği (Şekil 9), buna karşılık kaplıca suyu ile tedavi edilen çalışma gurubu hayvanlarda nefrit tablosunun düzeldiği saptanmıştır (Şekil 8). Her iki grupta tüm ölçüm dönemine ait kesitler ve bunlara ait resimler arşivlenmiştir.



Şekil 1. 10x20 HXE Boyama. Böbrek. Şiddetli glomerulonefritis. (Beyaz ok)



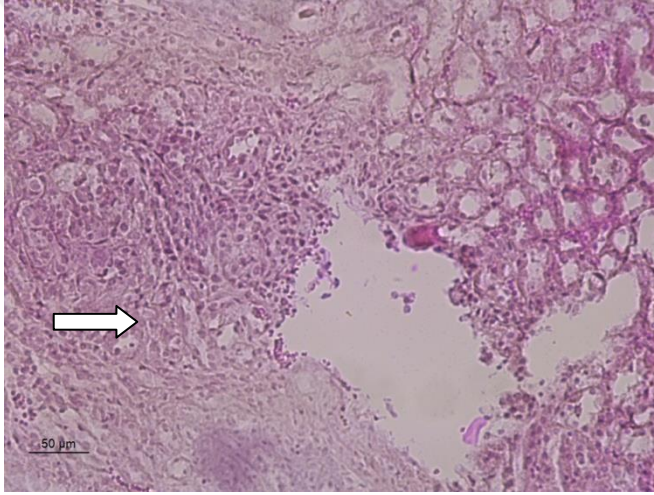
Şekil 2. 10x40 HXE Boyama. Böbrek. Şiddetli glomerulonefritis. (Beyaz ok)



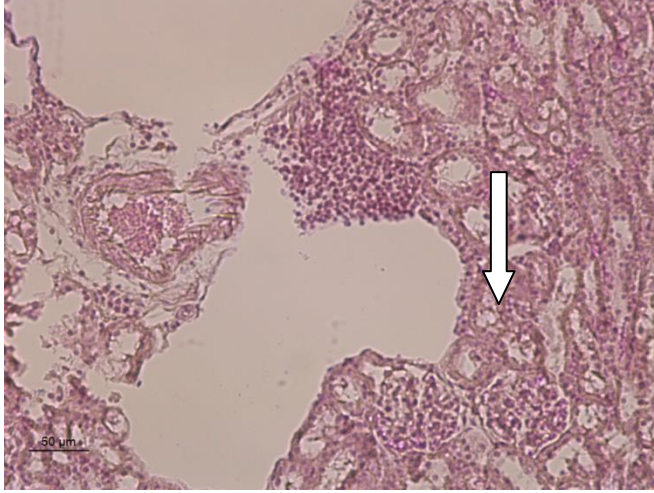
Şekil 3. 10x40 HXE Boyama. Böbrek. Damar lumeninde yangısal infiltrasyon. (Beyaz ok)



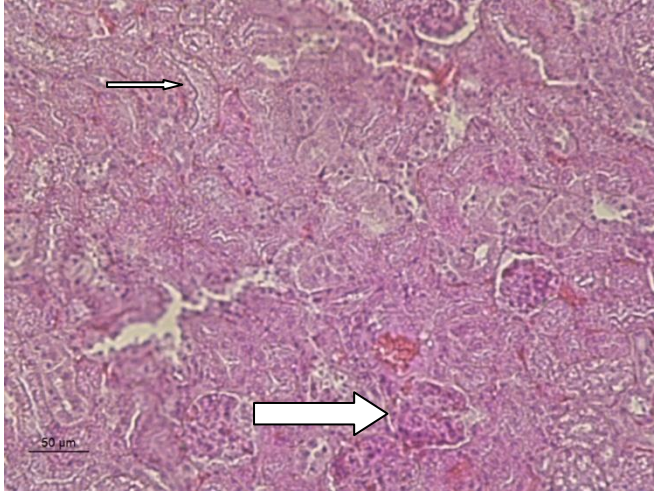
Şekil 4. 10x20 HXE Boyama. Böbrek. Yangısal infiltrasyonda azalma. (Beyaz ok)



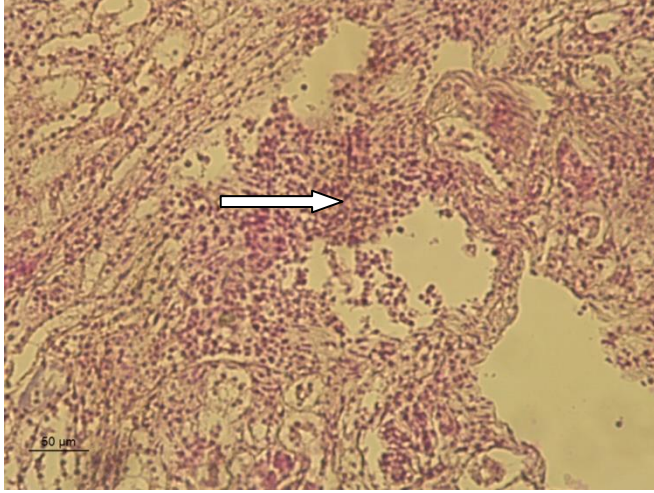
Şekil 5. 10x20 HXE Boyama. Böbrek. Yangısal infiltrasyonda azalma ve iyileşme alanları. (Beyaz ok)



Şekil 6. 10x40 HXE Boyama. Böbrek. İyileşmiş alanların belirgin hale gelmesi. (Beyaz ok)



Şekil 7. 10x20 HXE Boyama. Böbrek. Tamamen iyileşmiş tubul ve glomerul yapısı. (Tubül: ince ok, Glomerul: Kalın ok) (21. gün kaplıc suyu ile tedavi grubu)



Şekil 8. 10x20 HXE Boyama. Böbrek. Glomerulonefritis yapısının devam etmesi.
(Beyaz ok) (21. gün musluk suyu ile tedavi grubu)

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik böbrek hastalıkları (KBH), genellikle erişkinlerde, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artmakta olan dünya çapında bir sağlık sorunudur.¹ (ADENİN NEPH). Günümüzde KBH prevalansındaki artışlar, küresel yaşam tarzı ile doğrudan ilişkilidir. Burada önemli olan konu, KBH ile kardiyovasküler hastalık (KVH) arasındaki ilişkidir. Nitekim, diyalize giren hastalarda KVH görülme oranı diğer popülasyona göre 10-20 kat artmış durumdadır (Tani ve ark., 2017)

Bu amaçla nefritin tedavisinde alternatif bir yöntemi bilimsel verileriyle ortaya koymak üzere yaptığımız çalışmada nefrit oluşturmak amacıyla adenin yöntemi kullanılmıştır. Ağızdan verilen adenin, 2,8-dihidroksiadenine metabolize olarak, proksimal tübüler epitelde kristal oluşumu, inflamasyon ve daha sonra anemiyle seyreden tubulo- interstisyel fibrozise neden olur. Bu dönüştürme işlemi ksantan dehidrojenaz aracılığı ile olur. 2,8 dihidroksiadenin, çok düşük bir çözünürlüğe sahip olup, böbrek taşı olarak böbrek tübüllerinde çökeltilir, böylelikle geniş çaplı tübüler dilatasyon, nekroz ve fibrozis ile birlikte nefrolitiazis ile sonuçlanır³². Adenin modeli, hayvan türleri arasında çok büyük varyasyonlar arz etmeyen kısa süre içerisinde böbrek yetmezliğine yol açabilen bir metod olduğundan, böbrek yetmezliği oluşturmada sıklıkla kullanılmaktadır (Massy ve ark., 2007; Shobehiri ve ark., 2010; Tani ve ark., 2017)

Rodentlerde, orijinali Yokozawa ve ark. (1986) tarafından geliştirilen metodun adenin konsantrasyonu değiştirilerek insanlarda renal anemiyi taklit etmek için yemlere ilavesi şeklinde insanlarda bir dizi araştırma yapılmıştır (Chung ve ark., 2010; Aguiar ve ark., 2015). Bununla birlikte, diyet adenin uygulama metodu uygulanırken verilen yiyecek miktarı sınırlanmalıdır (Diwan ve ark., 2018).

İçerikdikleri bileşimler ve özellikleri değerlendirilerek mineralli sular içeriklerine göre sodyum bikarbonatlı, arsenikli, karbondioksitli, silikatlı, florürlü, kalsiyumlu sular diye isimlendirilirler. Süreyya I kaplıca kaynağı suyu analiz

raporları neticesinde karbondioksitli, bikarbonatlı, silisyumlu ve florürlü bir sudur. Raporda açıklanmamasına karşın, kalsiyum miktarı >150 mg/L'den çok olduğundan, kalsiyumlu su olarak da isimlendirilir (Quattrini ve ark., 2017). Mg bakımından da zengin olması dikkat çekicidir.

Mineralli sular, çok diplerden yüzeye çıktığı için ve çok az kirlenir, neredeyse hiç bakteri bulundurmazlar (Katsuda ve ark., 2008; Tsuchiya ve ark., 2004). Şimdilerde yiyeceklerin mineral ve diğer besin içerikleri nedeniyle zayıf olmalarının sebebi günümüzki insanların hızlı pişirilen gıdaları tüketmelerinden kaynaklanmaktadır. Mineraller pişirme sırasında kaybolduğundan dolayı bu olmaktadır (Gerber ve ark., 2009; Hosseini ve ark., 2014). Bundan dolayı kaplıca suları mineral deposu olduğundan çok kıymetlidir (Astel, 2016; Nani ve ark., 2016).

Kaplıca suları böbrek hastalıklarının sağaltımında, korunan ve bakteri içermediği için sağlıklı sular olduklarından, içerikleri itibarıyla kullanıldıkları bilimsel olarak ispatlanmıştır. Aynı şekilde, bulundurduğu minerallerin biyoyararlanımı iyi (Bacciottini ve ark., 2004; Karagülle ve ark., 2006; Rylander, 2008; Couzy, 1995) olup, iz element ve diğer bileşenlerin hastalıklara olan olumlu sonuçlarının saptanmasıyla, son zamanlarda kaplıca sularına karşı sempati artırmıştır (Petraccia ve ark., 2006). Örneğin Hollanda'da 1980-1997 seneleri arasında kişi başına harcanan kaplıca suları 5,5 litreden 15,9 litreye artmıştır (Van der Aa, 2003).

Bu çalışmada Tablo 1'de istenilen periyotlarda saptanan klinik sonuçlar gösterilmiştir. Tablolara bakıldığında ÇÖ canlı ağırlık ortalamasının 29.7 g (min.25.7- max.31.4), nefritis oluşturulduktan sonra hayvanlar canlı ağırlık ortalamalarının 28.7 g (min.25.7- max.30.2) olduğu saptanmış, çalışma başlangıcı ile nefrit oluşturulması sonrası canlı ağırlık ortalamalarının istatistiksel açıdan ciddi bir ($p<0.05$) düşüş olduğu saptanmıştır. Sağaltım neticesinde 21. günde yapılan tartımlarda KG farelerin C.A. ortalamalarının 28.1 g, ÇG farelerin C.A. ortalamalarının ise 29.1 g ölçüldüğü ve içlerinde canlı ağırlık ortalamaları açısından istatistiksel olarak önemli bir farkın olduğu ($p<0.05$) gözlenmiştir. Elde edilen bu bulgular mineralli sularla sağaltımın yağ yıkımını desteklediği ve bağırsaklardan yağ

emilimini düşürerek canlı ağırlıkların azalmasına yol açtığını bildiren çalışmalar (Lange ve ark., 2006; Kışlalıoğlu, 2019) ile de uyumlu bulunmuştur.

Nefrit oluşan farelerde vücut sıcaklıklarının kademeli bir şekilde arttığı, çalışma öncesiyle arasında istatistiki olarak değişikliklerin meydana geldiği ($p<0.05$), kalp frekanslarının ve solunum ciddi bir şekilde ($p<0.05$) yükseldiği görülmüştür. Sağaltıma başlanmasıyla, kontrol grubu ve çalışma grubunun ikisinde solunum ve kalp frekanslarının seviyelerinin korunması, bu yükselişin çalışma grubu farelerinde mineralli suların etkileriyle, kontrol grubu fareleri ise yangılanmadan sonra olduğu değerlendirilmiştir. Kaplıca tedavisinin kalp debisini yükselttiği, perifer damarlarda gelişme olduğu, kalp ve dolaylı olarak solunum frekansında yükselme meydana geldiğini bildiren bilim insanları (Greco-Otto ve ark., 2017) ve sıcak banyoların sempatik sinir sistemini uyararak, kan basıncı, kalp ve solunum frekansında yükselmeye yol açmıştır (Agishi, 1985; Aghishi, 1995). Bundan dolayı elimize geçen veriler bilim insanlarının sunduklarıyla uyumlu görülmüşken, azalmaya sebep olduğunu açıklayan bilim insanlarının (Suknik ve ark., 1999) bildirdikleriyle değişiklikler olmaktadır.

Süreyya I kaplıca suyu içen ve bu su ile hergün banyo yaptırılan çalışma grubu farelerde çalışmaya başlamadan önce yükselen NOTR, WBC ve MCV ortalamalarında düşme meydana gelmiştir. İn vitro çalışmalarda T-lenfosit proliferasyonunu ve blast transformasyonunu sülfürlü sular, hem sağlıklı bireylerde hem de kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda Hipertermal suların ($<40^{\circ}\text{C}$) immünsüpresif özellik gösterdiği ve T lenfositlerinin hipertermal banyolarda ciddi miktarda azaldığı, ACTH hormonu seviyesini ve kortizol üretimini baskılayan hipertermal suları T-lenfosit sayısında azalmaya ve eozinofil sayısında azalmaya sebep olduğu açıklanmıştır (Lange ve ark., 2006; Suknik ve ark., 1997). Yüksek sıcaklığın bazı bilim insanları (Yamaoka ve ark., 2004) tarafından somatotrop hormonu yükselterek lökositoya sebep olduğunu bildirmişlerdir. CD4^{+} lenfositler tarafından üretilen sitokinlerin Sülfürlü sularla, özellikle interlekin (IL)-2 ve interferon-gama üretimini baskılanması, “memory T-cell” proliferasyon ve sitokin

üretim seviyesini sülfürlü sular tarafından düşürüldüğü bildirilmiştir (Ghersetich ve Lotti, 1996; Kurt, 2016).

Magnezyum miktarı Süreyya I kaplıca kaynağı sularında çoktur. lökosit ve makrofaj aktivasyonunda ve serbest radikallerinin çok fazla çoğalması magnezyumun miktarının az olmasıyla pro-inflamatuvar etki ederek klinik inflamasyon sendromuna sebebiyet verdiği açıklanmıştır(Pereira ve ark., 2014). Yapılan çalışmada Süreyya I kaplıca suyu verilen çalışma grubu farelerde kontrol grubu ve nefrit gözlenen ilk değerlere göre daha az WBC ve MCV seviyelerine ulaşılmış, mevcut durumun sağaltımın 21. gününde anlaşılır seviyeye geldiği görülmüştür. Lökositoz tablosu nefritisli farelerde nitekim çokça görülen bir durumdur. (Hooke ve ark., 1987; Hill ve ark., 2002; Adalid-Peralta ve ark., 2008). Yüksek IgG düzeyleri nefrit oluşumu devamında karşılaştığımız yangı durumunu izah eder.

Kronik enflamasyon nefrit sırasında sık karşılaşılan bir olgudur (Kühn ve ark., 1985; CDCP, 2019). Yaptığımız çalışmada ölçümünü yaptığımız WBC ve IgG seviyelerinin nefrit oluşumu sonrası artması bunun önemli göstergelerindendir (Yoneda ve ark., 2007). Vücudun homeostazı sağladığı fakat sağlıklı dokularda kollateral harabiyetlerin sebep olabileceği zararlı uyarılara enflamasyon denilebilir (Medzhitov, 2008). Son zamanlarda, mineralli suyu ve çamuru ile yapılan balneolojik tedavilerde, prostaglandin E2 (PGE2) (Lago ve ark., 2008; Lange ve ark., 2006), tumor necrosing factor (TNF- α) (Pereira ve ark., 2014; Kuczera ve Kokot, 1996; Leibetseder ve ark., 2004), interlökin-6 (IL-6) (Pereira ve ark., 2014), interlökin-1 beta (IL-1 β) (Tarner ve ark., 2009), insulin like growth factor-1 (IGF-1) (Odabasi ve ark., 2008), nitrik oksit (NO) (Bellometti ve ark., 2000), süperoksit dismutaz (SOD), ve glutatyon (GSH) gibi medyatör ve faktörlerin düştüğü izlenmiştir (Benedetti ve ark., 2010; Kurt, 2016). Nefrit oluşturulan mevcut çalışmada hayvanlarda NOTR ve WBC miktarlarının nefritden önce fazla bulunması yangıya yol açtığı sanılabilir. Yükselen IgG seviyeleri ayrıca gerçekleşen yangının ciddi bir tablosudur. Yoneda ve ark. (2007), aynı durumda tubuler interstisiyel nefrit durumlarında IgG seviyelerinde yükselme olduğunu söylemişlerdir.

Makrofaj ve lökositlerin dahada aktifleşmesi, enflamatuar sitokinlerin üretilmesi, akut faz proteinlerinin şekillenmesi ve serbest radikal üretimiyle sığesifik klinik enflamatuar sendrom meydana gelmesinin bir sebebi de magnezyum eksikliğidir. Magnezyum, kalsiyum antagonisti olduğundan, enflamatuar cevabın moleküler zemini, büyük olasılıkla hücre içi kalsiyum seviyesinin bir modülasyonunun neticesidir. Potansiyel mekanizmalar, kalsiyum kanallarının açılması, fagositik hücrelerin prime edilmesi, nükleer faktör-kappaB'nin (NF-kB) aktivasyonu, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunu kapsar. Magnezyum yetersizliği, inflamasyon ve oksidatif stres markörlerinin regülasyonuyla beraber dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, endotel aktivasyonu ve protrombik farklılıklara sebep olur (Pereira ve ark., 2014). Çalışmamızda tercih ettiğimiz Süreyya I Kaplıca kaynağı suyunun Mg ve HCO₃ açısından zengin olması ve tedavi sonrası yangısal bulguların ÇG hayvanlarda azalmasının nedenlerinden birisinin de bu olabileceği düşünülmektedir. Burda yeri gelmişken, sodyumun hipertansif etkisi, klorür eşlik ettiğinde oluşmakta, o da ortamda bikarbonatın olmadığı durumlarda ortaya çıktığını belirtmekte fayda bulunmaktadır (Schorr ve ark., 1996; Ziomer ve ark., 2008; Boegehold ve Kotchen, 1991). Süreyya I kaplıca suyunda yüksek seviyede Cl olmasından, buna yüksek bikarbonat beraberinde gözlenirken, hipertansiyona sebep olmamaktadır. Süreyya I kaplıca suyunda olan krom (Cr), karbonhidratlar ve lipid metabolizması olması gereken bir besindir (Lewicki ve ark., 2014; Pechova ve Pavlata, 2007). Buna ilaveten, hücrel yaşamı daha uzun tutmak için faydalı olan antioksidan özellikleri bulunur (Krejpcio ve ark., 2001; Zair ve ark., 2013).

Mevcut çalışmamızda seviyelerine bakılan RBC, HB, HTC, MCH ve MCHC ortalmalarının ÇÖ ortlamalarla karşılaştırıldığında nefrit oluşumunu mütekaiben istatistiki açıdan ciddi ($p<0.05$) düşüş gösterdiği saptanmıştır. Elimizdeki sonuçlar adenin ile böbrek hasarı oluşturulan ratlarda bu parametrelerin azaldığı, anemi tablosunun şekillendiği, bunun da böbreklerde üretilen eritropoietin maddesinin üretimindeki azalmadan kaynaklandığını açıklayan bilim insanların (Singh ve ark., 2006; Virani ve ark., 2008; Rahman ve ark., 2018) bildirdiklerini destekler niteliktedir. Nitekim aynı araştırmacılar olgu esnasında şekillenen aneminin kalp

hastalıkları riskini önemli ölçüde artırdığını da bildirmişlerdir. Kardiyovasküler sistem ve böbrek hasarına bağlı anemi tablosu ilişkisi başka araştırmacılar (Meisinger ve ark., 2006; Astor ve ark., 2008) tarafından da bildirilmiştir. Yukarıda anılan bulgular göz önüne alındığında, yaptığımız çalışmada, tedavi peryodundan sonra anılan parametrelerdeki iyileşmenin ÇG hayvanlarında KG hayvanlara göre önemli derecede belirgin olması, Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyunun böbrek hasarını ve buna bağlı gelişen anemik parametrelerin iyileşmesi açısından son derece etkili olduğunu kanıtlamaktadır.

Tablo 3'de çalışmada seviyelerine bakılan kan biyokimyası sonuçları ortalamaları verilmiştir. Tabloya bakıldığında; seviyelerine bakılan kan biyokimya sonuçlarından GGT, AST, BUN ve IgG seviyelerinin nefritis oluşmasından sonra yapılan ölçümlerde çalışma öncesi değerlendirildiğinde ciddi miktarda ($p<0.05$) arttığı, ALB, TP ve GLU seviyeleri de ciddi miktarda ($p<0.05$) düştüğü görülmüş. Sağaltımdan sonra gruplara bölününce aksi bir yönde tedricen ilerleyerek artan ve istatistiksel olarak ciddi miktarda ($p<0.05$) ALB, TP ve GLU seviyelerinin yükseldiği, buna istinaden GGT, AST, BUN ve IgG seviyelerinin de düştüğü, yükselen ve düşen değerler bakımından değişimlerin çalışma grubu farelerde kontrol grubu farelere bakarak istatistiksel olarak çok önemli ($p<0.05$) bulunmuştur. en belirgin farklılık ise çalışmanın son haftasında saptanmıştır. Bu değerlerden ALT, GGt, AST, ALB ve BUN karaciğer ve börek hastalıklarını saptamada ciddi testler olarak bilinir (Sheu ve ark., 2013). Fruktöz verilerek yapılan deneysel metabolik sendrom oluşturulan bir çalışmada (Pereira ve ark., 2014) mineralli su verilmesinin UREA, ALT, AST, CREA seviyelerinde düşme, TP ve ALB seviyelerinde ise yükselişe sebep olduğu bildirilmiştir.

Yaptığımız çalışmada TP seviyelerinde önemli bir değişiklik olmamakla birlikte ALB düzeylerinin nefrit oluşumu sonrası istatistiksel açıdan anlamlı derecede ($p<0.05$) düştüğü gözlenmiştir. Albumin seviyelerinin nefrit sonrasında önemli derece düşüş göstermesi karaciğer ile ilişkilendirilse bile, böbrek tubullerinden geri emilimin olmaması ve börek kaçağına işaret etmektedir (Rossing ve ark., 1994; Erman ve ark., 2011; Gorris ve Martinez-Castelao, 2012). Ayrıca, tedavi

periyodunun başlamasıyla birlikte ÇG hayvanlarda ALB seviyelerinin kontrol grubundaki farelere ciddi miktarda ($p<0.05$) artış göstermesi iyileşmenin ÇG daha bariz olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte TP düzeylerinde önemli bir değişikliğin tespit edilmemiş olması, globulin düzeyindeki artışla açıklanabilir. Nitekim ölçümünü yaptığımız IgG düzeylerini nefrit oluşumu ile birlikte çalışma öncesine göre oldukça önemli düzeyde ($p<0.05$) artış göstermesi, iddialarımızı doğrular niteliktedir.

Süreyya I gibi bolca Mg bulunduran suların GLU kaynaklanan hücresel kolesterol düzeylerinin artmasının önüne geçebileceği, Magnezyumlu suyun düşük kolestrol etkilerini ölçen ciddi birşeydir (Lee ve ark., 2017). Sıcak kaplıca terapisi nitekim kan şekeri seviyesini düşürmek için etkin bir şekilde uygulanabileceği açıklanmıştır (Fioravanti ve ark., 2015; Xing ve ark., 2015; Garamvölgyi ve ark., 2015). Kaplıcanın faydalı etkileri, tahminen değişmiş glikoz toleransına sebep olan yüksek kan şekeriyle emilen besinlerin dağılımını kontrol etmekle alakalı olabilir (Diamond ve ark., 2003). Bu çalışmada nefritis oluşturulan farelerde GLU seviyelerinin fazla olduğu, fakat sağlıktan sonra en az GLU seviyesinin giderek azalması çalışma grubu farelerde gözlemlenmesi, yukarıdaki araştırmalarla uyumaktadır.

Önceden yalnızca sağlık riskleri olarak değerlendirilen veya insan hayatı için olması gerekenler olarak değerlendirilmiş olan (ayrıca silikon ve bor içeren) pek fazla bakteriyolojik maddenin biyolojik etkisi hakkındaki tezler değerlendirildiğinde, artık değerli parametreler olarak bakılmaktadır. Pek fazla metabolik olay esnasında ve yoğunluğunu düzenlerler (Nasibullin ve ark., 2006; Kim ve ark., 2009; Avcyn ve ark., 1991; Zolotareva ve ark., 2014).

Bu çalışmadaki suda olan borik asidin 2 misli, metasilikatınsa hemen hemen 3 misli borik asit ve metil silikat bulunduran bir kaplıca suyuyla farelerle yapılan çalışmada (Nasibullin ve ark., 2006) farelere ağızdan ve damardan verilen mineralli suyun, bilinenin aksine ciddi bir zehirlenmeye sebep olmadığı, total bilirubin ve türevlerinde düşmeye sebep olduğu, ALT ve AST seviyelerinin azaldığı, üre (peros

verilen grupta bir miktar artış olmakla birlikte) ve kreatinin seviyelerinde ciddi bir farklılığa sebep olmadığı, farelerin iştahlarının düştüğü, bu durumun adaptasyon sağlayamamasının neticesi olduğu açıklanmıştır. Zengin mineralli suların böbreklerde iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Üre ve kreatinin seviyelerinin yüksek olduğu böbrek hastalarında zengin mineralli suyla normalleşmektedir (Chen ve ark., 2013; Nani ve ark., 2016)

Silikat içeriği olarak verimli olan Süreyya I kaplıca suları silikatlı sular sınıfında olduğu açıklanmıştır. Bolca silikat içeren suların bir sürü kıymetli özelliklerinin olmasının yanında bu suların Alzheimer benzeri hastalıklarda beyinde kümeleşen alüminyumun vücuttan uzaklaşmasını sağlar (Verstraeten ve ark., 2008; Birchall ve ark., 1989; Exley ve ark., 2006). Alzheimer hastalarında her gün 1 litre 12 hafta süresince silikatlı su verilmiş, beyinde kümeleşen alüminyum seviyesinin düştüğü ve idrarla epeyce alüminyum atıldığı görülmüştür (Davenward ve ark., 2013). Yine alüminyumun multiple sklerozlu hastalarda nörotoksik etkisini iyileştirmek için silikatlı su verilmesinin idrarla alüminyumun uzaklaşmasına, zehirlenmenin önüne geçmesine ciddi faydaları olduğu açıklanmıştır (Jones ve ark., 2017; Jones, 2018).

Al maruziyet derecesini anlatan onlarca kaynak bulunur. Al, terlemenin önüne geçmek için deri yoluyla emilebilir (Exley ve ark., 2006). Aşı adjuvanları olarak kullanılmakta (Keith ve ark., 2002) yada mesleki olarak toz şeklinde solunmasıyla alınır (McLachlan, 1995). Hayvan deneyleri, alüminyum nörotoksitesinin istenilen hedefinin miyelinde kümeleşmesiyle meydana geldiğini göstermektedir (Verstraeten ve ark., 2008; Exley ve ark., 2006).

Yapılan literatür araştırmalarında nefritis ve sonrasında kaplıca tedavisinde kan gazlarını değerlendiren bir deneye denk gelinmedi. Bizim çalışmamızda ÇÖ değerleri bakımından LAKT, Cl ve Na seviyeleri ortalamalarının nefritten sonra mantıklı ($p < 0,05$) yükseldiği, bunla birlikte Ca ve K seviyelerinin de düştüğü ve aradaki farkın ciddi ($p < 0,05$) olduğu anlaşılmış, sağaltımdan sonra grupları kıyasladığımızda azalmaların düzeldiği, fakat iyileşmenin çalışma grubu farelerde

istatistiki olarak ciddi miktarda ($<0,05$) hızlı ve etkili şekillendiği anlaşılmıştır. Bu yöndeki sonuçlar kaplıca suyunun nefritis sağaltımı konusunda ilk çalışma özelliği taşır. Gerekli niteliklere sahip mineralli sular, böbrek ve akciğerlere ek olarak, karaciğerde de asit baz dengesini sağlar LACT ve bazı aminoasitlerin metabolizmasını etkileyerek fayda sağlar (Halperin ve Jungas 1983; Cohen, 1979). Nefritiden sonra hiperkalemik ve hiperkloremik metabolik asidoz oluşmaktadır (Baker ve Pusey, 2004; Joyce ve ark., 2016). Kan pH, HCO_3 ve PCO_2 seviyelerinde düşüş, Cl, Na ve LAKT seviyelerinde yükselmeler görülür (Hashimoto ve Yamamoto, 2004). Yapılan çalışmada nefrit olan farelerde aynı değerler oluşmasıyla, çalışma grubu farelerde Süreyya I kaplıca suyu sağaltıldıktan sonra, kontrol grubuyla mukayese edildiğinde, bu aksine bir sapmanın başlamasıyla sağaltımın 21. Gününe doğru fizyolojik seviyelere geldiği görüldü, metabolik asidoz olgusunun düzeldiği anlaşıldı. Xu ve ark. (2017), yaşam standartlarının altında yaşayan bireylerde yapılan çalışmalarda, 21 günlük kaplıca tedavisinden sonra LACT seviyelerinin ciddi miktarda düzeldiği, TCO_2 seviyelerinde yükselme olduğu, mevcut yükselişin istatistiki olarak anlamlı görülmemiştir.

Aslında mineralli sulara mekanik, ısı ve kimyasal etkilerin birleştiği zaman kaplıca sularıyla sağaltım oluşmaktadır. Mineralli suların deri yoluyla absorpsiyonu sonucunda sinir uçları uyarılır ve periferik damarlarda genişleme başlar, deride kan dolaşımında artışa ve yüksek düzeyde mikrosirkulasyona yol açar. En nihayetinde, vücut metabolizması hızlanır, organizasyon ve hücrel aktivasyon artar, asitli atıklar vücuttan uzaklaşır. Periferik damarlarda genişleme yükselen parasempatik ve düşen sempatik aktivasyona yol açar (Pagourelas ve ark., 2011). tüm vücutta veya kısmi banyo sırasında CO_2 'li sularla balneoterapinin, sıcaklıktaki azalma, deri kan akışkanlığında artma ve ısı duyumundaki hassasiyetin yükselmesi dahil üç temel etkisi bulunur (Pagourelas ve ark., 2011). Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyu CO_2 'li su sınıfındadır ve aynı etkileri oluşturur.

Mevcut çalışmamızda materyal ve metot bölümünde belirtilen yöntemle nefrit oluşturulan farelerin böbreklerine ait doku kesitlerinde şiddetli glomerulonefritis, damar lumeninde yangısal infiltrasyon tespit edilmiştir. Tedavi periyodunun başlaması ile birlikte incelemesi yapılan haftalık doku kesitlerinde kaplıca suyu ile tedavi edilen çalışma grubunda gittikçe ilerleyen bir iyileşmenin, sağaltımın sonuncu günü karşılaştırmalarda; musluk suyuyla sağaltılan KG hayvanların böbrek doku kesitlerinde nefritisin sürdüğü, buna karşılık mineralli suyla tedavi edilen çalışma grubu farelerde nefrit tablosunun düzeldiği saptanmıştır. Elde ettiğimiz bulgular kaplıca suyu ile tedavi edilen nefrit olgusunda elde edilen ilk bulgular olması münasebetiyle, karşılaştırma yapılacak bir literatür bulunmamakla birlikte, elde edilen bu histopatolojik bulgular Süreyya I Kağlıca Kaynağı suyunun diğer parametreler yanında, histopatolojik olarak oluşturulan nefrit olgusunda önemli düzelme sağladığını kanıtlamaktadır.

Sonuç olarak; nefrit oluşturulan farelerde çalışmanın bitmesiyle elimize geçen klinik, hematolojik, kan biyokimyasal değerleri, kan gazları ve mineral seviyeleriyle histopatolojik muayene sonuçları birlikte yorumlandığı zaman; Afyonkarahisar'da bulunan Süreyya I kaplıca kaynağı suyunun nefrit olgusunda çok iyi sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. Yurdumuz mineralli sular bakımından açısından çok iyi bir ülke olmasına karşın, şu ana kadar kaplıca suları üzerine çalışma olmaması, bu çalışmamızın referans olacak spesifik bir çalışma olduğunu kanıtlar.

ÖZET

Farelerde Deneysel Yolla Oluşturulan Nefritis Olguları Üzerine Afyonkarahisar Kaplıca Sularının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması

Böbrek hastalıklarının prevalansı küresel boyutta artmış ve artmaya devam etmektedir. Bu çalışma, Afyokarahisar Bölgesi Kaplıca sularının nefritis tedavisindeki etkinliğini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. Dundan dolayı, doğum günleri aynı olan 40 tane Albino ırkı fareden yararlanılmıştır. Farelere 6 hafta süre ile % 0.2 oranında yemlerine adenine katılarak nefritis oluşturulmuştur. Nefritis oluşturulduktan sonra, 21 gün devam edecek sağaltım için, fareler eşit olarak kontrol (KG) ve çalışma gruplarını (ÇG) oluşturmak için iki gruba bölünmüştür. KG farelere her gün musluk suyu içirilmiş ve musluk suyunda banyo yaptırılmışken, çalışma grubu farelere her gün taze olarak getirilen Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyu nefritis oluşumu sonrası ve tedaviden sonraki 1, 7, 14 ve 21. günlerde klinik, hematolojik, kan biyokimyasal parametrelerinin ölçümleri ve lezyonlu deri bölgesinden alınan dokuların histopatolojik incelemeleri yapılmıştır. Vücut sıcaklığı (T), kalp frekansı (P) ve solunum frekansı (R) açısından zaman dilimlerine göre önemli ($p<0.05$) farklar gösterdiği, tedavi periyoduna geçildikten sonra, en önemli yükselmelerin T açısından KG hayvanlarda, P ve R açısından ise çalışma grubu farelerde şekillendiği ve oluşan farkın istatistiki olarak anlamlı ($p<0.05$) görüldüğü anlaşılmıştır. Nefrit meydana gelince WBC, NOTR ve MCV düzeylerinin istatistiki olarak ciddi ($p<0.05$) artış gösterdiği, buna karşılık RBC, HG, HCT, LENF, MCH ve MCHC seviyelerinde hatrı sayılır ($p<0.05$) düşüş şekillendiği görülmüştür. Tedavi periyodu sonunda RBC, HG, HCT, LENF, MCH ve MCHC düzeylerinin hem KG hem de ÇG hayvanlarda yükseldiği, ancak gruplar karşılaştırıldığında şekillenen bu artışların ÇG hayvanlarda ciddi miktarda ($p<0.05$) arttığı ve en yüksek seviyelerin çalışmanın sonlarında ÇG hayvanlarda elde edildiği görülmüştür. Ölçümü yapılan kan biyokimyasal parametrelerinden AST, GGT, BUN ve IgG seviyelerinin nefritis oluşmasıyla yapılan testlerde ÇÖ göre ciddi miktarda ($p<0.05$) arttığı, TP, ALB ve GLU seviyelerininse anlamlı bir şekilde ($p<0.05$) düştüğü saptanmıştır. Sağaltımdan

sonra gruplandırıldığında aksi bir yönde tedricen artan ve istatistiki olarak ciddi seviyede ($p<0.05$) TP, ALB ve GLU seviyelerinin yükseldiği, buna karşılık GGT, AST, BUN ve IgG seviyelerininse düştüğü, artan ve azalan parametreler bakımından değişimlerin çalışma grubu farelerde kontrol grubu farelere nazaran istatistiksel olarak son derece önemli ($p<0.05$) olduğu saptanmıştır. Bikarbonat (HCO_3), pH, baz açığı (BE), kısmi CO_2 basıncı (pCO_2), Ca ve K seviyelerinin nefrit prosedürü sonucunda düştüğü, buna karşılık sodyum (Na), laktat (LAKT) ve klor (Cl) düzeylerinde artış olduğu, bu artış ve azalış durumları açısından gruplar arası karşılaştırmalarda grupların ikisinde de normal seviyelere doğru bir yönelişin olduğu saptanmakla birlikte, iyileşme sürati ve oranı açısından KG ile karşılaştırıldığında, sayımlama bakımından maksimum seviyelerin ($p<0.05$) çalışma grubu farelerde ve bu değerlerin normalleştiği gözlenmiştir. Sağaltımın sonundaki (21. Gün) karşılaştırmalarda; çeşme suyu ile sağaltım yapılan kontrol gurubu hayvanların böbrek doku kesitlerinde nefrit tablosunun süre geldiği, ancak kaplıca suyu ile tedavi edilen çalışma gurubu farelerde nefrit tablosunun düzeldiği saptanmıştır. Elde edilen bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde; Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyunun nefritisin tedavisinde hayli etkili sonuçları olduğu, bu nedenle nefritisin sağaltımında yeni bir yöntem olarak kullanılması kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Afyonkarahisar, balneoterapi, fare, nefritis, tedavi

ABSTRACT

Investigation of Healing Effects of Afyonkarahisar Region Thermal Spring Water on Experimentally-Induced Nephritis in Mice

The prevalence of kidney diseases has increased and continues to increase globally. The aim of this study was to determine the efficacy of Afyokarahisar Spa waters in the treatment of nephritis. For this purpose, 40 Albino rats of the same daily age were used. Nephritis was induced by adding adenine to the feed at a rate of 0.2% for 6 weeks. After nephritis was induced, for a 21-day treatment period, the mice were equally divided into two groups to form control (CG) and study groups (SG). While the CG mice were given tap water daily and bathed in tap water, the SG were given fresh Süreyya I Spa Spring water daily and bathed in this water. In all animals, clinical, hematological, blood biochemical parameters and histopathological examination of the tissues taken from the lesion area were performed before the study, after nephritis formation and on days 1, 7, 14 and 21 after treatment. In terms of body temperature (T), heart rate (P) and respiratory frequency (R), there were significant differences ($p < 0.05$) with respect to the time periods, after the treatment period, the most important increases in in terms of TT were observed in CG animals, whereas in animals in SG in terms of P and R and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). After the formation of nephritis, it was observed that WBC, NOTR and MCV levels increased significantly ($p < 0.05$), whereas RBC, HG, HCT, LENF, MCH and MCHC levels decreased significantly ($p < 0.05$). It was seen that RBC, HG, HCT, LENF, MCH and MCHC levels increased in both KG and WG animals, but these increases were significantly ($p < 0.05$) in SG animals and the highest levels were obtained in SG animals at the last measurements of the study. It was determined that AST, GGT, BUN and IgG levels of blood biochemical parameters were significantly increased ($p < 0.05$) and TP, ALB and GLU levels decreased significantly ($p < 0.05$) in the measurements following the formation of nephritis. By beginingof the treatmen period, in terms of increasing and decreasing parameters, TP, ALB and GLU levels increased, whereas AST, GGT, BUN and IgG

levels decreased, and differences were statistically significant ($p < 0.05$). The difference was found to be statistically significant in SG animals compared to KG animals ($p < 0.05$). pH, partial CO₂ pressure (pCO₂), base deficit (BE), bicarbonate (HCO₃), Ca and K levels decreased as a result of the nephritis formation, whereas lactate (LACT), sodium (Na) and chlorine (Cl) levels increased. In the comparison between the groups in terms of these increases and decreases parameters, it was found that there was a tendency towards normalization in both groups, but when compared with CG in terms of recovery rate and amount, it was observed that the highest levels ($p < 0.05$) were achieved in SG animals and these values were normalized. In the comparisons at the end of the 21st day, which is the last day of treatment; nephritis was still observed in the kidney tissue sections of the CG animals treated with tap water, whereas nephritis was improved in the SG animals treated with spa water. When the findings are evaluated as a whole; It was concluded that the water of Süreyya I Spa Spring yielded very successful results in the treatment of nephritis and therefore, it was considered as an option in the treatment of nephritis.

Keywords: Afyonkarahisar, balneotherapy, mouse, nephritis, treatment

KAYNAKLAR

- ADALID-PERALTA L., MATHIAN A., TRAN T., DELBOS L., DURAND-GASSELIN I., BERREBI D., PEUCHMAUR M., COUDERC J., EMILIE D., KOUTOUZOV S. (2008). Leukocytes and the kidney contribute to interstitial inflammation in lupus nephritis. *Kidney Int.* 73(2):172-80.
- ADAMS, L. A., SAUVER, J., FELDSTEIN, A. E., LINDOR, K. D., BROWN, S., ANGULO, P. (2004). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based study. *Hepatology*, **40(4)**: 582A.
- ADAMS, L. A., LYMP J. F., SAUVER, J. (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, **129**: 113-121.
- ADAMS, L. A., LYMP, J. F., SAUVER, J., SANDERSON, S. O., LINDOR, K. D., FELDSTEIN, A. (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, **129(1)**: 113-21.
- AGIAR C.F., NAFFAH-DE-SOUZA C., CASTOLDI A. et al. Administration of alpha-galactosylceramide improves adenine-induced renal injury. *Mol. Med.* 2015; 21: 553–62.
- AGISHI, Y. (1985). Endocrine and metabolic aspects of balneotherapy. *Biometeorology*, **10(29)**:89-103.
- AGISHI, Y. (1995). Hot springs and the physiological functions of humans. *Asian Med J*, **38**:115-124.
- AKRIVIADIS, E., BOTLA, R., BRIGGS, W., HAN, S., REYNOLDS, T., SHAKIL, O. (2000). Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, **119(6)**: 1637-48.

- ALBERDI, G., RODRÍGUEZ, V. M., MACARULLA, M. T., MIRANDA, J., CHURRUCA, I., PORTILLO, M. P. (2012). Hepatic lipid metabolic pathways modified by resveratrol in rats fed an obesogenic diet. *Nutrition* **29**: 562–567.
- ALBERTINI, M. C., TEODORI, T. ACCORSI, A. (2008). Sulphurous mineral water oral therapy: Effects on erythrocyte metabolism. *Food and Chemical Toxicology*, 46(10): 3343-3350
- ALPERN R.J., MOE O.W., CAPLAN M., eds. Seldin and Giebisch's The Kidney. 5th ed. Elsevier; 2013:2763-2816.
- ALPHAN, E. (2013). Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi. 2. Baskı. Hatipoğlu Basım ve Yayım, Ankara. p.600.
- ALTURA, B. T., BRUST, M., BLOOM, S., BARBOUR, R. L., STEMPAK, J. G., ALTURA, B. M. (1990). Magnesium dietary intake modulates blood lipid levels and atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**: 1840–1844.
- ALVAREZ, J. G., STOREY, B. T. (1983). Taurine, hypotaurine, epinephrine and albumin inhibit lipid peroxidation in rabbit spermatozoa and protect against loss of motility. *Biological Reproduction*, **29**: 548– 555.
- AN, Z., WANG, H., SONG, P., ZHANG, M., GENG, X., ZOU, M. H. (2007). Nicotine-induced activation of AMP-activated protein kinase inhibits fatty acid synthase in 3T3L1 adipocytes: A role for oxidant stress. *J. Biol. Chem.* **282**: 26793–26801.
- ANDRONESCU, C. I., PURCAREA, M. R., BABES, P. A. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Journal of Medicine and Life*, 11 (**1**): 20-23.
- ANGULO, P., KLEINER, D. E., DAM-LARSEN, S. (2015). Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, **149**: 389-397.

- ARON-WISNEWSKY, J., GABORIT, B., DUTOIR, A., CLEMENT, K. (2013). Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clin Microbiol Infect*, **19(4)**: 338-48.
- ARTEEL, G., MARSANO, L., MENDEZ, C., BENTLEY, F. AND MCCLAIN, C.J. (2003). Advances in alcoholic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, **17**: 625-647.
- ASCHA, M. S., HANOUNEH, I. A., LOPEZ, R., TAMIMI, T. A., FELDSTEIN, A. F. (2010). The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, **51**: 1972-1978.
- ASTEL, A. (2016). "Mineral water: types of mineral water," in *Encyclopedia of Food and Health*, pp. 763–766, Elsevier, Amsterdam, Netherlands.
- ASTOR B.C., HALLAN S.I., MILLER E.R. 3rd, YEUNG E., CORESH J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the U.S. population. *Am J Epidemiol*. 2008;167(10):1226–1234.
- AVCYN, A. P., ZHAVORONKOV, A. A., RISCH, M. A., STROCHKOVA, L. S. (1991). Microelementoses of man: etiology, classification, organopathology. *Medicina*, p. 496-502.
- BABIAKIN, F., POLOZKOV, M.A., EFIMENKO, I.V., CHALAIA, N.N., GLUKHOV, E. N. A. (2010). The 90th anniversary of Pyatigorsky State Research Institute of Balneolotherapeutics.
- BACCIOTTINI, L., TANINI, A., FALCHETTI, A. (2004). "Calcium bioavailability from a calcium-rich mineral water, with some observations on method," *Journal of Clinical Gastroenterology*, **38(9)**: 761–766.
- BAKER, A. L., JASPAN, J. B., HAINES, N. W. (1981). A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of alcoholic hepatitis: progress report in 50 patients. *Gastroenterology*, **80**: 1410-1414.

- BAKER R.J., PSEY C.D. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:8–11.
- BASTURK T., HASBAL N.B., KOC Y., ISLEEM M., BAYRAKDAR-CAGLAYAN F., UNSAL A. (2016). İlaç İlişkili Akut İntertisyel Nefrit. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 50 (4):250-254.
- BAYARD, M., HOLT, J., BOROUGHS, E. (2006). Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Am Fam Physician*, **73(11)**: 1961-1968.
- BECKER, U., DEIS, A., SORENSEN, T. I., GRONBAEK, M., BORCH-JOHNSEN, K., MULLER, C. F., SCHNOHR, P., JENSEN, G. (1996), Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: A prospective population study. *Hepatology*, **23**: 1025-1029.
- BELL, H., TALLAKSEN, C. M., TRY, K., HAUG, E. (1994). Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: A study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res*. **18**: 1103–1108.
- BELLOMETTI, S., POLETO, M., GREGOTTI, C., RICHELMI, P., BERTÈ, F. (2000). Mud bath therapy influences nitric oxide, myeloperoxidase and glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients. *Int J Clin Pharmacol Res*, **20(3-4)**: 69-80.
- BENEDETTI, S., CANINO, C., TONTI, G., MEDDA, V., CALCATERRA, P., NAPPI, G., SALAFFI, F., CANESTRARI, F. (2010). Biomarkers of oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies. *Clin Biochem*. **43(12)**: 973-8.
- BENZER M., TULPAR S., (2016). Akut Glomerülonefritler. *Çocuk Dergisi* 16(1-2):1-10.
- BERTONI, M., OLIVIERI, F., MANGHETTI, M., BOCCOLINI, E., BELLOMINI, M. G. (2002). Effects of a bicarbonate-alkaline mineral water on gastric

- functions and functional dyspepsia: a preclinical and clinical study. *Pharmacol Res.* **46**:525–531.
- BIRCHALL, J. D., EXLEY, C., CHAPPELL, J. S., PHILLIPS, M. J. (1989). “Acute toxicity of aluminum to fish eliminated in silicon-rich acid waters.” *Nature*, **338(6211)**: 146-148.
- BLACHIER, M., LELEU, H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., VALLA, D. C., ROUDOT-THORAVALL, F. (2013). The burden of liver disease in Europe -a review of available epidemiological data. *J Hepatol*, **58(3)**:593-608.
- BOBE, G., YOUNG, J., AND BEITZ, D. (2004). Invited review: Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **87**: 3105–3124.
- BOEGEHOLD, M. A, KOTCHOLHEN, T. A. (1991). Importance of dietary chloride for salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension*. **17**:158–161.
- BOETTICHER, N.C., PEINE, C.J., KWO, P., ABRAMS, G.A., PATEL, T., AQEL, B. (2008). A randomized, doubleblinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, **135**: 1953-1960.
- BORS, W., MICHEL, C. (1999). Antioxidant capacity of flavanols and gallate esters: Pulse radiolysis studies. *Free Radic Biol Med*, **27**: 1413–1426.
- BRACKEN, F. K. (1980). Diseases affecting liver function. In AMSTUTZ, H.E. (ed.) *Bovine Medicine and Surgery* 2nd ed. vol. 2. Vet. Pub. Inc, Santa Barbara, USA, p. 689-91.
- BROWNING, J. D., SZCZEPANIAK, L. S., DOBBINS, R., NUREMBERG, P., HORTON, J. D., COHEN, J. C. (2004). Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, **40(6)**: 1387-95.

- BRUNT, E. M., KLEINER, D. E., WILSON, L. A., UNALP, A., BEHLING, C. E. (2009). Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease [NAFLD]: a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology*, **49**: 809-820.
- BRUNT, E.M., TINIAKOS, D.G. (2010). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, **16(42)**: 5286–5296.
- BUZZETTI, E., KALAFATELI, M., THORBURN, D., DAVIDSON, B. R., THIELE, M., GLUUD, L. L., GURUSAMY, K. S. (2017). Pharmacological interventions for alcoholic liver disease (alcohol-related liver disease): an attempted network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews, 3(3), CD011646. Advance online publication.
- BYRNE, C. D., TARGHER, G. (2015). NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*, **62(1)**: 47- 64.
- CALIŞKAN, D. (2019). Afyonkarahisar bölgesi kaplıca sularının farelerde deneysel oluşturulan diabetes mellitus üzerine tedavi edici etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
- CAFLDWELL, S. H., LEE, V. D., KLEINER, D. E., AL-OSAIMI, A. M., ARGO, C. K. (2009). NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. *Ann Hepatol*, **8**: 346-352.
- CANCELLIERI, M. (1995). L'acqua come segno di vita: modi e tecniche di utilizzo nel mondo romano alla luce della documentaz' one archeologica. *Med Secoli*, **7**: 451–460.
- CAO, Q., MAK, K. M., LIEBER, C. S. (2002). Prevents transforming growth factor-beta1-mediated collagen accumulation in cultured rat hepatic stellate cells. *J Lab Clin Med*, **139**: 202–210.

- CAPURSO, A., SOLFRIZZI, V., PANZA, F., MASTROIANNI, F., TORRES, F. (1999). Increased bile acid excretion and reduction of serum cholesterol after crenotherapy with salt-rich mineral water. *Aging (Milano)* **11**: 273–276.
- CARBAJO, J. M., MARAVER, F. (2017). Sulphurous Mineral Waters: New Applications for Health. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Article ID 8034084, 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/8034084>.
- CARITHERS, R. L., HERLONG, H. F., DIEHL, A. M., SHAW, E. W., COMBES, B., FALLON, H. J. (1989). Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med*, **110**: 685–690.
- CARLIOGLU, A., ISIK, A., TURKAY, C., UZ, E., ERASLAN, E. (2007). Clinical characteristics of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Yeni Tıp Derg*, **24(1)**: 209-12.
- CEDERBAUM, A. I. (2001). Alcohol oxidative stress and cell injury. *Free Radic Biol Med*, **31**: 1524–1526.
- CHALASANI, N., WILSON, L., KLEINER, D. E., CUMMINGS, O. W., BRUNT, E. M. (2008). Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, **48**: 829-834.
- CHANG, M.H., TZANG, B.-S., YANG, T.Y., HSIAO, Y.C., YANG, H.C., CHEN, Y.C. (2011). Effects of deep-seawater on blood lipids and pressure in high-cholesterol dietary mice. *Journal of Food Biochemistry*, **35(1)**: 241–259.
- CHANG, W. T., LU, T. Y., CHENG, M. C., LU, H. C., WU, M. F., HSU, C. L. (2017). Deep Sea Water Improves Abnormalities in Lipid Metabolism through Lipolysis and Fatty Acid Oxidation in High-Fat Diet-Induced Obese Rats. *Marine drugs*, **15(12)**: 386.

- CHEDID, A., MENDENHALL, C. L., GARTSIDE, P., FRENCH, S. W., CHEN, T., RABIN, L. (1991). Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol*, **86**: 210–216.
- CHEN, I.S., CHANG, Y.Y., HSU C.L. (2013). Alleviative effects of deep-seawater drinking water on hepatic lipid accumulation and oxidation induced by a high-fat diet. *Journal of the Chinese Medical Association*, **76** (2): 95–101.
- CHESNEY, R. W. (1985). Taurine: its biological role and clinical implications. *Advances in Paediatrics* **32**: 1–42.
- CHIJIWA, K., LINSCHER, W. G. (1984). Effect of intraluminal pH on cholesterol and oleic acid absorption from micellar solutions in the rat. *Am J Physiol*, **246**:492–499.
- CHITTURI, S., FARRELL, G. C. (2001). Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*, **21**:27-41.
- CHON C., LAI F., SHORTLIFFE L.M. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am*. 2001; 48: 1441-1459.
- CHUNG A.W., YANG H.H., KIM J.M. et al. Arterial stiffness and functional properties in chronic kidney disease patients on different dialysis modalities: An exploratory study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010; 25:4031–41.
- CLARKE, P. R., HARDIE, D. G. (1990). Regulation of HMG-CoA reductase: Identification of the site phosphorylated by the AMP-activated protein kinase in vitro and in intact rat liver. *EMBO J*, **9**: 2439–2446.
- COHEN, J. A., KAPLAN, M. M. (1979). The SGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease. *Digestive Diseases and Sciences* **24**: 835–838.
- COOK, R. T., SCHLUETER, A. J., COLEMAN, R. A., TYGRETT, L., BALLAS, Z. K., JERRELLS, T. R., WAFLDSCHMIDT, T. J. (2007). Thymocytes, pre-B cells, and organ changes in a mouse model of chronic ethanol ingestion-

absence of subset-specific glucocorticoid-induced immune cell loss. *Alcoholism, clinical and experimental research*, **31(10)**: 1746–1758.

COSTA, F. G. B., STEFANO, J. T., FARIA, D. P., LEVY, C. S., CHAMMAS, M. C., CARNEIRO, C. G., PEREIRA, I. V. A., COGLIATI, B., CARRILHO, F. J., OLIVEIRA, C. P. (2018). FDG PET imaging evaluation on non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma model treated with sorafenib. *Hepatoma Res*, **4**: 35-43.

COUZY, F., KASTENMAYER, P., VIGO, M., CLOUGH, J., MUNOZ-BOX, R., BARCLAY, D. V. (1995). Calcium bioavailability from a calcium- and sulfate-rich mineral water, compared with milk, in young adult women, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(6): 1239-1244.

CULLEN, J. M. (2010). Mallory Bodies in *Comprehensive Toxicology*. Elsevier Ltd, USA.

ÇALIŞKAN, D. (2019). Afyonkarahisar bölgesi kaplıca sularının farelerde deneysel oluşturulan diabetes mellitus üzerine tedavi edici etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.

DAS, B. C., ZHAO, X., TANG, X. Y., YANG, F. (2011). Design, synthesis and biological study of pinacolyl boronate-substituted stilbenes as novel lipogenic inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **21**: 5638–5641.

DAS, S., DAS, D. K. (2007). Resveratrol: A therapeutic promise for cardiovascular diseases. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov*, **2**: 133-138.

DAVENWARD, S., BENTHAM, P., WRIGHT, J., CROME, P., JOB, D., POLWART, A., EXLEY, C. (2013). Silicon-rich mineral water as a non-invasive test of the 'aluminum hypothesis' in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, **33(2)**: 423-30.

DIAMOND MP, CHAUHAN S, KRUGER M, SUBRAMANIAN M. (2003). Values of fasting glucose levels, glucose tolerance tests, and glucose-insulin ratios as predictors of glucose tolerance. *Fertil Steril*, **80(4)**: 1022-5.

- DIEHL, A. M., POTTER, J., BOITNOTT, J., VAN DUYN, M. A., HERLONG, H. F., MEZEY, E. (1984). Relationship between pyridoxal 5'-Phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, **86**: 632–636.
- DIWAN V., BROWN L., GOBE G.C. (2018). Adenine-induced chronic kidney disease in rats. *Nephrology* 23: 5–11.
- DOGARU, G., STANESCU, I., BULBOACA, A., MOTRICALA, M., RUS, V., CRACIUN, C., TOADER, C., RATIU, I. (2018). The therapeutic effect of mineral water from spring 3 in BaileTusnad in experimental alcoholic liver disease in rats – an electron microscopic study. *Balneo Research Journal*, **3**: 211-215.
- DOGARU G., (2015). Therapeutic Effects Of Mineral Waters In Renal Diseases. *Balneo Research Journal* 6(2): 108-137.
- DONOHUE, TERRENCE, M. (2007). Alcohol-induced steatosis in liver cells *World J Gastroenterol*, **13(37)**: 4974–4978.
- DU, J., HE, D., SUN, L., HAN, T., QIN, L. P., RAHMAN, K. (2010). Semen *Hoveniae* extract protects against acute alcohol-induced liver injury in mice, *Pharmaceutical Biology*, **48**: 953-958.
- DUGUM, M., MCCULLOUGH, A. (2015). Diagnosis and Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of clinical and translational hepatology*, **3(2)**: 109–116.
- EBERHARDT, G. (1977). Is there a therapeutic effect of cures undergone by patients with chronic liver disease?. *Leber Magen Darm*, **7(5)**: 306-9.
- EFIMENKO, N.V., KAISINOVA, A.S., FEDOROVA, T.E., BOTVINEVA, L.A. (2015). The effectiveness of the spa and health resort-based treatment with the application of Essentuki-type drinking mineral waters for the management of non-alcoholic fatty liver disease in the patients presenting with type 2 diabetes mellitus, **92(3)**: 14-17.

- EISON T.M., AULT B.H., JONES D.P., CHESNEY R.W., WYATT R.J.. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: Clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:165-80.
- EKSTEDT, M., FRANZEN, L. E., MATHIESEN, U. L., THORELIUS, L., HOLMQVIST, M. (2006). Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, **44**: 865-873.
- ELDER J.S. Urologic Disorders in Infants and Children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson, Textbook of Pediatrics 17th edition. Philadelphia: Saunders, 2004 : 1785- 1789.
- ELİTOK, B. (2011). Kaphıaların Mineral Mucizesi. Hancıoğlu Ofset, Afyonkarahisar.
- EMİROĞLU, E., GÜNEŞ, F. E. (2018). Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Mikrobiyota. *Türkiye Klinikleri J Health Sci*, **3(3)**:254-62.
- EMUDIANUGHE, T. S., CAFLDWELL, J., SMITH, R. L. (1983). The utilisation of exogenous taurine for the conjugation of xenobiotic acids in the ferret. *Xenobiotica*, **13**: 133– 138.
- ERMAN A., RAHAMIMOV R., MASHRAKI T., et al. The urine albumin-to-creatinine ratio: assessment of its performance in the renal transplant recipient population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:892-7.
- ERIKSSON, L. S., OLSSON, R., GLAUMAN, H., PRYTZ, H., BEFRITS, R., RYDEN, B. O., EINARSSON, K., LINDGREN, S., WALLERSTEDT, S., WEDEN, M. (1997). Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **32**: 179–186.
- ETANI, R., KATAOKA, T., KANZAKI, K., SAKODA, A., TANAKA, H., ISHIMORI, Y., MITSUNOBU, F., TAGUCHI, T., YAMAOKA, K. (2017). Protective effects of hot spring water drinking and radon inhalation on ethanol-induced gastric mucosal injury in mice, *Journal of Radiation Research*, **58(5)**: 614–625.

- EXLEY, C., KORCHAZHKINA, O., JOB, D., STREKOPYTOV, S., POLWART, A., CROME, P. (2006). Non-invasive therapy to reduce the body burden of aluminium in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimers Disease*, **10(1)**: 17-24.
- EXLEY, C., MAMUTSE, G., KORCHAZHKINA, O., PYE, E., STREKOPYTOV, S., POLWART, A., HAWKINS, C. (2006). Elevated urinary excretion of aluminium and iron in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, **12(5)**: 533–540.
- FARYADI, Q. (2012). “The magnificent effect of magnesium to human health: a critical review,” *International Journal of Applied Science and Technology*, **2(3)**: 118–126.
- FEDERICO, A., TRAPPOLIERE, M., LOGUERCIO, C. (2006). Treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Current Views and Perspectives, **38(11)**: 789-801.
- FEDOROVA, T. E., EFIMENKO, N. V., KAISINOVA, A. S. (2012). Balneotherapeutics of non-alcoholic fatty liver disease with the use of the Essentuki-type drinking mineral waters, **(6)**:21-3.
- FEHER, J., LENGYEL, G. (2003). A new approach to drug therapy in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Int Med Res*, **31(6)**: 537-51.
- FINKELSTEIN, J. D., MARTIN, J. J. (1986). Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess. *Journal of Biological Chemistry*, **261**: 1582-1587.
- FIORAVANTI, A., ADAMCZYK, P., PASCARELLI, N. A., GIANNITTI, C., URSO, R., TOŁODZIECKI, M., PONIKOWSKA, I. (2015). Clinical and biochemical effects of a 3-week program of diet combined with spa therapy in obese and diabetic patients: a pilot open study. *Int J Biometeorol*, **59(7)**:783-9.
- FOLEY R.N., PARFREY P.S., SARNAK M.J. (1998). Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 32:112–119.

- FORREST, E, MELLOR, J., STANTON, L., BOWERS, M., RYDER, P., AUSTIN, A. (2013). Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis (STOPAH): study protocol for a randomised controlled trial, **14**: 262-268.
- FRAZIER, T. H., STOCKER, A. M., KERSHNER, N. A., MARSANO, L. S., MCCLAIN, C. J. (2011). Treatment of alcoholic liver disease. Therapeutic advances in gastroenterology, **4(1)**: 63–81.
- FROMENTY, B., GRIMBERT, S., MANSOURI, A., BEAUGRAND, M., ERLINGER, S., ROTIG, A. (1995). Hepatic mitochondrial DNA deletion in alcoholics: association with microvesicular steatosis. Gastroenterology, **108**: 193–200.
- FRUCHART, J. C., DURIEZ, P. (1998). High-density lipoproteins and coronary heart disease. Future prospects in gene therapy. Biochimie, **80**: 167–172.
- FU, Z. Y., YANG, F. L., HSU, H. W., LU, Y. F. (2012). Drinking deep seawater decreases serum total and low-density lipoprotein—Cholesterol in hypercholesterolemic subjects. J Med Food, **15**: 535–541.
- FUCHS, C.S., STAMPFER, M.J., COLDITZ, G.A., GIOVANNUCCI, E.L., MANSON, J.E., KAWACHI, I., HUNTER, D.J., HANKINSON, S.E., HENNEKENS, C.H., ROSNER, B. (1995). Alcohol consumption and mortality among women. N Engl J Med, **332(19)**: 1245-50.
- GALAMBOS, J. (1974). Alcoholic Hepatitis. Intercontinental Medical Book Co: New York, USA.
- GAO, B., BATALLER, R. (2011). Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology, **141(5)**: 1572-85.
- GAO, B., TSUKAMOTO, H. (2016). Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? Gastroenterology, **150(8)**: 1704-9.
- GARAMVOLGYI, Z., PROHASZKA, Z., RIGO, J. JR., KECSKEMRTI, A., MOLVAREC, A. (2015). Increased circulating heat shock protein 70

- (HSPA1A) levels in gestational diabetes mellitus: a pilot study. *Cell Stress Chaperones*, **20**: 575–581.
- GARRIDO, C., GURBUXANI, S., RAVAGNAN, L. KROEMER, G. (2001). Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem Biophys Res Commun*, **286**: 433–442.
- GERBER, N., SCHEEDER, M. R. L., WENK, C. (2009). The influence of cooking and fat trimming on the actual nutrient intake from meat. *Meat Science*, **81(1)**: 148–154.
- GHERSETICH, I., LOTTI, T. M. (1996). Immunologic aspects: immunology of mineral water spas. *Clin Dermatol*, **14(6)**: 563-8.
- GIANFAFLDONI, S., TCHOLHERNEV, G., WOLLINA, U., ROCCIA, M. G., FIORANELLI, M., GIANFAFLDONI, R., LOTTI, T. (2017). History of the Baths and Thermal Medicine. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **5(4)**: 566–568.
- GIANNINI, E., RISSO, D., TESTA, R. (2001). Transportability and reproducibility of the AST/ALT ratio in chronic hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology*, **96**: 918–919.
- GORDIENKO, I., GORDIENKO, V., ZAVGORODNYAYA, O. (2005). Geothermal Resources of Ukraine. *Proceedings World Geothermal Congress, Antalya*.
- GOREN, B., FEN, T. (2005). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, **25**: 841-850.
- GORRIZ J.L., MARTINEZ - CASTELAO A. (2012). Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev (Orlando)*, **26(1)**:3-13.
- GRANT, B.F., DUFOUR, M.C., HARFORD, T.C. (1988). Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*, **8(1)**:12-25.

- GRECO-OTTO, P., BOND, S., SIDES, R., KWONG, G.P.S., BAYLY, W., LEGUILLETTE, R. (2017). Workload of horses on a water treadmill :effect of speed and water height on oxygen consumption and cardiorespiratory parameters. BMC Veterinary Research, **13**: 360-369.
- GUSTOT, T., LEMMERS, A., MORENO, C., NAGY, N., QUERTINMONT, E., NICAISE, C., FRANCHIMONT, D., LOUIS, H., DEVIERE, J., MOINE, O. (2006). Differential liver sensitization to toll-like receptor pathways in mice with alcoholic fatty liver. Hepatology, **43(5)**:989-1000.
- GUTENBRUNNER, C., BENDER, T., CANTISTA, P., KARAGULLE, Z. (2010). A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. Int J Biometeorol, **54(5)**: 495-507.
- HA, B. G., SHIN, E. J., PARK, J.E., SHON, Y. H. (2013). Anti-diabetic effect of balanced deep-sea water and its mode of action in high-fat diet induced diabetic mice. Marine Drugs, **11(1)**: 4193-4212.
- HA, B. G., PARK, J.E., CHO, H.J., SHON, Y. H. (2015). Stimulatory effects of balanced deep sea water on mitochondrial biogenesis and function. PLoS ONE, **10(6)**: Article ID e0129972.
- HA, B. G., MOON, D. S., KIM, H. J., SHON, Y. H. (2016). Magnesium and calcium-enriched deep-sea water promotes mitochondrial biogenesis by AMPK-activated signals pathway in 3T3-L1 preadipocytes. Biomed. Pharmacother, **83**: 477–484.
- HAASS, C.L., ENESS, P.G. (1984). Bovine Fatty Liver Syndrome, Iowa State University Veterinarian, **46(2)**:108-111.
- HAAS, J.T., FRANCQUE, S., STAELS, B. (2016). Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Annu Rev Physiol, **78**:181-205.

- HALPERIN, M.L., HAMMEKE, M., JOSSE, R.G., JUNGAS, R.L. (1983). Metabolic acidosis in the alcoholic: a pathophysiologic approach. *Metabolism*, **32(3)**: 308-15.
- HALSTED, C. H. (2004). Nutrition and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*, **24**: 289–304.
- HARDIE, D. G., PAN, D. A. (2002). Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase. *Biochem. Soc. Trans*, **30**: 1064-1070.
- HARDIE, D. G. (2007). AMP-activated/SNF1 protein kinases: Conserved guardians of cellular energy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, **8**: 774-785.
- HARTMANN, B. (1990). Results of the consensus-finding conference on carbon dioxide balneotherapy. *Z Phys Med Baln Med Klim*, **19 (1)**: 11-12.
- HARTMANN, B., PITTLER, M., DREWS, B. (2009). CO² Balneotherapy for arterial occlusion diseases: Physiology and Clinical Practise. <http://www.co2bath.com/academic-e.htm>.
- HASHIMOTO, M., YAMOMOTO, N. (2004). Decrease in heart rate by artificial CO² hot spring bathing is inhibited by β 1-adrenoceptor blockade in anesthetized rats. *J Appl Physiol*, **96**: 226-232.
- HE, S., HAO, J., PENG, W., QIU, P., LI, C., GUAN, H. (2014). Modulation of lipid metabolism by deep-sea water in cultured human liver (HepG2) cells. *Marine Biotechnology*, **16(2)**: 219-229.
- HEANEY, R. P. (2006). Absorbability and utility of calcium in mineral waters. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **84(2)**: 371-374.
- HELMAN, R. G., ADAMS, L. G., BRIDGES, C. H. (1995). The Lesions of Hepatic Fatty Cirrhosis in Sheep. *Vet Pathol*, **32**: 635-640.

- HERON, M. P., HOYERT, D. L., MURPHY, S. L., XU, J. Q., KOCHANKE, K. D., TEJADA-VERA, B. (2009). Deaths: Final data for 2006. National Vital Statistics Reports, Hyattsville, MD **57(14)**: 1–136.
- HILL G.S., DELAHOUSSE M., NOCHY D. et al. Outcome of relapse in lupus nephritis: roles of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy. *Kidney Int* 2002; 61: 2176–2186.
- HIMMELSTEIN, D. U., WOOLHANDLER, S. J., ADLER, R. D. (1984). Elevated SGOT/SGPT ratio in alcoholic patients with acetaminophen hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol*, **79**: 718–720.
- HOCK, B., SCHWARZ, M., DOMKE, I., GRUNERT, V. P., WUERTEMBERGER, M., SCHIEMANN, U., HORSTER, S., LIMMER, C., STECKER, G., SOYKA, M. (2005). Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction*, **100(10)**: 1477-86.
- HOFFMAN, A. F. (1976). The enterohepatic circulation of bile acids in man. *Advances in Internal Medicine*, **21**: 501–534.
- HOOKE D.H., GEE D.C., ATKINS R.C. Leukocyte analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 31: 964–972.
- HOURIGAN, K. J. BOWLING, F. G. (2001). Alcoholic liver disease: A clinical series in an Australian private practice. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **16**: 1138–1143.
- HOSSEINI, H., MAHMOUDZADEH, M., REZAEI M. (2014). Effect of different cooking methods on minerals, vitamins and nutritional quality indices of kutum roach (*Rutilus frisii kutum*). *Food Chemistry*, **148**: 86–91.

- HSU, C. L., CHANG, Y. Y., CHIU, C. H., YANG, K. T., WANG, Y., FU, S. G., CHEN, Y. C. (2011). Cardiovascular protection of deep-seawater drinking water in high-fat/cholesterol fed hamsters. *Food Chem*, **127**: 1146–1152.
- HULTCHOLRANTZ, R., GABRIELSSON, N. (1993). Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *J Intern Med*, **233**: 7-12.
- HUXTABLE, R. J. (1992). Physiological actions of taurine. *Physiology Reviews*, **7**: 101–163.
- HWANG, H. S., KIM, S. H., YOO Y. G. (2009). Inhibitory effect of deep-sea water on differentiation of 3T3-L1 adipocytes. *Marine Biotechnology*, **11(2)**: 161–168.
- IMPERIAL, T. F., SAID, A. T., CUMMINGS, O. W., BORN, L. J. (2000). Need for validation of clinical decision aids: Use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology*, **95**: 2328–2332.
- ITO, T., MOORE, J. I., KOSS, M. C. (1989). Topical application of CO² increases skin blood flow. *J Invest Dermatol*, **93**: 259- 262.
- JAMES, O. F., DAY, C. P. (1998). Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance. *J Hepatol*, **29**: 495-501.
- JONES, K., LINHART C., HAWKINS C., EXLEY C. (2017). Urinary Excretion of Aluminium and Silicon in Secondary Progressive Multiple Sclerosis *EBioMedicine*, **26**: 60-67.
- JONES, K. L. (2018). Silicon in health: A beneficial element in reducing the body burden of aluminium. *Doktoral Thessis. Keele University, UK*.
- JOSEPH, A. E., SAVERYMUTTU, S. H., AL-SAM, S., COOK, M. G., MAXWELL, J. D. (1991). Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*, **43**: 26-31.

- JOYCE E., GLASNER P., RANGANATHAN S., SWIATECKA-URBAN A.
Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2017 Apr;32(4):577-587. doi: 10.1007/s00467-016-3394-5.
- KAHL C.R., FALK R.J. Glomerulonephritis and Interstitial Nephritis. In: *Textbook of Critical Care*. Vol 1. Sixth Edit. Elsevier Inc. 2011:913-7.
- KAMIOKA, H., MORI, Y., NAGATA, K., IWANAGA, S., UZURA, M., YAMAGUCHI, S. (2019). Relationship of daily hot water bathing at home and hot water spa bathing with underlying diseases in middle-aged and elderly ambulatory patients: A Japanese multicenter cross-sectional study. *Complement Ther Med*, **43**:232-239.
- KANG, Y. J., ZHOU, Z. (2005). Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med*, **26**: 391–404.
- KARA, M., ERDAL, M. (2014). A public health issue that increased prevalence: non-alcoholic fatty liver disease. *TAF Prev Med Bull*, **13(1)**: 65-76.
- KARAA, A., THOMPSON, K. J., MCKILLOP, I. H., CLEMENS, M. G., SCHRUM, L. W. (2008). S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cell activation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model. *Shock*, **30**: 197–205.
- KARAGULLE, M., KARAGULLE M. Z. (2000). Balneotherapy And Spa Therapy In Elderly. *Turkish Journal of Geriatrics*, **3(3)**: 119-124
- KARAGULLE, O., KLECZKA, T., VIDAL C. (2006). Magnesium absorption from mineral waters of different magnesium content in healthy subjects,” *Forschende Komplementarmedizin*, **13(1)**: 9-14.
- KARPHUIN M.V. (2003). Vosstanovitel'naya terapiya urologicheskikh i andrologicheskikh bolnykh na kurortah Evropyi. In: M.V. Karpuhin, A.A. Li, M.E. Gusev - M.: Intel Print, pp.144.

- KASNAKOVA, P., MIHAYLOVAL, A., PETLESHKOVA, P., TRAYKOVA, N., TORNYOVA, B. (2019). Purposeful physical activity-Basic strategy for the prophylaxis and treatment of diabetes and diabetic polyneuropathy. *Biomedical Research*, **30 (2)**: 346-350.
- KASS, L., WEEKES, J., CARPENTER, L. (2012). Effect of magnesium supplement on blood pressure: A meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*, **66**: 411–418.
- KATSUDA, S.-I., YASUKAWA T., NAKAGAWA K. (2008). Deep-sea water improves cardiovascular hemodynamics in kurosawa and kusanagi-hypercholesterolemic (KHC) rabbits. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **31(1)**: 38–44.
- KAVAZ A., (2007). Akut Piyelonefrit- Matriks Metalloproteinaz-9, Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-1 Ve Hyaluronik Asit Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- KEITH, L.S., JONES, D. E., CHOC, C. H. S. J. (2002). Aluminium toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine*, **20(3)**: 13-17.
- KEMP, B. E., STAPLETON, D., CAMPBELL, D. J., CHEN, Z. P., MURTHY, S., WALTER, M., GUPTA, A., ADAMS, J. J., KATSIS, F., DENDEREN, B. (2003). AMPK beta subunit targets metabolic stress sensing to glycogen. *Biochem. Soc. Trans.* **31**: 162–168.
- KERAI, M. D. J., WATERFIELD, C. J., KENYON, S. H., ASKER, D. S., TIMBRELL, J. A. (1998). Taurine: Protective properties against ethanol-induced hepatic steatosis and lipid peroxidation during chronic ethanol consumption in rats. *Amino Acids*, **15**: 53–76.
- KERAI, M. D. J., WATERFIELD, C. J., KENYON, S. H., ASKER, D. S., TIMBRELL, J. (1999). Reversal of ethanol-induced hepatic steatosis and lipid peroxidation by taurine: a study in rats. *Alcohol and Alcoholism*, **34(4)**: 529-541.

- KHARBANDA, K. K. (2009). Alcoholic liver disease and methionine metabolism. *Semin Liver Dis* **29**: 155–165.
- KHARBANDA, K. K., MAILLIARD, M. E., BAFLDWIN, C. R., BECKENHAUER, H. C., SORRELL, M. F., TUMA, D. J. (2007). Betaine attenuates alcoholic steatosis by restoring phosphatidylcholine generation via the phosphatidylethanolamine methyltransferase pathway. *J Hepatol*, **46**: 314–321.
- KIM, M. H., BAE, Y. J., CHOI, M. X. (2009). Silicon supplementation improves the bone mineral density of calcium-deficient ovariectomized rats by reducing bone resorption. *Biol Trace Elem Res*, **128(3)**: 239-247.
- KIM, W. R., BROWN, R. S., TERRAULT, N. A., EL-SERAG, H. (2002). Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology*, **36**: 227–242.
- KIMURA, M., TAI, H., NAKAGAWA, K., YOKOYAMA, Y., IKEGAMI, Y., TAKEDA T. (2004). Effect of drinking water without salt made from deep sea water in lipid metabolism of rats. in *Proceedings of the MTS/IEEE Techno-Ocean '04: Bridges Across the Oceans (Ocean '04)*, **4**: 320–321.
- KIRK, R. I., DEITCHOLH, J. A., WU, J. M., LEREA, K. M. (2000). Resveratrol decreases early signaling events in washed platelets but has little effect on platelet aggregation in whole blood. *Blood Cells Mol Dis*, **26**: 144-150.
- KISLALIOGLU, İ. (2019). Farelerde deneysel yolla oluşturulan karaciğer yağlanması üzerine afyon yöresi kaplıca sularının etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
- KISHIMOTO, Y., TANI, M., UTO-KONDO, H., SAITA, E., IIZUKA, M., SONE, H., YOKOTA, K., KONDO, K. (2010). Effects of magnesium on postprandial serum lipid responses in healthy human subjects. *Br J Nutr*, **103**: 469-472.

- KIM, S. J., JUNG, Y. S., KWON, D. Y., KIM, Y. C. (2008). Alleviation of acute ethanol-induced liver injury and impaired metabolomics of S-containing substances by betaine supplementation. *Biochem Biophys Res Commun*, **368**: 893–898.
- KIŞLALIOĞLU, İ. (2019). Farelerde deneysel yolla oluşturulan karaciğer yağlanması üzerine afyon yöresi kaplıca sularının etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
- KODA, M., KOMORI, S., NAGAMI, M., MINOHARA, M., MURAWAKI, Y., HORIE, Y., SUOU, T., KAWASAKI, H., IKAWA, S. (1995). Effects of bathing in hot water on portal hemodynamics in healthy subjects and in patients with compensated liver cirrhosis. *Intern Med*, **34**(7): 628-31.
- KOMOTO, Y., NAKAO, T., SUNAKAWA, M. (1989). Elevation of tissue PO₂ with improvement of tissue perfusion by topically applied CO₂. *Adv Exp Med Biol*, **222**: 637- 645
- KREJPCIO, Z. (2001). “Essentiality of chromium for human nutrition and health,” *Polish Journal of Environmental Studies*, vol. 10, no. 6, pp. 399–404.
- KREMSER, R. (2001). Nonalcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med*, **26**: 98-106.
- KUCZERA, M., KOKOT, F. (1996). The influence of spa therapy on endocrine system. I. Stress reaction hormones. *Pol Arch Med Wewn*, **95**(1): 11-20.
- KUHN K., BRODEHL J., KOCH K.M., HELMCHEN U. (1985). Drug treatment of chronic glomerulonephritis: pro. *Klin Wochenschr.* 16;63(18):967-77. CDCP (Centers for Disease Control and Prevention). (2019). Chronic Kidney Disease Surveillance System website. <https://nccd.cdc.gov/CKD>. Accessed January 7, (2019).
- KULAWIK, M., GODYNICKI, S. Z., FRĄCKOWIAK, H. (2015). Light and scanning electron microscopic study of the filiform papillae of the tongue in adult rabbit (*Oryctolagus cuniculus* f. *domestica*, Linnaeus 1758). *Nauka Przyr. Technol.*,

- KURT, E. E. (2016). Balneotherapy in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases: Review J PMR Sci, **19(3)**: 167-173.
- LAGO, R., GOMEZ, R., OTERO, M., LAGO, F., GALLEGU, R., DIEGUEZ, C. (2008). A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. Osteoarthritis Cartilag, **16(9)**:1101-9.
- LANGE, U., MULLER-LADNER, U., SCHMIDT, K. L. (2006). Balneotherapy in rheumatic diseases--an overview of novel and known aspects. Rheumatol Int, **26(6)**: 497-9.
- LEE, K. S., KWON, Y. S., KIM, S., MOON, D. S., KIM, H. J., NAM, K. S. (2017). Regulatory mechanism of mineral-balanced deep sea water on hypocholesterolemic effects in HepG2 hepatic cells. Biomed Pharmacother, **86**: 405-413.
- LEE, Y., KWON, D.J., KIM, Y. H., RA, M., HEO, S. I., AHN, W. G. (2017). HIMH0021 attenuates ethanol-induced liver injury and steatosis in mice. Plos One, **12(11)**: e0185134.
- LEIBETSEDER, V., STRAUSS-BLASCHKE, G., HOLZER, F., MARKTL, W., EKMEKCIOGLU, C. (2004). Improving homocysteine levels through balneotherapy: effects of sulphur baths. Clin Chim Acta, **343(1- 2)**: 105-11.
- LEWICKI, S., ZDANOWSKI, R., KRZYZOWSKA, M. (2014). The role of chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, **21(2)**: 331-335.
- LI A.A. (2005). Vosstanovitel'naya terapiya urologicheskikh i andrologicheskikh bolnykh. In: A.A. Li, I.V. Karpuhin, M.E. Gusev. Problemyi vosstanovitel'noy meditsinyi, 3: 24-37.

- LIEBER, C. S., CASINI, A., DECARLI, L. M., KIM, C., LOWE, N., SASAKI, R., LEO, M. A. (1990). S-adenosyl-l-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon. *Hepatology*, **11**: 165–172.
- LIEBER, C. S. (1993). Biochemical factors in alcoholic liver disease. *Seminars in Liver Disease*, **13**: 136–153.
- LIEBER, C. S. (1997). Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiological Reviews*, **77**: 517-544.
- LIN, H. Z., YANG, S. Q., CHUCKAREE, C., KUHAJDA, F., RONNET, G., DIEHL, A. M. (2000). Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med*, **6**: 998-1003.
- LIYAMA, J. (2003). The influence of heat on drug absorption at small intestine. *Rehabilitation Medicine*, **40**: 360-367.
- LOUVET, A., WARTEL, F., CASTEL, H., DHARANCY, S., HOLLEBECQUE, A., CANVA-DELCAMBRE, V., DELTENRE, P., MATHURIN, P. (2009). Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*, **137(2)**: 541-8.
- LU, H. C., CHANG, W. T., HSU, C. L. (2015). Inhibitory effect of deep sea water on adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Chung Shan Med J*, **26**: 35–41.
- LUCEY, M. R., MATHURIN, P., MORGAN, T. R. (2009). Alcoholic hepatitis. *New England Journal of Medicine*, **360(26)**: 2758-69.
- LUDWIG, J., VIGGIANO, T. R., MCGILL, D. B., OH, B. J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, **55(7)**: 434-8.
- LUI, J. (2014). Ethanol and liver: Recent insights into the mechanisms of ethanol-induced fatty liver. *World J Gastroenterol*, **20(40)**: 14672-14685.

- MA, J., FOLSOM, A. R., MELNICK, S. L., ECKFEDLT, J. H., SHARRETT, A. R., NABULSI, A. A., HUTCHOLINSON, R. G., METCHOLALF, P. A. (1995). Association of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: The ARIC study. *J. Clin. Epidemiol*, **48**: 927-940.
- MACSWEEN, R. N., BURT, A. D. (1986). Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*, **6**: 221–232.
- MADDREY, W. C., BOITNOTT, J. K., BEDINE, M. S., WEBER, F. L., MEZEY, E., WHITE, R. I. (1978). Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, **75**: 193–199.
- MAEDA, T., MIMORI, K., SUZUKI, S., HORIUCHI, T., MAKINO, N. (2018). Preventive and promotive effects of habitual hot spa-bathing on the elderly in Japan *Sci Rep*, **8(1)**: 133.
- MAHARAJ S.V., OREM W.H., TATU C.A., LERCH H.E., SZILAGYI D.N. (2012). Organic compounds in water extracts of coal: links to Balkan endemic nephropathy. *Environ Geochem Health*. 36(1):1-17.
- MAHER, J. J. (2007). Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep*, **9**: 39-46.
- MARCHESINI, G., BUGIANESI, E., FORLANI, G., CERRELLI, F., LENZI, M., MANINI, R., NATALE, S., VANNI, E., VILLANOVA, N., MELCHIONDA, N., RIZZETTO, M. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, **37**: 917-923.
- MARCHESINI, G., MAZZELLA, N., FORLANI, G. (2015). Weight loss for a healthy liver. *Gastroenterology*, **149**: 274 – 278.
- MARIN, V., ROSSO, N., BEN, M., RASENI, A., BOSCHELLE, M., DEGRASSI, C. (2016). An Animal Model for the Juvenile Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *PlosOne*, **11(7)**: e0158817.

- MARTINI, E. M., GARRETT, N., LINDQUIST, T., ISHAM, G. J. (2007). The boomers are coming: a total cost of care model of the impact of population aging on health care costs in the United States by Major Practice Category. *Health Serv Res*, **42**: 201-218.
- MATLOFF, D. S., SELINGER, M. J., KAPLAN, M. M. (1980). Hepatic transaminase activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* **78**: 1389–1392
- MATTEONI, C. A., YOUNOSSE, Z. M., GRAMLICH, T., BOPARAI, N., LIU, Y. C., MCCULLOUGH, A. J. (1999). Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, **116(6)**: 1413-9.
- MCCLAIN, C. J., SONG, Z., BARVE, S. S., HILL, D. B., DEACIUC, I. (2004). Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **287**: 497-502.
- MCCULLOUGH, A. J., O'CONNOR, J. F. (1998). Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*, **93**: 2022–2036.
- MCFARLAND, R. J., GAZET, J. C., PILKINGTON, T. R. (1985). A 13-year review of jejunoileal bypass. *Brit J Surg*, **72(2)**:81-87.
- MCLACHLAN, D. R. C. (1995). Aluminum and the risk for Alzheimer's disease. *Environmetrics*, **6(3)**: 233- 275.
- MEDZHITOV, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, **454(7203)**:428-35.
- MEISINGER C., DORING A., LÖWER H. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1245–1250.

- MEZEY, E., POTTER, J. J., RENNIE-TANKERSLEY, L., CABALLERIA, J. PARES, A. (2004). A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J Hepatol*, **40**: 40-46.
- MICHELLE, M., BEERMAN, K. A. (2007). The major minerals and water. In Peter MARSHALL, P. Edt. *Nutritional Sciences: From Fundamentals to Food*, 7th edition. USA. p. 517-525.
- MILLER P.D. (2014). Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Res.* 2:14044-56.
- MIROUZE, D., REDEKER, A., REYNOLDS, T., MICHEL, H. (1982). A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of severe acute alcoholic hepatitis: Report in 26 patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **17**: 36-43.
- MITSUNOBU, F., YAMAOKA, K., HANAMOTO, K., KOJIMA, S., HOSAKI, Y., ASHIDA, K., SUGITA, K., TANIZAKI, Y. (2003). Elevation of antioxidant enzymes in the clinical effects of radon and thermal therapy for bronchial asthma. *J Radiat Res*, **44(2)**: 95-9.
- MIYAMURA, M., YOSHIOKA, S., HAMADA, A., TAKUMA, D., YOKOTA, J., KUSUNOSE, M., KYOTANI, S., KAWAKITA, H., ODANI, K., TSUTSUI, Y. (2004). Difference between deep seawater and surface seawater in the preventive effect of atherosclerosis. *BiolPharm Bull*, **27**: 1784–1787.
- MORSE, R. M., HURT, R. D. (1979). Screening for alcoholism. *JAMA* **242**: 2688-2690.
- MUELLER, S., MILLONIG, G., SEITZ, H. K. (2009). Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World journal of gastroenterology*, **15(28)**: 3462-3471.
- NALPAS, B., VASSAULT, A., GUILLOU, A., LESGOURGUES, B., FERRY, N., LACOUR, B., BERTHELOT, P. (1984). Serum activity of mitochondrial

aspartate aminotransferase: A sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology*, **4**: 893-896.

NANI, N., MAJID, F. A. A., JAAFAR, A. B., MAHDZIR, A., MUSA M. N. (2016). Potential Health Benefits of Deep Sea Water: A Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article ID 6520475, 18 pages.

NASERMOADDELI, A., KAGAMIMORI, S. (2005). Balneotherapy in medicine. A review. *Environ Health Prev Med*, **10**:171-179.

NASIBULLIN, B. A., GUSHCHA, S. G. (2006). Modern ideas about the biological role of silicon in organism of humans and animals, *Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy*, **1(45)**: 29-32.

NASUTI, C., GABBIANELLI, R., CANTALAMESSA, F., FALCIONI, G. (2005). Erythrocyte plasma membrane perturbations in rats fed a cholesterol-rich diet: effect of drinking sulphurous mineral water. *Ann Nutr Metab*, **49**: 9-15.

NAVEAU, S., GIRAUD, V., BOROTTO, E., AUBERT, A., CAPRON, F., CHAPUT, J. C. (1997). Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*, **25(1)**: 108-11.

NESS, M. M., DIEHL, A. M. (1989). Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med*, **111**: 473–478.

NGUYEN-KHAC, E., THEVENOT, T., PIQUET, M., BENFERHAT, S., GORIA, O., CHATELAIN, D. (2009). Treatment of severe acute alcoholic hepatitis (AAH) with corticoids plus N-acetyl cysteine (C+NAC) versus corticoids alone (C): a multicentre, randomized, controlled trial. *Hepatology*, **50(4)**: 346a-7a.

NGUYEN-KHAC, E., THEVENOT, T., PIQUET, M. A., BENFERHAT, S., GORIA, O., CHATELAIN, D. (2011). Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *New England Journal of Medicine*, **365**: 1781-9.

- NOCCO, P.B. (2008). Mineral water as a cure. *Veroff Schweiz Ges Gesch Pharm*, **29**:13-402
- NYBLOM, H., BERGGREN, U., BALLDIN, J., OLSSON, R. (2004). High AST/ALT Ratio May Indicate Advanced Alcoholic Liver Disease Rather Than Heavy Drinking. *Alcohol and Alcoholism*, **39**(4): 336–339.
- ODABASI, E., TURAN, M., ERDEM, H., TEKBAS, F. (2008). Does mud pack treatment have any chemical effect? A Randomized controlled clinical study. *J Altern Complement Med*, **14**(5): 559-65.
- OHTA, T., YASUDA, A., MITSUDA, H. (1989). Effects of carbon dioxide on conservation of vasoactivity of canine mesenteric arteries. *Transplantation*, **47**: 740-742.
- OKIYAMA, W., TANAKA, N., NAKAJIMA, T., TANAKA, E., KIYOSAWA, K., GONZALEZ, F. J. (2009). Polyenephosphatidylcholine prevents alcoholic liver disease in PPARalpha-null mice through attenuation of increases in oxidative stress. *J Hepatol*, **50**: 1236–1246).
- OLAH, M., KONCZ, A., FEHER, J., KALMANCZHEY, J., OLAH, C., BALOGH, S., NAGY, G., BENDER, T. (2010). The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyceride, total antioxidant status and HSP-60 levels. *Int J Biometeorol*, **54**(3): 249-54.
- OLATUNJI, L. A., SOLADOYE, A. O. (2007). Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology*, **14**: 11–15.
- ONCEL, S. (2011). Günümüzde osteoartrit korunma ve tedavisinde kaplıcanın yeri. *Turkish Journal of Geriatrics*, **14**(1):111-117.
- ORHOLM, M., SORENSEN, T. I., BENTSEN, K., HOYBYE, G., EGHOJE, K., CHRISTOFFERSEN, P. (1985). Mortality of alcohol abusing men prospectively assessed in relation to history of abuse and degree of liver injury, *Liver*, **5**: 253-260.

- O'SHEA, R. S., DASARATHY, S., MCCULLOUGH, A. J. (2010). Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*, **51**(1):307-28.
- OUCHI, Y., TABATA, R. E., STERGIOPOULOS, K. F., SATO, K., HATTORI, A., ORIMO, H. (1990). Effect of dietary magnesium on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **10**(5): 732-737.
- ÖNCEL, S. (2011). Günümüzde osteoartrit korunma ve tedavisinde kaplıcanın yeri. *turkish journal of geriatrics*, **14**: 111-117.
- PAGOURELIAS, E.D., ZOROU, P.G., TSALIGOPOULOS, M., ATHYROS, V.G., KARAGIANNIS, A., EFTHIMIADIS, G.K. (2011). Carbon dioxide balneotherapy and cardiovascular disease. *Int J Biometeorol*, **55**(5): 657-63.
- PANQUEVA, L. (2014). Pathological aspects of fatty liver disease. Continued education in hepatopathology, **2**: 72-79.
- PARES, A., PLANAS, R., TORRES, M., CABALLERIA, J., VIVER, J. M., ACERO, D. (1998). Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol*, **28**: 615-621.
- PARK, G. J.H., LIN, B. P. C., NGU, M. C., JONES, D. B., KATELARIS, P. H. (2000). Chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: Is it a useful predictor of cirrhosis? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **15**: 386-390.
- PAVLOV, C. S., VARGANOVA, D. L., CASAZZA, G., TSOCHATZIS, E., NIKOLOVA, D., GLUUD, C. (2017). Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis, **2**:11 CD001511.

- PECHOVA, A., PAVLATA, L. (2007). Chromium as an essential nutrient: a review. *Veterinarni Medicina*, **52(1)**: 1-18.
- PEREIRA, C. D., SEVERO, M., ARAÚJO, J. R., GUIMARÃES, J. T., PESTANA, D., SANTOS, A., FERREIRA, R., ASCENSÃO, A., MAGALHÃES, J., AZEVEDO, I., MONTEIRO, R., MARTINS, M. J. (2014). Relevance of a hypersaline sodium-rich naturally sparkling mineral water to the protection against Metabolic Syndrome induction in fructose-fed Sprague-Dawley rats: a biochemical, metabolic and redox approach. *Int J Endocrinol*, **2014**: 384583.
- PEREIRA, C., SEVERO, M., NEVES, D. (2015). Natural mineral-rich water ingestion improves hepatic and fat glucocorticoid-signaling and increases sirtuin 1 in an animal model of metabolic syndrome. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **21(2)**: 149-157.
- PEREZ-GRANADOS, A. M., NAVAS-CARRETERO, S., SCHOPPEN, S., VAQUERO, M. P. (2010). Reduction in cardiovascular risk by sodium-bicarbonated mineral water in moderately hypercholesterolemic young adults. *J Nutr Biochem*, **21**: 948–953.
- PERUMPAIL, B. J., KHAN, M. A., YOO, E. R., CHOLANKERIL, G., KIM, D., AHMED, A. (2017). Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, **23(47)**: 8263-8276.
- PESSAYRE, D., BERSON, A., FROMENTY, B., MANSOURI, A. (2001). Mitochondriain steatohepatitis. *Semin Liver Dis*, **21**: 57-9.
- PETRACCIA, L., LIBERATI, G., MASCIULLO, S. G., GRASSI, M., FRAIOLI, A. (2006). Water, mineral waters and health. *ClinicalNutrition*, **25(3)**: 377-385.
- POHL, A., BEHLING, C., OLIVER, D., KILANI, M., MONSON, P., HASSANEIN, T. (2001). Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *The American Journal of Gastroenterology*, **96**: 3142–3146.

- POWELL, E. E., COOKSLEY, W. G., HANSON, R., SEARLE, J., HALLIDAY, J. W., POWELL, L. W. (1990). The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*, **11**: 74-80.
- PRAGA M., GONZALES E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Inter* 2010; 77: 956-61.
- PROPST, A., PROPST, T., ZANGERL, G., OFNER, D., JUDMAIER, G., VOGEL, W. (1995). Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*, **40**: 1805–1815.
- PUROHIT, V., ABDELMALEK, M. F., BARVE S., BENEVENGA N. J., HALSTED C. H., KAPLOWITZ N., (2007). Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *Am J Clin Nutr*, **86**: 14–24.
- QIU, P., LI, X., KONG, D. S., LI, H. Z., NIU, C. C., PAN, S. H. (2015). Herbal SGR Formula Prevents Acute Ethanol-Induced Liver Steatosis via Inhibition of Lipogenesis and Enhancement Fatty Acid Oxidation in Mice. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 613584.
- QUATTRINI, S., PAMPALONI, B., BRANDI, M. L. (2017). Natural mineral waters: chemical characteristics and health effects. Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases, **13(3)**: 173–180.
- RABE M., SCHAEFER F. (2016). Non-Transgenic Mouse Models of Kidney Disease. Nephron. 133(1):53-61.
- RAHMAN A., YAMAZAKI D., SUFIUN A., KITADA K., HITOMI H., NAKANO D., NISHIYAMA A. A novel approach to adenine-induced chronic kidney disease associated anemia in rodents. *PLoS One*. (2018) Feb 7;13(2):e0192531. Doi: 10.1371/journal.pone.0192531. PMID: 29415057; PMCID: PMC5802942.

- RAMBAFLDI, A., SACONATO, H. H., CHRISTENSEN, E., THORLUND, K., WETTERSLEV, J., GLUUD, C. (2008). Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials, **(12)**:1167-78.
- RAO, M. S., REDDY, J. K. (2001). Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis. *Semin Liver Dis*, **21**: 43-55.
- RAYSSIGUIER, Y., ELYETT, G., NOWACKI, W., ROCK, E., MAZUR, A. (2006). High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation. *Magnesium research*, **4**: 237-43.
- REDLICH, C. A., WEST, A. B., FLEMING, L. (1990). Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. *Gastroenterology*, **99**: 748-57.
- REID, A. E. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, **121**: 710–23.
- RICCIARDI E., RICCIARDI C.A., RICCIARDI B. (2012). Treatment of kidney diseases in the thermal springs of Pithecusa during the XVIII Century. *G Ital Nefrol*. 33:26-35.
- ROBERTS J.A. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17: 1-9.
- RODGERS AL. Effect of mineral water containing calcium and magnesium on calcium oxalate urolithiasis risk factors. *Urol Int*. 1997;58(2):93-9.
- RODRIGUEZ-ITURBE B., NAJAFIAN B., SILVA A., ALPERS C.E.. Akut Postinfectious GN. In: AVNER E.D., HARMON W.E., NIAUDET P., YOSHIKAWA N., EMMA F., GOLDSTEIN S.L., eds. *Pediatric Nephrology*. Seventh. Berlin Heidelberg:Springer-Verlag; 2016:959-81.

- ROSSING P., HOMMEL E., SMIDT U.M., PARVING H.H. Reduction of albuminuria predicts beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabeteologia* 1994;37:511-6.
- RSSERT J.A., FISCHER E.A. Acute interstitial nephritis. In: FLOEGE J., JOHNSON R.J., FEEHALLY J. (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2010.p.729-37.
- RUDNEY, H., SEXTON, R. C. (1986). Regulation of cholesterol biosynthesis. *Annu Rev Nutr*, **6**: 245–272.
- RUDICHENKO E.V. (2006). Kompleksnoe vosstanovitelnoe lechenie bolnykh hronicheskim pielonefritom. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkulturyi*. 3: 16-19.
- RUSHTON G., MD, FAAP. Urinary tract infections in children, epidemiology, evalution, and management. *Ped Urol*. 1997; 44: 1133-1169.
- RYLANDER, R. (2008). Drinking water constituents and disease,” *Journal of Nutrition*, **138(2)**: 423-425.
- SAKA, M., KOSELER, E. (2013). Gastrointestinal system diseases and nutritional therapy. Alphan ET, Ed. *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, p. 541-638.
- SALOMAO, M., YU, W. M., BROWN, R. S., EMOND, J. C., LEFKOWITCHOLH, J. H. (2010). Steatohepatic hepatocellular carcinoma [SH-HCC]: a distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis with associated NAFLD/NASH. *Am J Surg Pathol*, **34**: 1630-1636.
- SAYEED S.M., FERRI F.F.. Glomerulonephritis, Acute. In: FERRI F.F., ed. *Ferri's Clinical Advisor 2016: 5 Books in 1*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Health Scienes; 2016:544-7.

- SCHEINER B, LINDNER G, REIBERGER T. (2017). Acid-base disorders in liver disease. *J Hepatol*, **67**:1062–1073.
- SCHOPPEN, S., PÉREZ-GRANADOS, A. M., CARBAJAL, A., OUBIÑA, P., SÁNCHEZMUNIZ, F. J., GÓMEZ-GERIQUE, J. A., VAQUERO, M. P. (2004). A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women. *J Nutr*, **134**(5): 1058-63.
- SCHOPPEN, S., PÉREZ-GRANADOS, A. M., CARBAJAL, A., SARRIÁ, B., SÁNCHEZ-MUNIZ, F. J., GÓMEZ-GERIQUE, J. A., VAQUERO, M. P. (2005). Sodium bicarbonated mineral water decreases postprandial lipaemia in postmenopausal women compared to a low mineral water. *Br J Nutr*, **(4)**: 582-7.
- SCHOPPEN, S, PÉREZ-GRANADOS, A. M., CARBAJAL, A., SARRIÁ, B., NAVAS-CARRETERO, S., VAQUERO, M. P. (2008). Sodium-bicarbonated mineral water decreases aldosterone levels without affecting urinary excretion of bone minerals. *Int J Food Sci Nutr*. **59**(4): 347-55.
- SCHORR, U., DISTLER, A., SHARMA, A. M. (1996). Effect of sodium chloride- and sodium bicarbonate-rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized double-blind crossover trial. *J Hypertens*, **14**:131-135.
- SHARMA, P., KUMAR, A., SHARMA, B. C., SARIN, S. K. (2009) Influximab monotherapy for severe alcoholic hepatitis and predictors of survival: an open label trial. *J Hepatol*, **50**: 584-591.
- SHEN, J.-L., HSU T.-C., CHEN Y.-C. (2012). Effects of deep-sea water on cardiac abnormality in high-cholesterol dietary mice. *Journal of Food Biochemistry*, **36**(1): 1-11.
- SHETH, S. G., FLAMM, S. L., GORDON, F. D., CHOPRA, S. (1998). AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *The American Journal of Gastroenterology*, **93**: 44–48.

- SHEU, M.J., CHOU, P.Y., LIN, W.H., PAN, C.H., CHIEN, Y.C., CHUNG, Y.L., LIU, F.C., WU, C.H. (2013). Deep Sea Water Modulates Blood Pressure and Exhibits Hypolipidemic Effects via the AMPK-ACC Pathway: An in Vivo Study *Mar Drugs*, **11**: 2183-2202.
- SHIBAHARA, J., ANDO, S., SAKAMOTO, Y., KOKUDO, N., FUKAYAMA, M. (2014). Hepatocellular carcinoma with steatohepatic features: a clinicopathological study of Japanese patients. *Histopathology*, **64**: 951-962.
- SHOBEHIRI N., ADAMS M.A. & HOLDEN R.M. Vascular calcification in animal models of CKD: A review. *Am J Nephrol* 31, 471–481, Doi:10.1159/000299794 (2010).
- SI, M., YAN, Y., TANG, L., WU, H., YANG, B., HE, Q., WU, H. (2013). A novel indole derivative compound GY3 improves glucose and lipid metabolism via activation of AMP-activated protein kinase pathway. *Eur. J. Pharmacol*, **698**: 480–488.
- SIENER R., JAHNEN A., HESSE A. Influence of a mineral water rich in calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallization. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Feb;58(2):270-6.
- SIMPSON I.J., MARSHALL M.R., PILMORE H., MANLEY P., WILLIAMS L., THEIN H., et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 381-5.
- SINGH, S. P., SINGH, A., MISRA, D., MISRA, B., PATI, G. K., PANIGRAHI, M. K. (2015). Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in indians: a case-control study. *J Clin Exp Hepatol*, **5(4)**: 295-302.
- SINGH A.K., SZCZECHE L., TANG K.L., BARNHART H., SAPP S., WOLFSON M., et al. Correction of Anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*. (2006);355(20):2085±98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065485> PMID: 17108343.

- SKARE, K. L., SCHNOES, H. K., DELUCA, H. F. (1982). Biliary metabolites of all-trans-retinoic acid in the rat: Isolation and identification of a novel polar metabolite. *Biochemistry*, **21**: 3308–3317.
- SKUDE, G., WADSTEIN, J. (1977). Amylase, hepatic enzymes and bilirubin in serum of chronic alcoholics. *Acta Med Scand* **201**: 53–58.
- SOBEL J.D. Pathogenesis of urinary tract infection: role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11: 531-549.
- SOFAIR, A. N., BARRY, V., MANOS, M. M., THOMAS, A., ZAMAN, A., TERRAULT, N. A. (2010). The epidemiology and clinical characteristics of patients with newly diagnosed alcohol-related liver disease: results from population-based surveillance. *J Clin Gastroenterol*, **44**: 301–307.
- SONSUZ, A. (2005). Karaciğer yağlanması, Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (ed) Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal Yayıncılık, p.920-927.
- SONSUZ, A. (2007). Nonalkolik Karaciğer Yağlanması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi, **58**: 91-98
- SORBI, D., BOYNTON, J., LINDOR, K. D. (1999). The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*, **94**: 1018–1022.
- SRTR (2012). Scientific Registry of Transplant Recipients. OPTN/SRTR 2012 annual data report: liver, 2012. srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/pdf/03_liver_13.pdf
- SUCKOW, M. A., DANNEMAN, P., BRAYTON, C. (2001). The laboratory mouse. CRC Press LLC, USA.
- SUKENIK, S., ABU-SHAKRA, M., FLUSSER, D. (1997). Balneotherapy in autoimmune diseases. *Isr J Med Sci*, **33(4)**: 258-61.

- SZABO, G., BALA, S. (2010). Alcoholic liver disease and the gut-liver axis. *World J Gastroenterol*, **16(11)**:1321-9.
- TAKAHASHI, Y., FUKUSATO, T. (2008). Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. In: *Current Research in Hepatology 2*. Trivandrum: Research Media, **2**: 99-112.
- TAKAHASHI, Y., SOEJIMA, Y., FUKUSATO, T. (2012). Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*, **18(19)**: 2300-2308.
- TANI, T., ORIMO, H., TSURUOKA, S. (2017). Development of a novel chronic kidney disease mouse model to evaluate the progression of hyperphosphatemia and associated mineral bone disease. *Scientific Reports*, **7**:2233-2239.
- TARNER, I. H., MULLER-LADNER, U., UHLEMANN, C., LANGE, U. (2009). The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1 beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, **28(4)**: 397- 402.
- TASIC V. Postinfectious Glomerulonephritis. In: GEARY D.F., SCHAEFER F., eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, Copyright; 2008:309-17.
- TAYLOR, G.S., PATEL, V., SPENCER, S., FLUCK, R.J., MCINTYRE, C.W. (2002). Long- term use of 1.1% amino acid dialysis solution in hypoalbuminemic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol*, **58(6)**:445-50.
- TELI, M. R., DAY, C. P., BURT, A. D., BENNETT, M. K., JAMES, O. F. (1995). DETERMINANTS of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*, **346**: 987-990.
- TOME, S., MARTINEZ-REY, C., GONZALEZ-QUINTELA, A., GUDE, F., BRAGE, A., OTERO, E. (2002). Influence of superimposed alcoholic hepatitis

on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol*, **36**: 793-798.

TOPRAK, D. (2011). Hepatosteatosi (fatty liver disease). *Turkish Family Physician*, **2(2)**: 50-7.

TOPRAK, D. (2012). Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Turkish family physician*, **2(2)**: 26-34.

TOUSSAINT, C., PEUCHANT, E., NGUYEN, B. C., JENSEN, R., CANELLAS, J. (1986). Influence of calcic and magnesic sulphurous thermal water on the metabolism of lipoproteins in the rat. *Arch Int Physiol Biochim*, **94**:65–76.

TOWLER, M. C., HARDIE, D. G. (2007). AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res*, **100**: 328–341.

TOXQUI, L., PÉREZ-GRANADOS, A. M., BLANCO-ROJO, R., VAQUERO, M. P. (2012). A sodium-bicarbonated mineral water reduces gallbladder emptying and postprandial lipaemia: A randomised four-way crossover study. *Eur J Nutr*, **51**:607-614.

TRINCHET, J. C., BEAUGRAND, M., FERRIER, J. P., GALET, B., CALLARD, P., HARTMANN, D. (1985). Treatment of active alcoholic liver disease (AADL) by colchicine: Results of a 6 months double blind trial. *Journal of Hepatology*, **1(1)**: 142-149.

TRINCHET, J. C., BEAUGRAND, M., CALLARD, P., HARTMANN, D. J., GOTHEIL, C., NUSGENS, B. V. (1989). Treatment of alcoholic hepatitis with colchicine. Results of a randomized double blind trial. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, **13**: 551-5.

TSUCHIYA, Y., WATANABE, A., FUJISAWA N. (2004). Effects of desalted deep seawater on hematologic and blood chemical values in mice. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **203(3)**: 175-182.

- TUROVA, E.A., TENIAEVA, E.A., GOLOVACH, A.V. (1999). The physio and balneotherapy of diabetes mellitus. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, **(6)**: 43-8.
- UESUGI, T., FROH, M., ARTEEL, G. E., BRADFORD, B. U., THURMAN, R. G. (2001). Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology*, **34(1)**: 101-8.
- USTYOL, A., KARAARSLAN, E., BEKPINAR, F., NERGİS, E. (2017). Effects of Balneotherapy on Serum Levels of Shingosine-1-Phosphate in Patients With Osteoarthritis. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **23(6)**:10-14.
- VALITUTTI, S., COSTELLINO, F., MUSIANI, P. (1990). Effect of sulfurous (thermal) water on T lymphocyte proliferative response. *Ann Allergy*, **65(6)**: 463-8.
- VAN DER AA, N. G. F. M. (2003). Classification of mineral water types and comparison with drinking water standards. *Environmental Geology*, **44**: 554-563.
- VANLEMMENS, C., DIMARTINO, V., MILAN, C., MESSNER, M., MINELLO, A., DUVOUX, C. (2009). Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, **150**: 153–161.
- VASKONEN, T., MERVAALA, E., SEPPÄNEN-LAAKSO, T., KARPPANEN, H. (2001). Diet enrichment with calcium and magnesium enhances the cholesterol-lowering effect of plant sterols in obese Zucker rats. *Nutr. Metab. Cardiovasc Dis*, **11**: 158–167.
- VENDEMIALE, G., GRATAGLIANO, I., SIGNORILE, A. ALTOMARE, E. (1998). Ethanol-induced changes of intracellular thiol compartmentation and protein redox status in the rat liver: effect of tauroursodeoxycholate. *Journal of Hepatology*, **28**: 46–53.

- VERHAGEN, A. P., BIERMA-ZEINSTRA, S. M. A., BOER, S. M., CARDOSO, J. R., LAMBECK, J., BIE, R., (2015). Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No.: CD000518.
- VERSTRAETEN, S. V., AIMO, L., OTEIZA P. I. (2008). Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity. Archives of Toxicology, **82(11)**: 789-802.
- VIRANI S.A., KHOSLA A., LEVIN A. Chronic kidney disease, heart failure and anemia. The Canadian Journal of Cardiology. (2008); 24 Suppl B:22B±4B. PMID: 18629385; PubMed Central PMCID: PMC2794442.
- WANG, H. J., GAO, B., ZAKHARI, S., NAGY, L. E. (2012). Inflammation in alcoholic liver disease. Annu Rev Nutr, **32**:343-68.
- WANG, L. C., LUNG, T. Y., KUNG, Y. H., WANG, J. J., TSAI, T. Y., WEI, B. L., PAN, T. M., LEE, C. L. (2013). Enhanced anti-obesity activities of red mold dioscorea when fermented using deep ocean water as the culture water. Mar. Drugs, **11**: 3902–3925.
- WATSON, R. R., KOKOT, T., MUC-WIERZGON, M., NOWAKOWSKA E., DZIĘGIELEWSKA-GEŚIAK, S. (2014). Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity, Elsevier, USA.
- WENDERFER S.E., SAMUEL J.P., BRAUN M.C. Acute Glomerulonephritis. In: Silverstein DM, Symons JM, Alon US, eds. Pediatric Nephrology. 1st ed. Singapore: World Scientific; 2012:249-276.
- WHO (2013). World Health Organization - Regional Office for Europe. Status report on alcohol and health in 35 European countries. [www.euro.who.int/ __data/assets/pdf_file/0017/190430/Status-Report-on-Alcohol-and-Health-in-35-European-Countries.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/190430/Status-Report-on-Alcohol-and-Health-in-35-European-Countries.pdf?ua=1)
- WU, D., CEDERBAUM, A. I. (2003). Alkol oksidatif stres ve serbest radikal hasarı Alcohol Res Health, **27**: 277–284.

- XING, B., WANG, L., LI, Q. (2015). *J Physiol Biochem*, **71**: 649-658.
- XIONG, M. A., ZHIPING, L. I. (2006). Sisheaansegshai Branch Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Chinese Journal of Digestive Diseases*, **7**: 7–11.
- XU, L., WU, L., LIU, T., XING, W., CAO, X., ZHANG, S., SU, Z. (2017). Effect of a 21-day balneotherapy program on blood cell counts, ponogen levels, and blood biochemical indexes in servicemen in sub-health condition. *Journal of physical therapy science*, **29(9)**:1573–1577
- YAMAOKA, K., MIFUNE, T., MITSUNOBU, F., KOJIMA, S., MORI, S., SHIBUYA, K., TANIZAKI, Y., SUGIT, A. K. (2001). Basic study on radon effects and thermal effects on humans in radon therapy. *Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR*, **33(2)**:133-138.
- YAMAOKA, K., MITSUNOBU, F., HANAMOTO, K., SHIBUYA, K., MORI, S., TANIZAKI, Y. (2004). Biochemical comparison between radon effects and thermal effects on humans in radon hot spring therapy. *J Radiat Res*, **45(1)**: 83-8.
- YAMASHINA, S., TAKEI, Y., IKEJIMA, K., ENOMOTO, N., KITAMURA, T., SATO, N. (2005). Ethanol-induced sensitization to endotoxin in Kupffer cells is dependent upon oxidative stress. *Alcohol Clin Exp Res*. **29(12)**:246-50.
- YAVUZ Y.Ç., SAYARLIOGLU H., ALTUNOREN O., DOGAN E., BAKARIS S., UÇAR M.A. (2013). Kahramanmaraş İlindeki Glomerülonefritlerin Klinikopatolojik Değerlendirilmesi. *Med Bull Haseki*. 51(2):66-69.
- YOKOZAWA T., ZHENG P.D., OURA H., KOIZUMI F. Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats. *Nephron* 1986; 44:230–4.
- YONEDA K., MURATA K., KATAYAMA K., ISHIKAWA E., FUKU H., YAMAMOTO N., ITO K., SHIRAKI K., NOMURA S. “Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related autoimmune disease”. *American Journal of Kidney Disease*. vol. 50. 2007. pp. 455-462.

- YOSHIKAWA, S., HAMADA, A., GUE, T., YOKOTA, J., YAMAMOTO, S., KUSUNOSE, M., MIYAMURA, M., KYOTANI, S., KAMEDA, R., TSUTSUI, Y. (2003). Pharmacological activity of deep-sea water: Examination of hyperlipemia prevention and medical treatment effect. *Biol Pharm Bull*, **26**: 1552–1559.
- YOSHIOKA, S., HAMADA, A., CUI T. (2003). Pharmacological activity of deep-sea water: examination of hyperlipemia prevention and medical treatment effect. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **26(11)**: 1552-1559.
- YOUNOSSI, Z. M., HENRY, L. (2015). Economic and Quality-of-Life Implications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmacoeconomics*, **33**: 1245-1253.
- YOUNOSSI, Z. M., BLISSETT, D., BLISSETT, R., HENRY, L., STEPANOVA, M., YOUNOSSI, Y., RACILA, A., HUNT, S., BECKERMAN, R. (2016). The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*, **64**: 1577-1586.
- ZABOLOTNAYA, I. B. (2016). The prospects for the application of the natural and preformed therapeutic factors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, **93(4)**: 42-48.
- ZABOLOTNA, I., GUSHCHA, S., MIKHAILENKO, V. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*, **3**: 270 –276.
- ZAIR, Y., KASBI-CHADLI, F., HOUSEZ, B., PICHELIN, M., CAZAUBIEL, M., RAOUX, F., OUGUERRAM, K. (2013). Effect of a high bicarbonate mineral water on fasting and postprandial lipemia in moderately hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *Lipids Health Dis*, **12**:105.
- ZEMEL, M. B. (2002). Regulation of Adiposity and Obesity Risk By Dietary Calcium: Mechanisms and Implications. *J Am Coll Nutr*, **21(2)**:146-151.

- ZHANG, H., HE, J., PAN, L., MA, Z.M., HAN, C.K., CHEN, C.S., CHEN, Z., HAN, H.W., CHEN, S. (2016). Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, **176(8)**: 1074-1082.
- ZHOU, Z., WANG, L., SONG, Z., LAMBERT, J. C., MCCLAIN, C. J., KANG, Y. J. (2003). A critical involvement of oxidative stress in acute alcohol-induced hepatic TNF-alpha production. *Am J Pathol*, **163(3)**: 1137-46.
- ZILAEI, M., SHIRALI, S. (2016). Heat Shock Proteins and Diabetes. *Can J Diabetes*, **40**: 594-602.
- ZIOMBER, A., MACHNIK, A., DAHLMANN, A., DIETSCH, P., BECK, F. X. (2008). Sodium-, potassium-, chloride-, and bicarbonate-related effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in deoxycorticosterone acetate-treated rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, **295**: 1752-1763.
- ZOLOTAREVA, A., NASIBULLIN, B. A., GUSHCHA, S. G., ALEXEENKO, N. A., BAKHOLDINA, E. I., OLESCHKO, A. Y. (2014). Influence of boric mineral medicinal-table water on the functional state of the liver of experimental animals with chronic alcoholization. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*, **1**: 4-7.

ÖZGEÇMİŞ

Veteriner Hekim Yavuz Ağılönü 1991 yılında Afyonkarahisar’da doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini Afyonkarahisar ilinde tamamladı. 2009 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Lisans Programı’nda eğitimine başladı ve 2012 yılında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesine geçiş yaptı. 2015 yılında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesinden mezun oldu. 2016 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

2016-2017 yıllarında İstanbul’da özel bir pet kliniğinde Veteriner Hekim olarak görev yaptı. 2017 yılında İstanbul Zeytinburnu’nda kendi pet Kliniğini açtı aynı zamanda sorumlu veteriner hekimi olarak halen görev yapmaktadır.